



ENSP

ÉCOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

Promotion - 2003

**AUTORISATION DES PHARMACIES A
USAGE INTERIEUR POUR LA
REALISATION DES PREPARATIONS
HOSPITALIERES**

Emmanuelle CONTE

Sommaire

INTRODUCTION	5
1 - LES ACTIVITÉS OPTIONNELLES DES PHARMACIES À USAGE INTÉRIEUR7	
1.1 LES MODALITÉS D’AUTORISATION DES ACTIVITÉS OPTIONNELLES	9
1.2 L’AVIS DES AUTORITÉS COMPÉTENTES	10
1.2.1 L’Ordre national des Pharmaciens	10
1.2.2 Le Directeur régional des affaires sanitaires et sociales	11
1.2.3 Les référentiels utilisés	12
2 - LES ENQUÊTES DE L’INSPECTION RÉGIONALE DE LA PHARMACIE SUR LES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES.....	14
2.1 TOUTES LES PRÉPARATIONS A L’HÔPITAL SONT-ELLES DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES ?	14
2.1.1 Les préparations nécessitant une adaptation du dosage	15
2.1.2 Les préparations pédiatriques	16
2.1.3 Le reconditionnement unitaire des spécialités	18
2.2 QUELS SONT LES EXIGENCES LIEES A LA FAISABILITÉ DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES ?	19
2.2.1 Le caractère indispensable des préparations hospitalières	19
2.2.2 Les études de stabilité et d’innocuité des préparations hospitalières.....	20
2.2.3 L’enregistrement des opérations relatives aux préparations hospitalières.....	21
2.3 QUELS CONTRÔLES APPLIQUER AUX PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES ?	22
2.3.1 Le contrôle des matières premières	22
2.3.2 Le contrôle des produits finis	24

3 - LES PERSPECTIVES DE DÉVELOPPEMENT	25
3.1 L'ÉVALUATION DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES	25
3.2 LES MESURES ENVERS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	26
3.2.1 L'approvisionnement en matières premières	26
3.2.2 Le développement des médicaments orphelins.....	27
3.2.3 Le développement des médicaments pédiatriques.....	28
3.3 LA SOUS-TRAITANCE DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES	28
3.3.1 La délivrance des préparations hospitalières à d'autres PUI.....	28
3.3.2 L'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS).....	29
3.4 LA RÉTROCESSION DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES	31
CONCLUSION	33
Bibliographie	35
Liste des personnes ressources	38
Liste des annexes	39

Liste des sigles utilisés

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AGAM : Agence Générale des Approvisionnements Médicaux
AGEPS : Agence générale des équipements et produits de santé
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ARH : Agence régionale d'hospitalisation
BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
BPPrH : Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital
CDS : Comité de développement scientifique
CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CSP : Code de la Santé Publique
DDASS : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DEMEB : Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
DGS : Direction générale de la santé
DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DIE : Direction de l'inspection et des établissements
DRASS : Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal products
IRP : Inspection régionale de la pharmacie
PCH : Pharmacie centrale des hôpitaux
PUI : Pharmacies à usage intérieur
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SIH : Syndicat interhospitalier
UFCH : Unité de fabrication et de contrôle hospitaliers
UFR : Unité de formation et de recherche
ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

INTRODUCTION

Depuis des années les pharmacies situées dans les hôpitaux fabriquent des préparations destinées aux malades hospitalisés. Mais cette activité est restée longtemps en marge des exigences de bonnes pratiques qui étaient plutôt réservées à l'industrie pharmaceutique. Le terme de préparation hospitalière est apparu pour définir juridiquement ce qui était pratiqué par habitude dans les pharmacies hospitalières. La fréquence du déconditionnement pour adapter la posologie du médicament aux besoins des services de pédiatrie, a conduit dans les années 1980 le directeur de la pharmacie et du médicament à en admettre exceptionnellement la mise en œuvre.

Ultérieurement, le législateur en a institué la validité, l'article L.5121-1 (2°) du Code de la Santé Publique (CSP) ayant créé une nouvelle catégorie de médicament intitulée « préparations hospitalières », définie comme « tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou dans l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ».

Avec les problèmes de santé publique engendrés par l'affaire du sang contaminé ou de l'hormone de croissance, les autorités se sont interrogées sur les risques liés à la mise à disposition et l'utilisation de médicaments sans enregistrement préalable.

Toutefois, le recours à des préparations fabriquées au sein des pharmacies à usage intérieur permet l'utilisation plus large de certaines molécules, par exemple en adaptant aux enfants la posologie de spécialités pharmaceutiques destinées aux adultes. Face au risque de mise sur le marché de spécialités sans qu'il y ait eu d'études cliniques et pharmaceutiques adaptées et poussées, les autorités ont souhaité sécuriser leur utilisation en mettant en place une autorisation pour la fabrication de préparations hospitalières.

Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur (décret « PUI ») classe la réalisation des préparations hospitalières dans la catégorie des missions non obligatoires de la PUI et donc soumises à une autorisation du Préfet.

Les préparations hospitalières sont un véritable enjeu de santé publique car elles existent depuis longtemps sans avoir jamais été autorisées officiellement et sont fabriquées dans des PUI disposant de moyens variant extrêmement d'un hôpital local à un Centre Hospitalier Universitaire (CHU).

La mise en place d'une autorisation pour leur réalisation soulève une multitude de questions aussi bien de la part des pharmaciens hospitaliers que des pharmaciens inspecteurs de santé publique en terme de définition, de déclaration et d'application des référentiels.

Au travers de ce mémoire, mon but a été de mieux connaître ce que recouvrent les préparations hospitalières et de réfléchir à la manière dont le pharmacien inspecteur de santé publique peut jouer son rôle dans la démarche visant à autoriser une PUI à fabriquer des préparations hospitalières.

Ce travail a débuté par une étape de recherche de la bibliographie concernant les types de préparations réalisées à l'hôpital et leur utilisation. Le stage de découverte en Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (DRASS) a aussi été l'occasion d'étudier les dossiers de demande d'autorisation des PUI pour cette activité.

Afin de recueillir différents points de vue sur les apports et les limites d'une autorisation pour la réalisation des préparations hospitalières, j'ai interrogé des pharmaciens hospitaliers, des pharmaciens inspecteurs de santé publique, des professionnels de santé intervenant au niveau de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), de l'Ordre National des Pharmaciens, de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS).

La première partie du mémoire est consacrée aux modalités d'autorisation des activités optionnelles des PUI.

La deuxième partie concerne la question de la définition des préparations hospitalières et les écarts critiques identifiés au travers des enquêtes effectuées par les pharmaciens inspecteurs de santé publique.

Enfin, la troisième partie explore les perspectives de développement des préparations hospitalières en terme d'évaluation, de mise à disposition des matières premières, de sous-traitance et de dispensation dans un but d'amélioration de la qualité et de la sécurité sanitaire des produits de santé.

1 - LES ACTIVITES OPTIONNELLES DES PHARMACIES A USAGE INTERIEUR

C'est la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiée par la loi du 4 mars 2002 qui a fait apparaître la notion de pharmacie à usage intérieur (PUI) dont « l'activité est limitée à l'usage particulier des malades dans les établissements de santé ou médico-sociaux où elles ont été constituées ou qui appartiennent au syndicat interhospitalier ou dans les installations de chirurgie esthétique »¹.

La création, le transfert ou la suppression d'une PUI est soumise à l'autorisation du représentant de l'Etat dans le département qui peut être "octroyée, modifiée, suspendue ou retirée, après avis des instances compétentes de l'Ordre national des Pharmaciens et du Directeur régional des affaires sanitaires et sociales (articles L. 5126-7 et L. 5126-10 du CSP). Les établissements de santé, les établissements médico-sociaux, les syndicats interhospitaliers, les installations de chirurgie esthétique, les services de dialyse à domicile, certains établissements pénitentiaires, les services départementaux d'incendie et de secours, les structures d'hospitalisation à domicile et la pharmacie centrale des armées peuvent disposer d'une ou plusieurs PUI.

Le décret d'application n°2000-1316 du 26 décembre 2000, distingue les activités des PUI qui ont un caractère obligatoire et celles qui ont un caractère facultatif (article R. 5104-15 du CSP).

Les activités de "base" ou obligatoires d'une PUI sont :

- La gestion, l'approvisionnement et la dispensation des médicaments, des produits relevant du monopole pharmaceutique et des dispositifs médicaux stériles (DMS) ;
- La réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;
- La division des produits officinaux.

Les établissements disposant d'une PUI autorisée avant le 30 décembre 2000 sont dispensés de cette procédure de confirmation de leur autorisation pour les activités obligatoires.

¹ Article L. 5126-1 du CSP

Selon la Circulaire DHOS/E1 n° 2001-265 du 12 juin 2001, une PUI ne peut être autorisée à assurer tout ou partie des activités facultatives que si elle assure par ailleurs les activités obligatoires mentionnées ci-dessus.

Les activités facultatives pouvant être autorisées dans une PUI sont :

- La réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;
- La réalisation des préparations rendues nécessaires pour les expérimentations ou essais des médicaments ;
- La délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- La stérilisation des dispositifs médicaux ;
- La préparation des médicaments radiopharmaceutiques .

Pour la réalisation des préparations hospitalières, une PUI ne peut être autorisée que si elle relève d'un établissement de santé ou d'un syndicat interhospitalier.

D'autres structures au sein des établissements de santé peuvent fabriquer des préparations hospitalières. Ce sont des établissements pharmaceutiques gérés par les établissements publics de santé.

Selon l'article 26 de la loi du 8 décembre 1992 (L5124-9 du CSP), « par dérogation aux dispositions du 1^{er} alinéa de l'article L5124-2, les établissements publics de santé fabricant industriellement des médicaments à la date du 31 décembre 1991 peuvent demander à bénéficier de l'autorisation prévue à l'article L5124-3 » (autorisation d'ouverture des établissements pharmaceutiques délivrée par l'Afssaps).

Dans le décret d'application n°97-529 du 26 mai 1997 relatif aux établissements pharmaceutiques gérés par certains établissements publics de santé, l'article 2 précise que « les activités des établissements pharmaceutiques gérés par les établissements publics de santé ne peuvent concerner que des médicaments répondant à des besoins de santé publique qui ne sont pas déjà satisfaits par les médicaments disponibles en France et bénéficiant de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique ou de l'autorisation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12 du même code. »

« A l'appui de la demande d'autorisation prévue par l'article L. 5124-3 du code de la santé publique, les établissements publics de santé doivent justifier qu'ils fabriquaient industriellement des médicaments à la date du 31 décembre 1991 et préciser la nature et les quantités des médicaments fabriqués annuellement. » (article 3 du décret n°97-529)

En mars 2003, deux établissements pharmaceutiques au sein d'établissements de santé sont autorisés. Il s'agit de l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS) autrefois dénommée Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).

L'unité de fabrication et de contrôle hospitaliers (UFCH) du Centre Hospitalier de Libourne à côté de Bordeaux est aussi un établissement pharmaceutique géré par un établissement de santé.

1.1 LES MODALITES D'AUTORISATION DES ACTIVITES OPTIONNELLES

Selon l'article 3 (I) du décret du 26 décembre 2000 modifié par le décret n°2002-796 du 3 mai 2002, lorsque les PUI assurent une ou plusieurs des activités mentionnées au 2^{ème} alinéa de l'article R 5104-15 du CSP, les établissements disposent, à la date de publication du décret, d'un délai de six mois pour solliciter auprès du préfet une nouvelle autorisation. L'autorisation d'une activité optionnelle vaut modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale. Les établissements effectuant des préparations hospitalières au 30 décembre 2000 devaient donc solliciter auprès du Préfet une autorisation avant le 30 juin 2001, faute de quoi ils ne seraient plus en mesure de poursuivre cette activité conformément à la réglementation.

L'article 85 de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a prorogé le délai accordé aux instances compétentes de l'Ordre national des pharmaciens pour fournir leur avis sur les demandes jusqu'au 31 décembre 2002.

Le Préfet statue sur ces demandes dans le délai d'un mois qui suit la réception de cet avis ou au plus tard 12 mois après la date de réception des demandes. Si l'avis de l'Ordre national des pharmaciens n'est pas parvenu au Préfet au plus tard le 31 décembre 2002, il statue sur les demandes au plus tard le 31 janvier 2003.

Le préfet doit informer les demandeurs :

- de la date à laquelle il a reçu l'avis du Conseil central de la section D de l'Ordre des Pharmaciens ;
- ou, le cas échéant, que ledit avis ne lui est pas parvenu au 31 décembre 2002.

Pour toutes les demandes d'autorisation d'activités optionnelles présentées depuis le 1^{er} janvier 2002, les dossiers sont instruits selon la procédure de droit commun. Le silence gardé par le Préfet à l'expiration d'un délai de quatre mois à compter de la date de réception de ces demandes vaut autorisation tacite. Le Préfet peut statuer en l'absence d'avis de

l'Ordre national des pharmaciens si celui-ci n'a pas émis son avis dans le délai de trois mois suivant la date à laquelle il a accusé réception du dossier.

L'article R. 5104-21 du CSP précise la liste des pièces à joindre au dossier en vue de l'obtention d'une autorisation de création ou de modification d'une PUI. Y figurent notamment le nombre de lits et de places à desservir par la pharmacie, l'énumération des activités envisagées, les effectifs de pharmaciens prévus pour l'exercice des missions de la pharmacie.

Dans le cas d'une autorisation pour les préparations hospitalières, la PUI doit disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires.

Une copie de l'arrêté préfectoral portant autorisation est adressée :

- au Directeur régional des affaires sanitaires et sociales ;
- au Directeur de l'Agence régionale d'hospitalisation (ARH) pour les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers ;
- au Directeur Général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) si l'autorisation concerne la réalisation des préparations hospitalières.

Une décision de retrait ou de suspension d'une partie des éléments de l'autorisation n'intervient que :

- lorsque le préfet a informé l'établissement de la nature des infractions et l'a mis en demeure de les faire cesser dans un délai déterminé ;
- après avis de l'Ordre national des pharmaciens et du Directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

1.2 L'AVIS DES AUTORITES COMPETENTES

1.2.1 L'Ordre national des Pharmaciens

Les demandes d'autorisation pour les préparations hospitalières des PUI ont été adressées au Préfet (DDASS) qui les a transmises pour avis aux DRASS (IRP) et à l'Ordre national des Pharmaciens. Ce dernier a élaboré un questionnaire destiné à rassembler les informations relatives à la réalisation des préparations hospitalières afin d'émettre un avis sur les moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information dont dispose la PUI.

Ce questionnaire rassemble des exigences établies à partir du projet de Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital (BPPrH) et des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH). Il concerne les préparations classiques, comme les pommades ou gélules, les

préparations stériles et les préparations dangereuses pour le patient ou le personnel soignant.

L'Ordre national des Pharmaciens a envoyé son questionnaire suite aux demandes qui lui ont été transmises (249 demandes pour les préparations hospitalières). Sur la base des réponses au questionnaire, l'ordre a écarté les demandes non fondées et a rendu un avis sur dossier ou après enquête sur place. A la fin de l'année 2002, un avis a été rendu pour 139 demandes.

Pour un représentant de l'Ordre des Pharmaciens interrogé, l'avis doit concerner la réalisation d'une préparation hospitalière d'un principe actif défini et non la fabrication d'une forme galénique. De son point de vue, il est préférable de diminuer le nombre de préparations hospitalières autorisées et d'augmenter leur niveau de qualité.

1.2.2 Le Directeur régional des affaires sanitaires et sociales

Au vu des éléments recueillis durant l'enquête, le pharmacien inspecteur est amené à rédiger un rapport contradictoire. Le Directeur régional des affaires sanitaires et sociales rend un avis au Préfet en s'appuyant sur la conclusion du rapport définitif qui lui est remis.

L'enquête effectuée par le pharmacien inspecteur relative à la fabrication des préparations hospitalières aborde les domaines de l'organisation, de la formation du personnel, du contrôle de qualité et de la documentation.

Une grille d'enquête a été validée en Conférence des Pharmaciens Inspecteurs Régionaux. Elle comprend 80 items répartis en 7 parties (locaux, équipements, matières premières, articles de conditionnement, préparations terminées, personnel, et systèmes d'information) qui reprennent les différents critères exigés dans les BPPH qui sont opposables et dans les BPPrH qui devraient faire l'objet d'un arrêté.

Cette grille d'enquête est disponible à partir de la fiche outil sur les autorisations spécifiques des préparations hospitalières élaborée par l'IRP de la DRASS Pays de la Loire sur le serveur Intranet du Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées².

Le rôle du pharmacien inspecteur est de contrôler le processus existant depuis la fabrication jusqu'à la dispensation des préparations hospitalières et de veiller à ce qu'un véritable système d'assurance qualité soit mis en place et respecté.

² Fiche outil sur les autorisations spécifiques des préparations hospitalières accessible par le lien http://www.intranet.sante.gouv.fr/sant/sd4/sd4b/fiches_outils/index.htm

1.2.3 Les référentiels utilisés

Les préparations hospitalières sont définies comme des médicaments préparés selon les indications de la Pharmacopée et en conformité avec des bonnes pratiques.

- La Pharmacopée

La pharmacopée européenne se compose de chapitres généraux, notamment sur les méthodes analytiques, les récipients et les réactifs, de monographies générales sur les formes pharmaceutiques et de monographies individuelles. La 4ème édition de la pharmacopée européenne est en vigueur depuis le 1^{er} janvier 2002. Elle est complétée par trois suppléments annuels.

La pharmacopée française contient exclusivement les textes et les monographies nationales complémentaires à la pharmacopée européenne. La pharmacopée française en vigueur est la 10^{ème} édition, avec ses addendums annuels.

- Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH)

Les PUI doivent fonctionner conformément aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière dont les principes sont fixés par l'arrêté du 22 juin 2001 qui les rend opposables (article R.5104-20 du CSP).

Les BPPH visent l'organisation de la PUI de façon générale (système d'assurance qualité, personnel, locaux). Elles touchent notamment les activités relatives à l'approvisionnement, le stockage, la préparation et la dispensation des médicaments. Les principes qui concernent plus particulièrement les préparations sont énoncés dans la partie relative aux locaux et dans la partie relative au système d'assurance qualité.

Le système d'assurance qualité doit garantir que la préparation est exécutée et étiquetée en conformité avec la fiche de fabrication mise en place. Le matériel de préparation doit être régulièrement entretenu et qualifié.

Concernant les locaux de préparation des médicaments, les différentes zones de stockage, de quarantaine et de conditionnement doivent être identifiées. L'état des sols, murs et surfaces doit permettre leur entretien (Chapitre § 3.3.2.1. « locaux de préparation des médicaments »).

Des locaux destinés aux contrôles des préparations doivent être séparés et adaptés. (Chapitre § 3.3.4. « Locaux destinés aux contrôles »).

- Les Bonnes pratiques de préparation à l'hôpital (BPPrH)

Un arrêté du ministre chargé de la santé doit fixer les principes des bonnes pratiques pour les préparations hospitalières mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP.

Un projet de BPPrH a été élaboré par un groupe de travail organisé par l'Afssaps et constitué d'environ 43 membres auxquels se sont joints temporairement des spécialistes dans certains domaines.

Après mise en enquête publique du document initial datant du 15 juillet 2002, le texte définitif n'est pas encore publié au 1^{er} mars 2003. Le décalage entre les dispositions prévoyant que les avis des autorités compétentes concernant les autorisations des préparations hospitalières devaient être pris au 31 décembre 2002 et l'absence d'arrêté relatif aux BPPrH permettant leur mise en application a représenté une difficulté pour les autorités compétentes. Cette situation a contraint les pharmaciens inspecteurs à s'appuyer sur le projet de BPPrH sans réelle valeur réglementaire.

Il comprend un chapitre « préparation » concernant la réception, l'échantillonnage, le contrôle, la libération, le stockage des matières premières, des excipients, et des articles de conditionnement.

Le chapitre « contrôles » concerne la qualification du matériel, l'entretien des appareillages et des installations, la validation des méthodes.

Le chapitre « documentation » est relatif à la gestion du système documentaire, l'étiquetage et le traitement des réclamations et des anomalies. Le système d'assurance de la qualité doit couvrir toutes les opérations relatives à la réalisation des préparations. Des procédures doivent être rédigées notamment pour la maîtrise des documents, la faisabilité des préparations, les règles d'hygiène et d'habillement du personnel ou la gestion des réactifs.

Pour reprendre l'exemple des locaux du paragraphe précédent, les exigences du projet de BPPrH sont précisées dans les parties :

- Partie 1.11. « principes – généralités », Partie 3.3. « opérations préliminaires » du chapitre « préparation » ;
- Partie 3. « organisation » du chapitre « contrôles » ;
- Partie 4.2. « procédures et instructions générales » du chapitre « documentation ».

Le projet de BPPrH contient aussi 5 lignes directrices sur les préparations magistrales, les préparations destinées à des essais cliniques, la préparation des médicaments stériles, la préparation de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel ou l'environnement, la préparation de médicaments radiopharmaceutiques, et une série d'annexes.

La ligne directrice sur la préparation des médicaments stériles détaille les conditions particulières de préparation, de locaux, d'équipements, de contrôle qualité et les niveaux de risques qui s'appliquent.

La ligne directrice particulière aux préparations contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel ou l'environnement édicte les règles à respecter en matière de personnel, de locaux, de matériel, de préparation, de conditionnement, d'étiquetage, de contrôle, de transport, de déchets, de gestion des anomalies et de documents.

2 - LES ENQUETES DE L'INSPECTION REGIONALE DE LA PHARMACIE SUR LES PREPARATIONS HOSPITALIERES

Les enquêtes des pharmaciens inspecteurs relatives aux préparations hospitalières ont débuté au cours de l'année 2002 dans certaines régions et plus tard dans d'autres en raison de la charge de travail représentée par les enquêtes relatives aux autorisations des autres activités optionnelles des PUI.

Un arrêté du ministre chargé de la santé devrait définir les conditions de déclaration des préparations auprès de l'Afssaps et les renseignements à fournir au moyen d'un formulaire ou par soumission électronique.

Certaines demandes d'autorisations de la part des PUI concernaient des préparations n'entrant pas dans la définition des préparations hospitalières.

Parfois, il existe des confusions avec certains dispositifs médicaux préparés par les PUI et considérés à tort comme des préparations hospitalières (par exemple, la préparation de gels pour des sondes, des électrodes).

La première étape pour l'inspection de la pharmacie a consisté à écarter les demandes qui ne correspondaient pas à des préparations hospitalières bien qu'il n'existe pas de liste définie les recensant.

2.1 TOUTES LES PREPARATIONS A L'HOPITAL SONT-ELLES DES PREPARATIONS HOSPITALIERES ?

Une préparation hospitalière est préparée selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. Cette définition, bien qu'elle paraisse précise, peut poser certaines difficultés d'interprétation. En effet, toutes les préparations exécutées dans une PUI ne sont pas des préparations hospitalières. Les préparations hospitalières sont exécutées à l'avance,

sans ordonnance originale, pour un ou plusieurs patients, et sont dispensées sur prescription médicale, ce qui les différencie des préparations magistrales qui sont préparées extemporanément selon une ordonnance nominative.

En région Midi-Pyrénées, par exemple, 37 demandes d'autorisation pour les préparations hospitalières ont été envoyées par les PUI. Le tableau 1 recense les préparations telles qu'elles ont été libellées dans le dossier de demande d'autorisation, mais ce ne sont pas toutes des préparations hospitalières.

Tableau 1 : Les demandes d'autorisation pour les préparations hospitalières transmises à l'inspection régionale de la pharmacie en région Midi-Pyrénées au 30 juillet 2002

Demandes d'autorisation	Nombre de demandes	% des demandes
Reconstitution de médicaments anticancéreux	15	41%
Préparation de nutrition parentérale	6	16%
Préparation hospitalière non stérile	6	16%
Gélules pédiatriques	4	11%
Préparation magistrale	3	8%
Gélules placebo	2	5%
Reconditionnement unitaire	1	3%
Total	37	100%

Suite au questionnaire que j'ai adressé au mois de juillet 2002 sur les enquêtes réalisées dans le cadre des demandes d'autorisation pour la réalisation des préparations hospitalières, plusieurs IRP m'ont indiqué les cas où les préparations ne nécessitaient pas une demande d'autorisation (annexe 1).

2.1.1 Les préparations nécessitant une adaptation du dosage

Les médicaments anticancéreux injectables sont des médicaments très actifs, la plupart requiert une dilution préalablement à leur administration permettant une adaptation posologique en fonction de l'état physio-pathologique de chaque patient (surface corporelle et clairance de la créatinine). Leur reconstitution dans un solvant ne peut pas être considérée comme une préparation hospitalière à partir du moment où il n'y a aucune variation par rapport au résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Lors du mélange de plusieurs anticancéreux selon un protocole validé par des praticiens hospitaliers spécialistes en oncologie, la préparation est réalisée à partir d'une ordonnance nominative, ce qui correspond à une préparation magistrale.

Les mélanges pour nutrition parentérale sont le plus souvent des préparations magistrales car ils sont destinés à des patients dont les besoins nutritifs sont variables et leur formule est adaptée en fonction de l'état physiopathologique de chaque patient. Ces mélanges étant instables et nécessairement stériles, ils sont rarement préparés à l'avance.

Dans le cas où ces mélanges pour nutrition parentérale ont une formule standard qui n'est pas nominative, et sont préparés à l'avance en petite série du fait de leur faible durée de conservation, ils entrent dans la catégorie des préparations hospitalières. Mais la nécessité de recourir à une préparation hospitalière n'est pas fondée lorsqu'il existe des mélanges standards qui ont une autorisation de mise sur le marché et sont fabriqués industriellement.

Du point de vue de l'ordre des pharmaciens, la reconstitution des médicaments anticancéreux et la préparation des mélanges pour nutrition parentérale correspondent à des préparations magistrales.

Comme la réglementation établit un régime différent pour les préparations magistrales et hospitalières, selon une personne interrogée le risque est de voir apparaître des contraintes différentes et par conséquent des conditions de sécurité différentes pour leur fabrication. Cette distinction entre les deux types de préparations est purement artificielle et inadmissible pour le patient car elle ne répond pas à une logique qualitative mais quantitative. Mais en pratique il serait impossible de déclarer toutes les préparations hospitalières et magistrales à l'Afssaps.

Pour les préparations magistrales, il est difficile de vouloir contrôler systématiquement la teneur en principe actif et d'exiger des analyses sur chaque préparation car la notion de lot n'existe pas. La quantité de préparation consommée par le contrôle ainsi que le délai nécessité par celui-ci compromettraient aussi l'utilisation de la préparation.

C'est la réalisation de ces préparations magistrales dans le cadre de la PUI qui devrait garantir leur qualité. Par rapport à la préparation des médicaments dans les unités de soins, la centralisation dans la PUI représente un réel progrès en terme de diminution des risques de contaminations croisées, d'erreur de dosage et de faute d'asepsie. Les conditions de fabrication peuvent être contrôlées au cours d'une inspection du fonctionnement général de la PUI.

2.1.2 Les préparations pédiatriques

Dans beaucoup de cas il est fait recours à la préparation individuelle ou par petits lots en déconditionnant des spécialités pharmaceutiques pour les transformer sous une forme galénique et un dosage adaptés à la pédiatrie.

Par exemple, en cas de difficulté de prise alimentaire chez l'enfant, s'il n'existe pas d'alternative galénique, la gélule d'une spécialité pharmaceutique est ouverte et dissoute dans un liquide.

Si la préparation est destinée à un malade particulier, il s'agit d'une préparation magistrale, mais si elle est fabriquée en série, elle constitue bien une préparation hospitalière.

De nombreux médicaments ne possèdent pas de forme galénique, de dosage et d'autorisation de mise sur le marché (AMM) adaptés à l'usage pédiatrique. Malgré leur intérêt majeur, ils reflètent le manque d'essais cliniques en pédiatrie (c'est le cas de certains bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des inhibiteurs calciques). L'adaptation des formes médicamenteuses destinées à l'adulte est indispensable, mais présente un risque au niveau de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité de la préparation. L'AMM est basée sur des études toxicologiques, pharmacocinétiques et cliniques, mais le mode de libération, d'absorption, de distribution, de modification et d'excrétion de la molécule varie en fonction de la forme galénique adoptée et du métabolisme du patient. L'administration d'une forme buvable est plus confortable pour l'enfant et le personnel soignant, mais cette transformation nécessite un savoir-faire qui relève de la compétence des pharmaciens et des préparateurs de la PUI. De plus, la stabilité du principe actif dans la spécialité n'est pas la même à l'état solide et en milieu liquide.

Pour illustrer le grand nombre de préparations hospitalières destinées aux enfants, un article du *Moniteur hospitalier* [2] cite les principes actifs les plus utilisés en pédiatrie.

Par exemple, le diphémanil méthylsulfate est indiqué dans les malaises avec bradycardie chez le nouveau-né et le nourrisson (annexe 2). Il a donné lieu à la préparation de 100 000 gélules en 1997 de 38 dosages différents allant de 0,5 à 100 mg.

Depuis 1992, c'est une préparation hospitalière fabriquée par l'AGEPS sous forme de comprimés dosés à 2 mg et 10 mg dont la prescription est réservée à l'usage hospitalier, aux médecins spécialistes en pédiatrie et exerçant dans un service de pédiatrie.

Autre exemple, le captopril, indiqué dans l'insuffisance cardiaque en pédiatrie, a représenté 85 000 gélules réparties en 36 dosages de 0,01 mg à 30 mg. La matière première est obtenue par déconditionnement de la spécialité dosée à 25 mg et 50 mg.

Les principaux risques inhérents à l'utilisation de ces molécules chez l'enfant sont l'absence d'indication validée chez l'enfant, le recours à des excipients qui peuvent être à l'origine d'effets indésirables, le risque d'une hétérogénéité de la teneur en principe actif d'autant plus important que les dosages sont faibles.

Bien qu'elles ne soient pas encore opposable, l'annexe 3 des BPPrH intitulée « liste non exhaustive de situations difficiles ou inacceptables d'utilisation de spécialités

pharmaceutiques déconditionnées » donne quelques précautions à prendre en fonction de la forme galénique des spécialités déconditionnées.

Par exemple, en cas de broyage de comprimés ou d'ouverture de gélules et dilution par des excipients, le diluant doit être de même nature que l'excipient principal de la spécialité pharmaceutique concernée.

Il est déconseillé d'utiliser le contenu de formes à libération modifiée comme matière première en raison de l'absence d'indications explicites sur la méthode de modification de la libération du principe actif.

2.1.3 Le reconditionnement unitaire des spécialités

Le reconditionnement en doses unitaires correspond souvent à un besoin de fonctionnement de la PUI dans le cadre d'une gestion optimisée de ses stocks et d'un souci de diminution des dépenses médicamenteuses, grâce à un contrôle plus strict de la dispensation aux unités de soins.

Les avis des pharmaciens inspecteurs diffèrent sur ce sujet, mais certains ne considèrent pas le reconditionnement comme une préparation hospitalière.

Dans le cadre de la Conférence des pharmaciens inspecteurs régionaux, le problème des opérations de reconditionnement unitaire de spécialités pharmaceutiques a été abordé. Sur les 20 réponses obtenues, 14 sont défavorables pour associer le reconditionnement de spécialités à une préparation hospitalière.

En effet, la forme, le dosage et la composition qualitative de la spécialité ne changent pas au cours des opérations de reconditionnement. L'intérêt thérapeutique de la spécialité, mesuré par son rapport bénéfice/risque, n'est pas modifié. Le reconditionnement est effectué dans un but d'adaptation à une logistique de dispensation propre à la PUI et de distribution journalière et nominative exacte des quantités de médicaments prescrites.

Du point de vue de l'Ordre des pharmaciens, le reconditionnement unitaire n'est pas une préparation hospitalière. Il existe des risques d'erreur d'étiquetage ou de contamination au cours de cette opération mais le personnel de la PUI doit habituellement travailler dans des conditions permettant d'éviter ces risques. La mise en place d'un système d'assurance qualité et l'existence de procédures écrites doivent permettre d'éviter les erreurs liées au fonctionnement général de la PUI. Par exemple une procédure sur l'habillement du personnel obligeant le port de gants au cours des opérations de reconditionnement pour éviter les contaminations croisées peut être mise en place.

Les arguments mis en avant pour considérer le reconditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques comme une préparation hospitalière sont basés sur les risques engendrés au cours de cette opération. Selon un pharmacien inspecteur interrogé, le reconditionnement peut entraîner une perte d'informations ou des erreurs d'étiquetage. Il s'agit par conséquent d'une opération délicate, à risque, qui n'est pas à confier à tout le monde. Selon lui, il existe une hétérogénéité des méthodes employées qui justifierait de soumettre cette activité à une autorisation (reconditionnement du comprimé avec ou sans conditionnement primaire, reconditionnement manuel ou automatisé...).

Ces exemples de préparations réalisées en milieu hospitalier révèlent les difficultés que présente leur simple définition. Elles sont exécutées dans un contexte particulier qui est différent de celui de la fabrication industrielle mais qui doit répondre aux exigences énoncées dans les bonnes pratiques. Selon les pharmaciens inspecteurs interrogés, les principaux écarts notés par rapport au projet de BPPrH concernent l'évaluation, la fabrication et le contrôle de ces préparations.

2.2 QUELS SONT LES EXIGENCES LIEES A LA FAISABILITE DES PREPARATIONS HOSPITALIERES ?

Les préparations hospitalières doivent présenter un caractère indispensable, faire l'objet d'études adaptées et poussées, elles doivent être enregistrées et réalisées dans des locaux adaptés comme l'illustrent différents exemples de situations rencontrées par des pharmaciens inspecteurs de santé publique.

2.2.1 Le caractère indispensable des préparations hospitalières

Une préparation hospitalière doit présenter un intérêt thérapeutique majeur par rapport à une spécialité existante et un rapport bénéfice/risque positif. Le pharmacien hospitalier doit vérifier l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.

Dans le cas où aucune alternative médicamenteuse n'existe, il évalue si les moyens dont il dispose lui permettent de réaliser la préparation dans des conditions satisfaisantes.

Le recours à des spécialités disposant d'une AMM à l'étranger est possible par le biais des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) mais pas toujours utilisé. Par exemple, il existe à l'étranger une spécialité de pentobarbital en suppositoires mais son importation a été abandonnée car le laboratoire fabricant ne dispose plus d'une matière première contrôlée. Cette spécialité étant utilisée pour les anesthésies de courte durée au cours d'explorations chez les enfants, il faut que la PUI la prépare ou effectue une autre préparation. C'est cette deuxième solution qui a été retenue par le comité de développement scientifique de

l'AGEPS. Il préconise l'utilisation d'une solution d'hydrate de chloral dont la préparation est plus facile que celle des suppositoires et qui est autorisée dans cette indication très limitée.

En accord avec le prescripteur, le pharmacien hospitalier définit les conditions d'utilisation de la préparation, notamment les indications thérapeutiques, le profil des patients, la posologie, la voie d'administration (BPPrH chapitre 3 Documentation § 4.1.3). Par exemple, à la pharmacie du CHU de Rennes Sud, l'opportunité de la fabrication est appréciée en fonction de la fréquence de la demande, de l'indication et de l'absence d'alternative.

Le pharmacien hospitalier refuse une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou présente un danger (BPPrH chapitre 1 Préparation § 1.8). Une préparation hospitalière ne peut être autorisée que s'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible par ailleurs. Selon l'avis d'un pharmacien hospitalier, c'est un argument qui facilite le dialogue avec les médecins.

2.2.2 Les études de stabilité et d'innocuité des préparations hospitalières

Des études bibliographiques ou/et des essais de stabilité doivent permettre de déterminer la date limite d'utilisation des préparations terminées (BPPrH chapitre 1 Préparation § 5.1).

La pharmacie du CHU de Rennes Sud réalise sur place les études de stabilité par une méthode de dosage adaptée.

Par rapport à une forme sèche, la forme buvable permet d'adapter facilement le dosage en fonction des patients, mais la durée de stabilité physico-chimique et bactériologique est plus faible et doit être strictement contrôlée.

La validation d'une préparation hospitalière sur des données bibliographiques n'est acceptable que dans la mesure où les conditions de fabrication sont strictement respectées et identiques, c'est à dire l'origine de la matière première, le dosage, les excipients, la forme galénique ainsi que les conditions de conservation garantissant la bonne stabilité de la préparation.

Les matières premières non décrites à la Pharmacopée ne peuvent être utilisées que dans les maladies graves ou rares et doivent faire l'objet d'une expertise physico-chimique et toxicologique adaptée (BPPrH chapitre 1 Préparation § 2.1).

Le pharmacien inspecteur de santé publique doit insister sur la nécessité de mener des études de stabilité sur les produits fabriqués par la PUI. Une dégradation inapparente ou des conditions de stockage inadaptées peuvent présenter des risques importants pour le patient.

Pour les préparations pédiatriques, les études permettent d'éviter la reconstitution avec des excipients dont la compatibilité avec le principe actif ou les risques d'effets indésirables chez l'enfant ne sont pas toujours connus. La préparation d'une forme pharmaceutique appropriée, issue du déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France ne doit être envisagée qu'après avoir évalué les conséquences d'une telle opération sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de la préparation (BPPrH chapitre 1 Préparation § 2.1).

Dans le cas de formules plus anciennes, le pharmacien hospitalier essaye d'acquérir plus de données sur la préparation quand cela est possible. L'absence d'information scientifique sur une préparation doit amener à étudier les possibilités de remplacement par une spécialité pharmaceutique disponible et disposant d'une AMM ou d'une ATU en France.

Par exemple, une préparation du liquide de Bonain était utilisée pour plusieurs patients jusqu'à ce que le flacon soit vide, sans aucune mesure de la stabilité de la préparation. Dans cet hôpital, cette solution à base de cocaïne, de menthol et de phénol est appliquée à l'aide d'un tampon imbibé pour les paracentèses en cas d'otites. Ces constatations ont amené le pharmacien inspecteur à demander l'abandon de cette pratique et le recours à des produits commercialisés.

2.2.3 L'enregistrement des opérations relatives aux préparations hospitalières

Pour maîtriser les risques liés à l'étiquetage et la traçabilité des préparations, un document permet l'enregistrement chronologique des préparations. Il peut s'agir d'un ordonnancier ou d'un registre similaire sous forme écrite ou informatisée qui comporte certaines informations à renseigner (numéro de lot, date de préparation, dénomination, dosage, forme et conditionnement, nombre d'unités préparées).

L'ensemble des dispensations de préparations est inscrit sur un ordonnancier. Ces inscriptions comportent un numéro d'ordre, le nom du prescripteur, les nom et prénom du patient, le service de soins dans lequel il est hospitalisé ou son adresse s'il s'agit d'un patient non hospitalisé et la date à laquelle le médicament a été délivré (BPPrH chapitre 3 Documentation § 4.5 Document d'enregistrement des préparations et § 4.2.6 Inscription à l'ordonnancier).

Une seule préparation doit être effectuée à la fois pour éviter les erreurs et les contaminations croisées. Il faut veiller à ce que les préparations hospitalières soient décrites dans des procédures.

Par exemple, à la pharmacie du CHU de Rennes Sud, une fiche de fabrication existe pour chaque préparation. Le lot est scellé entre chaque étape de fin de fabrication, de contrôle et

de conditionnement. Toutefois, le système d'assurance de la qualité doit être complété par la mise en place d'une procédure de rappel de lots validée et par l'enregistrement des opérations de vide de chaîne dans la fiche de suivi de lot.

L'absence de locaux adaptés, de système d'assurance qualité, de personnel qualifié et d'échantillothèque font partie des écarts les plus fréquemment rencontrés dans les PUI.

L'état du matériel et le suivi des appareils sont aussi des causes de non-conformités.

Enfin, l'absence de mesures pour éviter les contaminations croisées lorsque plusieurs types de préparations hospitalières sont effectués dans les mêmes locaux et sur les mêmes appareillages est souvent constatée.

A la suite de l'enquête et du rapport contradictoire, l'Inspection de la pharmacie évalue si la PUI dispose des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information adaptés en vue de la réalisation d'une ou plusieurs formes pharmaceutiques, par exemple la fabrication des gélules.

2.3 QUELS CONTROLES APPLIQUER AUX PREPARATIONS HOSPITALIERES ?

Les principaux écarts constatés dans ce domaine par rapport aux bonnes pratiques sont l'absence de contrôle des matières premières et de titrage du principe actif dans les produits finis.

2.3.1 Le contrôle des matières premières

Pour les matières premières, l'identification est faite selon les monographies de la Pharmacopée européenne lorsqu'elles existent.

Les méthodes d'identification absolues sont plus sûres que les identifications basées sur des réactions chimiques de colorimétrie, de précipitation (réaction d'identification des chlorures, par exemple). Mais elles font appel à un appareillage coûteux comme le spectrophotomètre d'absorption dans l'infra-rouge.

Le pharmacien hospitalier peut sous-traiter ces analyses à un laboratoire qui dispose du matériel (par exemple, une UFR de pharmacie) ou obtenir des fonds pour s'équiper en matériel. L'achat, la calibration, l'entretien et la validation du matériel représentent un investissement important, et sa rentabilisation ne peut se faire que sur des séries importantes de préparations.

Par exemple, la pharmacie du CHU de Rennes Sud utilise des matières premières qui sont contrôlées par une autre PUI et les met en quarantaine tant qu'elle n'a pas l'attestation du contrôle et que la libération n'est pas attestée par son pharmacien. L'Inspection de la pharmacie a demandé à ce que l'attestation du contrôle soit transmise par la PUI qui fait le contrôle.

Les BPPrH (chapitre 2 Contrôles § 4 Sous-traitance des analyses) prévoient les opérations de contrôle effectuées par la PUI en fonction de son mode d'approvisionnement en matière première (annexe 3).

Dans la voie 1, si une spécialité pharmaceutique est utilisée, à défaut d'une matière première disponible, aucun contrôle de celle-ci n'est exigé au titre de matière première (BPPrH chapitre 1 Préparation §2.4 Contrôles).

Dans la voie 2, la matière première est fournie par un établissement pharmaceutique autorisé par l'Afssaps qui utilise cette matière première dans la fabrication d'une spécialité.

La matière première fournie à la PUI doit avoir la même qualité et la même origine que celle qui est utilisée par l'établissement pour fabriquer sa spécialité.

La PUI doit s'assurer que cet établissement pharmaceutique est autorisé par l'Afssaps et qu'il dispose d'un système d'assurance de la qualité pouvant garantir l'homogénéité, la qualité et la traçabilité des lots de matière première.

La PUI est tenue à un contrôle d'identité de la matière première car le fabricant assure l'échantillonnage et la libération des lots de matière première dans des conditions répondant aux exigences des BPF.

Le bulletin d'analyses de la matière première doit être vérifié et faire intervenir une personne compétente pour valider la conformité des résultats du bulletin d'analyses par rapport aux spécifications établies.

Cette situation garantit la qualité des matières premières et évite de les récupérer en déconditionnant des spécialités. Le fabricant n'étant soumis à aucune obligation de fournir ses matières premières, des mesures d'incitation dans ce sens auprès des établissements de fabrication pourraient être envisageables.

Dans la voie 3, la PUI s'approvisionne en matière première auprès d'un fabricant, d'un importateur ou d'un distributeur déclaré auprès de l'Afssaps qui n'a pas le statut d'établissement pharmaceutique autorisé. La source d'approvisionnement de la matière première présente moins de garanties que dans le cas précédent. Le pharmacien de la PUI doit fixer lui-même son niveau de recontrôle. C'est l'exemple de la Coopération Pharmaceutique Française (Cooper) qui fabrique certains produits et en distribue d'autres.

Selon le guide des BPPrH, les matières premières non décrites à la Pharmacopée ne peuvent être utilisées comme matières premières pour les préparations que dans le cadre de maladies graves ou rares et sous réserve qu'elles aient bénéficié d'une expertise physico-chimique et toxicologique adaptée.

Par contre, la détention d'un certificat de conformité d'une substance aux monographies de la Pharmacopée européenne par un fournisseur ne dispense pas des contrôles lot à lot.

2.3.2 Le contrôle des produits finis

Un des pharmaciens hospitaliers interrogés a indiqué que les contrôles des produits finis se limitent à ceux qui peuvent être fait localement. La vérification de la conformité de l'étiquetage, du numéro de lot et de la date de péremption est faite par rapport à la fiche de fabrication. L'uniformité de teneur n'est pas réalisée. Lorsque plusieurs PUI fabriquent des préparations hospitalières identiques, elles se basent sur les méthodes de dosage existantes ou les mettent au point ensemble.

Dans un CHU, les collyres fabriqués sont stérilisés par passage à l'autoclave mais le matériel de stérilisation n'est pas qualifié. Cette situation a conduit à un rapport favorable du pharmacien inspecteur mais limité à la réalisation des préparations hospitalières non stériles. Dans un autre cas, les contrôles étaient réalisés d'après des prescriptions de la Pharmacopée française qui ne sont plus en vigueur. Le pharmacien inspecteur a demandé à ce que la PUI s'engage à réaliser des contrôles selon les normes en vigueur.

Il existe un risque d'hétérogénéité de la teneur en principe actif entre les unités fabriquées d'un même lot ou entre les lots d'une même préparation.

Par exemple, à la pharmacie du CHU Rennes Sud, un contrôle du poids moyen et deux contrôles de la teneur en principe actif sont réalisés sur tous les produits finis. Le contrôle de l'uniformité de teneur n'est pas effectué puisque la pharmacopée européenne ne l'exige pas pour les principes actifs dont le dosage est supérieur à 2 % ou dont la dose par unité de prise est supérieure à 2 mg.

Pour l'ordre national des pharmaciens, les contrôles minimum sont l'identification du principe actif, son dosage, et une étude de stabilité. La durée de stabilité des préparations établie sur les données bibliographiques n'est pas fiable si l'origine des matières premières, les conditions de fabrication et de conditionnement ne sont pas identiques à celles de la littérature. Dans ce cas, l'étude de stabilité doit être menée sur place. La PUI qui ne dispose

pas d'un laboratoire de contrôle ou du budget nécessaire pour sous-traiter toutes ces analyses n'est pas à même de réaliser des préparations hospitalières selon lui.

Selon les BPPrH, dans des cas exceptionnels et en démontrant l'insuffisance de moyens attribués à la pharmacie, le recours à d'autres laboratoires de l'hôpital ou à des laboratoires extérieurs est possible pour réaliser des opérations de contrôle (en dehors de l'identification et de l'échantillonnage).

Le pharmacien chargé de la gérance doit s'assurer que le laboratoire sous-traitant, public ou privé, possède les moyens et compétences suffisants. La conclusion d'un contrat écrit fixant les responsabilités de chacun et la justification de cette sous-traitance auprès de l'inspection compétente sont obligatoires.

Lorsque le laboratoire sous-traitant fait partie d'un établissement pharmaceutique de fabrication, l'activité de sous-traitance doit être autorisée par l'Afssaps (BPPrH chapitre 2 Contrôles § 4.2 La sous-traitance des opérations de contrôle).

L'existence d'une spécialité pharmaceutique, l'absence de données de stabilité des préparations et de contrôle des matières premières, les conditions de fabrication, l'état des locaux, la formation du personnel sont des critères invalidants lors des enquêtes des pharmaciens inspecteurs de santé publique (annexe 1).

Evaluation, fabrication, contrôle des préparations hospitalières sont les points sur lesquels une attention particulière doit être portée afin d'assurer un niveau de qualité satisfaisant des préparations hospitalières. Comme le constatent les auteurs de l'article du *Moniteur hospitalier* [2], les pharmaciens engagent leur responsabilité en délivrant des préparations qui sont fabriquées en dehors de toute étude clinique et/ou physico-chimique.

3 - LES PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT

3.1 L'EVALUATION DES PREPARATIONS HOSPITALIERES

La Mission des préparations hospitalières, créée au sein du Département des produits à statut particulier, de l'information et des recommandations thérapeutiques et des études à la DEMEB de l'Afssaps, a procédé au 2^{ème} semestre 2001 au recensement des préparations hospitalières réalisées pendant l'année 2000 dans 23 PUI et établissements pharmaceutiques autorisés au sein d'établissements de santé.

Pour les 19 pharmacies qui ont répondu (17 PUI et 2 établissements pharmaceutiques autorisés au sein d'établissements de santé), un total de 605 préparations hospitalières a été

notifié. Les préparations de pédiatrie et de dermatologie sont les plus fréquentes, 63 préparations de pédiatrie différentes et 60 préparations de dermatologie différentes sont citées. Les pharmacies réalisent souvent les mêmes préparations mais à partir de matières premières pas toujours identiques (annexe 2).

Les préparations ont été réalisées à partir de 395 matières premières différentes qui comprennent des matières premières obtenues par déconditionnement de spécialités pharmaceutiques, par déconditionnement de préparations hospitalières de l'AGEPS et les matières premières vrac.

La DEMEB est chargée de recueillir les déclarations des préparations hospitalières mais l'arrêté précisant les modalités de déclaration est en cours d'élaboration.

Il est prévu d'écarter les préparations hospitalières qui ne sont pas indispensables et d'évaluer celles qui ont été retenues par un groupe de travail réunissant médecins, pharmaciens, experts et membres de la commission d'AMM (la composition de la commission sera aussi fixée par l'arrêté).

Les préparations hospitalières déjà déclarées à l'Afssaps sont essentiellement des gélules de placebo, des préparations de l'AGEPS, mais il existe aussi des préparations injectables, des comprimés.

L'intérêt thérapeutique et l'absence d'alternative vont être étudiés pour chaque préparation hospitalière sur le même principe que les ATU. Une attention particulière va être portée aux préparations faisant appel à des matières premières non décrites à la Pharmacopée ou d'origine biologique. Le but est de permettre à terme aux préparations répondant à des critères d'efficacité, de sécurité et de qualité de bénéficier d'une AMM. L'objectif consiste aussi à promouvoir la mutualisation des connaissances de ces préparations et des moyens de fabrication dont disposent les PUI.

Le risque d'un système de déclaration des préparations hospitalières est d'aboutir à un système beaucoup plus souple que l'AMM, permettant la fabrication par les PUI de préparations plus ou moins évaluées tant qu'aucune décision de l'Afssaps n'est prise.

3.2 LES MESURES ENVERS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

3.2.1 L'approvisionnement en matières premières

Les préparations pédiatriques peuvent être exécutées à partir de spécialités pharmaceutiques quand la PUI ne peut pas être approvisionnée en matières premières, ce

qui constitue un facteur de variabilité sur le plan de la qualité pharmaceutique de ces préparations.

Le déconditionnement de spécialités pharmaceutiques dans le cadre de préparations magistrales ou hospitalières doit être le plus limité possible. Un groupe annexe a été mis en place par l'Afssaps en vue de permettre un accès sécurisé des pharmacies hospitalières aux principes actifs de spécialités pharmaceutiques.

Le guide des BPPrH indique en conclusion de son annexe 3 qu' « il est plus rationnel de réaliser les préparations à partir de la matière première pure quand cela est possible et que l'incorporation d'une spécialité pharmaceutique dans une préparation doit revêtir un caractère exceptionnel lié aux exigences du moment. »

Dans son article, Françoise Brion rappelle le concept américain des « Pediatric badges » qui, en attendant la commercialisation d'une forme pédiatrique, oblige les industriels à fournir aux cliniciens et pharmaciens des données validées de composition, de solubilité du principe actif, de stabilité du principe actif et de biodisponibilité orale pour des solutions à préparer extemporanément, lors de la demande de mise sur le marché d'une spécialité potentiellement utilisable chez l'enfant [2].

3.2.2 Le développement des médicaments orphelins

La déclaration des préparations hospitalières à l'Afssaps permet de référencer les médicaments qui ne disposent pas d'AMM. Le but est de solliciter les industriels pour la commercialisation de spécialités face à des demandes importantes qui n'avaient pas été dénombrées jusqu'à présent.

Le règlement CE n°141/2000 du 16 décembre 1999 prévoit des mesures d'incitation en faveur de l'industrie pharmaceutique afin de promouvoir la recherche sur les médicaments orphelins. Ce sont des médicaments destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie grave ou invalidante ou d'une maladie affectant moins de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté.

Ainsi, les entreprises pourront demander à l'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal products) de désigner certains de leurs médicaments comme "médicaments orphelins". L'esprit du règlement européen sur les médicaments orphelins consiste à favoriser une mise à disposition sur l'ensemble du territoire européen de médicaments destinés à la prise en charge de maladies rares.

En attendant cette commercialisation, le rôle de la pharmacie hospitalière est d'assurer la continuité de l'approvisionnement d'un service de soins en préparations de qualité.

3.2.3 Le développement des médicaments pédiatriques

L'Union européenne a décidé d'encourager les laboratoires pharmaceutiques à s'investir dans le domaine trop négligé des médicaments pédiatriques. Pour les nouveaux médicaments, les laboratoires seraient contraints de réaliser des études pédiatriques avant de solliciter une autorisation de mise sur le marché, à moins qu'il soit peu probable que le médicament soit administré aux enfants.

Les incitations envers l'industrie pharmaceutique pour encourager le développement des formes pédiatriques représentent une avancée et un moyen de sensibiliser les professionnels à ce problème. Étant donné que de nouvelles molécules sont sans cesse mises sur le marché, il existera toujours une demande pour la mise à disposition de dosages adaptés à l'enfant. C'est pourquoi les préparations hospitalières représentent une alternative en attendant la mise sur le marché de spécialités pédiatriques.

3.3 LA SOUS-TRAITANCE DES PREPARATIONS HOSPITALIERES

3.3.1 La délivrance des préparations hospitalières à d'autres PUI

La centralisation des préparations hospitalières par les établissements pharmaceutiques disposant de moyens adaptés est difficile à mettre en place du fait que la loi prévoit que « l'activité des PUI est limitée à l'usage particulier des malades » (article L. 5126-1 du CSP). Le dernier alinéa de l'article R5104-16 du CSP précise « Pour certaines préparations hospitalières, une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé peut en confier la réalisation à un établissement pharmaceutique de cet établissement de santé dans les conditions prévues au 2° de l'article L. 5121-1. Elle peut également s'approvisionner en préparations hospitalières auprès d'une pharmacie à usage intérieur ou d'un établissement pharmaceutique d'un autre établissement de santé dans les conditions de l'article L. 5126-2 ».

Pour certaines préparations hospitalières et de façon habituelle, une PUI peut en confier la réalisation à l'établissement pharmaceutique, s'il existe, créé au sein de l'établissement de santé. Il n'y a pas besoin d'autorisation ou de déclaration.

Elle peut aussi se procurer ces préparations hospitalières auprès d'une autre PUI, mais cela à titre exceptionnel après autorisation prise par arrêté du ministre chargé de la Santé sur proposition de l'Afssaps.

L'article L5126-2 du CSP 5^{ème} alinéa précise : « Pour des raisons de santé publique et à titre exceptionnel, le ministre chargé de la santé peut autoriser, par arrêté pris sur proposition de

l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé réalisant pour son compte des préparations hospitalières, telles que définies à l'article L. 5121-1 ou l'établissement pharmaceutique créé en son sein et autorisé en application de l'article L. 5124-9 à délivrer ces préparations à d'autres pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé nommément désignés ».

Le dossier de demande d'autorisation pour délivrer des préparations hospitalières à d'autres PUI est déposé auprès de la DHOS. Le dossier comporte une lettre motivée du directeur de l'établissement de santé fabricant ou de l'établissement pharmaceutique créé en son sein. L'autorisation est délivrée sous la forme d'un arrêté ministériel d'autorisation pris sur proposition de l'Afssaps. Elle doit désigner nommément les établissements de santé (pourvus de PUI) auxquels ces préparations peuvent être délivrées.

3.3.2 L' Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS)

Le pharmacien a le droit de refuser de faire une préparation s'il estime ne pas disposer des moyens adéquats. Mais lorsqu'une préparation hospitalière représente un intérêt réel il faut trouver des solutions pour en assurer la fabrication dans des conditions garantissant sa qualité.

Par exemple, au cours d'une inspection dans une PUI, plusieurs points critiques ont été constatés au niveau de la préparation de gélules sous blister de dexaméthasone à 20 mg utilisée comme adjuvant dans les chimiothérapies anticancéreuses dans le cadre de la rétrocession (1800 gélules par an). L'absence d'étude de la stabilité de la préparation, de précautions diminuant les risques de contamination croisée au cours de la fabrication, et de titrage du principe actif dans le produit fini a conduit à l'arrêt des préparations. Il a été décidé de faire fabriquer la préparation par l'AGEPS.

En attendant le démarrage de la préparation et l'approvisionnement par l'AGEPS, les gélules sont considérées comme des préparations magistrales de la PUI, ce qui présente plusieurs avantages. La préparation n'est plus fabriquée en série ce qui diminue le risque d'administrer à plusieurs patients un produit non conforme en cas de défaut dans la préparation d'un lot. La préparation est fabriquée extemporanément ce qui simplifie la traçabilité. Les durées de stockage sont diminuées ce qui réduit les problèmes d'instabilité.

L'AGEPS est un établissement pharmaceutique de l'AP-HP autorisé par le Directeur général de l'Afssaps et ouvert depuis le 31 mai 1999. Ses locaux se situent sur le site du Fer à Moulin dans le 5^{ème} arrondissement de Paris et sur le site de Nanterre. Cinq services assurent l'ensemble des opérations cliniques, pharmaceutiques et administratives

nécessaires à la mise sur le marché de médicaments (recherche et développement, production, contrôle, affaires réglementaires, essais cliniques).

L'activité de l'AGEPS est réglementairement limitée à la mise sur le marché de médicaments répondant à des besoins de santé publique pour lesquels l'industrie ne fournit pas de solutions thérapeutiques validées. Outre les spécialités avec AMM, l'AGEPS est autorisé à produire des préparations hospitalières. Sa mission première est de satisfaire les besoins en préparations de l'AP-HP mais compte tenu du désintéressement de l'industrie pharmaceutique pour les médicaments orphelins, il a vocation à se développer au plan national et international.

Le Conseil de Développement Scientifique (CDS) de l'AGEPS est chargé de donner des avis sur les orientations générales de la politique scientifique suivie, notamment en matière de recherche, de production, d'enregistrement des produits. Il est composé de 15 médecins, pharmaciens et chercheurs désignés par le Directeur général de l'AP-HP.

Toutes les préparations de l'AGEPS sont déclarées à l'Afssaps, elles correspondent actuellement à 150 préparations. Elles doivent faire l'objet d'un avis favorable du CDS qui décide si les indications lui paraissent justifiées. Des études sont en cours en vue d'obtenir des AMM pour ces préparations, l'AGEPS a obtenu 13 AMM depuis sa création.

Le catalogue des préparations de l'AGEPS précise la dénomination des produits, le dosage, la forme, le volume, la péremption, le statut (préparation hospitalière, spécialité avec AMM, matière première, ATU nominative), les conditions de conservation et la quantité minimale livrable.

Désormais, toute nouvelle préparation doit faire l'objet d'un essai clinique, ou, s'il s'agit d'une modification de la forme galénique, d'un avis du CDS. L'AGEPS assure la prise en charge pharmaceutique des études multicentriques promues par l'AP-HP. Environ 80 % des médicaments de l'AGEPS sont des préparations hospitalières mais font l'objet d'une distribution nationale qui ne peut être arrêtée sans risque pour la santé publique.

Une adaptation des possibilités de sous-traitance des préparations hospitalières paraît nécessaire pour permettre la mise en commun des moyens disponibles dans un secteur géographique. Les rapports établis par les pharmaciens inspecteurs sont un argument pouvant être présenté par le pharmacien de la PUI afin d'obtenir des moyens supplémentaires, par exemple en matériel et en équipements pour effectuer des contrôles dans les cas où les solutions de sous-traitance ne sont pas envisageables.

3.4 LA RETROCESSION DES PREPARATIONS HOSPITALIERES

Se pose le problème de la réalisation et de la dispensation des préparations hospitalières lorsque les malades ne sont plus hospitalisés.

La réalisation de ces préparations par le pharmacien d'officine serait contraire aux décrets n°82-818 du 22 septembre 1982 et n°82-200 du 25 février 1982 qui interdisent les déconditionnements de spécialités relevant de la réglementation des substances vénéneuses en vue de leur incorporation dans une préparation magistrale et les mélanges de plusieurs principes actifs à visée amaigrissante.

Toutefois, d'après les bonnes pratiques de préparations officinales, le pharmacien d'officine a le droit de déconditionner à condition qu'il n'existe pas d'autres alternatives, mais ces bonnes pratiques ne sont pas opposables. De plus, le matériel de contrôle dont disposent les pharmaciens d'officine ne sont pas toujours adaptés.

Il n'y a pas encore de réglementation concernant la rétrocession des préparations hospitalières.

Selon la circulaire DGS/DH n° 99-343 du 15 juin 1999, la rétrocession se définit comme la dispensation par une PUI de médicaments à des patients non hospitalisés. En principe, la vente de médicaments par les établissements de santé aux malades ambulatoires est interdite (cela expliquant la terminologie de PUI). Toutefois, la loi du 8 décembre 1992 modifiée par la loi du 4 mars 2002, officialisant les PUI, a prévu une dérogation aux termes de laquelle le ministre chargé de la Santé arrête, dans l'intérêt de la santé publique, la liste des médicaments que certains établissements de santé, disposant d'une PUI, sont autorisés à vendre au détail au public [6].

En février 2003, le projet de décret d'application de cette loi prévoit dans sa 42^{ème} version que les médicaments pouvant être rétrocédés seront destinés à des patients pouvant être traités sans hospitalisation. Leur délivrance par la PUI répond à l'intérêt des malades pour des raisons tenant notamment à des contraintes particulières de dispensation, à la sécurité de l'approvisionnement, au fait que le médicament est préférentiellement administré dans les établissements de santé ou à la nécessité d'effectuer un suivi particulier de la prescription ou de la délivrance de ces médicaments.

Les préparations hospitalières ou magistrales faisant l'objet d'une prescription initiale effectuée par un médecin, les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une autorisation d'importation (AI) seront réputés inscrits sur la liste des médicaments pouvant être rétrocédés qui sera publiée par arrêté.

Pour les préparations hospitalières ou magistrales réalisées par la PUI, le prix de cession sera égal à la somme de leur prix de revient majoré d'un forfait dont la valeur sera déterminée par arrêté des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie et des finances en tenant compte des frais inhérents à la gestion et à la dispensation des ces préparations. Ce prix de cession sera majoré, le cas échéant, du montant de la taxe à la valeur ajoutée.

CONCLUSION

L'absence d'arrêté rendant opposable un guide des bonnes pratiques de préparation à l'hôpital et d'arrêté de déclaration de ces préparations a constitué une difficulté pour vérifier que les PUI disposent des moyens adaptés en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information en vue de la réalisation des préparations hospitalières.

Afin de permettre au Directeur régional des affaires sanitaires et sociales de rendre un avis sur les demandes d'autorisation des PUI pour la réalisation des préparations hospitalières, les pharmaciens inspecteurs de santé publique ont effectué des enquêtes sur la conformité des conditions de fabrication par rapport au guide de bonnes pratiques de préparation à l'hôpital alors qu'il n'est pas opposable.

Certaines demandes n'ont pas été suivies d'une enquête lorsque les préparations effectuées par la PUI correspondaient à la définition des préparations magistrales et entraient dans le cadre de leurs missions de base, ou lorsque la nécessité de la préparation et son caractère indispensable n'étaient pas justifiés.

Dans les cas où la demande a fait l'objet d'une enquête, les écarts les plus courants ont portés sur les études de stabilité des préparations, le contrôle des matières premières et de la teneur en principe actif des produits finis, la maintenance et la qualification du matériel de préparation et de dosage. Cette situation soulève plusieurs réflexions.

Premièrement, la nécessité d'effectuer une préparation passe par un dialogue entre pharmaciens et médecins travaillant à l'hôpital. Ils doivent définir ensemble si elle est indispensable, et s'il n'existe aucune alternative, définir les indications et les dosages standards des principes actifs. Les médecins ont un rôle à jouer pour faire en sorte que la PUI dispose des moyens pour réaliser correctement les préparations qu'ils prescrivent.

Deuxièmement, la notion de fréquence et de nombre annuel de préparations hospitalières devrait être prise en compte pour justifier une demande d'autorisation car leur fabrication demande des investissements importants pour la mise en conformité des PUI.

Troisièmement, la centralisation des préparations par quelques PUI disposant de moyens adaptés pourrait constituer une voie d'avenir. Car qu'en est-il de la PUI qui déconditionne de façon occasionnelle une spécialité pour en adapter le dosage à un enfant afin d'éviter aux parents des difficultés d'approvisionnement ? Afin d'éviter ce genre de pratiques liées à des risques d'erreur, il serait préférable de sous-traiter cette préparation auprès d'une PUI autorisée.

Le rôle du pharmacien inspecteur de santé publique est de rechercher et apprécier au cours de son enquête l'impact éventuel des écarts constatés par rapport aux référentiels applicables à la réalisation des préparations hospitalières. Son rôle est de vérifier que tous les moyens ont été pris pour garantir qu'une préparation hospitalière réponde à des critères de sécurité sanitaire.

Son appropriation des exigences essentielles des référentiels technico-réglementaires tels que les bonnes pratiques et la pharmacopée européenne est indispensable à l'exécution de sa mission de contrôle. Identifier les pratiques à risque dans ce domaine est d'autant plus important que les préparations hospitalières sont les seuls traitements disponibles lorsqu'il n'existe pas encore de spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM. L'objectif n'est pas d'en pérenniser la fabrication mais de recenser les préparations les plus utiles en thérapeutique et d'initier une procédure d'autorisation de mise sur le marché.

Bibliographie

Articles

- [1] CAMPION M.-D., VION D., SERRANO J.-M. « Le médicament pour un ou quelques patients : des réglementations éparses aux convergences européennes ». *Les Nouvelles, Bulletin de l'ordre*, septembre 1997, n°356, pp. 373-379.
- [2] LE QUANG TRIEU-ZIMMERMANN L., BRION F., GRASSIN J. « Dossier : Spécificités et difficultés de la pharmacie hospitalière pédiatrique ». *Le moniteur hospitalier*, décembre 1999, n°121, pp. 12-21.
- [3] LOCHER F. « A propos du décret du 26 décembre 2000 sur les Pharmacies à usage intérieur ». *Le pharmacien hospitalier*, 36 (145), pp. 58-59
- [4] ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. « Pharmacies à usage intérieur : soustraitance ». *La lettre des Nouvelles pharmaceutiques*, n°212 (22 mars 2001), pp. 6-7.
- [5] ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. « Préparations magistrales pédiatriques à l'officine ». *La lettre des Nouvelles pharmaceutiques*, n°233 (14 mars 2002), n°234 (28 mars 2002), n°235 (11 avril 2002), n°236 (25 avril 2002).
- [6] PEIGNE J. « Commentaires. La rétrocession des médicaments devant la Cour de Cassation ». *Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens*, n°377, décembre 2002, pp. 469-475
- [7] SILVAN F. « Pharmacie à usage intérieur huit ans pour un décret ». *Le moniteur des pharmacies*, Cahier I du n° 2381 du 13 janvier 2001, pp. 8-9

Rapport et guides

- [8] AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE *Bonnes pratiques de préparation à l'hôpital*, projet, 15 juillet 2002, 90 p.
- [9] AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE DIRECTION DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES DEPARTEMENT DES PRODUITS A STATUT PARTICULIER, DE L'INFORMATION ET RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ET DES ETUDES. *Recensement des préparations hospitalières effectuées par 23 pharmacies en 2001.*, 21 novembre 2002, 29 p.
- [10] MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE MINISTERE DELEGUE A LA SANTE DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS. *Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.*, 1^{ère} édition, juin 2001, 72 p.
- [11] *Plan stratégique de l'AP-HP pour la période 2001-2004, Contribution de la PCH-AGAM.* Version 5, 1^{er} juin 2000, 45 p.

Ouvrage

[12] AUBY J.-M., COUSTOU F., *Droit pharmaceutique*. Paris : Editions Litec, 1996, chapitre 11-10.

Mémoires

[13] BOULEY M. *La reconstitution des anticancéreux à l'hôpital : démarche qualité d'inspection*. Mémoire de l'ENSP, 2001-2002, 36 p.

[14] BRUNEAUX F. *Préparation de mélanges pour nutrition parentérale dans une pharmacie à usage intérieur Enjeux de l'inspection*. Mémoire de l'ENSP, 2001-2002, 38 p.

Lois et règlements

[15] Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992

[16] Décret n°97-529 du 26 mai 1997 pris en application de l'article 26 de la loi n°92-12879 du 8 décembre 1992 et relatif aux établissements pharmaceutiques gérés par certains établissements publics de santé

[17] Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur

[18] Règlement (CE) n° 141/2000 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins

[19] Règlement (CE) n° 847/2000 de la commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique»

[20] Projet de décret relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente des médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale.

Circulaires et décisions

[21] Circulaire DGS/DH n° 99-343 du 15 juin 1999 relative à la possibilité pour les pharmacies à usage intérieur de vendre au public des médicaments non disponibles en ville

[22] Circulaire DHOS/E1 n° 2001-265 du 12 juin 2001 relative aux modalités de mise en œuvre des dispositions réglementaires applicables aux pharmacies à usage intérieur.

[23] Circulaire DHOS/E1 n° 2002-158 du 19 mars 2002 relative aux conditions d'application de l'article 85 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

[24] Circulaire DHOS/E1 n° 2002-411 du 22 juillet 2002 relative aux conditions d’instruction des demandes d’autorisation de pharmacies à usage intérieur mentionnées à l’article 85 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

[25] Décision DG n° 2001-08 portant création d'un comité d'orientation de pédiatrie à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Liste des personnes ressources

Mme Aubin (CHU Rennes Sud)

Mme Burnel (DHOS)

M. Carreras (DRASS Midi-Pyrénées)

M. Charles (DRASS Bretagne)

M. Cheron (Ordre National des Pharmaciens Section D)

Mme Deloffre (DGS)

M. Droulers (DRASS Pays de la Loire)

Mme Lagarde (DHOS)

Mme Furet-Levan (Afssaps)

M. Pradeau (AGEPS)

M. Rieutord (Hôpital Robert Debré, AP-HP)

Mme Valençon (DRASS Rhône-Alpes)

J'adresse mes remerciements à toutes ces personnes qui ont bien voulu m'accorder un entretien.

Liste des annexes

Annexe 1 :

Réponses de plusieurs inspections régionales de la pharmacie au questionnaire sur les enquêtes effectuées dans le cadre des demandes d'autorisation pour la réalisation des préparations hospitalières (juillet 2002)

Annexe 2 :

Liste des préparations hospitalières réalisées par plusieurs PUI

Annexe 3 : non publiée

Opérations effectuées sur les matières premières par la PUI en fonction de son mode d'approvisionnement

Annexe 1 : Réponses de plusieurs inspections régionales de la pharmacie au questionnaire sur les enquêtes effectuées dans le cadre des demandes d'autorisation pour la réalisation des préparations hospitalières (juillet 2002)

Type de demandes d'autorisation	Examen dossier	Enquête sur place	Critères invalidant	Remarques émises
Demande d'autorisation non fondée car : <ul style="list-style-type: none"> • sont des préparations magistrales • qualité de fabrication et stabilité insatisfaisantes 	oui	oui	Spécialités existantes Préparations non vitales Pas de contrôle des matières premières	
Demande d'autorisation non fondée car : <ul style="list-style-type: none"> • sont des préparations peu fréquentes • existent déjà en tant que spécialités • sont des préparations plutôt cosmétiques 	oui	oui		Absence de référentiel
Demande d'autorisation pour : <ul style="list-style-type: none"> • Préparations hospitalières hors stériles • Préparations hospitalières stériles 	oui	oui	Mauvaise stérilisation des collyres Locaux inadaptés	Absence de liste des préparations (R5104-21) Absence d'échantillonnage
Demande d'autorisation pour : <ul style="list-style-type: none"> • Reconstitution des anticancéreux 	oui	oui	Locaux non conformes	Flux matières premières et personnel à préciser
Demande d'autorisation pour : <ul style="list-style-type: none"> • Reconditionnement • Préparations hospitalières hors stériles 	oui	oui	Non respect des BPPH	Non respect des points mineurs des BPPH
Demande d'autorisation pour : <ul style="list-style-type: none"> • toutes les préparations hospitalières 	oui	oui	Locaux inadaptés Absence personnel qualifié	Etat du matériel, des locaux, Formation personnel Absence de contrôle Péremptions Absence d'échantillonnage Système d'assurance qualité

Annexe 2 : Liste des préparations hospitalières réalisées par plusieurs PUI ¹

Dénomination	Indications
comprimés de fludrocortisone 10 µg	hyperplasie surrénalienne congénitale
gel de gluconate de calcium	dispositif médical stérile dans le traitement des brûlures cutanées par l'acide fluorhydrique
gélules d'acide folique	supplémentation en acide folique en pédiatrie
gélules de 3,4-diaminopyridine	fatigue de la sclérose en plaque
gélules de bicarbonate de sodium	alcanisant
gélules de captopril de 1 à 10 mg	insuffisance cardiaque en pédiatrie
gélules de carbonate de calcium à 500 mg	supplémentation en calcium
gélules de carmin	exploration digestive
gélules de chlorure de sodium à 1 g	apport contrôlé en sodium, correction et prévention des déséquilibres hydroélectrolytiques
gélules de dexaméthasone à 10 mg, 20 mg, 40 mg	adjuvant des chimiothérapies anticancéreuses
gélules de diphémanil méthylsulfate	malaise avec bradycardie chez le nouveau-né et le nourrisson
gélules de mépacrine 100 mg	lupus cutané résistant aux traitements usuels
gélules de perchlorate de potassium	troubles thyroïdiens, exploration des troubles de l'organification
gélules de placebo	
gélules décontaminantes (antibiotiques)	décontamination totale digestive de l'enfant
préparation à usage local de glycérine boratée	antiseptique cutané-muqueux
préparation rectale d'hydrate de chloral 1g/10 ml	usage pédiatrique en cas de nécessité d'immobilisation totale et prolongée indispensable à la réalisation des investigations diagnostiques par IRM, scanner
sirop d'ipécacuanha	vomitif lors d'intoxications
solution de chlorure de métacholine	test de provocation bronchique
solutions de citrate de caféine	traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré
suppositoires de pentobarbital 60 mg et 120 mg	préparation des enfants au scanner

¹ Source : *Recensement des préparations hospitalières effectuées par 23 pharmacies en 2001.*, 21 novembre 2002, 29 p.
Emmanuelle CONTE - Mémoire de l'École Nationale de la Santé Publique – 2003