



ENSP
ECOLE NATIONALE DE
LA SANTE PUBLIQUE

RENNES

Pharmacien inspecteur de santé publique

Promotion : **2006 - 2007**

Date du Jury : **septembre 2007**

**Préparations magistrales pédiatriques
réalisées en officine de pharmacie**

Line LEGRAND

Remerciements

Merci à Madame Françoise Chabernaude-Leflont, à Monsieur Jean-Yves Gauthier et à l'équipe de l'Inspection Régionale de la Pharmacie de Rennes : mon premier stage restera un très bon souvenir !

Merci à tous les interlocuteurs qui ont répondu à mes nombreuses questions et m'ont permis de recueillir matière à analyse pour ce mémoire.

Merci à Marie-Elisabeth Cosson et à Claude Rols qui chacun, à sa façon, m'ont aidé à améliorer ce mémoire.

Merci à Nina, qui du haut de ses trois ans, a suivi sa Maman avec courage tout au long de cette année de formation, riche en expériences nouvelles, pour l'une comme pour l'autre

Sommaire

INTRODUCTION	1
1 LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES PÉDIATRIQUES : UNE PROBLÉMATIQUE AU CARREFOUR DE PLUSIEURS MÉTIERS	3
1.1 La préparation en officine de pharmacie : les limites réglementaires.....	3
1.2 La préparation magistrale : l'évolution de la définition.....	3
1.3 Le cas des préparations magistrales pour enfant	4
1.4 Les préparations magistrales : des pratiques marginales mais à risque	5
2 LES AVANTAGES DE LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES EN OFFICINE.....	7
2.1 Le maillage étroit des officines sur le territoire	7
2.2 La préparation magistrale : un fort marqueur identitaire pour les pharmaciens d'officine ?.....	8
2.3 La sous-traitance auprès de confrères mieux équipés.....	9
2.4 L'envoi du patient vers une pharmacie hospitalière	10
2.5 L'aide fournie par l'Ordre des Pharmaciens.....	10
3 LES INCONVÉNIENTS DE LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES EN OFFICINE DE PHARMACIE.....	11
3.1 Des officines aux préparatoires inadaptés.....	11
3.1.1 Les inspections réalisées en Bretagne en 2006.....	11
3.1.2 Les résultats de l'enquête « préparations magistrales réalisées en officine de pharmacie »	11
3.1.3 Des données nationales cohérentes	14
3.2 Une sous-traitance en cours d'officialisation : à quand le retour des pharmaciens de 1 ^e et 2 ^e classe ?	15
3.3 Une collaboration ville / hôpital non formalisée.....	16
3.4 Des professionnels insuffisamment encadrés :.....	17
3.4.1 Des bonnes pratiques de préparation publiées mais non opposables	17

3.4.1	Des inspections ne conduisant pas toujours à réduire les écarts à la norme.....	18
3.4.2	Des préparations qui conduisent à des usages en dehors de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), pratiques à risque pour le pharmacien, dangereuses pour les patients ,	18
4	DES PROPOSITIONS POUR LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES PÉDIATRIQUES	20
4.1	Un décret bienvenu en 2007	20
4.2	Une piste donnée par la législation européenne	20
4.3	Une liberté laissée à la sous-traitance.....	22
4.4	Des nécessités d'accords professionnels : le travail en réseau.....	22
4.5	Une extension des pratiques de certification aux pharmacies sous-traitantes.....	23
4.6	La restauration du dialogue pharmacien / prescripteur par le biais d'outils d'aide à la décision.....	23
	Conclusion.....	25
	Sources et Bibliographie	27
	Liste des annexes	I

Liste des sigles utilisés

ADRAPHARM = Association pour le Développement de la Recherche Appliquée à la PHARMAcopée

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CSP = Code la Santé Publique

DRASS = Directeur Régional des Affaires Sanitaires et Sociales

DGS = Direction Générale de la Santé

EMA = European Agency for the Evaluation of Medicinal products

IGAS = Inspection Générale des Affaires Sociales

IRP = Inspection Régionale de la Pharmacie

LEEM = LEs Entreprises du Médicament (syndicat des industriels de la pharmacie)

PHISP = Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

PUI = Pharmacie à Usage Intérieur

RCP = Résumé des Caractéristiques Produit

INTRODUCTION

Les médias ont largement rapporté l'accident grave, survenu dans une officine parisienne, lors de la réalisation de préparations magistrales à base de dérivés thyroïdiens¹. Cette pratique a suscité une commande d'enquête du Ministère de la Santé attestant d'un débat français sur la réalisation des préparations magistrales en officine². Cette enquête a eu pour objet de faire un état des lieux de la préparation magistrale dans les officines de pharmacie. Elle a été déclinée au niveau régional et elle a concerné 27 officines en Bretagne³ dont deux, situées à Rennes et à Vannes, qui réalisaient des préparations en sous-traitance.

En région Bretagne, région où nous situons notre analyse, le programme d'inspection 2005-2006 a porté sur 288 pharmacies inspectées au cours de l'année à l'aide d'une grille d'inspection standard. Un bilan annuel peut être réalisé au vu des résultats des grilles et notamment des items concernant le préparatoire, les instruments et matières premières utilisés pour réaliser des préparations magistrales. Il en ressort, par exemple, qu'un tiers des pharmacies d'officine de Bretagne inspectées détient des matières premières périmées et des instruments de mesure non vérifiés ce qui dénote des conditions de préparation à l'officine inadaptées aux exigences de Santé Publique.

La nécessité de réaliser des préparations magistrales pédiatriques reposerait sur un manque de médicaments pédiatriques industriels en raison de la difficulté (notamment éthique) de réaliser des essais cliniques. Commercialement, un marché limité à l'enfant malade, découragerait aussi les industriels de demander une autorisation de mise sur le marché à visée pédiatrique. Le rapport de M. Deloménie, IGAS (Inspecteur général des

¹ DOUKHAN D. Affaire des gélules mortelles. Une magistrale erreur de préparation. Le quotidien du pharmacien [en ligne], 2 mai 2006, [consulté le 4 décembre 2006], site Internet : <http://www.quotipharm.com>.

² La réalisation des préparations magistrales en officine de pharmacie – enquête de la DGS – sur lettre de mission datée du 16 novembre 2006.

³ Les 27 officines ayant été ciblées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé grâce à la quantité de matières premières commandées par les officines. Il est à noter que les substances ciblées par l'Afssaps ne sont pas obligatoirement les plus dangereuses. Des grandes quantités d'aubépine étant par exemple un marqueur utilisé. Il a été constaté que des formules de phytothérapie étaient susceptibles de dissimuler des pratiques d'administration de produits plus toxiques à type de mélanges anabolisants ou amaigrissants.

affaires sociales), fait état des diverses pratiques européennes pour pallier à l'absence de ces médicaments⁴.

Une discussion au niveau européen a abouti à la publication récente d'un règlement, visant à confier le monopole de la fabrication des médicaments pédiatriques à l'industrie pharmaceutique^{5 6 7}. À cette occasion, un état des lieux des médicaments manquants a été réalisé⁸. Le règlement crée une obligation donnée aux industriels de prévoir dans leur dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché des formes pédiatriques. Pour les médicaments déjà commercialisés, des intéressements financiers ou d'augmentation de durée de brevet pourront être proposés aux industriels qui créeront des formes pédiatriques.

Au total, on comprend que les sites de fabrication des médicaments pour enfants se partagent actuellement entre l'officine de pharmacie et la pharmacie à usage intérieur tout en étant bientôt confiée plus largement à l'industrie. En interrogeant les divers professionnels du secteur et en restreignant le champ à la région Bretagne pour être cohérent, nous essayerons de savoir quels sont les avantages et les inconvénients de la réalisation en officine des médicaments pédiatriques sous forme de préparation magistrale. Pour répondre à cette question, nous évoquerons l'état actuel de la réglementation et ses modifications récentes, les avantages et les inconvénients de cette pratique et nous ferons des propositions pour améliorer la qualité de la fabrication des médicaments pour enfant.

⁴ DELOMENIE P., FOURCADE M. Rapport sur les préparations pharmaceutiques à l'hôpital et à l'officine. Rapport n°2005 188, Janvier 2006.

⁵ Règlement CDE n°1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement CEE n°1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement CE n°726/2004.

⁶ VAN DEN BRINK H. Quel avenir pour les préparations magistrales ? Bulletin de l'Ordre des pharmaciens, 2006, n°391, pp. 265-270.

⁷ POUZEAU F. Le no man's land des préparations pédiatriques, Le moniteur hospitalier [en ligne], 2004, [consulté le 12 décembre 2006] Site Internet : www.moniteur.hospitalier.com .

⁸ Better formulations for children. Industrial pharmacist, février 2005, pp. 140-143.

1 LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES PÉDIATRIQUES : UNE PROBLÉMATIQUE AU CARREFOUR DE PLUSIEURS MÉTIERS

La fabrication des médicaments a ceci de particulier qu'elle fait intervenir plusieurs acteurs fabricants. Le pharmacien industriel bénéficie du monopole de la fabrication au travers de l'article R. 5124-2 du CSP (Code de la Santé Publique) qui définit le fabriquant, comme étant « l'entreprise ou l'organisme se livrant en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés aux articles L. 5121-1, 4^e alinéa et L. 4211-1 ». Mais l'industriel n'est pas le seul détenteur du droit de fabriquer des médicaments : les pharmaciens officinaux et hospitaliers sont amenés à faire des préparations pharmaceutiques dans les conditions que nous allons expliciter.

1.1 La préparation en officine de pharmacie : les limites réglementaires

En officine de pharmacie, la préparation se décline en deux types selon qu'elle est prescrite pour un patient unique ou réalisée par avance par lots (article L. 5121-1 du CSP). Ces préparations peuvent être destinées à des enfants ou à des adultes, le cas des enfants est l'objet de ce mémoire. En principe, la préparation magistrale ne se justifie qu'en l'absence d'une spécialité pharmaceutique. La réglementation prévoit l'existence d'un préparatoire, emplacement « adaptée et réservée » à l'exécution des préparations (R. 5125-10). La présence de ce préparatoire est un item des conditions minimales d'installation en officine, des grilles d'inspection en routine de ces établissements, des autorisations des PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) et de leur inspection.

1.2 La préparation magistrale : évolution de la définition

La définition française de la préparation magistrale insiste sur le terme « extemporannée », laissant entendre que la préparation doit être réalisée immédiatement, ce qui rend la sous-traitance illégale. Pourtant, la définition européenne

ne fait pas apparaître cette notion et il est probable qu'elle évoluera donc aussi dans la réglementation française ⁹. En février 2007, un début d'officialisation de la sous-traitance apparaît, non pas au travers de la suppression de l'adjectif « extemporannée » de la définition mais par la reconnaissance du fait que la préparation magistrale puisse être réalisée dans une officine différente de celle qui la dispense (Loi 2007-248 du 26 février 2007). Les décrets d'application de la loi sont en préparation et devrait, aux dires de la sous-direction « médicament » de la DGS (Direction générale de la Santé), être publiés rapidement.

1.3 Le cas des préparations magistrales pour enfant

La réalisation d'une préparation magistrale pédiatrique a deux objectifs qui ne s'excluent pas :

- réaliser une forme galénique administrable à un enfant : forme buvable notamment ;
- fabriquer un dosage adapté au poids de l'enfant

Dans ce contexte, la réglementation est claire. La loi Talon datant de 1982¹⁰ (reprise actuellement dans l'article R. 5132-8) avait introduit l'interdiction, pour le pharmacien d'officine, de déconditionner des spécialités pharmaceutiques dans la mesure où elles n'avaient pas pour finalité d'être appliquées sur la peau. Cette loi visait notamment à empêcher la réalisation de mélanges de divers principes actifs dans le but de concevoir des associations amaigrissantes dangereuses ¹¹.

En revanche, les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé disposant de l'autorisation prévue, peuvent vendre au public « les préparations magistrales réalisées dans un établissement de santé à la condition qu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible adaptée et que les préparations concernées aient fait l'objet d'une prescription initiale effectuée par un médecin remplissant les conditions (...)» (R. 5126-104).

Au total, la réglementation prévoit que les pharmaciens exerçant en officine ne sont pas autorisés à déconditionner des spécialités pharmaceutiques dans le but d'en

⁹ DELOMENIE P. op.cit.

¹⁰ En fait, à propos du déconditionnement des spécialités, c'est le second décret d'application de la loi « Talon » n°88-818 du 22 septembre 1982 (JO du 26 septembre 1982)

¹¹ La récente affaire des hormones thyroïdiennes révélée dans une officine parisienne prouve d'ailleurs que les préoccupations des prescripteurs et patients n'ont pas évolué.

faire une forme adaptée à l'enfant (elles doivent acheter les matières premières nécessaires), tandis que les pharmaciens hospitaliers le sont.

1.4 Les préparations magistrales : des pratiques marginales mais à risque

Une recherche bibliographique met en évidence peu d'étude sur la nature des préparations pédiatriques réalisées en officine induisant la croyance qu'elles sont rares et portent sur peu de principes actifs. Une enquête menée dans 137 officines de juin 2004 à avril 2005 a permis à un étudiant de faire un état des lieux des préparations magistrales pédiatriques encore réalisées dans les officines¹². Les caractéristiques de l'étude sont reprises dans le tableau suivant :

Etude juin 2004 à avril 2005	
Nombre total de pharmacies	137
Nombre de départements représentés dans l'étude	19
Nombre total d'ordonnances	153
Nombre total de préparation	182
Nombre de préparations ayant nécessité un déconditionnement de spécialités	80
Nombre de spécialités incorporées	52

L'intérêt de cette étude réside dans la liste des types de spécialités pharmaceutiques retrouvés dans les préparations. 52 spécialités sont représentées, les principes actifs les plus souvent impliqués étant l'oméprazole, l'hydrocortisone, le captopril, la diphémanyl méthylsulfate, le clobazam, la spironolactone, l'amiodarone, le carvedilol, le propranolol, la pyriméthamine (annexe n°1).

La répartition des préparations en classe thérapeutique place la cardiologie, l'endocrinologie, la gastro-entérologie, la néphrologie et la neurologie en premières lignes, ce qui semble indiquer une carence thérapeutique dans ces domaines.

La prise en compte d'une forme pédiatrique particulière n'est pas évidente puisque sur les 182 préparations réalisées, 176 l'ont été sous forme de gélules ce qui est loin d'être une forme galénique adaptée à l'enfant¹³. En revanche, l'essentiel des gélules

¹² MIMOUN J., Le relais en ville des préparations magistrales pédiatriques hospitalières, thèse de docteur en pharmacie, université Paris-IX, 2005, 64 pages.

¹³ Splitting tablets in half. Am J Hosp Pharm, 1994, Vol 51 n° 15, 548-552.

préparées correspondait à un ajustement de dose pour l'enfant et non à la création d'une formule originale. Dans les préparations considérées, 24 spécialités pharmaceutiques ont été incorporées, 21 contenaient une substance vénéneuse, ce qui constitue une infraction à la loi Talon (annexe 2 qui rappelle le second décret d'application de celle-ci à ce propos).

Au-delà de ces pratiques non réglementaires de préparation, la réalisation de préparations magistrales pédiatriques est une activité à risque. Pour exemple, en région Provence-Alpes-Côte-d'Azur une préparation a été réalisée par une officine avec erreur de principe actif. Des gélules de pilocarpine ont été fabriquées et dispensées à la place de gélules de phénobarbital, occasionnant l'hospitalisation en réanimation d'un nourrisson de six semaines. Il est important de noter que dans ce cas, la préparation avait été réalisée en sous-traitance par une autre officine. Les remarques faites dans le rapport portent entre autres sur :

- des travaux dans l'officine sans déclaration préalable à l'IRP (Inspection Régionale de la Pharmacie) (R.5125-12) ; il est possible d'imaginer que ces travaux puissent être à l'origine d'une certaine confusion dans l'officine qui a perturbé les habitudes de travail et créé un climat d'augmentation du risque d'erreur ;
- quelques préparations magistrales sont faites à l'avance par lots, ce qui est contraire à l'article R. 5125-1 ;
- du personnel non qualifié est employé pour réaliser des opérations pharmaceutiques, ce qui constitue un écart critique à la réglementation ;
- des parties du revêtement des éléments du préparatoire sont abîmées, certains plans de travail sont encombrés, le préparatoire est par ailleurs lieu d'allées et venues multiples. Du fait de l'absence de traitement d'air dans le préparatoire, des risques de contaminations croisées du fait de la réalisation de nombreuses préparations, n'est pas exclu.
- il manque une qualification du logiciel utilisé pour les préparations et un système documentaire conforme aux bonnes pratiques.
- le matériel utilisé pour les préparations est souvent insuffisant ou inadapté ;
- des problèmes d'hygiène concernent le matériel du préparatoire et les tenues du personnel.

Globalement, le rapport d'inspection réalisé dans l'officine sous-traitante a noté l'absence de prise en compte des divers points des bonnes pratiques de préparation.

Le fait de réaliser des préparations magistrales en milieu hospitalier ne protège pas totalement du risque d'erreur, et la légitimité des préparations peut être mise à mal aussi bien en ville qu'à l'hôpital¹⁴.

2 LES AVANTAGES DE LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES EN OFFICINE

Sur le plan historique, l'image du pharmacien réalisant des préparations pour ses patients est omniprésente, même si la littérature du XIXe siècle le dépeint plus souvent comme un idiot, vantard et antipathique que comme un apothicaire honorable¹⁵ ! La loi du 11 septembre 1941¹⁶ représente pourtant un tournant dans la profession en présidant à la transformation du pharmacien préparateur de médicaments en un pharmacien délivrant des spécialités pharmaceutiques industrielles¹⁷. La réalisation de préparations dans les officines avait une nécessité historique – l'absence de médicaments industrialisés - : certains avantages expliquent peut-être sa persistance aujourd'hui.

2.1 Le maillage étroit des officines sur le territoire

Le CSP prévoit dans ses articles L. 5125-3, L. 5125-11 et L. 5125-12 les possibilités de création, de modification et de transfert des officines de pharmacie. Ces articles conduisent à l'existence en moyenne d'une pharmacie pour 2 500 habitants.

En Bretagne, il existe 1 440 pharmaciens inscrits à la section A de l'Ordre des Pharmaciens : section des titulaires d'officine. Il existe 1 170 officines¹⁸. 3 855 000 habitants étaient recensés dans la région en 2004¹⁹. Le nombre de pharmacies est globalement dans la fourchette prévue par la législation.

Cette répartition des officines sur le territoire crée un maillage étroit permettant aux patients d'accéder facilement à des médicaments. La préparation magistrale réalisée en officine constitue, nonobstant le délai de fabrication, un médicament aussi accessible que les autres et permet de combler le vide laissé par des principes actifs et / ou des dosages

¹⁴ Rapport. Préparations pédiatriques à l'hôpital, La Revue Prescrire, 2000, 20, n°212, pp. 869-870.

¹⁵ KASSEL D. La pharmacie au Grand siècle : Image et rôle du pharmacien au travers de la littérature, IVe rencontres d'histoire de la médecine et des représentations médicales dans les sociétés anciennes, Université Champagne-Ardenne, Troyes, 20-21 janvier 2006.

¹⁶ ESMEIN P. La loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie. Gaz Pal, 1941, II, p. 94.

¹⁷ Loi du 11 septembre 1941 (JO du 20 septembre 1941).

¹⁸ Les statistiques de l'Ordre national des pharmaciens au 1^e janvier 2006.[en ligne], 2006, [consulté le 5 février 2007], site Internet : <http://www.ordre.pharmacien.fr>

¹⁹ DRASS de Bretagne, Service Statistique. Statiss 2006 Bretagne

inexistants sous forme industrielle. En effet, la majorité des médicaments utilisés chez l'enfant n'a pas fait l'objet d'études ou d'essais cliniques et n'est pas disponible sous une présentation adaptée. A titre d'exemple, sur 320 nouvelles formes mises sur le marché en France en 1998, seules 1,6 % étaient spécifiquement pédiatriques, 16 % comportaient des recommandations posologiques pédiatriques en fonction du poids tandis que 9,4 % étaient contre-indiquées chez l'enfant : 73 % ne comportaient aucune information pédiatrique spécifique²⁰.

2.2 La préparation magistrale : un fort marqueur identitaire pour les pharmaciens d'officine ?

Un article récent paru dans la presse professionnelle fait état des raisons expliquant la disparition des préparations magistrales dans les officines. Le pharmacien interrogé par le journaliste évoque des origines « historiques, culturelles et sociopolitiques » développant des idées telles que l'absence de formation des médecins à leur prescription, des pharmaciens à leur fabrication, l'insuffisance de leur valorisation financière par l'Assurance maladie²¹, leur « récupération » par l'industrie pharmaceutique. Le pharmacien interrogé réalise une promotion de la préparation magistrale, qui à ses yeux, aurait un intérêt certain pour la Santé Publique, notamment par le biais des ajustements de dosages nécessaires en pédiatrie et gériatrie²².

Sept entretiens avec des pharmaciens officinaux permettent d'évoquer diverses situations (annexe n°3). Deux professionnels considèrent effectivement la préparation magistrale comme « une part de l'image de marque de [leur] métier », un autre estime que « s'il faut abandonner les préparations, [il] n'a plus qu'à ouvrir un SPA²³ à la place de la pharmacie ».

Les cinq autres pharmaciens expriment des opinions négatives allant du franc désintérêt « les préparations magistrales ne m'intéressent pas » à la critique « la

²⁰ Société française de pharmacie clinique – Groupe pédiatrique, La préparation des formes pédiatriques dans les pharmacies hospitalières françaises – enquête nationale 1997, avril 1999 : 92 pages.

²¹ À propos du remboursement des préparations magistrales par l'Assurance maladie, le dernier arrêté paru est l'arrêté 2006-1498 du 29 novembre 2006 déterminant les règles selon lesquelles certaines catégories de préparations magistrales et officinales peuvent être exclues du remboursement et modifiant le code de la sécurité sociale.

²² NICOLET C. La préparation magistrale doit-elle revenir à l'officine ? Le quotidien du pharmacien [en ligne] 20 juin 2001, [consulté le 12 décembre 2006], site Internet : <http://www.quotipharma.com>,

²³ Il s'agit d'un centre de beauté de luxe, concept importé des Etats-Unis très à la mode en France.

préparation magistrale est ridicule ». Un des pharmaciens interrogés indique que « l'on a pas besoin de la préparation magistrale pour être un bon pharmacien ».

Les pharmaciens d'officine interrogés indiquent réaliser des préparations magistrales « le moins possible » et « parce qu'on leur en a fait la demande ». Pour un pharmacien, s'affranchir des préparations magistrales n'est pas un problème, pour d'autres, « abandonner cette activité au sein d'une officine, même si on est tenté, ce ne serait pas possible. Malgré un nombre de spécialités croissant, les médecins ne trouvent pas toujours sur le marché le produit au dosage voulu d'où la demande de les réaliser sous forme de préparation magistrale ».

Enfin, un pharmacien ne place pas du tout la préparation dans son avenir professionnel en indiquant : « vous savez, ça ne me frustre pas du tout de ne pas faire de préparations. Si j'avais des travaux à faire, je ne demanderais pas à mon agenceur de me faire un grand préparatoire puisque je sais qu'on n'en fait plus ».

Les sentiments par rapport à la réalisation des préparations sont partagés. Si certains pharmaciens estiment que l'acte de préparation donne une valeur ajoutée à leur image de marque (pouvoir fournir à tout patient le médicament requis dans un délai limité), d'autres se voient facilement exercer leur métier et le valoriser sans cela. Aucun ne met en cause, directement, le caractère licite de la prescription.

2.3 La sous-traitance auprès de confrères mieux équipés

Au cours des entretiens réalisés, la sous-traitance a été souvent évoquée. Elle apparaît pour le pharmacien d'officine comme le moyen de s'affranchir de son impossibilité technique de réaliser les préparations. Cependant, les pharmaciens ne se rendent pas chez leur sous-traitant, ne réalisent pas d'audit et font confiance, les yeux fermés à leur confrère. Tant qu'on reste dans la profession, tout semble couler de source : le pharmacien mieux équipé réalise les préparations pour les autres. La récente loi du 26 février 2007 ouvre les portes pour une légalisation de la sous-traitance entre officines mais n'a pas encore de décret d'application²⁴. Nous y reviendrons.

²⁴ Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, JO du 27 février 2007.

2.4 L'envoi du patient vers une pharmacie hospitalière^{25 26}

Au-delà de la sous-traitance et malgré l'encadrement législatif officiel, les pharmaciens d'officine ont rarement évoqué la possibilité de faire appel à un collègue hospitalier. La pharmacie sous-traitante est plus facilement évoquée. Un pharmacien a cependant indiqué qu'il n'hésitait pas à contacter son collègue hospitalier en cas de difficulté technique à réaliser la préparation. Nous verrons ultérieurement les réponses des hospitaliers en ce domaine.

2.5 L'aide fournie par l'Ordre des Pharmaciens

L'Ordre des Pharmaciens a tenté d'aider les professionnels à réaliser des préparations magistrales pédiatriques dans les meilleures conditions possibles, notamment par le biais des fiches de l'ADRAPHARM (Association pour le développement et la recherche appliquées à la pharmacopée). Ces fiches ont été réalisées à la suite d'un questionnaire renvoyé par 170 pharmaciens, visant à explorer les difficultés rencontrées pour la réalisation des préparations magistrales pédiatriques²⁷. Les pharmaciens expriment des difficultés dues essentiellement au respect de la loi Talon en matière de déconditionnement de spécialités ; en rapport avec l'approvisionnement et le contrôle des matières premières et en raison de l'impossibilité galénique de réaliser des préparations à partir de formes pharmaceutiques particulières comme des formes retard. Pour aider les pharmaciens, l'Adrapharm a conçu une fiche de préparation comprenant toutes les mentions indispensables et une liste des items pour la réalisation à l'officine d'une préparation magistrale²⁸ (Annexe n°4).

L'Ordre des Pharmaciens, par le biais de ces fiches pratiques, tente d'encadrer, d'encourager et d'améliorer la qualité des préparations magistrales pédiatriques réalisées dans les officines de pharmacie. Les pharmaciens peuvent les utiliser comme guide et se posent, en suivant le fil de la fiche, les questions essentielles pour réaliser la préparation.

²⁵ Préparations pédiatriques à l'hôpital, op.cit.

²⁶ Code de la santé publique R 5126-104 sur le fait que les PUI peuvent délivrer des préparations magistrales pédiatriques.

²⁷ Préparations magistrales pédiatriques à l'officine : officinaux, quelles sont vos pratiques et vos difficultés ? Les Nouvelles pharmaceutiques, 2001, n°220, pp. 13-16.

²⁸ Préparations magistrales pédiatriques à l'officine, Les nouvelles pharmaceutiques, 2002, n°233 : pp. 5-10

3 LES INCONVÉNIENTS DE LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES EN OFFICINE DE PHARMACIE

Même si la préparation magistrale d'un médicament pour enfant peut permettre, en théorie de combler un vide existant d'une forme industrielle en adaptant qui la forme galénique, qui le dosage, cette fabrication en officine est objet de controverses justifiées par quelques inconvénients.

3.1 Des officines aux préparatoires inadaptés

L'état des locaux et du matériel dédiés à l'activité de préparation constitue un frein très important. Deux analyses permettent de s'en convaincre et d'illustrer ce point : les inspections en routine réalisées au cours de l'année 2006 d'une part et le décryptage des résultats de l'enquête sur les préparations magistrales réalisées en officine, enquête menée fin 2006 sur demande de la DGS (Direction Générale de la Santé) d'autre part.

3.1.1 Les inspections réalisées en Bretagne en 2006

La grille d'inspection utilisée par l'IRPen région Bretagne (annexe n°5) contient des items relatifs à la préparation magistrale notamment en rapport avec les locaux, l'identification des matières premières, la mise en œuvre de la préparation et son contrôle. L'exploitation annuelle de cette grille permet de définir des conditions satisfaisantes de préparation ou au contraire insuffisantes. Sur 288 officines inspectées en 2006, 172 (59,7%) avaient un préparatoire dont le fonctionnement a été jugé insuffisant.

3.1.2 Les résultats de l'enquête « préparations magistrales réalisées en officine de pharmacie »

Les PHISP (Pharmaciens Inspecteurs de Santé Publique) de la Région Bretagne se sont répartis les 27 officines ciblées par l'Afssaps comme acheteuses de quantités importantes de matières premières. Parmi ces 27 officines, deux étaient connues pour réaliser des préparations en sous-traitance. En moyenne et quotidiennement, ces 27 officines réalisent 11 préparations, sachant que certaines n'en réalisent aucune et qu'une officine en fabrique 180. Dix-sept officines (63 %) réalisent des préparations à visée pédiatrique. La grille d'enquête prévoyait entre autres items, l'évaluation globale de la

gestion des matières premières, la vérification des articles de conditionnement, le contrôle des pesées, l'évaluation globale du contrôle des préparations, l'évaluation du système documentaire. Les PHISP ont jugé insuffisant la gestion des matières premières dans 59 % des cas, la vérification des articles de conditionnement dans 41 % des cas, le contrôle des pesées et le contrôle global des préparations dans 81 % des cas, l'évaluation globale du système documentaire dans 59 % des cas. Des suites ont été prévues pour 21 officines sur 27.

Sur le terrain, on constate donc que les principaux items des bonnes pratiques de préparation ne sont pas appliqués par les pharmaciens d'officine enquêtés.

L'officine réalisant en moyenne 180 préparations par jour est une officine travaillant pour de nombreux confrères. Elle possède un préparatoire dédié avec du personnel (10 personnes) affectées exclusivement à ce préparatoire. Nous nous sommes entretenu avec le pharmacien titulaire de cette officine. Il nous a indiqué les points suivants :

- les matières premières qu'il commande ne sont pas systématiquement identifiées : il conserve, archive les bulletins d'identification du fabricant et donne un numéro de lot interne à la substance ;
- les préparations sont réalisées au vu d'une ordonnance ou au moins d'un support écrit sur lequel sont reprises les quantités réellement pesées et les numéros de lot des constituants ;
- les documents relatifs à la traçabilité sont archivés sous forme papier et informatique ;
- un ordonnancier du préparatoire est tenu à jour.

Quelques photos d'un préparatoire d'une pharmacie sous-traitante : peu de matériel perfectionné mais de la place et des matières premières variées.





Parmi les diverses préparations rencontrées dans les ordonnanciers des pharmaciens ciblés pour l'enquête, on peut citer des préparations d'oméprazole pour les nourrissons, de purinéthol, d'hydrocortisone, de captopril. Dans tous les cas, les pharmaciens déconditionnaient les spécialités industrielles pour fabriquer le médicament pédiatrique alors que la matière première existe. Il en ressort le plus souvent qu'ayant voulu rendre service à leur patient, les pharmaciens réalisent ces préparations dans des conditions ne garantissant pas la qualité pharmaceutique attendue, notamment par rapport aux pesées et aux contrôles des matières premières et préparations terminées.

3.1.3 Des données nationales cohérentes

Une enquête récente publiée dans la presse professionnelle fait le point sur la réalisation des préparations magistrales en officine de pharmacie. 20 % des pharmaciens interrogés estiment réaliser souvent des préparations magistrales, 44%, de temps en temps, 34 % rarement et 2% jamais. Ce sont à 88 % les préparateurs qui les fabriquent. 61 % des pharmaciens avouent ne jamais réaliser de contrôles sur les matières premières. 66 % indiquent faire appel à la sous-traitance de temps en temps, 13 % systématiquement. 62 % estiment la rémunération de ces préparations insuffisante. De plus, 43 % d'entre eux seraient prêts à abandonner les préparations magistrales contre 54 %²⁹.

3.2 Une sous-traitance en cours d'officialisation : à quand le retour des pharmaciens de 1^e et 2^e classe ?

Lors des entretiens mais aussi au cours de l'enquête DGS, les pharmaciens officinaux interrogés ont indiqué fréquemment faire appel à une officine sous-traitante pour réaliser les préparations qu'ils n'étaient pas en mesure de faire. Cette pratique, courante, n'est pas sous-tendue par un texte réglementaire. Les recommandations de bonnes pratiques publiées mais non opposables, indiquent : « Un pharmacien peut exceptionnellement, dans certaines circonstances bien définies, notamment lorsqu'il ne dispose pas de moyens techniques lui permettant d'assurer la qualité de la préparation demandée, confier la réalisation d'une préparation ou la mise en œuvre de contrôles à un tiers, à l'exclusion des identifications. La répartition entre les deux parties des opérations et vérifications effectuées devrait être consignée par écrit. Cette pratique n'exonère pas le donneur d'ordres de sa propre responsabilité ». ³⁰

Rendre officielle la sous-traitance pour les officines de pharmacie, pourrait consister à autoriser certaines d'entre-elles à fabriquer des préparations pour d'autres pharmaciens. En pratique, cela reviendrait donc à créer deux classes de pharmaciens : ceux autorisés à préparer d'une part, ceux non autorisés d'autre part, les premiers pouvant justifier d'un local adapté, de matériels de préparation étalonnés, de matières premières identifiées et de produits finis contrôlés. Bref, ils pourraient prouver respecter au mieux les recommandations de bonnes pratiques. Reste à savoir s'il faudrait se placer dans un régime d'autorisation ou de déclaration. Qui dit autorisation, dit visite de conformité. Cela reviendrait à créer deux corps de pharmaciens d'officine et rappellerait les expériences passées des pharmaciens de 1^e et 2^e classe !

La loi du 26 février 2007 a récemment tranché le débat en reconsidérant la définition de la préparation magistrale comme « tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans les conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'État dans le département après avis du DRASS (Directeur Régional des Affaires Sanitaires et Sociales) »³¹. Si le décret d'application n'est pas encore paru, il est cependant bien question d'autorisation préalable, de visite de conformité et d'une sévère

²⁹ LORIOU M. Le grand Pilon. Le Moniteur des pharmacies, 2006, n°2650, pp. 18-21.

³⁰ Bonnes pratiques de préparations officinales. Fascicule spécial n°88/7 bis, [en ligne], 1985, [consulté le 5 février 2007], site Internet <http://rhone-alpes.sante.gouv.fr>

restriction à la possibilité de préparer des médicaments. Il est facile d'imaginer déjà que si la barre est placée très haut, cela vise à décourager la préparation à l'officine mais cela fait le lit du nouveau règlement européen sur le médicament pédiatrique.

Pour anecdote, la loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803) avait créé deux ordres de pharmaciens, reçus à la suite d'un examen identique :

- Les pharmaciens de 1^e classe poursuivaient trois années d'études théoriques dans une des trois écoles de pharmacie créées par la loi et trois années de stage en officine. Ils étaient examinés par le jury de l'école et pouvaient s'établir dans toute la France.

- Les pharmaciens de 2^e classe suivaient exclusivement un stage de huit ans dans une officine, ils passaient leur examen devant un jury départemental et ne pouvaient exercer que dans le département de leur réception. ³²⁾

Au-delà de ces problématiques réglementaires et ordinales (organisation de la profession), force est de constater que la réalisation actuelle officieuse de la sous-traitance entre pharmaciens officinaux, ne résout pas les incertitudes concernant la qualité de l'acte professionnel de préparation. Interrogé sur la question, l'Ordre des Pharmaciens n'a pu nous donner un point de vue professionnel représentatif de la profession. La mise en place d'une nouvelle répartition des prérogatives entre les pharmaciens officinaux et l'entrée de la préparation magistrale comme « activité optionnelle » va-t-elle être source de qualité et de sécurité ou au contraire de l'abandon de ces préparations réalisées en ville ?

3.3 Une collaboration ville / hôpital non formalisée

Concernant la réalisation des préparations pédiatriques, la réglementation a prévu une collaboration possible des pharmaciens officinaux et hospitaliers (R.5126-104 du CSP). En pratique, nous avons cherché à savoir comment elle s'exerçait en Bretagne en interrogeant des pharmaciens hospitaliers (Annexe 6). Les informations recueillies dépendent du statut de l'établissement dans lequel ils exercent. En CHU (Centre Hospitalo-universitaire), les pharmaciens réalisent des préparations pédiatriques pour les petits patients venus en hospitalisation ou en consultation au sein de l'hôpital. Il est rare qu'ils aient à traiter strictement des ordonnances de patients ambulatoires (ce qui sortirait d'ailleurs du cadre de la loi). Ils indiquent ne jamais être en contact avec leurs collègues

³¹ Loi n°2007-248 du 26 février 2007, JO du 27 février 2007.

officinaux qui « se débrouillent avec une grosse pharmacie de Rennes qui fait de la sous-traitance mais pour [leur] part [ils] ne connaissent pas le support légal de cette pratique et ne la favorisent pas. [ils] n'en parlent pas directement aux patients qui viennent à [eux] ». Dans les centres hospitaliers, la collaboration peut être plus étroite. Un pharmacien indique qu'il réserve aux demandes des pharmaciens officinaux un « accueil favorable (notion de service public) pour toutes les préparations qui ne peuvent être sous-traitées dans une officine spécialisée. Cependant cela utilise les moyens d'une pharmacie théoriquement à usage intérieur de l'hôpital avec des préparations hautement chronophages type gélules de "Mopral", ou pour des préparations coûteuses pour l'hôpital ».

La collaboration ville / hôpital dans le cadre de la réalisation des préparations magistrales n'est pas évidente. Un réseau n'est absolument pas formalisé et identifié. Ce sont essentiellement les relations et la bonne volonté, voire l'orientation hasardeuse des patients, qui créent le lien professionnel.

3.4 Des professionnels insuffisamment encadrés

3.4.1 Des bonnes pratiques de préparation publiées mais non opposables^{33 34 35}

Plusieurs séries de recommandations de bonnes pratiques en matière de préparation au sein des officines ont vu le jour successivement. Jusqu'à ce jour, aucune n'a encore été rendue opposable. Pourtant ces bonnes pratiques faisaient le point sur quelques éléments essentiels susceptibles d'introduire la notion d'assurance qualité dans les officines. Les bonnes pratiques publiées au Bulletin Officiel en 1985 rappelaient déjà les conditions indispensables à mettre en œuvre en matière de locaux, de personnel et de réalisation des préparations.

Le projet de bonnes pratiques mis en ligne sur le site de l'Afssaps en 2006 et issu d'une réflexion commune entre pharmaciens officinaux, hospitaliers et industriels décrit très précisément le circuit qualité à mettre en œuvre. Il est en enquête publique jusqu'à fin 2007.

³² Archives nationales. Professions de santé. Certificats d'aptitude aux grades universitaire 1810-1905 par Didier Chatelus sous la direction d'Anne Lejeune 1993.

³³ Bonnes pratiques de préparations officinales. Fascicule spécial n°88/7 bis, op.cit.

³⁴ Recommandations relatives aux bonnes pratiques pour la réalisation des préparations à l'officine. Adrapharm, mai 2003.

³⁵ AFSSAPS. Bonnes pratiques de préparations en établissements de santé, en établissements médico-Sociaux et en Officines de pharmacie, [en ligne], 26 sept 2006, [consulté le 12 décembre 2006], site Internet : <http://www.agmed.fr>

3.4.1 Des inspections ne conduisant pas toujours à réduire les écarts à la norme

Ce manque d'opposabilité des recommandations rend les inspections difficiles. En effet, la crédibilité des inspecteurs et leurs moyens d'agir sont diminués par l'absence de texte. Leurs exigences, basées sur le bon sens, ne font pas le poids face à des pratiques anciennes récurrentes, face à des locaux ou matériels de préparation inadaptés ou insuffisamment contrôlés mais qu'il coûterait trop cher de remettre aux normes au vu du faible nombre de préparations réalisées et de leur maigre valorisation financière. En effet, concernant le paiement des préparations magistrales réalisées par l'Assurance maladie, la référence reste le tarif national pharmaceutique, qui n'a pas été revalorisé depuis de nombreuses années.

Nous avons mené un court entretien avec les pharmaciens inspecteurs de la région Bretagne pour connaître leur ressenti à l'égard de la réalisation des préparations magistrales telle qu'elle se fait actuellement. Les avis divergent mais semblent étroitement corrélés au parcours professionnel du pharmacien avant son entrée dans le corps des Pharmaciens Inspecteurs. Les PHISP issus du milieu officinal estiment que le développement de pharmacies spécialisées dans la préparation pourrait, à condition qu'elles fassent l'objet d'inspections et de contrôles réguliers, être une solution pour optimiser la qualité des préparations réalisées en officine. Les PHISP issus du milieu industriel estiment que seule l'industrie est capable d'une qualité de préparation compatible avec les exigences de santé publique. Les PHISP issus du milieu hospitalier ne donnent pas la part belle à l'hôpital car la PUI ne serait pas toujours plus adaptée à la réalisation des préparations que l'officine.

3.4.2 Des préparations qui conduisent à des usages en dehors de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), pratiques à risque pour le pharmacien, dangereuses pour les patients^{36 37, 38}

Les préparations magistrales ont l'inconvénient de sous tendre des pratiques de prescription hors-AMM. Une étude prospective française basée sur l'analyse de 2522

³⁶ BRION F. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals, *Acta Paediatrica*, 2003, **92** (4), p. 4

³⁷ NUNN AJ. Making medicines that children can take. The role of pharmacist. Téléchargé sur www.archkischil.com le 12 décembre 2006

prescriptions, administrées à 989 patients, rapporte par exemple que 844 (33%) ont été utilisées dans des indications hors AMM. 550 (56%) des patients auraient reçus des médicaments en dehors des indications officielles³⁹.

Les études axées sur l'usage en ville sont moins nombreuses. Cependant, une publication hollandaise fait état d'une étude menée en 2000 incluant des enfants âgés de 0 à 16 ans. Les pharmaciens hollandais sont autorisés à préparer leurs propres formulations et à modifier les préparations commerciales, les préparations ainsi réalisées étant dépourvues d'autorisations. Ainsi, 68 019 prescriptions pour 19 283 patients ont été analysées. 83,7 % venant de médecins généralistes. Les médicaments prescrits en dehors des indications officielles représentaient 16,6 % d'entre elles. Les auteurs concluent que l'utilisation de médicaments pour les enfants se fait trop souvent sans autorisation.

Par ailleurs, des études ont analysé l'impact de l'usage de médicaments hors-AMM sur les effets indésirables notifiés. Une étude prospective britannique a analysé les effets secondaires déclarés par cinq centres hospitaliers prescrivant des médicaments pédiatriques. La comparaison de l'usage du médicament avec son Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) permettait de déterminer dans quelle mesure le médicament était utilisé en dehors de ses indications officielles. Au total, 445 formes de médicaments ont été administrées à 936 patients. Dans 48 % des cas, ils recevaient un médicament en dehors des indications officielles. 6% d'effets indésirables ont été observés dans ce groupe contre seulement 3,9 % dans le groupe recevant des médicaments dans le cadre de l'AMM, différence ayant été jugée statistiquement significative.

L'utilisation de préparations magistrales à visée pédiatrique pour pallier le manque de médicaments industriels n'est donc pas sans risque. Plusieurs mesures devraient pouvoir améliorer la mise à disposition de médicaments adaptés aux jeunes malades et de bonne qualité pharmaceutique.

³⁸ TURNER S. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards : a prospective study. *Acta paediatr* 1999, 88, pp. 965-968.

³⁹ CHALUMEAU J.M. et Coll. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch J Dis Child* 2000 ; **83**, pp.502-505.

4 DES PROPOSITIONS POUR LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES PÉDIATRIQUES

4.1 Un décret bienvenu en 2007

Le décret n° 2007-157 du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses qui viendra s'intégrer dans la partie réglementaire du CSP, modifiant l'article L. 5125-45 du CSP, vient réglementer la réalisation des préparations magistrales. Le décret stipule en effet, qu'en plus des mentions légales devant figurer dans l'ordonnancier des préparations, le pharmacien devra noter le numéro de lot des substances entrant dans la composition de sa préparation, la date de réalisation ou de délivrance de la préparation, la quantité réalisée ou délivrée avec indication de la masse, du volume et du nombre d'unités de prise pour les formes unitaires, enfin l'identification de la personne ayant réalisé la préparation. Même si ce texte est tout à fait le bienvenu dans le contexte explicité plus haut, il est regrettable qu'il n'ait pas repris dans leur totalité les bonnes pratiques de préparation. Par ailleurs, il dénote un manque de coordination des acteurs politiques, rédacteurs et inspecteurs. L'enquête préparation magistrale avait été l'occasion de rappeler aux pharmaciens l'existence de ces bonnes pratiques de préparation, la nécessité de réaliser des fiches de préparation notamment. L'arrivée tardive de ce texte réglementaire devrait susciter une seconde visite aux officines, ce qui en pratique, paraît difficilement réalisable dans un délai court⁴⁰. Une meilleure coordination des actions et une information en conséquence des personnes chargées d'inspecter serait les bienvenues.

4.2 Une piste donnée par la législation européenne

Le problème de la fabrication des médicaments destinés aux patients atteints de maladies orphelines est à l'origine du règlement européen sur le médicament pédiatrique⁴¹.

⁴⁰ En pratique, il a été demandé aux pharmaciens de réaliser des fiches de fabrication et le texte réglementaire demande que toutes les mentions utiles pour la traçabilité soient inscrites sur l'ordonnancier.

⁴¹ Europe et médicaments : Les médicaments utilisés en pédiatrie, La revue Prescrire, 2005, 25, n°267, p. 863.

Deux prises de conscience ont par ailleurs présidé à l'élaboration d'un texte européen sur le médicament pédiatrique : d'une part le fait qu'il manque des médicaments pour soigner les enfants ; d'autre part, le droit des enfants à bénéficier de médicaments de qualité identique à ceux des adultes. Des inventaires des médicaments manquants ont été réalisés par différentes institutions. Le site de l'Agence européenne en fait état par classe thérapeutique⁴². Ces données sont reprises d'ailleurs sur le site de l'Afssaps. L'élaboration de ce texte a été très longue. Sa philosophie consiste à déléguer à l'industrie le monopole de la préparation en engageant les industriels à fabriquer des formes pédiatriques⁴³. En substance, le texte prévoit des intéressements financiers et d'augmentation de durée de brevet pour les industriels qui présenteront des dossier d'AMM comportant une forme pédiatrique. Les industriels seraient aussi incités à reprendre les dossier d'anciennes molécules pour développer des formes pédiatriques. Le texte étant publié sous forme d'un règlement européen, il est directement applicable en France. Reste à savoir comment les industriels interprètent cette exigence réglementaire supplémentaire. Pour en savoir un peu plus sur la question, nous avons tenté d'interroger quelques pharmaciens responsables de diverses industries pharmaceutiques et nous avons eu un échange par voie électronique avec une personne du LEEM (Les Entreprises du Médicament) (annexes 7 et 8).

Il en ressort que les industriels interrogés sont peu informés du règlement européen sur les médicaments pédiatriques. Ils mettent l'accent sur les difficultés matérielles relatives à la réalisation de ces préparations. Un industriel évoque la demande émanant d'un hospitalier souhaitant réaliser des petits dosages de Viagra (pour traiter l'hypertension pulmonaire). Comment garantir l'homogénéité de la préparation, comment être certain de sa stabilité ?

Un autre industriel évoque le problème des essais cliniques qui restent, pour lui l'obstacle majeur. Selon ses dires, les industriels se font voler le monopole de la fabrication par des officines sous-traitantes et cela devrait rester marginal même la faible taille des lots de médicaments à fabriquer demeure un obstacle industriel important. Globalement, les industriels estiment que les mesures proposées par le règlement sont bonnes.

Un interlocuteur du syndicat des industriels (LEEM) éclaire le contenu du règlement européen en précisant que l'industrie pharmaceutique a soutenu la parution du règlement. Dans un souci de santé publique, les industriels ont déjà développé un certain

⁴² Assesment of the paediatric needs cardiovascular products [en ligne] 2006, [consulté le 12 décembre 2006], site Internet www.enea.ue.

⁴³ Règlement CDE n°1901/2006, op. cit.

nombre de médicaments pédiatriques. Le règlement a le mérite d'avoir été l'occasion de dresser un bilan sur les besoins réels. Il s'agit souvent de commercialiser, en Europe entière, des médicaments qui n'existent que dans quelques pays. Notre interlocuteur indique aussi un intérêt de prise de conscience du public, comme cela a été le cas pour les médicaments orphelins et ainsi, d'une possible meilleure acceptation des essais cliniques chez l'enfant.

4.3 Une liberté laissée à la sous-traitance

Certains Pharmaciens Inspecteurs ont exprimé l'idée que le contrôle accru et la mise en place d'une autorisation préalable pour quelques pharmacies sous-traitantes pourraient être une solution au problème de la réalisation des préparations magistrales pédiatriques. Il est évident que le système, tel qu'il fonctionne actuellement, n'assure pas une préparation sécurisée dans les officines qui sous-traitent. Ces dernières ne bénéficient pas d'un régime d'inspection renforcé axé sur la préparation. Pourtant la conception de grilles spécifiques, un renforcement des exigences dont le fil conducteur est bien défini par les bonnes pratiques de préparation pourraient permettre de résoudre quelques problèmes quotidiens. La rédaction des décrets relatifs à la nouvelle loi du 26 février 2007 qui ouvre la porte à la sous-traitance devrait permettre une sélection des officines susceptibles de sous-traiter. Reste à définir les items d'une grille d'autorisation qui pourrait s'inspirer globalement de ceux des bonnes pratiques de préparation. Un texte conférant aux bonnes pratiques de préparation un caractère opposable serait le bienvenu.

4.4 Des nécessités d'accords professionnels : le travail en réseau

Nous avons vu qu'en l'absence de moyens permettant la réalisation d'une préparation magistrale, le pharmacien officinal était autorisé à déléguer à la PUI. La création d'un réseau axé sur la mise en commun des délivrances de médicament semble indispensable. Une réelle volonté professionnelle de collaborer est la condition sine qua none d'un travail de bonne qualité. Aujourd'hui, l'existence d'un « réseau parallèle » de pharmacies sous-traitantes, semble être un obstacle au développement de la collaboration ville / hôpital. Peut-être vaudrait-il mieux choisir clairement l'une des solutions ? Une collaboration ville / hôpital dans le cadre de réseau à thème dont celui de la fabrication des médicaments pédiatriques pourrait être au cœur du système. Il y a eu des collaborations nécessaires autour des médicaments anti-rétroviraux, pourquoi ne pas

créer des petits réseaux spécifiques hôpital / pharmacies sous-traitantes, des conventions les liant entre eux pour la réalisation, par l'un ou par les autres, des préparations de médicaments pédiatriques, selon leurs moyens.

4.5 Une extension des pratiques de certification aux pharmacies sous-traitantes

En devenant « donneur d'ordres », les pharmaciens officinaux qui travaillent avec des pharmacies sous-traitantes vont devoir se former aux procédures d'audit et de certification de leur fabricant. Est-il réaliste de croire que ces pharmaciens seront capables de se mettre au courant de toutes ces procédures s'ils ne font réaliser que quelques préparations par an ? Par ailleurs, les pharmaciens officinaux sous-traitants ayant beaucoup de « clients pharmaciens », comment feront-ils, en pratique, pour assurer à leurs clients la maîtrise de leur assurance qualité ?

4.6 La restauration du dialogue pharmacien / prescripteur par le biais d'outils d'aide à la décision

C'est probablement la proposition la plus importante à mettre en pratique tant elle est ubiquitaire. De façon générale, la volonté de valoriser « l'acte pharmaceutique » passe par une compétence accrue des pharmaciens en matière d'analyse pharmaceutique. Il s'agit d'être capable de discuter avec le prescripteur. Lorsqu'on est persuadé que la réalisation d'une préparation magistrale n'est pas indispensable dans un contexte clinique donné, il s'agit d'être en mesure de le faire entendre au prescripteur. En Bretagne, un programme de formation destiné aux pharmaciens d'officine s'appuie sur des outils prêts à l'emploi et pérennes conçus à partir des données correspondant à l'état de l'art dans une discipline donnée⁴⁴. Ce type de formation concrète, axée sur un domaine bien défini, aide les pharmaciens à acquérir une compétence de pharmacie clinique ciblée⁴⁵.

⁴⁴ Programme financé par le Fond pour l'Amélioration de la Qualité des Soins de Ville.

⁴⁵ L'annexe n° 9 montre un exemple d'ordonnance recueillie dans une pharmacie ciblée pour l'enquête DGS. On peut légitimement s'interroger sur la légitimité de la prescription de Mopral 18 mg quand il existe du Mopral 20 mg sur le marché et se demander si réaliser la préparation n'est pas plus à risque que d'administrer le médicament industriel avec ses 2 mg supplémentaires d'oméprazole ?

Conclusion

On l'aura compris, la fabrication des médicaments pédiatriques est source de débats autant éthiques que techniques. Les acteurs mobilisés sont les pharmaciens exerçant dans les divers domaines de la fabrication, de la distribution au détail et du cadre hospitalier. Diverses initiatives récentes visent à résoudre le problème de cette fabrication.

Un règlement européen met l'industriel au cœur du système. Cette initiative soutenue par des arguments légitimes est forcément source d'inertie car l'arrivée sur le marché des médicaments pédiatriques manquants ne sera pas immédiate. Même si les industriels se mobilisent, il risque de rester pendant des années des médicaments qui ne seront pas pris en charge par ces fabricants.

La loi récente modifiant la définition de la préparation magistrale et relayant en ce sens un texte européen veut légaliser la sous-traitance officinale. Certes, ce serait un soulagement pour les officinaux sollicités pour la réalisation de ces médicaments mais encore faut-il que les exigences imposées aux sous-traitants soient bien mesurées : d'un niveau garantissant une qualité de fabrication acceptable et des inspections en conséquence mais pas une raison de désengagement total des officinaux par découragement.

Ces mesures montrent des situations professionnelles contre lesquelles il faut absolument lutter. Il s'agit d'adapter la formation initiale des pharmaciens à leurs nouveaux besoins. Les pharmaciens d'officine, comme les industriels ou tous les producteurs de soins devraient être plus familiarisés avec les procédures d'assurance qualité. Ils devraient aussi être incités à s'intéresser et à participer au travail en réseau. Pousser les étudiants en pharmacie à la pluridisciplinarité professionnelle et ne plus distinguer si fortement les filières officinales, industrielles ou hospitalières pourrait être le début d'un nouveau corps professionnel plus compétent dans la globalité du circuit pharmaceutique, de la fabrication à la distribution en gros et au détail.

Sources et Bibliographie

Ouvrages, rapports et documents ministériels :

- 1- DELOMENIE P., FOURCADE M. Rapport sur les préparations pharmaceutiques à l'hôpital et à l'officine. Rapport n°2005 188, Janvier 2006.
- 2- Direction générale de la Santé. La réalisation des préparations magistrales en officine de pharmacie – enquête de la DGS - 2006
- 3- DRASS de Bretagne, Service Statistique. Statiss 2006 Bretagne
- 4- Archives nationales. Professions de santé. Certificats d'aptitude aux grades universitaires 1810-1905 par Didier Chatelus sous la direction d'Anne Lejeune 1993.
- 5- Société française de pharmacie clinique – Groupe pédiatrique, La préparation des formes pédiatriques dans les pharmacies hospitalières françaises – enquête nationale 1997, avril 1999 : 92 pages.

Articles

- 6- Préparations pédiatriques à l'hôpital, La Revue Prescrire, 2000, 20, n°212, pp. 869-870.
- 7- Europe et médicaments : Les médicaments utilisés en pédiatrie, La revue Prescrire, 2005, 25, n°267, p. 863.
- 8 - Préparations magistrales pédiatriques à l'officine : officinaux, quelles sont vos pratiques et vos difficultés ? Les Nouvelles pharmaceutiques, 2001, n°220, pp. 13-16
- 9 - Better formulations for children. Industrial pharmacist, février 2005, pp. 140-143.
- 10 - Splitting tablets in half. Am J Hosp Pharm, 1994, Vol 51, n° 15, pp. 548-552.

11 - Préparations magistrales pédiatriques à l'officine, Les nouvelles pharmaceutiques, 2002, n°233 : pp. 5-10

12 - BRION F. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals, Acta Paediatrica, 2003, vol 92, n°4, p. 4

13 - CHALUMEAU J.M. et Coll. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch J Dis Child 2000 ; n°83, pp.502-505.

14 - ESMEIN P. La loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie. Gaz Pal, 1941, II, p. 94.

15 - KASSEL D. La pharmacie au Grand siècle : Image et rôle du pharmacien au travers de la littérature, IVe rencontres d'histoire de la médecine et des représentations médicales dans les sociétés anciennes, Université Champagne-Ardenne, Troyes, 20-21 janvier 2006.

16 - LORIOU M. Le grand Pilon. Le moniteur des pharmacies, 2006, n°2650, pp. 18-19.

17 - VAN DEN BRINK H. Quel avenir pour les préparations magistrales ? Bulletin de l'Ordre des pharmaciens, 2006, n°391, pp. 265-270.

18 - TURNER S. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards : a prospective study. Acta paediatr 1999, 88, pp. 965-968.

Lois et règlements – France et Europe

19 - Code de la santé publique, éd 2007, Litec, notamment les articles suivants :

L. 5121-1

L. 4211-1

L. 5121-1

L. 5125-3, L. 5125-11 et L. 5125-12

L. 5125-45

R. 5124-2

R. 5125-9

R. 5126-104

20 - Décret n° 2007-157 du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses

21 - Loi n°2007-248 du 26 février 2007, JO du 27 février 2007.

22 - Arrêté 2006-1498 du 29 novembre 2006 déterminant les règles selon lesquelles certaines catégories de préparations magistrales et officinales peuvent être excusées du remboursement et modifiant le code de la sécurité sociale.

23 - Règlement CDE n°1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement CEE n°1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement CE n°726/2004.

Documents électroniques

24 - Assesment of the paediatric needs cardiovascular products [en ligne] site Internet www.enea.ue, consulté le 12 décembre 2006.

25 - Les statistiques de l'Ordre national des pharmaciens au 1^{er} janvier 2006.[en ligne] [consulté le 5 février 2007], site Internet : <http://www.ordre.pharmacien.fr>

26 - Bonnes pratiques de préparations officinales. Fascicule spécial n°88/7 bis, 1985, [en ligne], site Internet <http://rhone-alpes.sante.gouv.fr> consulté le 5 février 2007

27 - ADRAPHARM. Recommandations relatives aux bonnes pratiques pour la réalisation des préparations à l'officine [en ligne], 2003, [consulté le 12 décembre 2006], site Internet : <http://www.ordre.pharmacien.fr>

28 - AFSSAPS. Bonnes pratiques de préparations en établissements de santé, en établissements médico-sociaux et en officines de pharmacie, 26 sept 2006, [consulté le 12 décembre 2006], site Internet : <http://www.agmed.fr> ..

29 - DOUKHAN D. Affaire des gélules mortelles. Une magistrale erreur de préparation. Le quotidien du pharmacien [en ligne], 2 mai 2006, [consulté le 4 décembre 2006], site Internet : <http://www.quotipharm.com>

.

30 - NICOLET C. La préparation magistrale doit-elle revenir à l'officine. Le quotidien du pharmacien [en ligne] 20 juin 2001, [consulté le 12 décembre 2006], site Internet : <http://www.quotipharma.com>,

31 - POUZEAU F. Le no man's land des préparations pédiatriques, Le moniteur hospitalier [en ligne], 2004, [consulté le 12 décembre 2006], Site Internet : www.moniteur.hospitalier.com .

32 - NUNN AJ. Making medicines that children can take. The role of pharmacist. [en ligne], 2005, [consulté le 12 décembre 2006], Site Internet : www.archkischil.com

Liste des annexes

Annexe n°1 : liste exhaustive des 52 spécialités incorporées dans les préparations de l'enquête cité dans le corps du texte⁴⁶ .

Annexe n°2 : Second décret d'application de la loi « Talon » n°88-818 du 22 septembre 19892 (JO du 26 septembre 1982).

Annexe n°3 : Tableau synoptique des entretiens avec les pharmaciens d'officine

Annexe n°4 : Items nécessaires à la réalisation d'une préparation magistrale – document émanant de l'Adrapharm

Annexe n°5 : Exploitation de l'enquête préparation magistrale. Quelques résultats pour la région Bretagne.

Annexe n°6 : Tableau synoptique des entretiens avec les pharmaciens hospitaliers

Annexe n°7 : Tableau synoptique des entretiens avec les industriels

Annexe n°8 : Reproduction de l'échange électronique avec une personne du LEEM

Annexe n°9 : Reproduction d'une ordonnance prélevée au cours de l'enquête DGS

⁴⁶ Mimoun J., Le relais en ville des préparations magistrales pédiatriques hospitalières, thèse de docteur en pharmacie, université Paris-IX, 2005, 64 pages.

Annexe n°1

Liste exhaustive des 52 spécialités incorporées dans les préparations de l'enquête

DCI	Nombre de préparations réalisées
Oméprazole	19
Hydrocortisone	15
Captopril	12
Diphémanyl méthylsulfate	10
Clobazam	9
Spironolactone	8
Amiodarone	8
Carvédilol	8
Propranolol	7
Pyriméthamine	6
Bicarbonate de sodium	5
Bicarbonate de potassium	4
Chlorure de sodium	4
Nadolol	4
Carbonate de chaux	4
Ursodiol	4
Indométacine	3
Lamotrigine	3
Nicardipine	3
Raniddine	3
Acide folique, sulfate de zinc	3
Irbesartan	2
Ranitidine	2
Phénytoïne	2
Flécaïmide	2
Nitrofurantoiné	2
Acétylsalicylate de lysine	2

Amiloride	2
Vitamine b6	2
Ranitidine	2
Vitamine E	1
Carbonate de calcium	1
Acide Clodronique	1
Cochiicine	1
Enzyme pancréatiques	1
Ursodiol	1
Acétazolamide	1
Topiramate	1
Hydrochlorothiazide	1
Fludrocortisone	1
Furosémide	1
Bromazépam	1
Baclofène	1
Méthotrexate	1
Nitrazépam	1
Naltrexone	1
Isoniazide	1
Vigabatrin	1
Acébutolol	1
Acitrétine	1
Sulfate de zinc	1
Vitamine b1b6b8	1
total	182

Annexe n°2

Second décret d'application de la loi « Talon » n°88-818 du 22 septembre 1982 (JO du 26 septembre 1982)

Le Premier Ministre,

Sur le rapport du ministre de la santé,

Vu l'article L. 626 de la santé publique ;

Vu l'avis de l'Académie nationale de médecine et l'avis de l'Académie nationale de pharmacie ;

Vu l'avis du Conseil national de l'Ordre des médecins et l'avis du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens ;

Le conseil d'État –section sociale) entendu,

Décète :

Article 1^{er} – Une spécialité pharmaceutique relevant de la réglementation des substances vénéneuses ne peut faire l'objet d'un déconditionnement par le pharmacien d'officine en vue de son incorporation dans une préparation magistrale.

Cette interdiction n'est pas applicable aux spécialités destinées à être appliquées sur la peau.

Art 2- le ministre de la santé est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal Officiel de la république française.

Fait à Paris le 22 septembre 1982

Annexe n° 3

Tableau synoptique des entretiens avec les pharmaciens d'officine

N° d'ordre	Date d'obtention du diplôme	Situation professionnelle	Que représente la préparation magistrale dans l'exercice de votre métier ?	Que pensez-vous du règlement européen sur le médicament pédiatrique ?
Phof1	1982	Titulaire depuis 15 ans Officine moyenne 2ph 4 p	Je ne fais pas de préparations magistrales si ce n'est quelques déconditionnements de pommades prescrites par des dermatos, de façon exceptionnelle. Je délègue tout à une pharmacie en sous-traitance. Les préparations magistrales ne m'intéressent pas. Je trouverais parfait que l'industrie pharmaceutique ait le monopole de la préparation ; ça n'a rien à faire dans les officines dans les conditions dans lesquelles nous travaillons. Je n'ai pas besoin de cela pour être un bon pharmacien.	C'est parfait.
Phoff2	1978	Titulaire Petite officine 1 titulaire 2 p	On n'en fait plus. Les matières premières s'altèrent très vite. Pour ma part, je continue à faire faire à mes apprentis de la pâte Saint-Louis pour les fesses des bébés pour faire apprendre comment faire une pommade sans grumeaux ; mon préparatoire n'est pas très grand et très bien équipé. Mais vous savez, ça ne me frustre pas du tout de ne plus faire de préparations. Si j'avais des travaux à faire, je ne demanderais pas à mon agenceur de me faire un grand préparatoire puisque je sais qu'on n'en fait plus.	Ça ne me choque pas du tout que ces préparations soient confiées à l'industrie. Je préfère cela plutôt que de savoir que les préparations sont réalisées sur un coin de table, n'importe comment, au moins dans l'industrie, les médicaments sont préparés dans de bonnes conditions. Moi, la préparation, ça ne m'intéresse pas !
Phof03	1972	Titulaire Petite officine 1 titulaire 1 préparateur	La préparation magistrale est ridicule, il y a bien suffisamment de spécialités sur le marché sans qu'on ait besoin de fabriquer soi-même. Pour moi, être pharmacien n'implique pas du tout réaliser des préparations magistrales.	Je ne suis pas d'accord avec ce règlement. Ce ne devrait pas être un problème d'économie de marché mais un problème de prise de conscience. Pourquoi des incitations financières ? Les industriels sont assez grands pour savoir quand il y a lieu de concevoir des formes pédiatriques.
Phof04	1996	Titulaire Petite officine 1 titulaire 1 préparateur	Je réalise des préparations magistrales pour une seule raison : parce que j'ai des demandes ! <i>Pensez-vous que cette activité soit indispensable à l'exercice de votre profession ?</i> Définition dictionnaire Littré XM : pharmacie : L'art de reconnaître, de recueillir, de conserver les drogues simples et de préparer les médicaments composés. S'il faut abandonner les préparations, j'ouvre un SPA dans ma pharmacie. Vous pensez donc que ces médicaments sont indispensables ? Préparation magistrale : Terme de pharmacie. Médicaments magistraux, ceux que le	Avant de donner n'importe quoi aux enfants, il faudrait faire des études cliniques. Souvent, on se base sur des habitudes de prescriptions (ex ranitidine injectable chez l'enfant). Ce qui me choque, c'est la carence d'essai clinique. Or qui est capable de faire un essai clinique à grand échelle, je pense que ça relève de l'industrie. Il est normal de concevoir des produits adaptés à l'enfant. Cependant il existait des spécialités qui n'existent plus car pas assez d'enfants. Donc est ce que l'industrie pharmaceutique va accepter

			<p>pharmacien ne doit préparer qu'au moment de la prescription et d'après l'ordonnance du médecin : par opposition à ceux que l'on tien tout préparés et qu'on nomme compositions officinales. Leur existence est donc indispensable !</p>	<p>de fabriquer et libérer des lots en petites quantités ? Je crois qu'ils n'ont pas besoin d'aide. Pour moi, c'est un dû Je suis contre le fait que le pharmacien d'officine fasse ce genre de trucs. Je ne pense pas que ça soit non plus du ressort de l'hôpital car il n'y a pas d'études cliniques qui valident.</p>
Phof05	1996	<p>Adjointe Officine moyenne 2 préparateurs Campagne</p>	<p>Nous réalisons différentes préparations dans un petit préparatoire qui depuis les travaux de réaménagement ne nous sert plus également de coin café. C'est un lieu sommaire qui ne sert plus qu'à la réalisation des préparations prescrites par les médecins, assez fréquemment des dermatologues ou des centres spécialisés qui veulent, je pense, éviter les excipients que l'on trouve dans les spécialités, ou qui n'ont pas trouvé sur le marché le dosage adéquat.</p> <p>Abandonner cette activité au sein d'une officine, même si on est tenté, je ne pense pas que cela soit possible. Malgré un nombre de spécialités croissant, les médecins ne trouvent pas toujours sur le marché le produit au dosage voulu notamment dans les protocoles de chimiothérapie et nous demandent de les réaliser. Si on veut abandonner cette activité, il est possible aujourd'hui de s'adresser à des officines qui nous proposent de réaliser pour nous les préparations.</p>	<p>Dans un certain nombre de cas, il existe des spécialités aux propriétés thérapeutiques proches mais par habitudes les médecins prescrivent toujours ces préparations. Pourquoi ? économie pour la sécurité sociale ?</p>
Phof06 (R22)	1957	<p>Titulaire Officine moyenne 1 préparateur</p>	<p>C'est une part certes faible en chiffre d'affaire mais importante en matière d'image de marque de notre métier.</p>	<p>Ce règlement se justifie par des raisons de santé publique et de difficultés techniques à réaliser ce type de préparation à l'officine. Mais les pharmaciens doivent rester capables de préparer des médicaments.</p>
Phof07(R29)	1977	<p>Titulaire Officine importante</p>	<p>Ce n'est en aucun cas une obligation pour être un bon pharmacien. Il faut être réaliste : on n'a plus la technicité et le matériel nécessaire à la réalisation de toutes les préparations magistrales.</p> <p>Pour ma part, je délègue à l'hôpital sans aucun problème et lje sous-traite.</p>	<p>Je trouve normal que dans le contexte d'erreurs possibles très graves, de confier à l'industrie la fabrication de ces préparations.</p>

Annexe n°4

Principaux items à recueillir pour la réalisation d'une préparation magistrale

**Liste des items pour la réalisation
à l'officine d'une préparation magistrale**

.
Tampon Pharmacie
fournisseur(s)
des excipients
ou référence

PESÉES ET CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Gélules

Poids poudre (PA + excipients) : |_____ | Volume total des gélules :
.....

Taille de la gélule : Couleur (chap/corps) :
.....

Gélule normale / entérique :
.....
.....

N° de lot des gélules : Poids des gélules vides : |_____ |
Poids moyen des gélules : |_____ |

Commentaires sur la fabrication (art) :
.....
.....

Nom et signature du préparateur responsable de la fabrication :
.....

Sachets

Poids poudre (PA + excipients) : |_____ | Poids du sachet : |_____ | Poids moyen du sachet (fin de préparation) : |_____ |

Commentaires sur la fabrication (art) :
.....
.....

Nom et signature du préparateur responsable de la fabrication :
.....

Solution

Pesée ou volume des composants : Poids total de la solution :
|_____ |

Aromatisant : N° lot aromatisant :
|_____ |

Julep ou autres :

Commentaires sur la fabrication (art) :

Nom et signature du préparateur responsable de la fabrication :

CONDITIONNEMENT SECONDAIRE

Type de conditionnement :

Nombre d'unités conditionnées :

Fiche de posologie et mode d'emploi :

Contrôle du produit fini

Caractères organoleptiques :

Uniformité de masse (Pharmacopée Xe édition) :

Contrôle étiquette :

Validation finale de la préparation

Date de validation : I ___ II ___ III ___ I Nom du pharmacien :

Date de délivrance : I ___ II ___ III ___ I Signature du pharmacien :

Archivage

Ordonnancier référent :

Fiche de fabrication + photocopie ordonnance :

Étiquetage

Étiquette pré-imprimée avec nom et adresse de la pharmacie :
.....
Numéro de l'ordonnancier : Date de la fabrication
: | ____ | | ____ | | ____ | |
Posologie :
.....
.....
Date de péremption (recommandée), posologie x durée du traitement :
.....
Précautions particulières de conservation :
.....
.....
Contre-étiquette (ne pas dépasser la dose prescrite, agiter, etc...) :
.....
Contre-étiquette (sous-traitant) :
.....
.....

Annexe 5 :
Exploitation de l'enquête préparation magistrale
Quelques résultats pour la région Bretagne

27 officines enquêtées

17 officines réalisent des préparations magistrales

5 officines réalisent des préparations par déconditionnement de spécialités pharmaceutiques

Cotation adoptée :

S = satisfaisant

A = acceptable

M = moyen

I = insuffisant

items	I	S	M	A	total
Evaluation globale de la gestion des matières premières	11	1	4	6	27
Vérification des articles de conditionnement	11	1	7	8	27
Contrôle des pesées	22	0	5	0	27
Evaluation du contrôle des préparations	22	0	1	4	27
Evaluation globale du système documentaire	16	0	9	2	27

Annexe 6

Tableau synoptique d'entretien avec les pharmaciens hospitaliers

Entretiens réalisés avant la publication de la loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament

Questions / type d'établissement	Ph – CH	Ph- CH
<i>Avez-vous des rapports professionnels avec des pharmaciens d'officinaux dans le cadre d'une collaboration de délivrance ?</i>	Oui (rétrocessions – conseils)	oui Au moment des passages en ville de médicaments de la réserve hospitalière Pour des dépannages ponctuels Pour renvoyer sur les officines certaines préparations de gélules (à dosage adapté ou à matière première hors pharmacopée ou issus de spécialités) : en pratique pour les gélules non réalisées par une pharmacie sous traitant beaucoup des préparations (la pharmacie d'Italie à Rennes) Pour des demandes de renseignements liés aux médicaments hospitaliers ou aux prescriptions des médecins de l'hôpital
<i>Considérez-vous cette collaboration comme intéressante ?</i>	Oui (enrichissante , le patient étant au bout de la chaîne ...)	Selon les cas : en fonction de la volonté de collaboration du pharmacien d'officine
<i>Avez-vous déjà été sollicité par des pharmaciens d'officine pour réaliser des préparations magistrales pédiatriques ?</i>	Oui, lorsque le pédiatre exerçait au CH (il y a 5 ans environ)	Non, c'est plutôt l'inverse, car les pédiatres nous les envoient directement sans savoir que en Mayenne ces préparations sont remboursées même si réalisées par une officine ou son sous traitant
<i>Comment pensez-vous qu'il faille accueillir cette demande ?</i>	Pour une demande ponctuelle , favorablement, après achat des matières premières et en disposant d'instruments de pesées précis et validés annuellement. En tout état de cause, il faut disposer de moyens humains et matériels ; ce serait maintenant plutôt l'apanage des Centres Hospitaliers de Référence ou des CHU.	Accueil favorable (notion de service public) pour toutes les préparations qui ne peuvent être sous traitée à une officine spécialisé. Cependant utilise les moyens d'une pharmacie théoriquement à usage intérieur de l'hôpital avec des préparations hautement chronophage type gélules de "Mopral", ou pour des préparations coûteuses pour l'hôpital : péremption de quantité importante de matière première, remboursement de la préparation selon le Tarex dont les tarifs n'ont pas été revue depuis 1974 je crois (exemple main d'œuvre de 30 gélules facturées 2,4 euros alors que cela représente une à deux heures de travail...).

Questions / type d'établissement	Ph – CHU	Ph- CHU
<i>Avez-vous des rapports professionnels avec des pharmaciens d'officinaux dans le cadre d'une collaboration de délivrance ?</i>	Non	Nous n'avons pratiquement pas de rapports professionnels avec des pharmaciens d'officinaux dans ce contexte. En pratique, nous ne réalisons des préparations magistrales que pour des prescriptions émanant de nos services (dans le cadre d'hospitalisation et/ou de rétrocession). Normalement les prescripteurs orientent directement les patients vers nous. Sinon, la pharmacie d'officine nous appelle et nous prenons intégralement en charge la fabrication et la rétrocession.
<i>Considérez-vous cette collaboration comme intéressante ?</i>	Lorsque nous avons des préparations magistrales à réaliser elles viennent le plus souvent directement du prescripteur de notre hôpital et suite à un égarement du patient en ville mais nous n'avons pas de contact direct avec le pharmacien officinal	Non, puisqu'elle est pratiquement inexistante.
<i>Avez-vous déjà été sollicité par des pharmaciens d'officine pour réaliser des préparations magistrales pédiatriques ?</i>	<i>Directement non. Ils se débrouillent avec une grosse pharmacie de rennes qui fait de la sous traitance mais pour ma part je ne connais pas le support légal de cette pratique et je ne la favorise pas. Je n'en parle pas directement aux patients qui viennent à moi. Mes collègues pharmaciens hospitaliers ne sont pas d'accord sur le fait qu'ils sont autorisés à faire des préparations magistrales par déconditionnement</i>	Non
<i>Comment pensez-vous qu'il faille accueillir cette demande ?</i>	Il n'y a pas de collaboration organisée entre hospitaliers et officinaux. Je ne refuse pas de faire les préparations mais si l'ordonnance vient d'un médecin généraliste, je réoriente le patient vers un spécialiste Hospitalier de Référence ou des CHU.	Si la prescription émane de notre établissement (ou d'un autre établissement de santé), pas de problème pour prendre en charge la fabrication et la rétrocession.

Annexe 7

Synoptique des entretiens réalisés auprès de quelques industriels

Industriels	Pierre Fabre	MSD Chibret	Cenexi - Roche	Pfizer
Votre groupe est-il producteur de médicaments pédiatriques ?	Oui, pas sur ce site mais nous avons effectivement Primalan sirop, ATB, carbocystéine, pansoral...	Non, pas sur ce site. Sinon oui, Singulair 5mg	<i>Beaucoup moins qu'autrefois Vitamine K1 nourrisson Bactrim sirop</i>	<i>Pas de production de forme pédiatrique sur le site d'Amboise</i>
Est-ce une part importante de votre revenu	Marginal	Marginal	non	Sans objet
Un nouveau règlement européen vient d'être publié sur le médicament pédiatrique. En avez-vous connaissance ?	Oui, vaguement	Non	<i>Oui car j'ai participé à la commission du LEEM qui a étudié le règlement</i>	<i>Oui</i>
Ce règlement met en évidence le manque de médicaments pédiatriques, qu'en pensez-vous ?	Pas vraiment. Je pense qu'il y a quelques formes effectivement inadaptées	?	<i>Si on compare le nombre de méd pour adulte et pour enfant, c'est vrai</i>	<i>Oui, je partage cet avis. Je peux vous parler de mon expérience personnelle - J'ai été sollicité par des hôpitaux pour faire de la sous division de formes adultes du viagra 50 mg (sildenafil) pour traiter l'hypertension pulmonaire chez l'enfant. Ceci était très délicat, subdiviser 50mg en 5 mg posaient des questions : cette opération permettait-elle de garantir l'homogénéité de la préparation ? quid de la stabilité ? depuis, le revatio (sildenafil 10mg) a été commercialisé. - j'ai aussi eu le cas où des hôpitaux me demandaient s'il était possible de subdiviser trifluocan IV !! Il est donc tout à fait normal d'avoir cette législation.</i>
Il veut faire la promotion de la fabrication des médicaments pédiatriques par l'industrie. Quelles mesures seraient-elles favorables à votre avis ?	Favoriser le développement	Plutôt d'accord	La question est déjà de savoir si il faut concevoir des formes particulières ou si les formes que nous fabriquons actuellement sont utilisables pour les enfants. On aura des stabilités différentes par exemple et tout ça est énormément de développement	<i>Je suggère des procédures simplifiées pour la soumission du dossier. Par exemple, si un médicament injectable est déjà disponible sur le marché en 100 ml pour adulte et que le laboratoire souhaite commercialiser une forme pédiatrique de 20 ml, le dossier devrait être simplifié (la partie chimique et pharmaceutique du dossier seraient une extrapolation des données du dossier d'AMM de la forme adulte). Bien entendu, la partie clinique devra être réalisée par le laboratoire.</i>
En réalité incitations financières et augmentation de durée de brevet : manque cde connaissance sur les préocés de fabrication qu'en pensez-vous ?	Bonnes idées a priori	Plutôt bien	<i>Prolongation du brevet initiative qui devrait marcher. Quant au financier peut-être aussi mais ce qui reste problème, ce sont les essais cliniques chez l'enfant.</i>	<i>Compte tenu du coût élevé des investissements, un allongement de la durée du brevet est une mesure incitative. J'y suis favorable mais je pense que cela ne suffira pas pour que les laboratoires investissent dans ce domaine.</i>

Industriels	Pierre Fabre	MSD Chibret	Cenexi - Roche	Pfizer
Actuellement des médicaments pédiatriques sont réalisés en officine, sous forme de préparations magistrales, qu'y voyez-vous comme avantages et inconvénients ?	Les officines manquent peut-être de connaissances sur les procédés de fabrication et les exigences en matière d'assurance qualité	Dérive possible	<p><i>Pas bcp d'avantages et sans doute très litigieux.</i></p> <p><i>En fait, l'industrie n'est pas faite actuelment pour fabriquer des petits lots mais on se fait prendre le monopole de la fabrication par des officine prestataires et ça doit rester sous surveillance et limité ; La qualité officinale ne sera jamais suffisante. Les bonnes pratiques sur lesquelles j'ai travaillé sont encore loin de la qualité industrielle....</i></p>	<p><i>J'y vois beaucoup d'inconvénients en comparaison de toutes les précautions que sont prises en production. Pour les formes injectables, cela est impensable en officine et en hôpital la question se pose (l'hôpital garantit-il le même niveau de sécurité en terme de stérilité qu'un centre de production pharmaceutique ?)</i></p> <p><i>Pour les formes sèches, cela reste aussi discutable en officine qui n'a pas les moyens de prendre les précautions nécessaires pour respecter les BPF (contaminations croisées.....)</i></p>

Annexe 8

Reproduction de l'échange électronique avec une personne du LEEM

-----Message d'origine-----

De : Line LEGRAND [mailto:line.legrand2@wanadoo.fr]

Envoyé : lundi 5 mars 2007 10:31

À : LASSALE, Catherine

Objet : médicaments pédiatriques

bonjour Madame,

Je me permets de vous contacter dans le cadre de la réalisation d'un mémoire sur la fabrication des médicaments pédiatriques. Je suis en formation à l'École Nationale de Santé Publique afin de devenir Pharmacien Inspecteur de Santé Publique.

Je m'intéresse donc à la fabrication des médicaments pédiatriques et du partage de cette fabrication entre l'officine, l'hôpital (préparations magistrales) et l'industrie. J'ai eu connaissance du dernier règlement européen qui vise à confier à l'industrie la fabrication de ces médicaments. J'ai vu que le LEEM a soutenu la sortie de ce règlement mais ce qui m'étonne, c'est que les industriels puissent le soutenir alors qu'il sera difficile (peu rentable ?) pour eux de fabriquer des petits lots de médicaments, d'engager des fonds pour des médicaments à faible diffusion.

Pourriez-vous me donner votre opinion ou celle des industriels sur cette question ? Estiment-ils à travers la fabrication de ces médicaments remplir un rôle de Santé Publique ? Est ce pour cette raison qu'ils ont soutenu ce règlement ?

Je vous remercie par avance des réponses que vous pourriez me donner et reste à votre disposition.

Lien Legrand

-----Message d'origine-----

De : LASSALE, Catherine

Envoyé : lundi 5 mars 2007 11:08

À : CARPENTIER, Anne

Objet : TR: médicaments pédiatriques

Bonjour,

Je travaille avec Catherine Lassale à la Direction Scientifique du Leem, et notamment dans le domaine de la pédiatrie.

Si les laboratoires pharmaceutiques sont les mieux placés pour vous répondre, je peux toutefois vous donner quelques éléments de réponse à vos interrogations.

En effet, les entreprises ont depuis de nombreuses années déjà mené des développements pédiatriques dans un souci de Santé Publique, et dans le but de répondre aux besoins essentiels dans les différents pathologies spécifiques ou non à la pédiatrie. Ainsi existent de nombreuses

Line LEGRAND- Mémoire de l'École Nationale de la Santé Publique – 2006-2007

spécialités déjà utilisables chez l'enfant. Toutefois, il reste nombre de situations dans lesquelles les besoins ne sont pas couverts; le règlement devrait aider à combler le retard aussi bien qu'à systématiser la réflexion concernant les besoins chez l'enfant lors du développement des nouveaux médicaments. Les principaux points positifs :

- le règlement va donner de la visibilité aux entreprises dans plusieurs domaines liés aux développements pédiatriques:

1. visibilité sur les besoins prioritaires en terme de développement pédiatrique, puisque l'EMA va publier une liste européenne des besoins dans les deux prochaines années

2. visibilité sur les développements à mener : conseil facilité et gratuit aux entreprises, liens entre CHMP et comité pédiatrique ...pour la soumission de Plans d'Investigation Pédiatrique en phase avec les besoins, et pour une évaluation communautaire des données soumises...

-le règlement incite très fortement à la soumission des données dans l'ensemble des états européens, il devrait donc favoriser la mise sur le marché des médicaments pédiatriques simultanément dans l'ensemble des états

-le règlement prévoit des incitations aux entreprises (prolongation de 6 mois des certificats complémentaires de protection, extension de 2 ans de l'exclusivité de marché pour les produits orphelins pédiatriques, protection des données de l'AMM de 10 ans pour les anciens produits ayant fait l'objet d'un nouveau développement en pédiatrie...).

On peut aussi espérer une meilleure compréhension générale, allant du public aux médecins et aux familles concernées par les essais cliniques chez l'enfant, liée à la portée médiatique du règlement, pouvant faciliter l'adhésion des différents acteurs à la nécessité de mener des essais chez l'enfant dans l'intérêt général. Le consentement des parents est un autre facteur parmi les plus limitants pour la réalisation des essais cliniques chez l'enfant.

Bien évidemment, ces éléments ne pourront pas solutionner les difficultés techniques liées au développement des formes pédiatriques, ni pallier le problème de petitesse des marchés. Une politique gouvernementale incitative, portant notamment sur les prix de ces médicaments, doit accompagner les mesures réglementaires aujourd'hui prévues.

Bien à vous

Anne Carpentier

Directeur des Affaires Pharmaceutiques

Leem

88, Rue de la Faisanderie

75116 - Paris

Tél. (33) 01 45 03 88 14

<mailto:acarpentier@leem.org>

Annexe 9

Exemple d'ordonnance recueillie au cours de l'enquête DGS

Pharmacie Y

Rue

00000 ZZZZZZZZZZ

ZZZZZ, le 02 décembre 2006

Enfant XXXXXX

18 Kg

Mopral 20 mg

1mg / Kg

Une gélule le soir reconditionnée pour 18 Kg

Motilium

Une dose selon le poids avant les repas