



HAL
open science

Évolution des préparations médicamenteuses à l'officine au travers de données collectées sur la période 2002-2010 dans le cadre de stages de fin d'études des étudiants de la faculté de pharmacie de Grenoble

Céline Mastrorillo

► **To cite this version:**

Céline Mastrorillo. Évolution des préparations médicamenteuses à l'officine au travers de données collectées sur la période 2002-2010 dans le cadre de stages de fin d'études des étudiants de la faculté de pharmacie de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00602421

HAL Id: dumas-00602421

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00602421>

Submitted on 22 Jun 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

N° :

**EVOLUTION DES PREPARATIONS MEDICAMENTEUSES A
L'OFFICINE AU TRAVERS DE DONNEES COLLECTEES SUR LA
PERIODE 2002-2010 DANS LE CADRE DE STAGES DE FIN D'ETUDES
DES ETUDIANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Céline MASTRORILLO

Née le 26 janvier 1984

A Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 10 juin 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du Jury : Pr. Denis WOUESSIDJEWÉ *Directeur de thèse*
Membres : Dr. Annabelle GEZE
M. Bernard CHAMPON

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

N° :

**EVOLUTION DES PREPARATIONS MEDICAMENTEUSES A
L'OFFICINE AU TRAVERS DE DONNEES COLLECTEES SUR LA
PERIODE 2002-2010 DANS LE CADRE DE STAGES DE FIN D'ETUDES
DES ETUDIANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Céline MASTRORILLO

Née le 26 janvier 1984

A Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 10 juin 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du Jury : Pr. Denis WOUESSIDJEWÉ *Directeur de thèse*
Membres : Dr. Annabelle GEZE
M. Bernard CHAMPON

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ATER (n= 5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse et Président de jury, le Pr D.WOUESSIDJEWE,

Pour avoir accepté de tenir ce rôle, pour la disponibilité dont vous avez fait preuve malgré l'éloignement ainsi que vos précieux conseils.

Au Dr A.GEZE,

Pour votre gentillesse, votre soutien et vos conseils qui m'ont été précieux.

A Monsieur B. CHAMPON,

Pour votre soutien, votre qualité d'enseignement et pour avoir su me transmettre la passion du métier de pharmacien.

A l'amour de ma vie Guillaume CASAERT,

Je tiens à te remercier pour l'amour que tu me portes depuis plus de 6 ans.

Pour ta présence, ton aide et tes conseils précieux qui m'ont toujours aidée à avancer et prendre confiance en moi.

Pour le mérite que tu as eu, et que tu as toujours, à me supporter dans mes moments de doutes et accès de mauvais caractère.

Vois en ce travail toute ma gratitude et mon amour infini.

A mes Parents,

Pour votre amour ainsi que les valeurs que vous m'avez transmises et qui m'ont permis d'avancer dans la vie.

Pour les sacrifices, conséquents, que vous avez faits pour me permettre de suivre la voie que je voulais.

Consciente que je n'en serai pas là aujourd'hui sans vous, voyez en ce travail toute ma gratitude et mon amour.

A mes frères adorés,

Pour votre présence et votre réconfort manifestés « à votre manière ».

Pour votre naturel, votre franchise et vos caractères si différents qui vous rendent tellement attachants. Je vous souhaite tout le bonheur et la réussite que vous méritez dans les domaines qui vous plaisent.

A mes tantes, oncles, cousins et cousines,

Merci pour votre amour et votre soutien.

A mes beaux-parents, belles-sœurs, beaux-frères, neveux et nièces,

Je vous témoigne toute ma tendresse et mon amour. Merci pour votre soutien, vos conseils et la gentillesse avec laquelle vous m'avez acceptée dans votre famille.

A Noëlle PASQUALI,

Pour toutes ces années de complicité passées sur les bancs de la faculté où je suis très fière d'avoir trouvé une amie aussi sincère que toi.

Je te souhaite tout le bonheur possible en compagnie de ton petit rayon de soleil.

A tous mes amis,

De la Faculté et d'ailleurs, merci pour votre présence et votre réconfort.

Aux Maîtres de stages, collègues de travail, équipes officinales,

Merci pour la confiance qui m'a été accordée ainsi que vos conseils qui me permettent d'avancer au quotidien et de m'améliorer dans l'exercice de ma profession.

Pour tous les moments passés qui donnent des souvenirs inoubliables.

A la mémoire de ma mémé adorée, de mes grands-parents, de mes oncles Richard et Georges,

J'aurais tellement aimé vous avoir à mes côtés aujourd'hui, afin que vous puissiez voir ce que je suis devenue. Sachez que vous êtes présents dans mon cœur et que votre souvenir me rend forte au quotidien.

RESUME

La préparation magistrale a subi des évolutions ces dernières années, l'entrée en vigueur des BPP étant, sans doute, le changement le plus significatif. Ce texte a permis de légaliser le recours à la sous-traitance, de clarifier les conditions de déconditionnement de spécialités pharmaceutiques et d'officialiser les contrôles à réaliser au cours de l'acte de préparation. Malgré ces points forts, la faible rentabilité de l'activité, associée à des exigences strictes en matière de qualité et de traçabilité ont engendré une hétérogénéité des pratiques officinales, tel qu'il ressort de l'analyse des données collectées sur la période 2002-2010 auprès des pharmaciens maîtres de stage et dans le cadre du stage officinal de fin d'études des étudiants de la Faculté de Grenoble.

Cependant, les préparations magistrales pédiatriques, véritable enjeu de santé publique, sont encore bien présentes à l'officine dans un contexte d'absence sur le marché de spécialité spécifique. Elles contiennent, pour certaines, des principes actifs inhabituellement prescrits et souvent très faiblement dosés, ce qui nécessite des procédures, du matériel et des pratiques fiables. Ces préparations apparaissent comme les plus sous-traitées.

L'avenir de la préparation magistrale divise la profession. A côté d'officinaux qui tiennent à voir perdurer un savoir-faire unique, d'autres considèrent cette activité comme «dépassée» et souhaitent se consacrer aux autres missions du pharmacien.

L'augmentation du recours à la sous-traitance ces dernières années, semble inscrire le futur de la préparation magistrale majoritairement dans ces officines qui ont fait le choix de privilégier l'acte de la préparation.

MOTS CLES

Préparations magistrales

Préparations pédiatriques

Bonnes Pratiques de Préparation

Sous-traitance

SOMMAIRE

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	16
1. LA PREPARATION MAGISTRALE DANS L'HISTOIRE	18
1.1. L'apparition du métier de pharmacien	18
1.2. L'industrialisation et le déclin de la préparation magistrale	19
1.3. 1988 : Les Bonnes Pratiques de Préparation Officinale (BPPO) et les débuts de l'assurance qualité	21
1.4. 2006 : Des dérives qui ont poussé à réfléchir sur la pratique	22
1.4.1. Le scandale des extraits thyroïdiens	22
1.4.2. Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sanitaires (IGAS)	22
1.5. 2008 : Les BPP ou le temps de l'opposabilité	23
2. LES EVOLUTIONS DE LA PREPARATION MAGISTRALE	24
2.1. Matériel et méthode	24
2.1.1. Comptes rendus de préparations magistrales	24
2.1.2. Interview d'une pharmacie ayant mis en place un système d'Assurance Qualité (AQ)	26
2.1.3. Interview d'une pharmacie sous-traitante	26
2.2. La définition de la préparation magistrale	26
2.3. Contexte de l'enquête sur la période 2002-2010	27
2.3.1. Les patients	28
2.3.2. Les prescripteurs	28
2.3.3. Les formes galéniques	30
2.4. Les évolutions liées à l'entrée en vigueur des BPP	32
2.4.1. Hôpital et officine désormais logés à la même enseigne	33
2.4.2. Instauration de la qualité à l'officine	34

2.4.2a. Système d'assurance qualité et Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité (PRAQ)	34
2.4.2b. Gestion des anomalies	36
2.4.3. Le recours à la sous-traitance	36
2.4.3a. Les Associations de pharmaciens sous-traitants	37
2.4.3b. La sous-traitance des préparations magistrales soumise à autorisation	37
2.4.3c. Instauration d'une liste de préparations pouvant être sous-traitées à des établissements pharmaceutiques	38
2.4.3d. La sous-traitance en illustration sur la période 2002-2010	38
2.4.4. Le déconditionnement de spécialités	40
2.4.5. Les contrôles	42
2.5. Les règles de remboursements	46
3. LA PREPARATION MAGISTRALE PEDIATRIQUE : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	48
3.1. L'industrie pharmaceutique peu concernée par la question	48
3.1.1. Aspect économique	49
3.1.2. Aspect éthique	49
3.1.3. Aspect scientifique	50
3.1.4. Autres difficultés	50
3.2. La préparation magistrale pédiatrique : la situation en officine de ville et à l'hôpital	50
3.2.1. A l'hôpital	50
3.2.2. En officine de ville	51
3.3. Contexte de l'enquête sur la période 2002-2010	52
3.3.1. Les prescripteurs	52
3.3.2. Les formes galéniques	53
3.4. Les évolutions de la préparation magistrale pédiatrique liées à l'entrée en vigueur des BPP	53

3.4.1. La sous-traitance	53
3.4.2. Le déconditionnement de spécialités	54
3.4.3. Les contrôles	55
3.5. Un avenir pour le médicament pédiatrique en industrie	57
3.5.1. Les conséquences françaises du décret de 2006	58
3.5.2. Les avancées thérapeutiques en pédiatrie	59
4. PERSPECTIVES D'AVENIR POUR LA PREPARATION MAGISTRALE.....	61
4.1. La préparation magistrale divise la profession	61
4.2. Le métier de préparateur amené à changer	62
4.3. Perspectives d'avenir	63
4.3.1. Certification des officines	63
4.3.2. Assistant à la préparation	64
5. CONCLUSION.....	65
BIBLIOGRAPHIE	67
ANNEXES	70

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les patients concernés par la préparation magistrale

Figure 2 : Les spécialités de prescripteurs concernés par la préparation magistrale

Figure 3 : Les formes galéniques retrouvées

Figure 4 : Les patients concernés par les gélules

Figure 5 : Indications des gélules utilisées chez l'adulte

Figure 6 : Recours à la sous-traitance déclarée avant et après l'entrée en vigueur des BPP

Figure 7 : Formes galéniques sous-traitées après l'entrée en vigueur des BPP

Figure 8 : Proportion de gélules sous-traitées après BPP en fonction de l'âge du patient

Figure 9 : Recours au déconditionnement de spécialités avant/après les BPP

Figure 10 : Déconditionnement en fonction du type de patient

Figure 11 : Déconditionnement en fonction des formes galéniques

Figure 12 : Proportion de contrôles effectués avant et après les BPP

Figure 13: Contrôles effectués en fonction du type de patients

Figure 14 : Formes galéniques contrôlées avant et après les BPP

Figure 15 : Contrôles effectués chez l'adulte avant BPP

Figure 16 : Contrôles effectués chez l'adulte après BPP

Figure 17 : Les spécialités de prescripteurs associés à la pédiatrie

Figure 18 : Indications des gélules utilisées en pédiatrie

Figure 19 : Contrôles effectués en pédiatrie avant les BPP

Figure 20 : Contrôles effectués en pédiatrie après BPP

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

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

AQ : Assurance Qualité

AQEO : Assurance Qualité pour l'Equipe Officinale

BO : Bulletin Officiel

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

BP : Brevet de Préparateur

BPPO : Bonnes Pratiques de Préparation Officinale

BTS : Brevet de Technicien Supérieur

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

COP : Comité d'Orientation Pédiatrique

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

DGS : Direction Générale de la Santé

DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal products

FDA : Food and Drug Administration

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

JO : Journal Officiel

LEEM : LEs Entreprises du Médicament

PRAQ : Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SOSTP : Société des Officinaux Sous-Traitants en préparations

SPIRAL : Serveur Pédagogique Interactif de Ressources d'Apprentissage de Lyon

UE : Union Européenne

UTIP : Union Technique Inter Pharmaceutique

INTRODUCTION

La prise en charge de la préparation magistrale est l'une des fonctions du pharmacien d'officine^{1,2} à laquelle il ne peut se soustraire.

Autrefois considérée comme le fleuron du métier, la préparation magistrale est aujourd'hui en déclin pour ne représenter qu'une part marginale de l'activité de l'officine.

Le développement de l'industrie a permis la mise à disposition de spécialités pharmaceutiques préférées, le plus souvent, par les prescripteurs au détriment de la préparation magistrale.

Le métier de pharmacien s'est ainsi transformé ; autrefois presque totalement dévoué à la fabrication de médicaments, le voilà aujourd'hui devenu essentiellement dispensateur de spécialités^[3].

La diminution du nombre de prescriptions liée au vaste choix de spécialités pharmaceutiques n'est pas la seule raison permettant d'expliquer un déclin de l'activité. Un déremboursement massif de la préparation magistrale ainsi qu'un manque de rentabilité de cette activité associés à des exigences qualité de plus en plus contraignantes ont eu pour conséquence d'éloigner, peu à peu, le pharmacien du préparatoire.

Cependant, il ne faut pas oublier que la préparation magistrale reste souvent la seule alternative thérapeutique en cas d'absence de médicament disponible à des dosages ou sous des formes galéniques adaptées. La pédiatrie en est l'exemple le plus probant. Des difficultés techniques juridiques et éthiques associées à un désintérêt de la part de l'industrie pharmaceutique laissent peu de solutions quant aux options de traitement de cette population, mise à part la préparation magistrale. Le pharmacien possède, à ce titre, un véritable rôle dans cet enjeu de santé publique.

Une solution semble toutefois se profiler avec la publication, en 2006, d'un décret européen imposant aux industriels le développement de spécialités pharmaceutiques pour toute nouvelle demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament.

Face à la survenue d'accidents^{[16] [18]} et au manque de cadre juridique et réglementaire entourant l'activité de préparation, les autorités comme les professionnels de santé se sont

¹ Article L.4211-1 du CSP

² Article L.5125-1 du CSP

accordés sur la nécessité de faire évoluer les choses en tentant d'harmoniser les pratiques et de clarifier la réglementation.

L'application de ces résolutions s'est traduite par l'entrée en vigueur, en 2007, des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), avec pour vocation d'accroître les exigences en termes de qualité et de traçabilité.

Le but du travail va être, après de brefs rappels historiques concernant la préparation magistrale, de recenser les évolutions la concernant et plus particulièrement celles liées à l'entrée en vigueur des BPP et de mettre en évidence les impacts sur la pratique à l'officine.

Puis une partie sera consacrée aux évolutions liées à la préparation pédiatrique à l'officine et à la situation concernant le développement de thérapeutiques en industrie.

Enfin, nous nous intéresserons à l'avenir de la préparation magistrale dans un contexte où elle divise l'opinion et fait polémique au sein même de la profession.

1. LA PREPARATION MAGISTRALE DANS L'HISTOIRE

1.1. L'apparition du métier de pharmacien^[21]

Au XII^{ème} siècle, la préparation de médicaments ne correspond pas à un métier particulier. Médecine et Pharmacie sont des activités confondues, exercées concurremment par des laïcs et des religieux. Le médecin prescrit et prépare les médicaments.

Les soins sont dispensés, par le clergé (prêtres, moines, évêques,...), dans les couvents qui possèdent salle d'hospitalisation, jardin botanique et autre pharmacie, à la charge de « l'apotecarius », moine médecin et apothicaire jusqu'au jour où ce double exercice est remis en question et sonne le glas de la laïcisation future de l'exercice.

Médecine et Pharmacie se séparent dès 1220, période à laquelle le médecin devient dépositaire d'un savoir officialisé par l'introduction des études médicales en université.

Le métier d'apothicaire est alors créé afin de libérer le prescripteur de tâches jugées contraignantes et peu valorisantes, dont la préparation de médicaments.

En 1258, Saint-Louis donne un statut aux apothicaires, confirmé par Philippe Le Bel et par le Roi Jean Le Bon en 1339.

Peu à peu, de nouvelles fonctions lui sont confiées telles que le contrôle des marchandises et la surveillance des poids et mesures.

Au XVII^{ème} siècle, les apothicaires, toujours sous la tutelle des Facultés et Collèges de Médecine, sont cependant organisés en corporation.

A l'époque, l'essentiel de l'art pharmaceutique réside dans la fabrication de médicaments. Les préparations magistrales sont réalisées à partir de matière végétale ou minérale, puis, grâce aux découvertes, l'arsenal thérapeutique s'enrichit de drogues exotiques (plantes aromatiques, fruits, légumes et épices,...).

Déjà, à l'époque, existent des règles liées à la manière de stocker la matière première, de ranger le matériel nécessaire à la réalisation des médicaments, la vente, le contrôle et la conservation des préparations. Il est également demandé aux détaillants et aux apothicaires « de tenir en des lieux sûrs fermés à clefs les préparations et de les enregistrer dans un registre particulier ».

Louis XVI, par une déclaration royale datant de 1777 ^[31], sépare les corporations d'apothicaires et d'épiciers, reconnaissant le monopole de la vente et la préparation de médicaments aux seuls membres du Collège Royal de Pharmacie. Il officialise ainsi la pharmacie comme une branche de la médecine nécessitant des études et des connaissances approfondies.

Malgré qu'avec le XVIIème siècle les progrès des sciences annoncent des découvertes importantes, le monde moderne dans le domaine des sciences médicales ne commence pas à cette période. Les remèdes de l'époque ne correspondent pas toujours aux progrès de la chimie et de la pharmacologie. La thériaque représente l'antidote universel quand la purge et la saignée sont les remèdes à tous les maux.

Malgré leur soumission aux médecins, les apothicaires s'opposent pourtant à la Faculté de médecine de Paris en vendant l'antimoine. Le désaccord qui s'ensuivit faillit mettre fin à la pharmacie. Il fallut attendre le siècle des Lumières pour que l'apothicaire soit reconnu comme un scientifique puis la fin de l'Ancien Régime pour qu'il obtienne le titre de pharmacien et soit reconnu comme un homme de science et de progrès grâce à l'introduction en thérapeutique de produits chimiques.

1.2. L'industrialisation et le déclin de la préparation magistrale

Les histoires de la préparation magistrale et de la spécialité pharmaceutique sont étroitement liées, la seconde étant responsable du déclin de la première.

Au début du XIXème siècle, l'essentiel de l'activité du pharmacien d'officine se résume à la dispensation de préparations magistrales et officinales aux patients. En plus des préparations, il fabrique de nombreux remèdes. Pour traiter, transformer et conditionner les drogues, il dispose d'un matériel varié. A l'alambic et au mortier, ustensiles très anciens, s'ajoutent les instruments de mesure comme le trébuchet, le moule à suppositoires,...

L'exercice professionnel à l'officine est alors régi par la loi Germinal An XI ^[20] (éditée en 1803). Ce texte, qui dicte les modalités d'exercice de la pharmacie, régit notamment les médicaments extemporanés. La loi oblige « *de ne livrer et débiter des préparations médicinales ou drogues composées que d'après les prescriptions des praticiens autorisés, conformité des préparations aux formules rédigées dans les écoles de médecine, interdiction*

de se livrer dans l'officine à un autre commerce que celui des drogues ou préparations médicinales, interdiction des remèdes secrets ».

Très nombreuses au XIX^{ème} siècle, les préparations magistrales vont cependant connaître un déclin durant cette période liée au développement de la chimie et à l'apparition de la spécialité pharmaceutique.

Les prémices de la spécialité pharmaceutique, appelés « remèdes secrets »^[32], sont interdits par la loi Germinal. Il s'agit de préparations dont la formule est tenue secrète par son inventeur, faute d'existence, à l'époque, de la notion de brevet.

Il va falloir attendre les premières applications des progrès de la chimie, courant XIX^{ème}, pour voir apparaître les premiers laboratoires, d'abord de fortunes, dans les arrières boutiques des officines puis, grâce à la mouvance de l'ère industrielle de la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, le statut de ces laboratoires change peu à peu jusqu'à entraîner leur émancipation et voir apparaître les premiers laboratoires industriels ; l'industrie pharmaceutique est alors née.

Après la première guerre mondiale, la situation économique de la France contribue à l'essor des différentes industries et notamment à celle de l'industrie pharmaceutique^[22].

L'entre-deux-guerres est la période qui voit apparaître le plus grand nombre de laboratoires pharmaceutiques.

Un problème subsiste encore puisque l'évolution de la pharmacie, liée à la fabrication industrielle des spécialités fait alors son chemin dans un cadre réglementaire et législatif non prévu par la loi Germinal, toujours en vigueur à l'époque. Devenue inadaptée dès lors que la pharmacie s'est industrialisée, les rédacteurs n'ayant pas prévu l'industrialisation de la fabrication des médicaments, une adaptation de la législation à la pharmacie moderne s'avérait nécessaire. Une première mesure fut alors prise, en 1926, par voie de décret, signé par le Président de la République de l'époque Gaston Doumergue, reconnaissant la spécialité pharmaceutique et interdisant de façon définitive le remède secret.

La grande majorité des fabricants pharmaceutiques estima dangereux de laisser mettre sur le marché des médicaments sans contrôle ni autorisation, ce qui entraîna la rédaction de différentes lois, notamment celle de 1941.

Cette loi ^[34], en plus de prévoir, entres autres, la création du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP), statue également sur le sort des spécialités pharmaceutiques.

Elle impose à toute spécialité destinée à être commercialisée l'obligation d'obtenir un visa accordé après avis d'un comité technique des spécialités (prémices de l'AMM). Par un dossier, le demandeur doit démontrer la conformité du produit à la formule déposée, sa nouveauté et son innocuité. Le visa octroyé assure ainsi le monopole de l'exploitation au demandeur.

C'est elle aussi qui prévoit le **monopole de la préparation et de la délivrance du médicament au pharmacien**, et définit l'officine ainsi que la spécialité pharmaceutique.

C'est ainsi que cette loi a contribué à modifier profondément le métier de pharmacien. Jusqu'alors préparateur de médicament, le voilà devenu dispensateur de spécialités pharmaceutiques.

Le nombre de prescriptions de préparations magistrales n'a cessé de diminuer au fil du temps, au profit des spécialités pharmaceutiques pour ne représenter, aujourd'hui, qu'une part marginale de l'activité de l'officine.

Malgré cela, elle continue à être prescrite compte tenu du fait qu'elle rend service aux patients comme aux prescripteurs en palliant à l'absence de dosage, de forme galénique ou de spécialité adaptée à certaines catégories de patients (nourrissons, enfants ou encore personnes âgées) ou de pathologies.

1.3. 1988 : Les Bonnes Pratiques de Préparation Officinale (BPPO) ^[35] et les débuts de l'assurance qualité

Sensibilisés depuis toujours aux bonnes pratiques de préparation ainsi qu'au concept d'assurance qualité, les pharmaciens et préparateurs, en milieu hospitalier, réalisent en toute sécurité, des préparations sophistiquées stériles (reconstitution de médicaments cancéreux, produits de nutrition parentérale, collyre, préparations pédiatriques particulières,...).

Il était naturel qu'en exerçant, eux aussi, une activité de préparation, les officinaux puissent bénéficier d'un encadrement leur permettant d'assurer qualité et traçabilité dans leur pratique afin d'assurer la sécurité du patient.

Sur recommandations de l'Association pour le Développement de la Recherche Appliquée à la PHARMacopée (ADRAPHARM), un texte intitulé Bonnes pratiques de Préparation Officinale, visant à renforcer la maîtrise de la qualité des préparations magistrales à l'officine à été rédigé.

Publiées pour la première fois au Bulletin Officiel (BO) n°88-7 bis en 1988, ces recommandations abordent des points essentiels à la réalisation correcte de préparations tels que la tenue des locaux, les compétences du personnel, la gestion des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de préparations individuelles ou par lot, le recours à la sous-traitance.

Ce texte a plusieurs fois été modifié permettant de s'adapter au mieux à la pratique quotidienne en officine de ville.

1.4. 2006 : Des dérives qui ont poussé à réfléchir sur la pratique

1.4.1. Le scandale des extraits thyroïdiens

En avril 2006 ^[17], une préparation magistrale crée le scandale après avoir été responsable de plusieurs intoxications et du décès d'un patient. La préparation incriminée est une préparation magistrale à base d'extraits thyroïdiens aux propriétés dites amaigrissantes. Prescrite par des médecins et réalisée par des pharmaciens parisiens, ce fait divers, qui avait fait grand bruit à l'époque, a sonné la fin de la réalisation de préparations magistrales, toutes indications confondues, à base d'extraits thyroïdiens et plus largement, a amené à réfléchir sur les mesures à prendre pour assurer la qualité des pratiques ainsi que la sécurité des patients.

1.4.2. Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sanitaires (IGAS)

Rendu public en juillet 2006, le rapport de l'IGAS traitant des pratiques de préparations à l'hôpital et en officine met en évidence des problèmes ^[6] liés à la réglementation en vigueur et l'absence de référentiel qualité (sous-traitance, loi Talon, loi sur le déconditionnement de spécialités) et pointe du doigt le manque de qualité de la pratique, lié essentiellement au statut de simples recommandations des BPPO.

Face à ces conclusions et aux limites du texte des BPPO vis-à-vis de la pratique moderne de la pharmacie d'officine, ces recommandations vont être abandonnées en novembre 2007 au profit des Bonnes Pratiques de Préparation.

L'affaire des gélules amaigrissantes ayant fait plusieurs blessés et un mort, le ministre de l'époque a demandé que soient réalisés des contrôles et un état des lieux des préparations réalisées dans les officines.

Des enquêtes ont été menées spécifiquement fin 2006 par la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) de Bourgogne ^[27]. Aucune situation à risque n'a été détectée mais la nécessité d'améliorer les pratiques dans ce domaine a été mise en évidence. Des formations ont ainsi été mises en place à l'attention des pharmaciens et des préparateurs pour sensibiliser à l'importance de la méthode et de la qualité dans les pratiques.

1.5. 2008 : Les BPP ou le temps de l'opposabilité

Rédigé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et publié pour la première fois au Journal Officiel (JO) en Novembre 2007, le texte des BPP est le seul et unique document qui régit à la fois les préparations magistrales, officinales et hospitalières ^[15].

Sa grande différence avec les BPPO vient du fait qu'il s'agit, non plus de recommandation, mais de règles applicables et opposables à toute officine de ville et Pharmacie à Usage Intérieur (PUI).

Ce texte, divisé en parties communes aux officines et aux hôpitaux ou particulière à chaque établissement, dicte des principes et impose des règles concernant la préparation magistrale permettant d'assurer qualité, traçabilité et sécurité du patient.

2. LES EVOLUTIONS DE LA PREPARATION MAGISTRALE

Il n'est pas sans rappeler que la préparation magistrale est en déclin depuis plusieurs années. Son manque de rentabilité, associé à des contraintes de plus en plus exigeantes en termes de qualité, liées à l'entrée en vigueur des BPP, ont poussé une partie des officinaux à abandonner cette pratique au profit de la sous-traitance.

La partie qui va suivre est destinée à recenser toutes les évolutions survenues concernant la préparation magistrale ces dernières années, et plus précisément celles liées à l'entrée en vigueur des BPP et de mettre en évidence les impacts sur la pratique officinale.

Afin d'illustrer nos propos, le travail de thèse sera ponctué par des résultats issus de trois sources distinctes :

- une enquête réalisée à partir de comptes-rendus de stage concernant les préparations magistrales réalisées par les étudiants de sixième année de pharmacie de la Faculté de Grenoble, couvrant la période 2002-2010,

- une interview du personnel d'une officine iséroise ayant mis en place un système d'assurance qualité au moment de l'entrée en vigueur des BPP,

- une interview du personnel d'une officine iséroise réalisant une activité de sous-traitance.

2.1. Matériel et méthode

2.1.1. Comptes rendus de préparations magistrales

Les comptes-rendus concernent les préparations magistrales réalisées par les étudiants de sixième année au cours de leur stage de fin d'études. Ils consistent en un récapitulatif précis de tout ce qui a trait à l'activité de préparation (contrôle des matières premières, préparation à proprement parlé, étiquetage, tarification, contrôles du produit fini,...). Se devant d'être présenté comme un document qualité, le compte rendu doit contenir les informations importantes nécessaires à la justification de l'adéquation de la préparation avec les textes en vigueur à l'époque (BPPO ou BPP).

L'enquête couvre une période d'activité de 8 ans (de 2002 à 2010).

Les pharmacies maîtres de stage se répartissent essentiellement sur trois départements que sont l'Isère, la Savoie et la Haute-Savoie.

Les données ont été récupérées sur SPIRAL (Serveur Pédagogique Interactif de Ressources d'Apprentissage de Lyon), une plate-forme, accessible via Internet, qui regroupe toutes les ressources pédagogiques des enseignants et étudiants de l'Université.

Sur la période couverte par l'enquête, le changement considéré comme le plus important concernant la préparation magistrale n'est autre que l'entrée en vigueur des BPP en Novembre 2007.

Le choix a été fait de scinder la période de huit années en deux afin d'être en mesure de réaliser des comparaisons et de montrer les évolutions, si elles existent, liées à l'entrée en vigueur de ce texte :

- la première période intitulée pré-BPP (de janvier 2002 à juin 2007)
- la seconde période intitulée post-BPP (de janvier 2008 à juin 2010)

La méthode de travail a consisté en un tri de tous les comptes rendus de préparations réalisés et déposés sur le serveur par les étudiants.

Ont été exclus de l'enquête ceux n'émanant pas de réelles prescriptions. Nous avons considéré que l'absence d'information sur le patient (âge, poids, sexe,...) ou sur le prescripteur (spécialité) représentait un critère d'exclusion.

Les prescriptions de préparations officinales ont été mises de côté compte tenu du fait qu'elles ne sont pas forcément destinées à un patient donné.

Au final, l'enquête concerne 170 préparations magistrales réalisées sur la période 2002-2007 et 164 sur la période 2008-2010.

Afin d'objectiver l'enquête, il est important de noter que les préparations magistrales réalisées par les étudiants stagiaires émanent d'un **choix** de leur part. En aucun cas nous ne considérons nos résultats comme représentatifs de la situation au niveau national.

2.1.2. Interview d'une pharmacie ayant mis en place un système d'Assurance Qualité (AQ)

La base de travail a été un questionnaire (*Cf annexe 1*) dont les interrogations ont porté sur les évolutions notées dans l'activité de préparation à l'officine, notamment depuis la mise en place du système d'assurance qualité.

Cette pharmacie iséroise pratiquant une activité de préparation a décidé de mettre en place un système qualité dès l'entrée en vigueur des BPP.

2.1.3. Interview d'une pharmacie sous-traitante

La base de travail a été un questionnaire (*Cf annexe 2*) dont les interrogations ont porté sur les évolutions notées dans l'activité de sous-traitance, notamment depuis l'entrée en vigueur des BPP.

Cette pharmacie iséroise associée à la dispensation de spécialités une activité de sous-traitance, mise en place par le titulaire il y a une quinzaine d'années, par passion pour la préparation magistrale et dans un contexte où les pharmaciens se détournent de la préparation magistrale suite au scandale de la maladie de Creutzfeldt Jacob.

Entre 60 et 80 préparations magistrales et officinales sont réalisées chaque jour pour des officines clientes essentiellement localisées en Isère, Savoie, Haute-Savoie, et Hautes-Alpes.

Cette activité, qualifiée de peu rentable par l'officinal, représente environ 10% du chiffre d'affaire.

2.2. La définition de la préparation magistrale

Apparue en 1992 dans le Code de la Santé Publique (CSP), la définition était initialement présentée comme « *Tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon un prescription destinée à un malade déterminé*³ ». Cette version s'est appliquée jusqu'au 27 février 2007, date à laquelle elle a été modifiée, faute d'être adaptée à la pratique.

En effet, les BPPO prévoyaient le recours à la sous-traitance des officinaux en cas d'impossibilité de réalisation de la préparation magistrale. Cependant, leur statut de simples

³ Article L 5121-1 du CSP version en vigueur du 22 juin 2000 au 27 février 2007

recommandations ne permettait pas d'offrir de cadre réglementaire à cette pratique. Les autorités ont donc procédé à une modification de la définition en incluant les modalités de recours à la sous-traitance « *Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des 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 directeur régional des affaires sanitaires et sociales*⁴ ».

Cette version, restée en vigueur jusqu'en avril 2008, en mettant l'accent sur la notion d'extemporanéité de réalisation de la préparation magistrale, était totalement en désaccord avec l'officialisation de la sous-traitance retrouvée dans le texte des BPP et l'article L.5125-1 du CSP.

Véritable spécificité française, cette notion d'extemporanéité ne se retrouve pas dans les textes européens (Directive 89/341 CE du 3 mai 1989 et article 3 du Code Communautaire abrogés par la directive 2001/83/CE, elle-même modifiée par la directive 2004/27/CE).

Les autorités ont ainsi décidé de s'aligner sur la version européenne de la définition de la préparation magistrale « *Préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1*⁵ ».

A partir du 23 juillet 2009, le renvoi à un article L.5126-2 du CSP vient étoffer la définition de la préparation magistrale en prévoyant le recours à la sous-traitance pour les PUI des établissements de santé.

2.3. Contexte de l'enquête sur la période 2002-2010

Avant de s'intéresser aux évolutions de la préparation magistrale, des informations concernant les patients, les prescripteurs ainsi que les formes galéniques préparées vont être détaillées afin de préciser le contexte de l'enquête.

⁴ Article L.5121-1 du CSP version en vigueur du 27 février 2007 au 17 avril 2008

⁵ Article L.5121-1 du CSP version en vigueur du 17 avril 2008 au 23 juillet 2009

2.3.1. Les patients

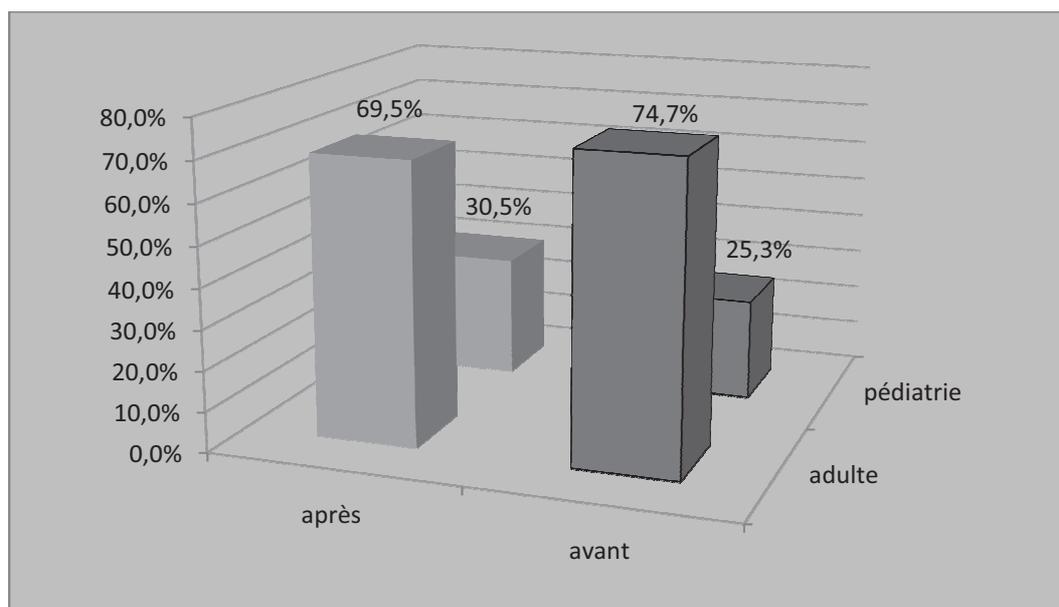


Figure 1 : Les patients concernés par la préparation magistrale

Tout au long du travail, les patients seront scindés en deux groupes avec d'une part les adultes et de l'autre la pédiatrie (regroupe la population des enfants et des nourrissons).

En comparant les deux périodes de l'enquête, on constate que les adultes sont plus concernés par la préparation que la pédiatrie et ce quelque soit la période.

2.3.2. Les prescripteurs

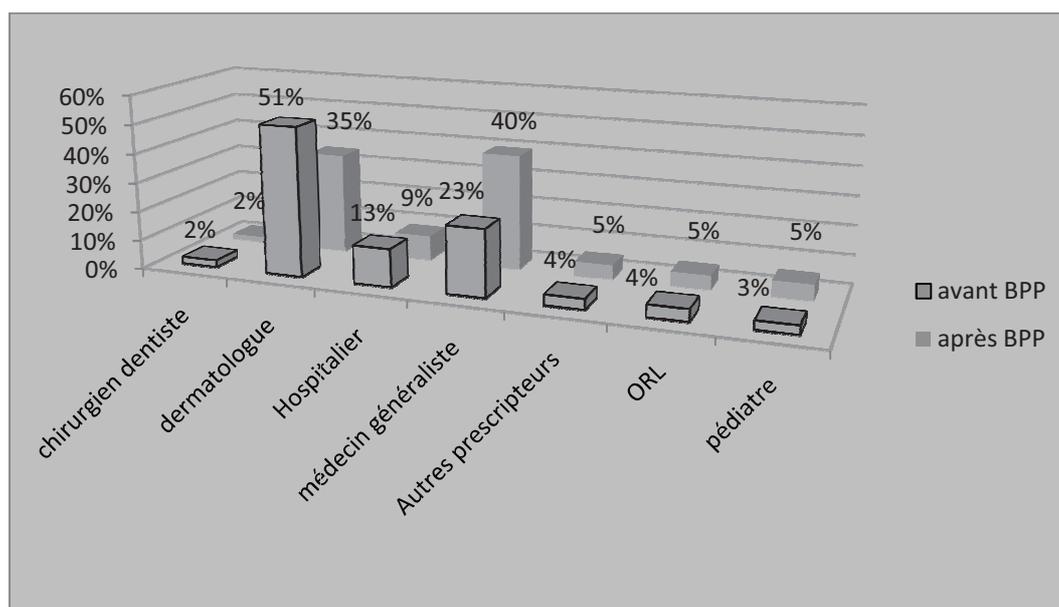


Figure 2 : Les spécialités de prescripteurs concernés par la préparation magistrale

La préparation magistrale est une histoire de quelques prescripteurs que sont les dermatologues, les médecins généralistes ainsi que les hospitaliers.

La catégorie « Autres prescripteurs » regroupe des spécialités de praticiens qui sont à l'origine de peu de prescriptions (endocrinologue, pédicure-podologue,...).

La dermatologie, très concernée par les préparations magistrales, prend en charge des pathologies cutanées variées, aussi bien chez l'adulte qu'en pédiatrie.

Très communes dans le cas de traitements de verrues plantaires ou palmaires, d'eczéma, ... ou beaucoup plus rares dans le cas d'épidermolyse bulleuse,....

Certaines pathologies ne possédant pas de thérapeutique disponible sous forme de spécialité, trouvent une alternative via la préparation magistrale et sont soumises à remboursement de la part de la sécurité sociale.

Les médecins généralistes doivent être en mesure de gérer tous types de pathologies. Leurs prescriptions sont destinées aux adultes comme aux enfants/nourrissons, pour des indications variées allant de la prise en charge du reflux gastro-œsophagien, en passant par le traitement des verrues ou encore le traitement de l'eczéma.

Les prescriptions des hospitaliers sont réservées à des pathologies essentiellement pédiatriques liées à des déficits hormonaux, des pathologies cardiovasculaires ou hépatiques.

Que ce soit avant ou après l'entrée en vigueur des BPP, la proportion de prescripteurs concernés par la préparation magistrale reste la même.

2.3.3. Les formes galéniques

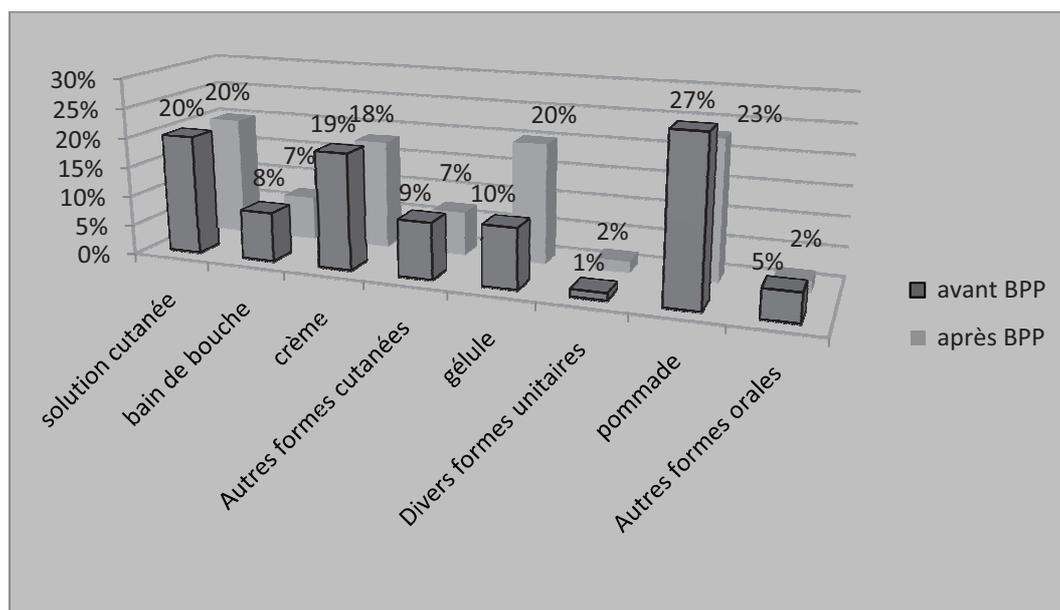


Figure 3 : Les formes galéniques retrouvées

Les topiques (crèmes, pommades et solutions cutanées) tiennent le haut de l'affiche en matière de préparation magistrale. Les gélules ainsi que les bains de bouches sont également prescrits.

Sous le terme « Autres formes cutanées » sont regroupées toutes les formes galéniques peu prescrites (lotions, gel,...).

Les « Diverses formes unitaires » ne sont autres que les suppositoires et autres ovules gynécologiques.

Une différence notable entre l'avant et l'après BPP concerne l'augmentation des prescriptions de gélules.

En s'intéressant aux types de patients concernés par les gélules, on note que la pédiatrie est la plus concernée par cette augmentation (Cf Figure 4 : Les patients concernés par les gélules).

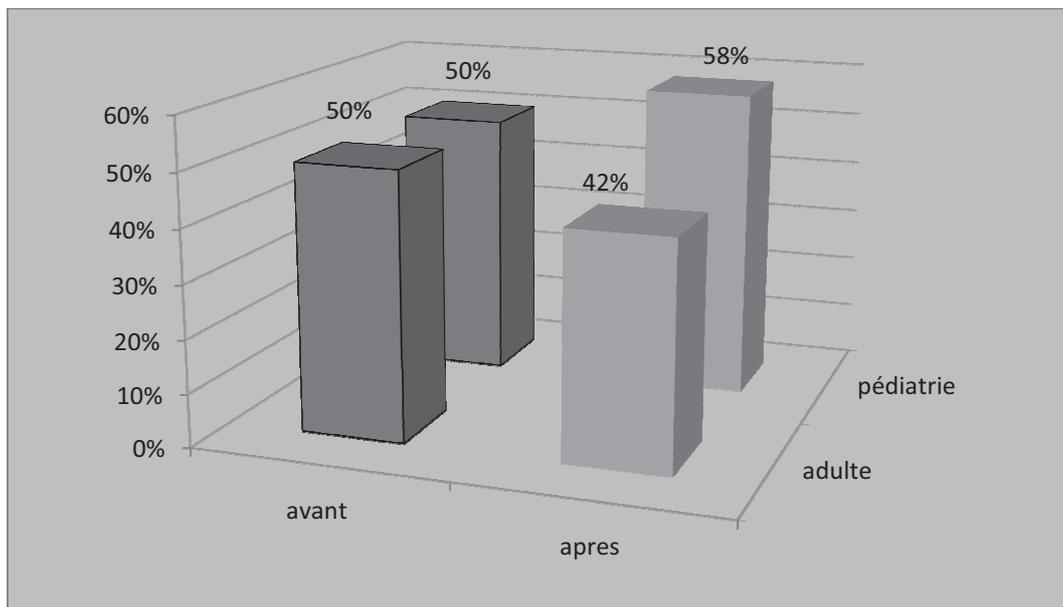


Figure 4 : Les patients concernés par les gélules

Ce phénomène peut certainement s'expliquer par un accroissement du nombre de pathologies infantiles dans un contexte où malgré les progrès de la médecine moderne, le manque de spécialités pharmaceutiques ne laisse pas d'autre alternative que de réaliser des préparations magistrales facilement utilisables en pédiatrie, notamment les gélules.

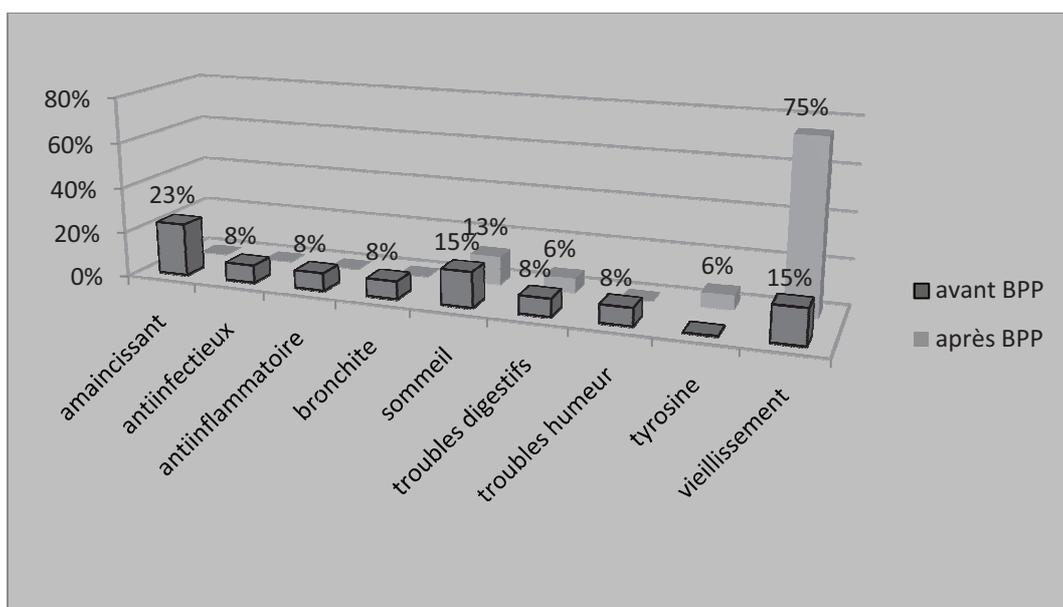


Figure 5 : Indications des gélules utilisées chez l'adulte

Les indications les plus retrouvées chez les adultes concernent avant tout la lutte contre le vieillissement ainsi que les régimes.

Deux constatations ressortent du graphique concernant l'avant et l'après BPP :

-La proportion de gélules à visée amaigrissante a chuté. Un phénomène qui peut s'expliquer par les antécédents d'accidents graves (exemple : gélule d'extraits thyroïdiens) mais aussi une législation qui empêche que soient mélangées, dans une même préparation, des substances dangereuses.

-La proportion de gélules à visée anti-âge a fortement cru, phénomène sans doute lié à l'apparition de la monographie de la DHEA à la Pharmacopée.

Concernant les indications de gélules en pédiatrie (*Cf Figure 18 : Indications des gélules retrouvées en pédiatrie*).

2.4. Les évolutions liées à l'entrée en vigueur des BPP

Le tragique accident des hormones thyroïdiennes, survenu en 2006, associé à des enquêtes réalisées à la demande des autorités de santé ont mis en évidence de nombreuses anomalies et ambiguïtés liés à l'activité de préparation et l'importance d'harmoniser les pratiques.

Le texte des BPP, après avoir été soumis à l'approbation des officinaux et des hospitaliers jusqu'en juin 2007, a été publié au Journal Officiel en Novembre 2007. Ce texte, en prévoyant la clarification des aspects réglementaires, législatifs et pratiques concernant la préparation magistrale a entraîné des changements dans des domaines divers tels que le recours à la sous-traitance, le déconditionnement de spécialités ainsi que les contrôles réalisés. Ces thèmes vont être abordés dans le travail, illustrés par les résultats de comptes rendus étudiants et par les interviews des deux officines iséroises.

2.4.1. Hôpital et officine désormais logés à la même enseigne

Avant les BPP, pharmaciens de ville et hospitaliers ne sont pas égaux devant la préparation magistrale et se heurtent à des difficultés d'interprétation et d'application face à une réglementation hétérogène et complexe.

Le rapport de l'IGAS⁶ dénonce d'ailleurs cette situation en établissant que « rien ne justifie, au plan de la santé publique, des normes de niveaux différents entre les PUI et les officines concernant les préparations de même nature ».

Alors que les PUI sont encadrées par des règles officielles, les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH), publiées par arrêté le 22 juin 2001, les officines de ville, quant à elles, possèdent leurs propres textes :

-les BPPO éditées en 1988, texte officiel mais non opposable plusieurs fois modifié, ne tient lieu que de simples recommandations. Ce statut associé à une réglementation française peu adaptée à la pratique entraîne de nombreuses difficultés pour les officinaux. A l'absence de référentiel adapté de qualité s'ajoutent l'absence de cadre clair concernant la sous-traitance, l'impossibilité d'accès à certaines matières premières entraînant l'emploi, de manière non encadrée, de spécialités pharmaceutiques, et l'admission au remboursement quasi systématique et à prix libre des préparations magistrales.

-les « Recommandations relatives aux Bonnes Pratiques pour la Réalisation des Préparations à l'Officine » publiées en 2003, ni officielles, ni opposables, texte rédigé par l'ADRAPHARM.

En Novembre 2007, hôpital et officine de ville sont désormais logés à la même enseigne. Le texte des BPP, publié au Journal Officiel, tient dès lors lieu de référence et devient « *opposable à toute pharmacie de ville ou à usage intérieur, réalisant des préparations en petites séries destinées à des patients pour lesquels aucune spécialité ne serait disponible* ^[37] ».

Instauré dans le but de garantir qualité, sécurité et traçabilité au préparatoire, ces règles imposent un cadre réglementaire clair et la mise en place d'un système qualité rigoureux

⁶ DELOMENIE P, FOURCADE M, Rapport sur les préparations pharmaceutiques à l'hôpital et à l'officine, Janvier 2006

concernant à la fois les locaux, le matériel, le personnel et tout ce qui peut avoir trait à la préparation, de la réception de la prescription à la libération du lot, permettant ainsi aux officines et aux hôpitaux de maintenir l'activité fondatrice du métier de pharmacien qu'est la préparation magistrale.

2.4.2. Instauration de la qualité à l'officine

En tant que professionnel de santé, le pharmacien et son équipe se doit d'assurer la sécurité du patient qui passe par la mise en place d'un système d'assurance qualité pour encadrer ses pratiques, comme l'indique le texte des BPP.

2.4.2a. Système d'assurance qualité et Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité (PRAQ)

Depuis quelques années, la profession s'est engagée dans une démarche qualité. Déjà, en 1998, sur demande du CNOF, a été rédigé un document dédié à l'assurance qualité : Guide d'Assurance Qualité Officinale, diffusé en 2002 à toutes les officines françaises suivi de formations dispensées par l'Union Technique Inter Pharmaceutique (UTIP).

Souhaitant aller plus loin dans la démarche, l'Ordre a souhaité que soit présent « *Un Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité par officine pour 2007* ».

Le rôle du PRAQ peut être tenu par le titulaire comme par un adjoint. Les fonctions sont liées à la mise en place de la qualité à l'officine et se traduisent par la rédaction de procédures, modes opératoires ou tout autre document permettant d'assurer la traçabilité au préparatoire mais aussi à tout autre activité officinale (location d'aérosol, dispensation de stupéfiants,...).

L'UTIP a de nouveau été mis à contribution pour développer un stage destiné au PRAQ mais aussi à l'ensemble de l'équipe officinale via l'Assurance de la Qualité de l'Equipe Officinale (AQEO).

En Novembre 2007, l'entrée en vigueur des BPP, **impose** la mise en place d'un système d'assurance qualité permettant la réalisation d'un travail de préparation conforme dans toutes les officines françaises.

Pour la pharmacie iséroise sous-traitante, la traçabilité a toujours été une réalité mais assurée de façon moins performante qu'à partir de fin 2007, période à laquelle l'officine a décidé, pour satisfaire aux règles des BPP, de mettre en place un véritable système d'assurance qualité. Composé de toute la documentation qualité classique (procédures, instructions, fiches techniques,...), ce système est complété par un logiciel de traçabilité (BP'Prep commercialisé par le Laboratoire FAGRON) permettant de réaliser un double contrôle des pesées, leur enregistrement ainsi que l'impression d'un ticket dans le cadre de préparations pédiatriques.

Une réfection des locaux a également eu lieu, à la même période, pour se conformer aux exigences (une salle dédiée à chaque type de préparation : gélules, pommades, tisanes,... et présence de hottes à flux laminaire.

Concernant la seconde pharmacie, la décision de mettre en place un système d'assurance qualité est venue du titulaire qui, très intéressé par l'initiation d'une démarche qualité, notamment au préparatoire, a sollicité l'aide de l'étudiante stagiaire de sixième année de l'époque pour réaliser un travail de mise à jour des procédures qualité existantes (chaîne du froid, dispensation de stupéfiants,...) et de rédaction de documents qualités liés à la préparation magistrale.

La volonté du titulaire était d'améliorer la tenue du préparatoire en le mettant aux normes des BPP, dans le but de faciliter la réalisation de préparations, bien que peu nombreuses.

La mise en place de la qualité est passée par la formation des adjoints au rôle de PRAQ.

Le titulaire cite, comme inconvénients d'un tel système, le caractère chronophage du travail de réalisation et de remplissage de la fiche de préparation, dans un contexte où l'officine ne bénéficie pas de logiciel d'assistance, mais également l'accaparement de membres du personnel, pour la réalisation et le contrôle qui manquent au comptoir, ce qui ralentit l'activité et devient préjudiciable dans une officine de taille moyenne.

Le titulaire tire la conclusion que la mise en place d'un système qualité pour encadrer l'activité à l'officine, notamment concernant la préparation, n'est pas suffisante pour régler tous les problèmes. Les conditions matérielles (absence de hotte à flux laminaire, de local spécifique destiné au rangement des matières premières, peu de matière première à disposition,...) restent le facteur limitant à une pratique adaptée. Pour exemple, les préparations magistrales pédiatriques, faute de matériel adapté, sont systématiquement sous-traitées.

2.4.2b. Gestion des anomalies

Il s'agit d'une partie non présente dans les BPPO qui est apparue dans le texte des Bonnes Pratiques.

Cette partie découle de la mise en place d'un système d'assurance qualité. Elle permet au pharmacien de mettre en place des points de contrôles permettant de détecter les anomalies et les non conformités, de les analyser pour ensuite y remédier grâce à la mise en place de mesures correctives.

Cette partie regroupe tous les points concernant :

- la préparation et tout le processus lié (anomalies au niveau des procédures, points critiques de certaines préparations,...) qui donnent lieu à des réajustements et la mise en place de mesures correctives par le pharmacien pour améliorer l'activité.

- les réclamations et le rappel de préparations défectueuses

- les effets indésirables que pourraient occasionner les préparations magistrales et la conduite à tenir au cas où la situation se rencontrerait (remplissage de la déclaration d'effets indésirables adressée au centre régional de pharmacovigilance de la région).

2.4.3. Le recours à la sous-traitance

La modernisation de la pharmacie d'officine est passée par la légalisation du recours à la sous-traitance.

Activité autorisée à l'hôpital depuis août 2004⁷, à l'officine, en revanche, les BPPO, de part leur simple statut de recommandations, ne prévoyaient aucune disposition visant à interdire ou autoriser le recours à cette activité.

Malgré un fort développement de l'activité ces dernières années et l'apparition de pharmacies spécialisées dans la sous-traitance, l'absence de cadre réglementaire posait des soucis quant aux responsabilités entre donneur d'ordre et prestataire^[17].

Grâce aux BPP, les autorités permettent aux officinaux de se soustraire^[19], sous certaines conditions, à l'activité de préparation. Cette législation, par la mise en accord du droit et du fait permet de mieux garantir la qualité et l'intérêt des préparations réalisées.

⁷ Article L.5126-2 du CSP

2.4.3a. Les Associations de pharmaciens sous-traitants

La Société des Officinaux Sous-Traitants en Préparation (SOSTP) est une association de pharmaciens qui procèdent, tous, dans leur officine, à l'activité de sous-traitance des préparations magistrales.

Membre de la SOSTP, le pharmacien titulaire rencontré participe régulièrement à des réunions au cours desquelles des échanges ont lieu concernant les nouveautés en termes de législation, les soucis rencontrés, au préparatoire, lors des contrôles effectués par les inspecteurs de santé publique.

2.4.3b. La sous-traitance des préparations magistrales soumise à autorisation ^[4]

En Octobre 2009⁸, un décret obligeant les pharmacies sous-traitantes et toute pharmacie réalisant des préparations magistrales à base de substances dangereuses à demander une autorisation au préfet de leur département a fait grand bruit.

Passé quasiment inaperçu, le décret imposait à toute pharmacie concernée par l'utilisation de substances, classées dangereuses, dans les préparations magistrales à déposer des demandes jusqu'au 24 Avril 2010 ^[17].

Après enquête de l'inspection régionale de la pharmacie, les autorisations étaient ensuite délivrées avec la mention des formes pharmaceutiques et des activités autorisées.

Un bras de fer entre officinaux, sous-traitants et autorités de santé a eu lieu puisque toute pharmacie n'ayant pas demandé d'autorisation dans les délais voyait son activité devenir illégale.

Grâce à leur démarche ^{[26] [28]}, les officinaux ont obtenu du ministère de la santé que soit réécrit ce décret pour ne s'appliquer qu'aux demandes concernant la réalisation de préparations cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction⁹.

En revanche, l'obligation de demande d'autorisation reste obligatoire pour toute pharmacie sous-traitante. Chaque année, les officines sous-traitantes sont tenues d'adresser à l'inspection

⁸ Décret n°2009-1283 du 22 Octobre 2009

⁹ Article L.5132-2 du CSP

régionale un relevé des contrats de sous-traitance (indication des coordonnées des officines donneuses d'ordre, des préparations réalisées et des principes actifs utilisés).

La demande d'agrément a été faite en avril 2010 par le titulaire de l'officine sous-traitante avec une autorisation délivrée en juillet 2010. L'officine possède un agrément mais pas de certification et ne réalise pas de préparation cancérigène, mutagène, tératogène ou contenant de l'acide rétinoïque.

2.4.3c. Instauration d'une liste de préparations pouvant être sous-traitées à des établissements pharmaceutiques ^[4]

Les officinaux sont autorisés, par le biais de l'article L5125-1 du CSP, à sous-traiter les préparations magistrales à des établissements pharmaceutiques enregistrés auprès de l'AFSSAPS. Depuis le 22 Octobre 2009¹⁰, un décret dresse la liste des catégories de préparations magistrales pouvant l'être.

Seules les préparations homéopathiques, stériles (nutrition entérale) et celles renfermant des substances dangereuses¹¹ (corrosives ou cancérigènes) ^[29] peuvent être sous-traitées à ces établissements.

2.4.3d. La sous-traitance en illustration sur la période 2002-2010

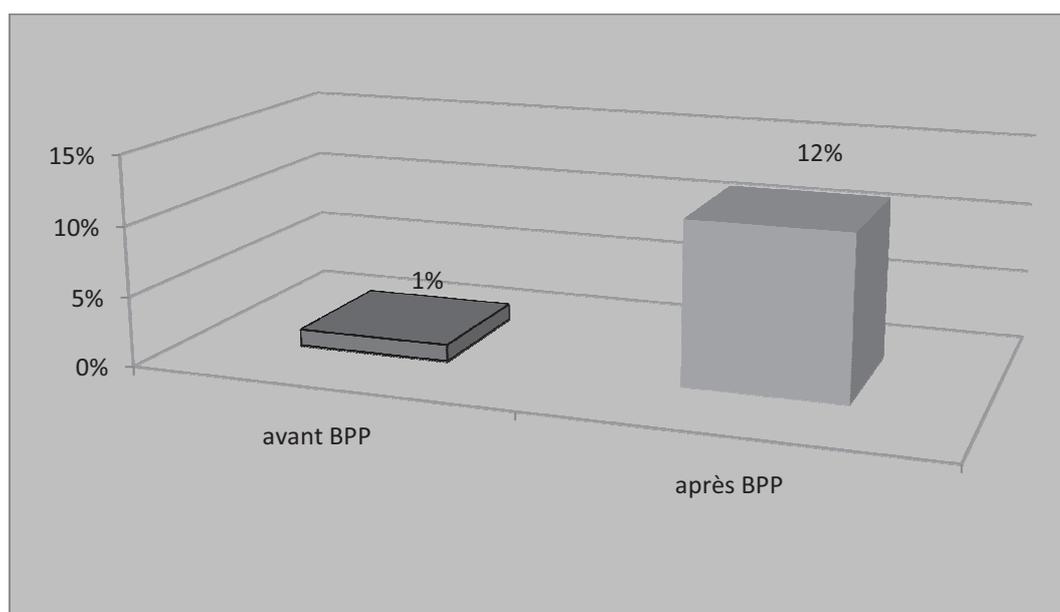


Figure 6 : Recours à la sous-traitance déclarée avant et après l'entrée en vigueur des BPP

¹⁰ Article L.5125-1 du CSP

¹¹ Article L.5132-2 du CSP

La proportion de recours à la sous-traitance déclarée, concernant les préparations magistrales réalisées entre 2002 et 2010, est passée d'1% à 12% après l'entrée en vigueur des BPP.

En légalisant cette activité, les officinaux se sont ainsi « libérés » de la responsabilité de réalisation de la préparation et des contrôles de produits finis qu'ils n'étaient pas en mesure technique ou matérielle de réaliser.

L'augmentation du recours à la sous-traitance mérite que l'on s'intéresse plus en détail à ce phénomène.

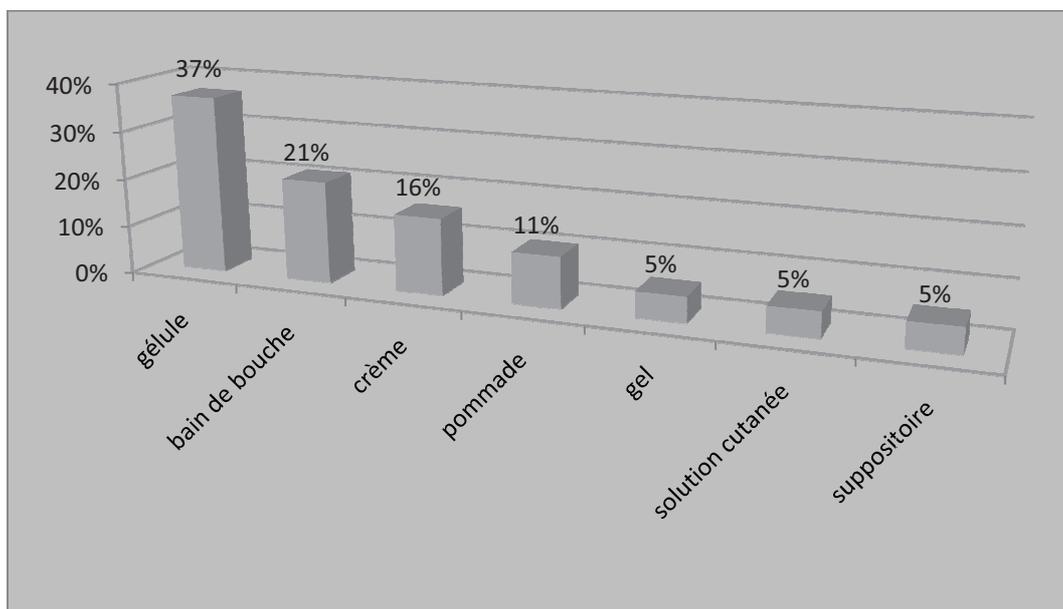


Figure 7 : Formes galéniques sous-traitées après l'entrée en vigueur des BPP

Les gélules sont les formes galéniques les plus sous-traitées après l'entrée en vigueur des BPP.

Ce phénomène peut trouver une explication dans la double difficulté qu'induit cette forme unitaire :

- pratique avec la nécessité de posséder un matériel ainsi que des locaux appropriés (géluliers, balances de précision, hottes à flux laminaire,...)

- technique avec l'importance de la compétence et du savoir faire (principes actifs faiblement dosé, contrôle de l'uniformité de masse du produit fini,...).

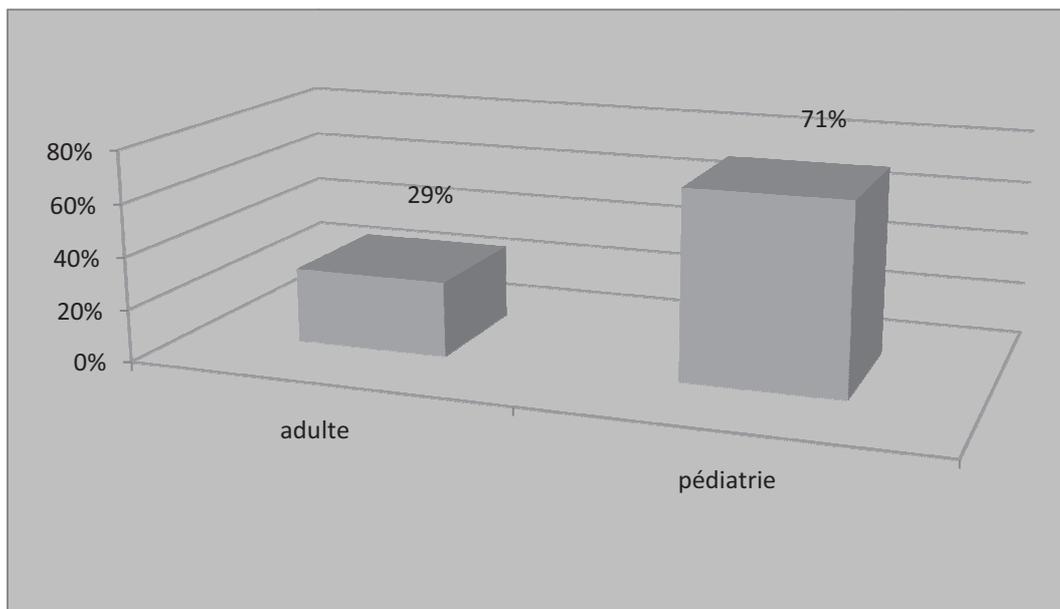


Figure 8 : Proportion de gélules sous-traitées après BPP en fonction de l'âge du patient

Concernant les adultes, le recours à la sous-traitance est moins fréquent que pour la pédiatrie. La raison évoquée est liée aux types de préparations réalisées (*Cf Figure 5 : Indications des gélules utilisées chez l'adulte*) avec des principes actifs (Prastérone) plus souvent détenus par les officinaux que ceux destinés à la pédiatrie.

Concernant la pédiatrie (*Cf Partie III, chapitre 4, p 51*).

2.4.4. Le déconditionnement de spécialités

A l'hôpital, alors que le déconditionnement de spécialités pharmaceutiques est autorisé depuis septembre 2001¹², les BPPO, quant à elles, autorisent son recours « *en cas d'impossibilité de se procurer les matières premières désirées et uniquement sur prescription médicale dans le cadre d'un ajustement thérapeutique avec inexistence d'une spécialité pharmaceutique appropriée ou dans le cas d'une modification de la forme galénique si administration impossible dans la forme initiale* ».

Il faut attendre 2007 et l'entrée en vigueur des BPP pour que l'autorisation de déconditionner des spécialités soit clarifiée et précisée ^[1] :

- absence de spécialité permettant un ajustement du dosage ou de la forme galénique
- pathologie pour laquelle l'arsenal thérapeutique ne dispose pas de spécialité adaptée

¹² Article R.5126-104 du CSP

A noter que les résultats suivants concernent le déconditionnement de spécialités incorporées dans des préparations magistrales **autres que destinées à une application cutanée** (la Loi Talon étant déjà en vigueur en 2002, date du début de l'enquête).

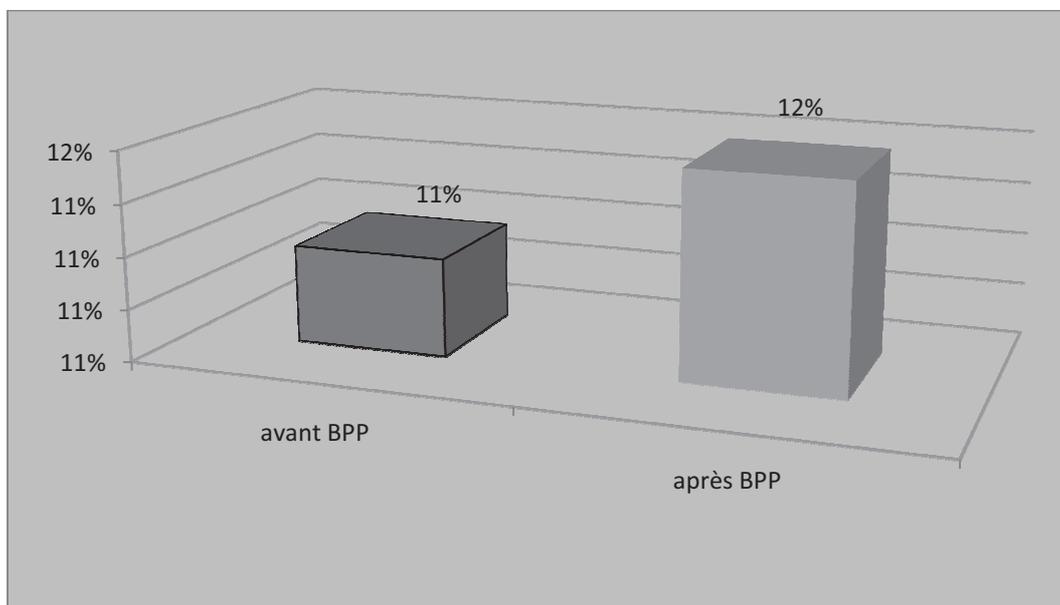


Figure 9 : Recours au déconditionnement de spécialités avant/après les BPP

L'analyse du recours au déconditionnement indique une stabilité concernant la pratique sur la période 2002-2010.

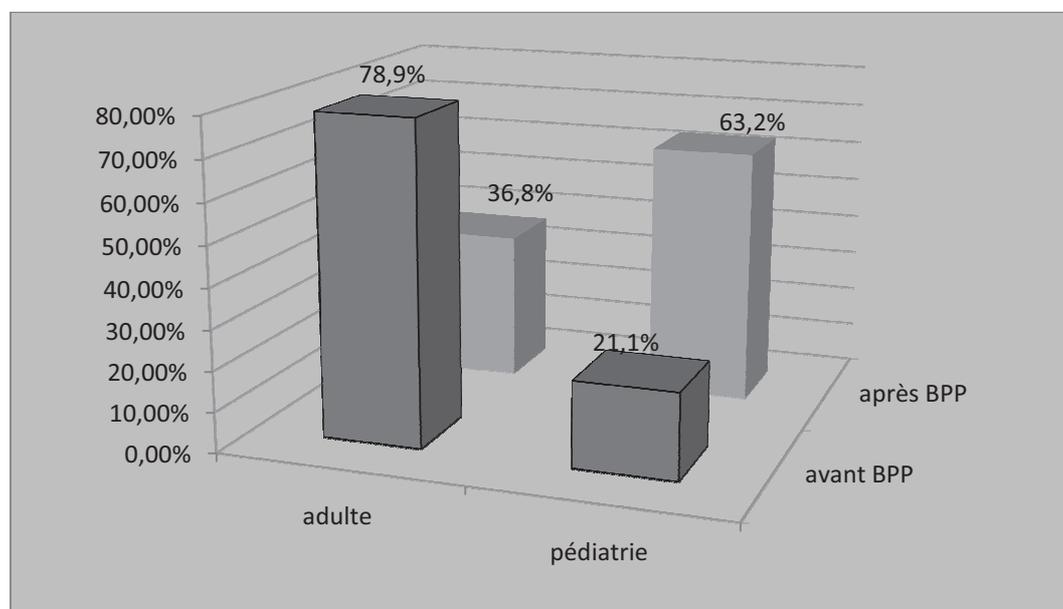


Figure 10 : Déconditionnement en fonction du type de patient

Aux vues de ce graphique et de celui de la Figure 9, on constate, que le déconditionnement de spécialités concerne essentiellement des adultes avant l'entrée en vigueur des BPP.

Constatation surprenante compte tenu du fait qu'avant 2007, le recours à cette pratique est interdite autrement qu'en cas d'ajustement de dosage ou de forme galénique ou encore de recours permettant de pallier à une absence de spécialité, situations qui se retrouvent essentiellement en pédiatrie.

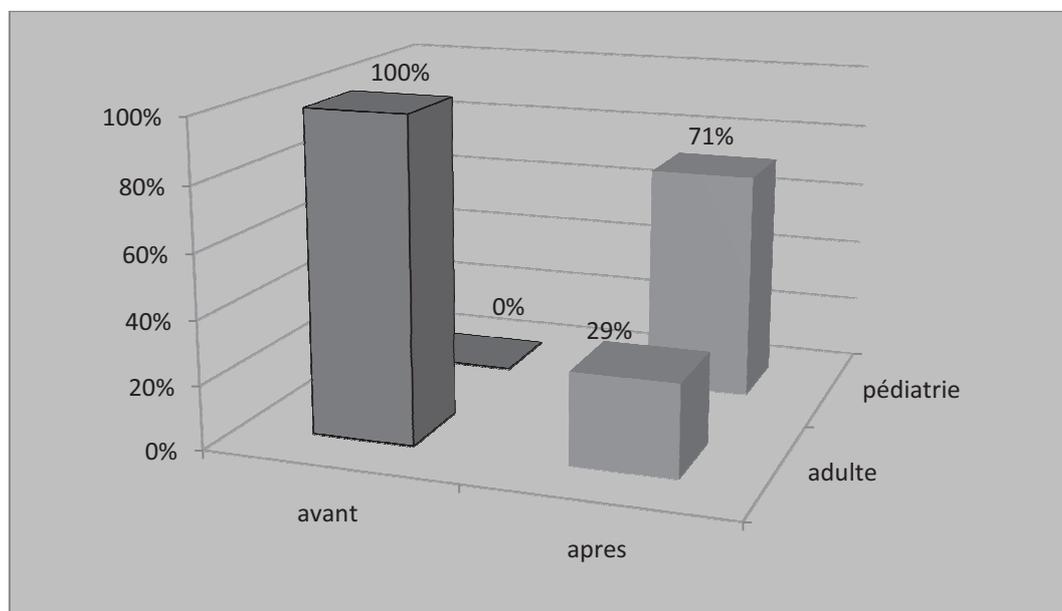


Figure 11 : Déconditionnement en fonction des formes galéniques

En examinant le graphique de la Figure 11, on se rend compte que le déconditionnement, avant BPP, concerne surtout la réalisation de bains de bouches utilisés, le plus souvent, en oncologie chez l'adulte.

Cette constatation explique l'importante proportion de recours au déconditionnement pour les adultes.

L'intérêt du déconditionnement reste cependant surtout adapté à la pédiatrie (*Cf Partie III, chapitre 5*).

2.4.5. Les contrôles

Les BPPO consacrent un chapitre entier aux contrôles à réaliser sur les matières premières et le produit fini. Cependant, le statut de simples recommandations de ce texte n'oblige pas les officinaux à en réaliser.

En revanche, les BPP, quant à elles, imposent d'effectuer des contrôles sur tous les points clés de la préparation, instaurant un véritable système qualité autour de l'activité.

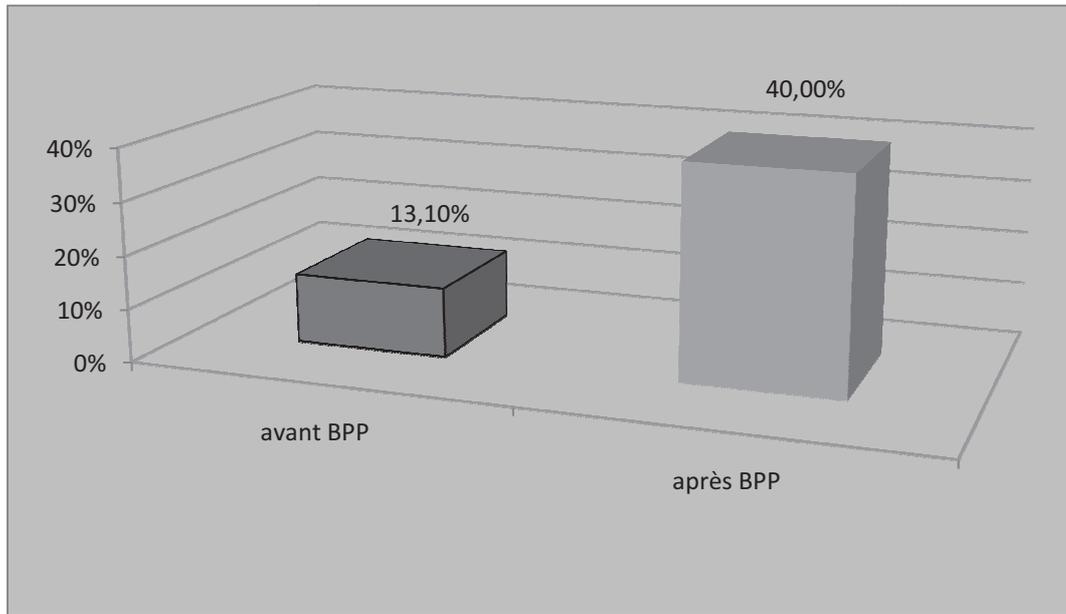


Figure 12 : Proportion de contrôles effectués avant et après les BPP

Le passage de la simple recommandation à la véritable obligation s'en ressent sur les chiffres, puisque la proportion de contrôle passe de 13% à 40% après l'entrée en vigueur des BPP. A noter que par « contrôles », on entend ceux effectués sur le produit fini. En effet, l'analyse des comptes-rendus n'a pas permis de mettre en évidence de véritables contrôles effectués sur la matière première, si ce n'est des rappels de monographies.

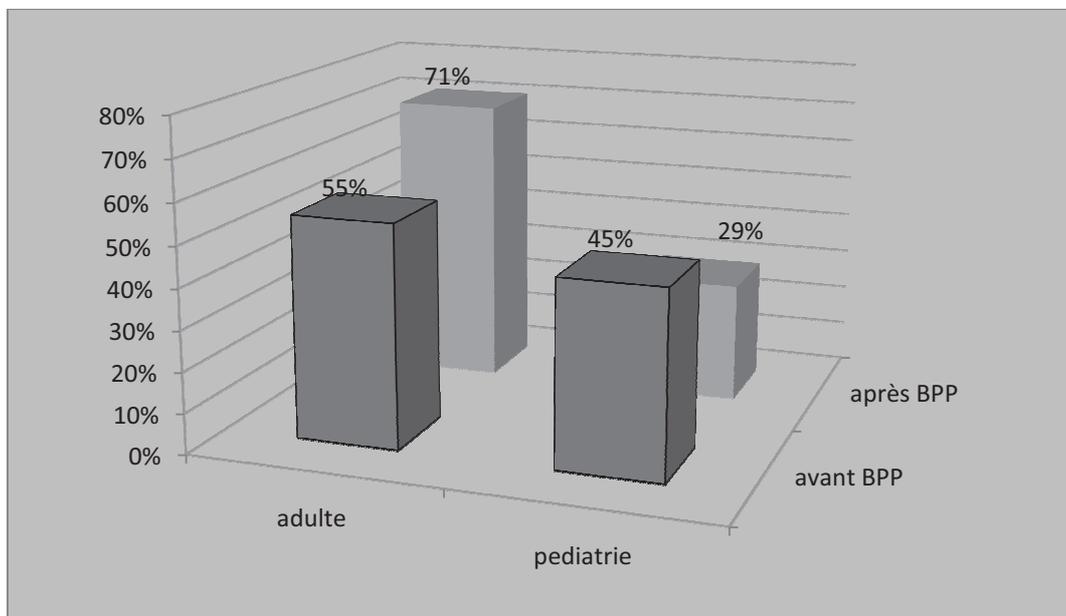


Figure 13: Contrôles effectués en fonction du type de patients

Concernant l'adulte, les contrôles ont toujours été plus importants que pour la pédiatrie, quelque soit la période.

On note une augmentation des contrôles à l'après BPP.

Au-delà du fait que les adultes sont plus concernés par la préparation magistrale que la pédiatrie, la raison pouvant expliquer un tel phénomène est liée aux indications et aux formes galéniques.

En effet, les adultes sont surtout concernés par les pathologies cutanées et les préparations qui découlent de ce type de prescriptions font parties des plus contrôlées à l'officine (Cf Figures 14, 15 et 16).

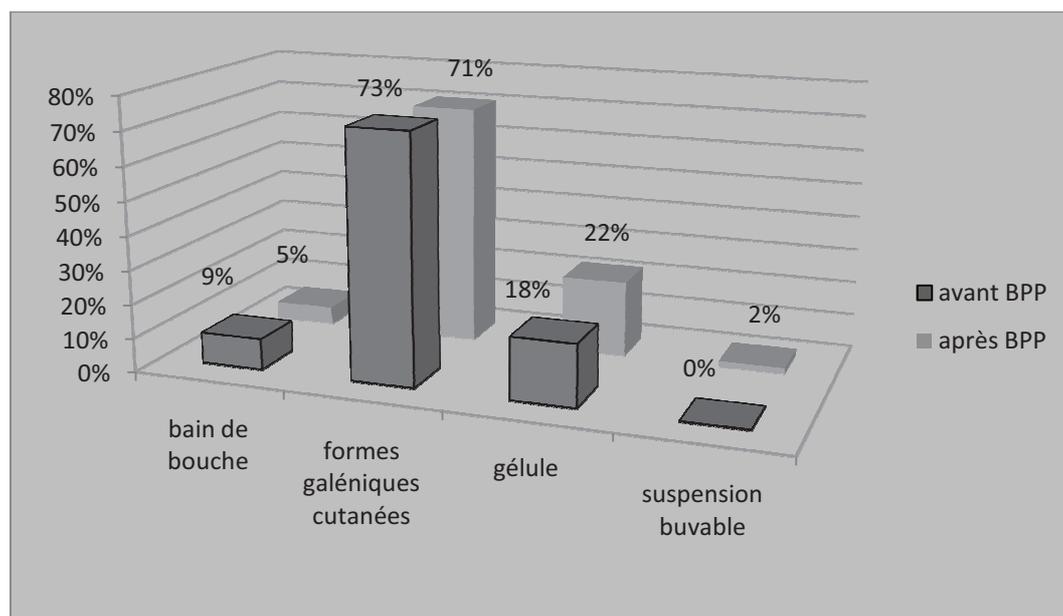


Figure 14 : Formes galéniques contrôlées avant et après les BPP

Les contrôles sont essentiellement réalisés sur les topiques (pommades, solutions cutanées, lotions, crèmes) sans que l'entrée en vigueur n'y ait été pour quoi que ce soit.

En effet, le contrôle des caractéristiques organoleptiques ainsi que le calcul du rendement ne sont pas des opérations qui nécessitent beaucoup de temps à l'opérateur ni de matériel particulier.

Les gélules ainsi que les bains de bouche sont également contrôlés. Alors que pour les bains de bouche le contrôle est lié à l'observation des caractéristiques organoleptiques, le contrôle des gélules, comme toutes les formes unitaires, consiste en un test d'uniformité de masse.

Ce contrôle, beaucoup plus difficile à réaliser, nécessite du temps mais aussi de la rigueur, de la précision et un matériel de précision adaptée.

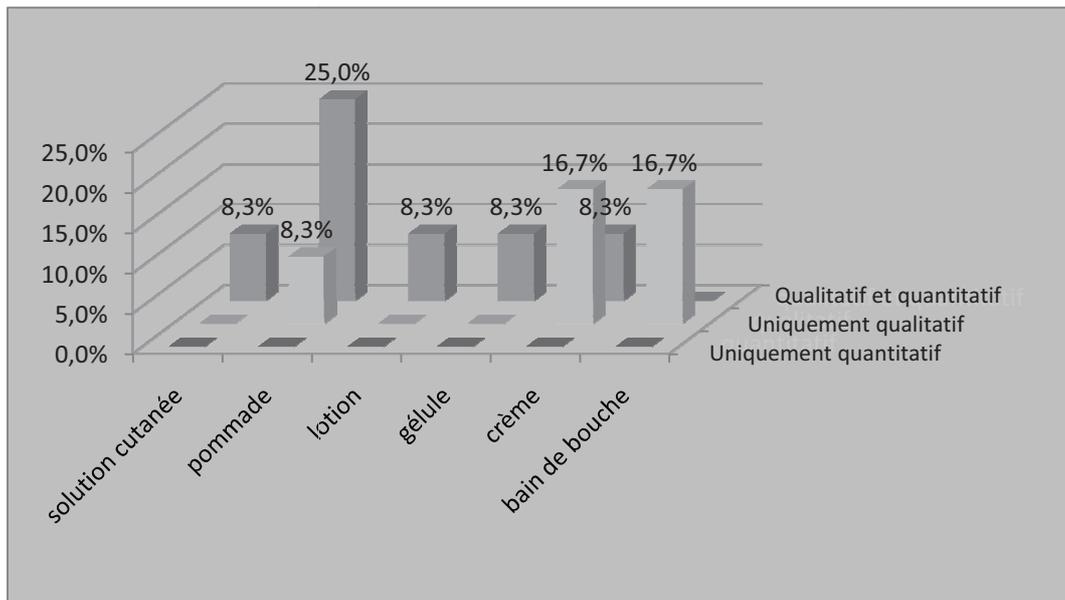


Figure 15 : Contrôles effectués chez l'adulte avant BPP

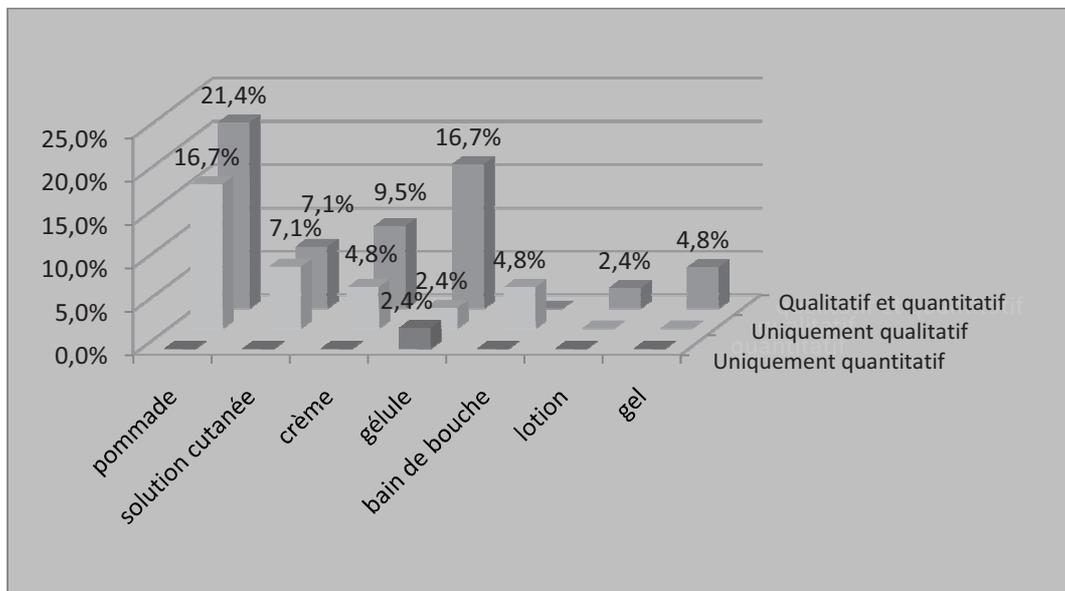


Figure 16 : Contrôles effectués chez l'adulte après BPP

Avant l'entrée en vigueur des BPP, sur la totalité des contrôles réalisés sur les préparations magistrales chez l'adulte, la majorité concerne les topiques. Les contrôles sont essentiellement mixtes :

- qualitatif avec la vérification des caractéristiques organoleptiques
- quantitatif avec le calcul du rendement.

Après l'entrée en vigueur des BPP, les contrôles mixtes concernent toujours, majoritairement, les topiques.

On note une évolution par rapport à l'avant BPP qui réside dans l'augmentation des contrôles effectués sur les gélules.

Malgré que les BPP aient entraîné une hausse du nombre de contrôles effectués sur le produit fini, il n'en reste pas moins qu'une proportion de 40% reste largement insuffisante compte tenu du fait que le texte des BPP rend obligatoire le contrôle systématique des préparations, dans le cadre d'un système d'assurance qualité encadrant l'activité.

Près de 60% des officines s'exposent ainsi à des risques d'erreurs du fait de l'absence de contrôle final de la préparation mettant en jeu la sécurité du patient, ainsi qu'à des sanctions de la part des autorités.

2.5. Les règles de remboursements ^[38]

Autrefois peu ou pas règlementés, les prix de la préparation magistrale sont différemment appliqués d'une officine à l'autre, à cela près qu'un tarif maximal est toutefois fixé « pas de prix supérieur au tarif pharmaceutique national¹³ » et l'admission au remboursement quasi sans limite.

Ce sont, notamment, le décret 89-498 du 12 juillet 1989 et l'arrêté du 12 décembre 1989 qui subordonnent le remboursement de la préparation magistrale jusqu'au 29 novembre 2006, date à laquelle le décret 2006-1498 entre en vigueur et vient annuler celui de 1989.

Ce texte fait suite aux conclusions du rapport de l'IGAS de 2004, concernant la prise en charge de la préparation magistrale, qui mettent en évidence des difficultés d'interprétation et d'application de la réglementation française.

Il prévoit que toute préparation magistrale est exclue du remboursement, malgré la mention manuscrite du médecin « prescription à but thérapeutique en absence de spécialité équivalente disponible » dans les cas suivants ^[40] :

- ne présente pas de but thérapeutique à titre principal,
- utilisées alors qu'il existe des spécialités pharmaceutiques disponibles sur le marché,
- susceptible d'induire des dépenses non justifiées pour l'assurance maladie,
- contient des matières premières ne répondant pas aux spécifications de la Pharmacopée.

¹³ Article L.5123-1 du CSP

S'en suivent de nouvelles dispositions réglementaires de prise en charge des préparations magistrales, dont l'arrêté du 20 avril 2007. Ce texte concerne les différents types de préparations exclues du remboursement, notamment celles à base d'oligo-éléments, de plantes en l'état ou de préparations de plantes,...

Cependant, l'arrivée de ces différentes mesures, relativement complexes à interpréter, laissent les officinaux et les prescripteurs perplexes.

Afin de clarifier la situation, la circulaire 58/2008^[38], parue en novembre 2008, vient préciser les conditions de prises en charge des préparations magistrales. Elle dresse une liste positive, non exhaustive, des formules et des principes actifs^[30] remboursables, liste régulièrement mise à jour.

3. LA PREPARATION MAGISTRALE PEDIATRIQUE : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE

La préparation magistrale pédiatrique est un véritable enjeu de santé publique. Face au désintérêt de l'industrie pharmaceutique à développer et commercialiser des médicaments destinés uniquement à un nombre restreint de patients, elle permet de combler un vide thérapeutique et de fournir une alternative au patient, faute de spécialité industrielle disponible sur le marché.

Lorsqu'une spécialité pharmaceutique est utilisée chez l'enfant ou le nourrisson, elle est en général prescrite hors AMM et utilisée sous une forme inadaptée. Le plus souvent, elle n'a fait l'objet ni d'étude ni d'essais cliniques dans cette population.

Les praticiens extrapolent des données générées chez l'adulte et engagent leur responsabilité en prescrivant un médicament à l'enfant, normalement réservé à l'adulte.

Le pharmacien est, pour sa part, conscient de l'acte de dispenser une spécialité pharmaceutique destinée initialement à un adulte pour un enfant puisque la prescription indique la nature du patient (âge, poids, sexe) mais, en ignorant l'indication précise, il ne peut juger si l'utilisation se fait en dehors de toute AMM. Dans tous les cas, il met en jeu sa responsabilité, au même titre que le prescripteur.

A travers cette partie, nous allons tenter de mettre en évidence les évolutions liées à la préparation magistrale pédiatrique, les avantages et les inconvénients de telles réalisations en officine de ville ainsi que l'avancée des choses concernant l'industrie pharmaceutique.

La demande de réalisation de préparations magistrales destinées à la pédiatrie est conséquente. A titre d'exemple, l'enquête couvrant la période 2002-2010 montre que la préparation magistrale pédiatrique représente 30% de l'activité.

3.1. L'industrie pharmaceutique peu concernée par la question

La France, au même titre que ses voisins européens ou autres pays du monde, est concernée par le manque criant de spécialités pharmaceutiques destinées à la pédiatrie. Selon le magazine PAEDIATRICA ^[2] de 2005, concernant la situation américaine, sur 2000

médicaments industriels ayant reçu l'AMM, près de 80% d'entre eux ne donnaient aucune information spécifique aux enfants.

Les raisons qui expliquent cette absence de spécialité pédiatrique, en plus de l'aspect économique sont d'ordre éthique et scientifique.

3.1.1. Aspect économique ^[2]

Excepté pour des médicaments très prescrits comme les antibiotiques, les antipyrétiques, les médicaments pour l'asthme et les vaccins, le marché réel du médicament pédiatrique est très étroit. Le développement des études est souvent plus coûteux que chez l'adulte car en plus d'avoir une cible étroite, les présentations galéniques doivent souvent être repensées et les normes de sécurité impliquent des conditionnements particuliers qui entraînent des surcoûts.

A titre d'exemple, on peut citer les propos du Pr Jacq-Aigrin qui indique que « *Si l'on prend l'exemple des immunosuppresseurs, l'extension d'AMM pour les transplantations rénales chez l'enfant ne concernera en France que quelques dizaines d'enfants, ce qui est minime en regard des efforts à déployer* » ^[36].

3.1.2. Aspect éthique ^[2]

Les essais cliniques sont souvent difficiles à réaliser chez les enfants et les nourrissons car :

- les contraintes imposées par les comités d'éthique sont nombreuses (utilisation des placebos discutée, prélèvements limités pour limiter au maximum l'inconfort et le stress des enfants, accord des deux parents indispensable...),
- le recrutement par tranche d'âge est lent du fait de la population concernée peu nombreuse,
- les familles sont souvent réticentes (obtention de consentement éclairé des parents ou du représentant légal avec possibilité de se désengager à tout moment),
- le coût de la recherche-développement est non négligeable.

3.1.3. Aspect scientifique

Le terme « pédiatrie » regroupe quatre catégories de patients : les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents.

Chacune d'elle présente des caractéristiques propres liées au métabolisme médicamenteux (différences pharmacocinétiques), à la pharmacodynamie, et à la toxicité potentielle dont doit tenir compte l'industrie pharmaceutique.

3.1.4. Autres difficultés

Aux différentes difficultés précédemment citées viennent s'ajouter les contraintes liées aux particularités législatives et culturelles de chaque pays.

3.2. La préparation magistrale pédiatrique : la situation en officine de ville et à l'hôpital

La réalisation de préparations magistrales pédiatriques a toujours été un exercice difficile pour le pharmacien hospitalier comme celui de ville.

3.2.1. A l'hôpital

La pratique du déconditionnement¹⁴ de spécialités pharmaceutiques ainsi que l'approvisionnement en matières premières auprès des laboratoires pharmaceutiques a été rendue légale en décembre 2000.

Malgré ces avantages sur l'officine, les hospitaliers rencontrent des difficultés au préparatoire, avant l'entrée en vigueur des BPP. La réalisation de la préparation magistrale pédiatrique est source d'hétérogénéité des pratiques entre les différents hôpitaux, comme l'indique Françoise BRION (PU-PH, chef du service de pharmacie à l'hôpital Robert Debré et membre de la commission des préparations magistrales pédiatriques de l'ADRAPHARM) dans un article^[9] intitulé « Les formulations pédiatriques : un déficit à combler », datant de 2002.

¹⁴ Article R. 5126-8 du CSP

3.2.2. En officine de ville

L'officinal, avant l'entrée en vigueur des BPP, est confronté à un dilemme concernant la préparation magistrale pédiatrique : l'obligation d'honorer la prescription dans un contexte d'urgence et d'intérêt de la santé du malade (obligation inscrite à l'article L. 5125-23 du Code de la santé publique, anciennement L. 512-3 et dans le préambule des BPPO) et le respect des règles (décret d'application de la loi Talon, codifiée à l'article R 5132-8 du CSP) pour l'exécution de la préparation magistrale qui lui interdit de déconditionner une spécialité pharmaceutique « relevant de la réglementation des substances vénéneuses en vue de son incorporation dans une préparation magistrale ».

Le pharmacien se trouve donc confronté à une obligation d'« intervention » sans disposer des moyens réglementaires nécessaires pour y répondre.

Afin d'aider les officinaux dans leur travail concernant la préparation magistrale pédiatrique, l'ADRAPHARM s'est positionné comme force de proposition auprès des autorités de tutelle (direction générale de la santé, AFSSAPS) en proposant notamment :

- l'autorisation d'une libre circulation des spécialités pharmaceutiques commercialisées en Europe

- l'instauration d'une obligation pour l'industrie pharmaceutique de travailler sur les formes pédiatriques.

- la révision et l'adaptation de la Loi Talon concernant les thérapeutiques n'existant pas sous forme pédiatrique.

Cette association ne s'est pas contentée de faire des propositions. Elle a également élaboré plusieurs outils d'aide à la réalisation de préparations magistrales pédiatriques dans un but de voir s'améliorer la pratique à l'officine :

- une version actualisée des BPPO qui inclut le déconditionnement dans le but d'un ajustement thérapeutique pour les enfants,

- la rédaction d'une fiche de bonnes pratiques de préparation magistrale pédiatrique à l'officine, issue de l'exploitation de résultats émanant d'un questionnaire ^[5] auquel 170 pharmaciens ont répondu.

Ce document a été réalisé et proposé aux officinaux dans le but d'uniformiser les procédures de fabrication et de contrôle, et de permettre d'améliorer la traçabilité, la qualité et la sécurité du patient.

3.3. Contexte de l'enquête sur la période 2002-2010

Près de 30% des préparations réalisées entre 2002 et 2010 sont destinées à la pédiatrie (enfants et nourrissons confondus). Cette proportion reste sensiblement la même que ce soit avant ou après les BPP. La réalisation de préparations magistrales pédiatriques relève d'un souci constant d'être en mesure d'offrir une thérapeutique dans un cadre où les spécialités font défaut.

3.3.1. Les prescripteurs

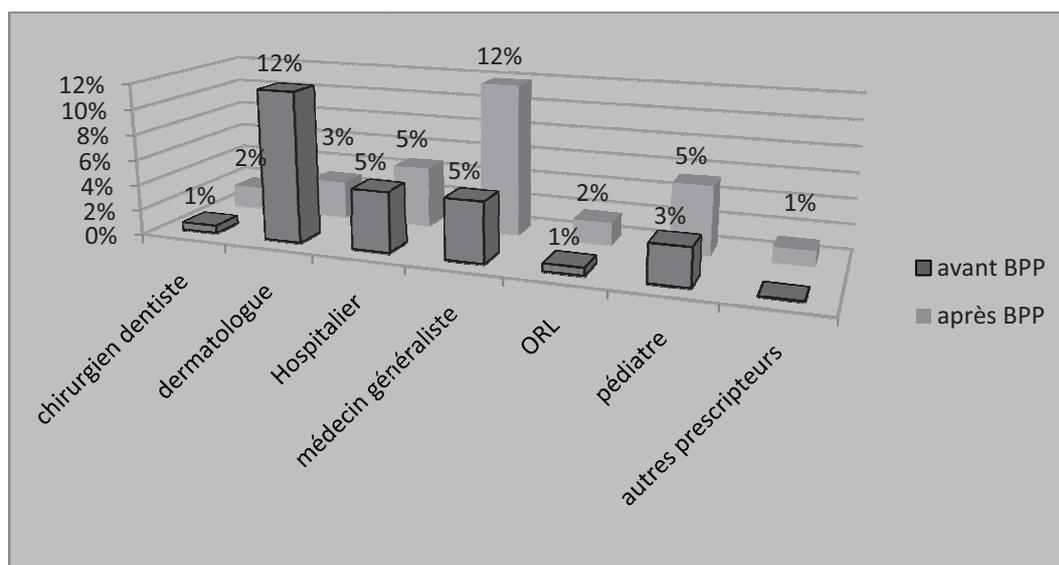


Figure 17 : Les spécialités de prescripteurs associés à la pédiatrie

Les dermatologues ainsi que les médecins généralistes sont les prescripteurs les plus concernés par la préparation magistrale.

Ce constat reste le même que ce soit avant ou après l'entrée en vigueur des BPP.

3.3.2. Les formes galéniques

Les formes galéniques les plus retrouvées en pédiatrie sont les gélules. On note une évolution de leur utilisation entra avant et après l'entrée en vigueur des BPP (passage de 50% à 58%) des préparations magistrales gélules réalisées.

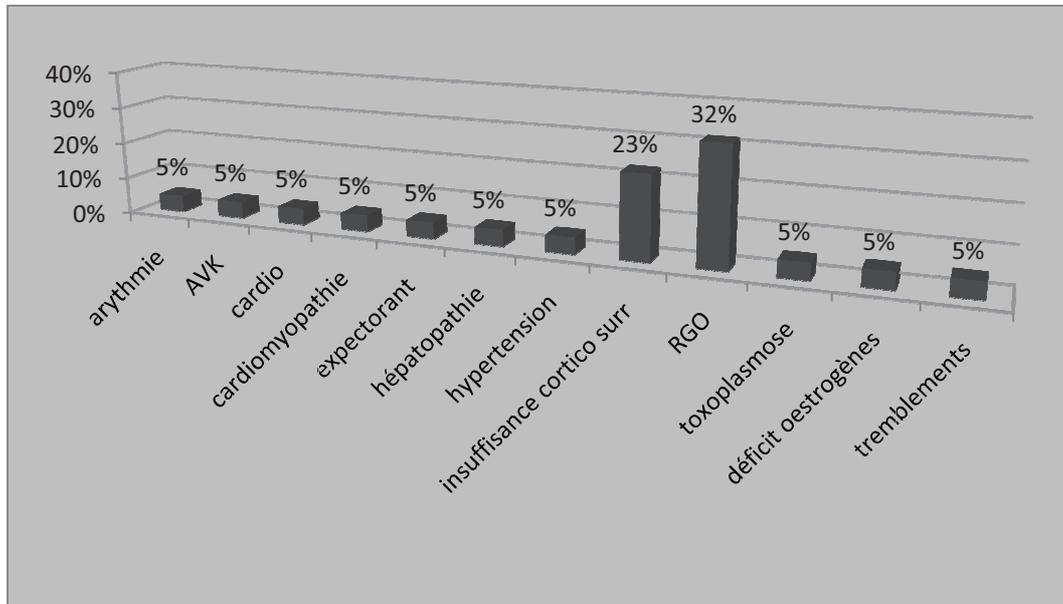


Figure 18 : Indications des gélules utilisées en pédiatrie

Les gélules, très utilisées en pédiatrie concernent des pathologies variées allant du cardiovasculaires, en passant par les troubles hormonaux ou encore les reflux gastro-œsophagiens.

La médecine moderne a fait des progrès et permet d'adapter des principes actifs utilisés chez les adultes qui utilisés chez des enfants à des dosages adaptés permettent de trouver une alternative de traitement pour les enfants.

3.4. Les évolutions de la préparation magistrale pédiatrique liées à l'entrée en vigueur des BPP

3.4.1. La sous-traitance

La proportion de recours à la sous-traitance concernant la pédiatrie est de 71% après l'entrée en vigueur des BPP (Cf *Figure13 : Proportion de gélules sous-traitées en fonction de l'âge du patient*).

Les raisons expliquant le recours à ce type de pratique peuvent être :

- des formules contenant des principes actifs, peu courants ou rarement utilisés, non détenus au préparatoire..

- la nécessité de posséder un matériel de précision pour les pesées dont ne dispose pas les officines de l'enquête.

3.4.2. Le déconditionnement de spécialités

Le recours au déconditionnement de spécialité est beaucoup retrouvé en pédiatrie. Il concerne un peu plus de 20% des préparations magistrales avant les BPP pour atteindre 60% après 2007 (Cf Figure 10 : Déconditionnement en fonction du type de patients).

Le déconditionnement concerne des spécialités variées, essentiellement intégrées dans des gélules.

Le tableau ci-dessous présente toutes les spécialités déconditionnées afin d'être intégrées dans une préparation magistrale pédiatrique sur la période couverte par l'enquête.

Forme galénique pédiatrique préparée	Spécialité déconditionnée	Principe actif	Période concernée
Gélule	Comprimés Ethinyloestradiol	Ethinyloestradiol	Avant BPP
Gélule	Gélules URSOLVAN	Acide ursodésoxycholique	Avant BPP
Gélule	Comprimé HYDROCORTISONE ROUSSEL 10mg	Hydrocortisone	Avant BPP
Gélule	Comprimé ALDACTONE 25mg	Spironolactone	Avant BPP
Gélule	Comprimé CORGARD	Nadolol	Après BPP
Gélule	Comprimé PREVISCAN	Fluindione	Après BPP
Gélule	Gélule MODOPAR 62,5mg	Lévodopa + Benzérazide	Après BPP
Gélule	Gélule MOPRAL 10mg	Oméprazole	Après BPP (7 préparations)
Suspension buvable	Gélule TAMIFLU 75mg	Oseltamivir	Après BPP
Gélule	Gélules FANSIDAR	Pyriméthamine/Sulfadoxine	Après BPP

Toujours concernant le déconditionnement de spécialités, titre d'exemple, durant l'épisode de grippe H1N1, le déconditionnement de la spécialité TAMIFLU a posé un souci aux officinaux. La difficulté liée à l'absence de dosage enfant et de matière première, associé à l'interdiction de déconditionner a pu être levée après la publication d'un décret¹⁵ sur les préparations qui comportent une substance vénéneuse émanant d'une spécialité pharmaceutique.

A côté des déconditionnements de spécialités, les officinaux utilisent d'autres méthodes permettant la réalisation de préparations magistrales pédiatriques :

-Utilisation de matières premières achetées auprès d'établissements pharmaceutiques autorisés par l'AFSSAPS (type Cooper).

A titre d'exemple, les matières premières que se sont procurés les officinaux, de l'enquête, pour réaliser des gélules pédiatriques sont du Captopril, Propranolol, Benzoate de sodium, Hydrocortisone et Fludrocortisone.

Pour la réalisation de préparations magistrales pédiatriques, les officinaux ont également recours à des spécialités mises à disposition par les laboratoires pharmaceutiques. L'un des exemples retrouvé au cours de l'enquête est la préparation d'une suspension buvable de CELLCEPT®.

3.4.3. Les contrôles

Avant les BPP, les contrôles concernent moins de 15% des préparations réalisées au total mais près d'une préparation magistrale contrôlée sur 2 correspond à de la pédiatrie.

Après l'entrée en vigueur des BPP, les contrôles atteignent 40% des préparations réalisées mais seules 1/5 des préparations contrôlées sont destinées à la pédiatrie.

Constat alarmant compte tenu du fait que la réalisation de préparations magistrales pédiatriques nécessite une grande rigueur et minutie pour permettre d'assurer la sécurité du patient.

Le titulaire de la pharmacie sous-traitante indique que les préparations magistrales pédiatriques sont particulièrement contrôlées et surveillées dans son préparatoire.

¹⁵ Décret n°2009-1283 du 22 Octobre 2009 relatif à l'exécution des préparations magistrales et officinales

Les préparatrices ne s'attendent pas à une telle tâche avant au moins un an d'ancienneté et il est possible que, par manque de méthode, elles n'en réalisent jamais.

Des relations entre le préparatoire et la pharmacie hospitalière ont lieu concernant certains types de préparations, surtout lors des sorties d'hôpital concernant la réalisation, la technique,...

Les préparations pédiatriques sont systématiquement sous-traitées par la pharmacie ayant mis en place un système d'assurance qualité, faute de matériel et de technique suffisante pour assurer la sécurité du patient.

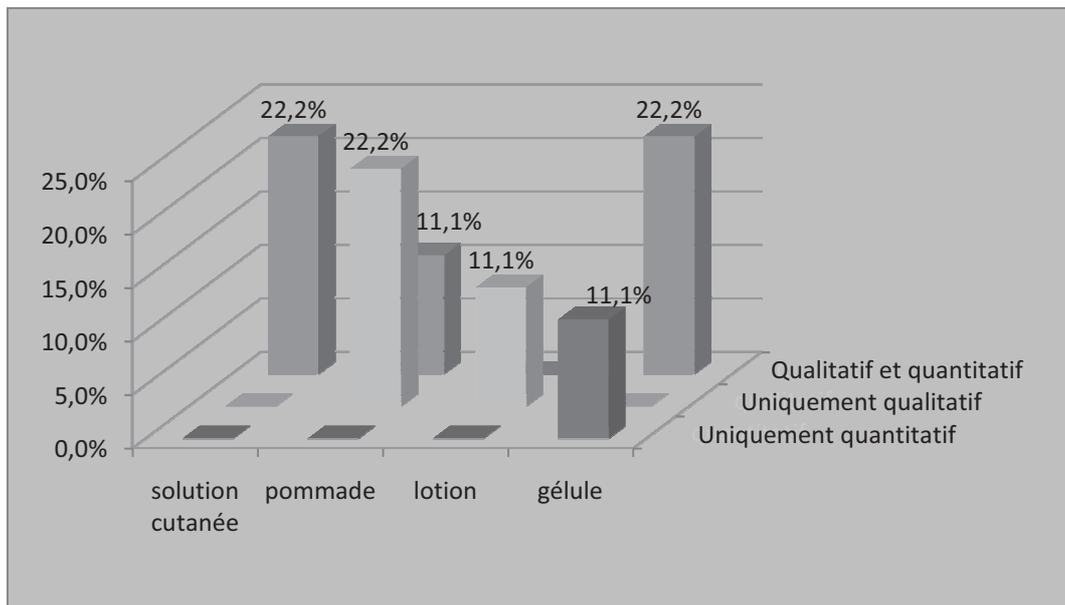


Figure 19 : Contrôles effectués en pédiatrie avant les BPP

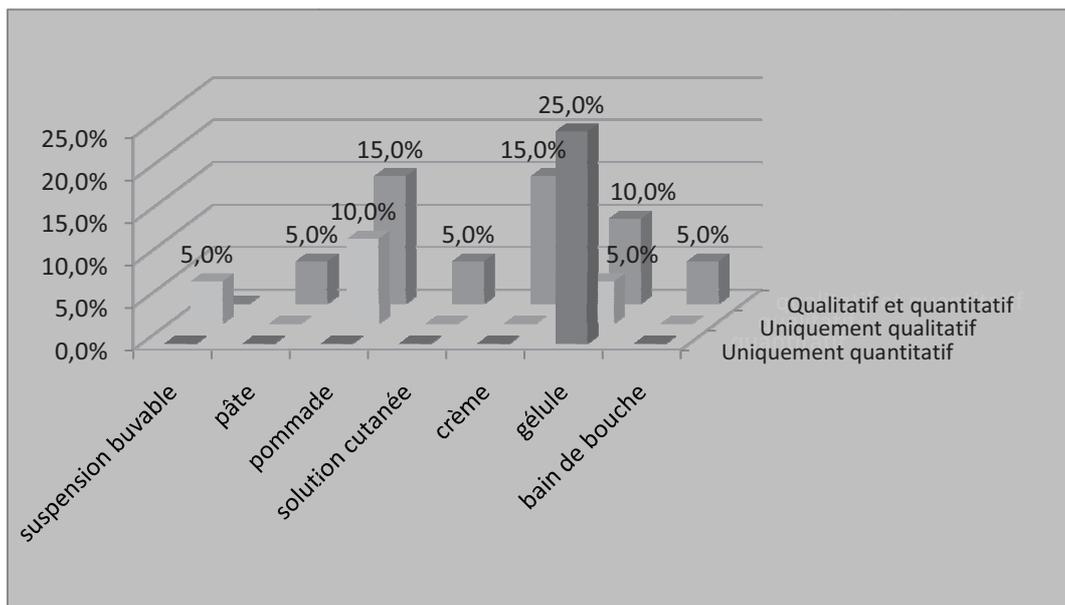


Figure 20 : Contrôles effectués en pédiatrie après BPP

Quelque soit la période, les contrôles concernent surtout les topiques et les gélules. Faibles en proportion par rapport à ce qui est attendu du texte des BPP, les contrôles, en étant aussi bien qualitatifs que quantitatifs, dans la plupart des cas, respectent en cela le texte.

3.5. Un avenir pour le médicament pédiatrique en industrie

« *Il n'est plus défendable de traiter les enfants avec des thérapeutiques non étudiées* » peut-on lire dans le magazine PAEDIATRICA ^[2] ou encore « *Les enfants, au même titre que les adultes, méritent d'avoir accès à des médicaments efficaces* » sont autant de réflexions qui ont poussé l'Union Européenne (UE) à prendre des décisions vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique. En effet, face à une situation de désert thérapeutique pour la pédiatrie, l'ensemble des acteurs de santé a pris conscience qu'il devenait urgent et important de mettre en place un système visant à inciter et faciliter le développement des médicaments adaptés à l'enfant.

Des évolutions ont eu lieu mais ont pris du temps :

-**juillet 2000** : décision du Conseil des Ministres de l'UE d'élaborer un cadre juridique relatif à l'usage pédiatrique des médicaments

-**décembre 2000** : adoption par ce même conseil d'une résolution visant à amener les industriels à s'intéresser au développement de spécialités pédiatriques et à permettre aux nouveaux médicaments, comme à ceux déjà commercialisés, d'être adaptés aux besoins spécifiques des enfants.

L'Union européenne s'est largement inspirée d'un système efficace, mis en place aux Etats-Unis, quelques années plus tôt, visant à inciter les industriels à développer des spécialités pédiatriques.

Le principe du système étasunien consiste à obliger les industriels à développer du médicament pédiatrique via une loi : la « Pediatric rule » tout en accordant des contreparties ^[7] ^[11] aux firmes pharmaceutiques (aides financières, exclusivité commerciale et extension de protection des médicaments déjà commercialisés).

Ce système ayant porté ses fruits, les européens ont décidé d'adopter des mesures similaires.

-**décembre 2006** : enrichissement de la législation européenne ^[36] d'un texte concernant la mise sur le marché des médicaments destinés à la pédiatrie.

Alors que jusqu'en 2006, les industriels étaient libres de choisir le type de médicaments qu'ils souhaitent développer, ce texte a pour principal objectif d'inciter les firmes pharmaceutiques à étudier et développer des médicaments destinés à la pédiatrie.

Ce règlement n°1901-2006 définit des objectifs à atteindre concernant la thérapeutique pédiatrique :

- Protéger au maximum les enfants (limiter les essais thérapeutiques doublons grâce à la publication de résultats, respect strict des principes d'éthiques repris dans la directive 2001/20/CE sur les bonnes pratiques cliniques),

- Exiger le maximum de qualité et d'efficacité (améliorer la mise à disposition de médicaments autorisés et adaptés aux besoins des enfants de tous les âges en encourageant des essais pédiatriques le développement de dosages et de formes galéniques adaptées, mise en place de systèmes de pharmacovigilance , création d'une base de données permettant d'assurer la transparence des traitements)

- Promouvoir la collaboration et les échanges internationaux

- Instaurer un pôle d'excellence européen dans le domaine du développement et de l'évaluation des essais cliniques au sein de *l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Human Medicines* (EMA).

Ce pôle d'excellence porte le nom de Comité Pédiatrique ^[8]. Composé de membre de comités du médicament, de représentants d'états membres, de professionnels de santé et d'associations de malades, les objectifs de ce comité concernent l'amélioration de la mise au point et de l'accessibilité des médicaments aux enfants, la garantie de médicaments de qualité, qui ont fait l'objet de recherches éthiques et bénéficient d'autorisations appropriées.

Ce comité décide aussi de la priorité de développement de médicaments pédiatriques et émet des avis sur la qualité, la fiabilité et l'efficacité de toute spécialité utilisée en pédiatrie.

3.5.1. Les conséquences françaises du décret de 2006

L'AFSSAPS, en créant un Comité d'Orientation Pédiatrique (COP) à tenu à jouer un rôle dans le développement de la thérapeutique pédiatrique en France.

Ce comité, composé de professionnels de santé de tous horizons (autorités de santé, médecins, pharmaciens, industriels,...) a pour objectif de dresser une liste de médicaments à développer en priorité et de décider des essais à mettre en place et à adapter à chaque tranche d'âges.

Après avis, les conclusions sont transmises aux autorités de santé ainsi qu'aux industriels dans le but d'obtenir des actions nationales.

3.5.2. Les avancées thérapeutiques en pédiatrie

Bien que la fabrication industrielle reste le plus sûr moyen de garantir la fiabilité des médicaments, la préparation magistrale pédiatrique semble avoir de beaux jours devant elle.

Cependant, l'obligation pour les industriels d'effectuer des recherches et de développer des médicaments destinés à la pédiatrie, bien qu'étant une décision récente, a déjà donné quelques résultats.

Selon Catherine LASSALE, directrice des affaires scientifiques du LEEM (LEs Entreprises du Médicament), « en 2008, 271 dossiers de PIP ont été soumis contre 85 en 2007 »^[12].

Dans sa publication^[8] de février 2010, le LEEM donne des exemples de médicaments, destinés à la pédiatrie, développés en 2009.

Les domaines concernés sont, entre autres :

-la gastroentérologie : **Helicobacter Test INFAI®** pour le diagnostic in vivo de l'infection gastroduodénale à Helicobacter Pylori chez l'enfant de 3 à 11 ans

-la vaccination : **MENINGITEC®** /**MENJUGATEKIT®** /**NEISVAC®** (méningocoque C à partir de 2 mois), **MENCEVAX®** (méningocoque A,C,W135,Y à partir de 2 ans

-l'épilepsie : **INOVELON®** (crise d'épilepsie associée au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients à partir de 4 ans)

-l'immunosuppression : **MODIGRAF®** (prévention rejet greffe chez les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques).

Les pathologies orphelines trouvent également des réponses en termes de traitements :

KUYAN® dans le cas d'hyperphénylalaninémie),

CLOTTAFAC® pour le déficit constitutionnel en fibrinogène),

BERINERT® pour l'angio-oedème héréditaire.

Toutefois, malgré quelques évolutions, le développement de spécialités nécessite des études ce qui implique du temps avant de pouvoir retrouver des médicaments sur le marché, comme le plaide le Pr Gérard PONS « *C'est un vrai travail de fond, il faudra cinq à dix ans* »^[12] et il est trop tôt aujourd'hui pour que les retombées soient perceptibles par les cliniciens.

Ceux-ci sont d'ailleurs réservés, comme l'indique le Pr Jean-Marc TRELUYER en parlant du règlement européen « *Cette législation est un très grand progrès efficace pour les nouveaux médicaments, mais l'impact sera modéré pour ceux déjà sur le marché* »^[9]. En effet, pour les médicaments déjà commercialisés, la recherche concernant la pédiatrie n'est obligatoire qu'en cas de demande de modification de l'AMM par les industriels.

Certains médicaments, déjà utilisés chez l'adulte, ont reçu des autorisations d'extensions d'indications en pédiatrie^[8] :

CANCIDAS® dans le traitement de la candidose et de l'aspergillose invasive résistante,

ENBREL® pour le psoriasis en plaques sévère chez l'enfant dès 8 ans,

REMICADE® dans le cas d'une maladie de Crohn active, sévère chez les enfants

de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

4. PERSPECTIVES D'AVENIR POUR LA PREPARATION MAGISTRALE

Face au déclin de l'activité, on est en droit de se demander quel peut-être le futur de la préparation magistrale dans un contexte actuel de désertion du préparatoire.

L'intérêt de la préparation magistrale et la question de son maintien en tant qu'activité du pharmacien divise la profession.

4.1.La préparation magistrale divise la profession

Les pharmaciens sont divisés sur la question de la préparation magistrale.

Des rencontres concernant l'avenir de la préparation ont lieu ^[10] régulièrement.

Ses défenseurs déplorent le plus souvent des carences règlementaires et économiques liées à cette pratique.

Une association de pharmaciens s'est créée avec pour but de défendre la préparation officinale. Ils estiment que la rentabilité du préparatoire passe par la préparation officinale et sont contre la le recours systématique à la sous-traitance qui ne devrait être réservé, selon eux, qu'à certaines préparations techniques ou d'approvisionnement délicat.

Les articles de pharmaciens défenseurs de la préparation sont nombreux. Ce sont, pour la plupart, des passionnés ^[19] qui ont développé une activité de sous-traitance et souhaitent voir se poursuivre cette activité.

Le titulaire de l'officine qui a développé un système d'assurance qualité ne serait pas contre la disparition de la préparation magistrale de son officine.

Selon lui, le métier de pharmacien évolue et va continuer à le faire ces prochaines années. Les rôles à jouer auprès des patients en tant que professionnel de santé sont nombreux et représentent selon lui, l'avenir, contrairement à la préparation magistrale.

La réalisation de la préparation magistrale dans une officine de taille moyenne, confrontée à peu de prescriptions est une activité chronophage en termes de réalisation et de contrôles qui détourne, selon lui, le pharmacien d'un rôle plus important à jouer auprès du patient de conseil et d'éducation thérapeutique.

L'avis du titulaire de la pharmacie sous-traitante est tout autre. Il s'est lancé dans cette activité par passion pour la préparation magistrale, la galénique et tout le travail intellectuel qui entoure cette activité qu'il considère comme un faire valoir inhérent au métier de pharmacien. Ces propos sont à remettre dans un contexte où le pharmacien dispose d'un préparatoire en conformité avec les BPP et d'un personnel compétent totalement dévoué au travail de préparation, ce qui lui laisse pleinement le temps de réaliser son rôle de professionnel de santé auprès des patients.

Son sentiment est que le futur de la préparation magistrale dépend essentiellement des décisions émanant des autorités. Il déplore la difficulté de trouver un interlocuteur attentif parmi les autorités et le silence des inspecteurs concernant cette évolution.

Le titulaire ne croit pas en un futur où les pharmacies sous-traitantes auront le monopole de l'activité de préparation mais plutôt au développement, au sein des établissements pharmaceutiques fournisseurs de matières premières, de préparatoires dédiés à cette activité.

4.2. Le métier de préparateur amené à changer

Autrefois axé principalement sur l'enseignement de la préparation magistrale et officinale, le métier de préparateur est aujourd'hui en pleine mutation. Face à la diminution du nombre de prescriptions, le préparateur est, de fait, de moins en moins présent au préparatoire au profit de la dispensation de médicaments et de conseils au comptoir.

Une refonte de la formation, nécessaire afin d'adapter les compétences du préparateur aux besoins de l'officine d'aujourd'hui est en discussion depuis plusieurs années. Le nombre d'années d'études est à l'origine des désaccords. Le Ministère de la Santé est partisan de la transformation du Brevet Professionnel (BP) actuel en un Brevet de Technicien Supérieur (BTS) de même durée tandis que le Ministère de l'Apprentissage et de la Formation Professionnelle est plutôt favorable à une année supplémentaire pour accéder au BP ^[24].

Concernant le contenu de la formation ^[25], les discussions s'orientent vers un renforcement des connaissances en pharmacologie pour améliorer la dispensation de spécialités, mais aussi davantage de notions de conseils au comptoir, au dépend des travaux pratiques dédiés à la préparation magistrale qui pourrait finir par devenir une spécialité proposée durant les études de préparateurs en pharmacie.

Toutefois, les compétences liées à la réalisation de préparations magistrales et officinales sont nécessaires, essentiellement dans les pharmacies qui se livrent à des activités de sous-traitance. Le pharmacien titulaire interviewé recrute des préparatrices employée et agréées, uniquement, pour réaliser des préparations.

Après une période d'évaluation de niveau et de compétences de 3 semaines/1 mois par les préparatrices référents, les pharmaciens de l'officine décident ou non d'employer la personne. Une des règles de l'officine est qu'aucune préparatrice ne réalise de préparation pédiatrique à moins d'un an d'ancienneté. Selon son niveau de compétences, il est possible que certaines ne réalisent jamais ce type de préparation de leur carrière.

Les deux titulaires interviewés regrettent le niveau médiocre des préparatrices à la sortie de leurs études qui les oblige à devoir les reformer.

En cela, la mise en place d'une option de spécialisation de la préparatrice à la réalisation de préparations magistrales serait bénéfique et séduirait des candidats intéressés par cette pratique.

4.3.Perspectives d'avenir

Différentes initiatives montrent la volonté de certains professionnels à sauvegarder l'activité de préparation, tout en garantissant qualité et traçabilité.

4.3.1. Certification des officines

330 officines appartenant à des groupements ont été certifiées ISO 9001 ^[23]. Il s'agit de pharmacies réalisant la sous-traitance de préparations magistrales, qui, grâce à l'encadrement dont elles ont bénéficié ont pu mettre en place un système d'assurance qualité.

Un autre exemple concerne le préparatoire de la Pharmacie de l'Europe, à Paris, qui a reçu la certification ISO 9001 pour son préparatoire en juillet 2010 puis pour l'officine entière en février 2011 grâce à un engagement de longue date dans la démarche qualité.

Cette officine possède une activité importante puisqu'elle fournit près de 250 clients situés à Paris et aux alentours.

4.3.2. Assistant à la préparation

La réalisation de la préparation magistrale assistée par ordinateur est une réalité. Dans le but de soutenir l'activité de préparation et de continuer à fournir les officines en matières premières et en articles de conditionnement, des établissements pharmaceutiques, tels que la Cooper ^[13], ont mis au point ce type de service pour faciliter la gestion et le suivi de la préparation.

Ils ont pour buts de faciliter la réalisation de la préparation, la gestion des matières premières, la tenue des registres obligatoires jusqu'à la tarification du produit fini, tout cela en respectant les BPP.

Possibilité d'imprimer les certificats d'analyse de matières premières, assistance à la pesée et enregistrement dans le dossier de lot de la préparation sont autant de services qui visent à faire gagner du temps au pharmacien ainsi qu'au préparateur dans le strict respect des règles en vigueur.

Bien entendu, ce service a un coût, et nécessite des pharmaciens qu'ils investissent, ce qui accroît encore les différences entre officines.

THESE SOUTENUE PAR : Céline MASTRORILLO

TITRE :

EVOLUTION DES PREPARATIONS MEDICAMENTEUSES A L'OFFICINE AU TRAVERS DE DONNEES COLLECTEES SUR LA PERIODE 2002-2010 DANS LE CADRE DE STAGES DE FIN D'ETUDES DES ETUDIANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

CONCLUSION

La préparation magistrale a subi des évolutions ces dernières années. Le changement le plus significatif étant, sans nul doute, l'entrée en vigueur des BPP. Outre l'harmonisation des pratiques entre officine de ville et hôpital, ce texte a aussi permis, entre autres, de légaliser le recours à la sous-traitance, de clarifier les conditions de déconditionnement de spécialités pharmaceutiques et d'officialiser les contrôles à réaliser tout au long de l'acte de préparation. Malgré ces points forts indéniables, la faible rentabilité de l'activité de préparation, associée à des exigences strictes en matière de qualité et de traçabilité ont engendré des disparités entre les officines tel qu'il ressort de l'analyse des données collectées sur la période 2002-2010 concernant les pratiques officinales des pharmaciens maîtres de stage et des étudiants de sixième année de la Faculté de Grenoble.

En effet, certaines officines se sont engagées à réaliser les préparations médicamenteuses selon les règles imposées par les BPP, au sein d'infrastructures aux normes. D'autres en revanche, conscientes de leurs limites matérielles et techniques, susceptibles de mettre à mal la qualité du médicament et donc de mettre en danger la sécurité des patients ont adopté le recours à la sous-traitance. Enfin, une troisième catégorie d'officines a continué d'effectuer des préparations dans des conditions approximatives ou peu appropriées.

Quoi qu'il en soit, la préparation magistrale pédiatrique est encore bien présente à l'officine. Les formes gélules sont les plus nombreuses. Certaines contiennent des principes actifs inhabituellement prescrits et souvent très faiblement dosés, ce qui nécessite des procédures, du matériel et une pratique fiables. Ces préparations apparaissent comme les plus sous-traitées.

Concernant l'avenir de la préparation magistrale, la profession semble divisée sur la question. A côté de pharmaciens passionnés qui voient en cette activité un moyen de faire perdurer un savoir faire unique, d'autres en revanche considèrent cette activité comme « dépassée »

n'ayant plus sa place dans les nouvelles missions du pharmacien d'officine. Par ailleurs, les récentes discussions concernant la refonte de la profession de préparateur en pharmacie pose la question de la perte de savoir faire au préparatoire.

Il n'empêche que la préparation magistrale perdurera à l'officine tant que les médecins continueront de prescrire, que les règlements en la matière continueront de l'autoriser, et que la préparation du médicament demeurera dans le monopole pharmaceutique.

L'augmentation du recours à la sous-traitance ces dernières années, semble inscrire le futur de la préparation magistrale majoritairement dans ces pharmacies d'officines spécialisées dans la sous-traitance.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble le : 17 mai 2011

LE DOYEN


Pr. Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE


Pr. Denis WOUESSIDJEWE

BIBLIOGRAPHIE

Articles de périodique

1. FOUASSIER E. CHEMTOB-CONCE M-C. La réglementation des préparations amgistrales et la question du déconditionnement de spécialités. Bulletin de l'Ordre, 2010, n°407
2. SCALFARO P. Essais cliniques pédiatriques : un domaine en pleine évolution. PAEDIATRICA, 2005, vol 16
3. VAN DEN BRINCK H. Quel avenir pour les préparations magistrales ?. Bulletin de l'Ordre, 2006, n°391, p 265-271
4. Anonyme. Officine : régime d'autorisation pour certaines activités liées aux préparations. Les Nouvelles Pharamceuriques, 2009, n°390, p 8.
5. Anonyme. Préparations magistrales pédiatriques à l'officine : officinaux, quelles sont vos pratiques et vos difficultés ?. Les Nouvelles Pharmaceutiques, 2001, n°220
6. Anonyme. Préparations magistrales : publication du rapport de l'IGAS. Les Nouvelles Pharmaceutiques., 2006, n° 322
7. Anonyme. Règlement européen sur les médicaments pédiatriques : surveiller son application. Revue Prescrire, Novembre 2007/Tome 27, n°289, p858-862
8. Anonyme. Médicaments pédiatriques : Un règlement européen pour faciliter leur développement. LEEM : Bilan des avancées thérapeutiques 2009, Février 2010

Comptes rendus publiés de congrès

9. BRION F. Les formulations pédiatriques : un déficit à combler. In : Les Transversales Santé de Paris Innovation en association avec Medicens Paris Région eds. Médicaments : Mieux formuler pour mieux délivrer, Paris, 9 décembre 2008.

Ressources internet

10. ARDIET F. Un éclaircissement s'impose. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 10 avril 2011)
11. AULOIS-GRIOT M. La mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique dans l'Union Européenne et en France : entre incitations et obligations pour l'industrie pharmaceutique. [en ligne]. Site disponible sur : www.sciencedirect.com (Page consultée le 5 avril 2011)
12. CABUT S. Le nombre d'essais cliniques pédiatriques tarde à augmenter [en ligne]. Site disponible sur : www.lefigaro.fr (Page consultée le 22 mai 2011)

13. DOUKHAN D. Cooper invente la préparation assistée par ordinateur. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 3 mars 2011)
14. DOUKHAN D. Ce qui manque à la préparation. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 12 mars 2011)
15. DOUKHAN D. Les Bonnes Pratiques de Préparation publiées. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 23 février 2011)
16. DOUKHAN D. Affaire des gélules mortelles : Une magistrale erreur de préparation. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 23 février 2011)
17. DOUKHAN D. Les préparations magistrales dans la tourmente. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 25 février 2011)
18. DOUKHAN D. Mortelle préparation à l'officine. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 4 mai 2011)
19. Fédération des Syndicats de Pharmaceutiques de France. [en ligne]. Site disponible sur : www.sotp-fr.com (Page consultée le 4 mai 2011)
20. FOUASSIER E. Bicentenaire de la Loi Germinal An XI. [en ligne]. Site disponible sur : www.ordre.pharmacien.fr (Page consultée le 5 avril 2011)
21. KASSEL D. De l'apothicaire au pharmacien. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 2 avril 2011)
22. KASSEL D. Les spécialités pharmaceutiques d'aujourd'hui sont nées dans les officines d'hier. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 21 février 2011)
23. MAZIERE M. 330 pharmacies certifiées pour la qualité des services. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 3 avril 2011)
24. MICAS C. Quelle formation pour nos préparateurs ?. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 3 avril 2011)
25. NICOLET C. Quel avenir pour les préparations ?. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 25 février 2011)
26. Union Nationale des Pharmacies de France. Préparations : l'action payante de l'UNPF. [en ligne]. Site disponible sur : www.unpf.org (Page consultée le 4 mai 2011)
27. Anonyme. La DRASS de Bourgogne soutient la qualité officinale. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 4 mai 2011)
28. Anonyme. Bientôt un nouveau décret. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 3 avril 2011)

29. Anonyme. Labos : une sous-traitance enfin autorisée. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 4 avril 2011)

30. Anonyme. Nouvelles modalités de remboursement. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 13 avril 2011)

31. Anonyme. Des pharmaciens dans leur siècle, le XIXe. [en ligne]. Site disponible sur : www.ordre.pharmacien.fr (Page consultée le 3 avril 2011)

32. Anonyme. Remèdes. [en ligne]. Site disponible sur : www.ordre.pharmacien.fr (Page consultée le 23 février 2011)

33. Anonyme. La préparation officinale a encore de l'avenir. [en ligne]. Site disponible sur : www.quotipharm.com (Page consultée le 1^{er} avril 2011)

Textes Officiels

34. Loi du 20 septembre 1941. Journal Officiel de l'Etat Français

35. ADRAPHARM. Bonnes Pratiques de Préparations Officinales, mai 2003

36. Médicaments à usage pédiatrique. EUROPA : synthèse de la législation de l'UE, dernière modification 2007

37. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Préparation, Novembre 2007

38. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Circulaire CIR-58/2008. Modalités de prise en charge des préparations magistrales et officinales, Novembre 2008

Mémoires et thèses

39. BACIOCCHI K. Les prescriptions pédiatriques hors AMM et essais cliniques : paradoxes éthiques. MSBM d'Ethique, déontologie et responsabilité médicale. Université René Descartes, 2003

Ouvrages

40. MAUTRAIT C, RAOULT R. La préparation : Mode d'emploi, 2^{ème} édition, Porphyre, Rueil-Malmaison, 2009, p : 23-25

ANNEXES

Annexe 1. Questionnaire Pharmacie ayant mis en place un système d'assurance qualité après l'entrée en vigueur des BPP

Annexe 2. Questionnaire Pharmacie effectuant une activité de sous-traitance

ANNEXE 1. Questionnaire Pharmacie ayant mis en place un système d'assurance qualité après l'entrée en vigueur des BPP

1/Quelles sont les raisons et les motivations qui vous ont amenée à mettre en place un système d'assurance qualité, concernant l'activité de préparation, au sein de votre officine ?

2/Comment se traduit la mise en place de ce système d'AQ ?

3/Votre système d'AQ est mis en place depuis maintenant près de 4 ans. Quels en sont les principaux avantages et inconvénients ? Avez-vous des regrets quant à sa mise en place en 2007 ?

6/Avant de mettre en place votre système d'AQ, suiviez-vous les recommandations des BPPO (sous-traitance, contrôles des produits finis, gestion des matières premières,...) ?

5/L'entrée en vigueur des BPP a-t-elle entraîné des changements dans votre activité (augmentation du nombre de prescriptions, types de préparations, types de prescripteurs, recours au déconditionnement de spécialités,...)

4/Quelles sont les difficultés d'application des BPP que vous rencontrez aujourd'hui ?

7/Avez-vous recours à la sous-traitance de certaines de vos préparations magistrales ? Si oui, pour quels types de préparations et pour quelle(s) raison(s) ?

8/Quelle était la place de l'activité de préparation dans votre officine avant les BPP ? et après ? (%CA, nombre de préparation/mois) ?

9/Avez-vous déjà été contrôlée par un pharmacien inspecteur (avant/après BPP) ? Si oui, qu'ont-ils changé dans leur manière de mener à bien leur l'inspection vis-à-vis de l'activité de préparation ?

10/Certaines officines continuent de réaliser des préparations magistrales et officinales, parfois délicates (gélules pédiatriques notamment) sans être conformes aux BPP. Que pensez-vous de telles pratiques ?

11/Au travers de différentes publications dans des journaux professionnels on peut lire que les pharmaciens sont divisés sur la question de la préparation magistrale et officinale. Jugée peu lucrative ou encore dépassée par certains, elle est défendue par d'autres qui voient en cette activité le maintien de compétences et d'un savoir faire spécifique au pharmacien et au préparateur ? Que représente pour vous, aujourd'hui l'activité de préparation à l'officine ?

12/Pensez-vous que la préparation magistrale est amenée à disparaître de l'officine ? Quel est votre point de vue concernant son avenir ?

13/La formation au métier de préparateur était autrefois basée sur la préparation magistrale et officinale, quel est le sentiment des préparateurs (trices) de votre officine quant à l'évolution de leur métier ? Que pensent-ils de leur formation par rapport à leur quotidien ?

ANNEXE 2. Questionnaire Pharmacie ayant mis en place un système d'assurance qualité après l'entrée en vigueur des BPP

1/De quand date votre activité de sous-traitance des préparations magistrales et officinales ? Quelles ont été les raisons et les motivations qui vous ont amené à développer une telle activité ?

2/De quand date votre système d'AQ et de traçabilité ? Quelle est son organisation (procédures, instructions, logiciel de traçabilité,...) ? Avez-vous du procéder à des changements (système d'AQ, mise en conformité de locaux,...) au moment de l'entrée en vigueur des BPP, et si oui lesquels ?

3/L'entrée en vigueur des BPP a-t-elle entraîné des changements dans votre activité (augmentation du nombre de prescriptions, nouvelles officines clientes, types de préparations les plus réalisées, types de prescripteurs, recours au déconditionnement de spécialités,...)

4/Quelles sont les difficultés d'application des BPP que vous rencontrez aujourd'hui ?

5/Etes-vous régulièrement contactés par des officines pour des conseils liés à la réalisation de préparations magistrales (avant/après BPP) ?

6/En cas de difficulté ou de questionnement lié à une préparation magistrale, avez-vous recours aux conseils du préparatoire de la PUI (avant/après BPP) ?

7/Quelle est l'attitude des autorités de santé à l'égard d'une pharmacie sous-traitante ? La fréquence des contrôles est-elle plus importante au sein de votre préparatoire ? Leur nombre a-t-il augmenté depuis l'entrée en vigueur des BPP ?

8/Certaines officines continuent de réaliser des préparations magistrales et officinales, parfois délicates (gélules pédiatriques notamment) sans être conformes aux BPP. Que pensez-vous de telles pratiques ?

9/Au travers de différentes publications dans des journaux professionnels on peut lire que les pharmaciens sont divisés sur la question de la préparation magistrale et officinale. Jugée peu lucrative ou encore dépassée par certains, elle est défendue par d'autres qui voient en cette activité le maintien de compétences et d'un savoir faire spécifique au pharmacien. Que représente pour vous, aujourd'hui l'activité de préparation à l'officine ?

10/Votre officine présente une double activité (dispensation de spécialité et réalisation de préparation). Quelle proportion du chiffre d'affaire représente, à peu près, la partie préparation ? A-t-elle augmentée depuis l'entrée en vigueur des BPP ?

11/La préparation pédiatrique représente un enjeu de santé publique. Sa proportion a-t-elle augmentée depuis l'entrée en vigueur des BPP ? Rencontrez-vous des difficultés quant à la réalisation de certaines d'entre elles malgré votre matériel et votre technique ?

12/Pensez-vous que la préparation magistrale est amenée à disparaître de l'officine ? Quel est votre point de vue concernant son avenir ?

Pensez-vous que l'on arrivera un jour à un monopole des pharmacies sous-traitantes ?

13/La formation au métier de préparateur était autrefois basée sur la préparation magistrale et officinale, quel est le sentiment des préparateurs (trices) de votre officine quant à l'évolution de leur métier ? Que pensent-ils de leur formation par rapport à leur quotidien ?

Les préparatrices servent-elles dans votre officine ou s'ont-elles totalement attachées à la préparation ?

14/Y'a-t-il des préparations que vous refusez de préparer compte tenu d'un manque de données concernant la stabilité, l'efficacité,... ? (Exemple préparation magistrale à base d'hydroquinone et d'acide rétinoïque).

15/Suite au décret concernant la demande d'autorisation pour pouvoir réaliser une activité de sous-traitance et même de préparations contenant des substances dangereuses ou stériles (à base de collodion,...) comment avez-vous réagi ?



Serment des Apothécaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THESE SOUTENUE PAR : Céline MASTRORILLO

TITRE : EVOLUTION DES PREPARATIONS MEDICAMENTEUSES A L'OFFICINE AU TRAVERS DE DONNEES COLLECTEES SUR LA PERIODE 2002-2010 DANS LE CADRE DE STAGES DE FIN D'ETUDES DES ETUDIANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

RESUME : La préparation magistrale a subi des évolutions ces dernières années. Parmi elles, l'entrée en vigueur des BPP est, sans doute, le changement le plus significatif. Ce texte a permis de légaliser le recours à la sous-traitance, de clarifier les conditions de déconditionnement de spécialités pharmaceutiques et d'officialiser les contrôles à réaliser tout au long de l'acte de préparation. Malgré ces points forts, la faible rentabilité de l'activité de préparation associée à des exigences strictes en matière de qualité et de traçabilité ont engendré des disparités ainsi qu'une hétérogénéité des pratiques officinales, tel qu'il ressort de l'analyse des données collectées sur la période 2002-2010 des pharmaciens maitres de stage des étudiants de sixième année de la Faculté de Grenoble.

La préparation magistrale pédiatrique, véritable enjeu de santé publique, est encore bien présente à l'officine dans un contexte où les spécialités pharmaceutiques manquent. Elle contient généralement des principes actifs inhabituellement prescrits et souvent très faiblement dosés, ce qui nécessite des procédures, du matériel ainsi qu'une pratique fiable. Ces préparations apparaissent comme les plus sous-traitées.

L'avenir de la préparation magistrale divise la profession. A côté d'officinaux qui tiennent à voir perdurer un savoir-faire unique, certains considèrent cette activité comme « dépassée » et souhaitent se consacrer aux nouvelles missions du pharmacien d'officine.

L'augmentation du recours à la sous-traitance ces dernières années, semble inscrire le futur de la préparation magistrale majoritairement dans ces pharmacies d'officines spécialisées dans la sous-traitance.

MOTS CLES : Préparations magistrales, Préparations pédiatriques, Bonnes Pratiques de Préparation, Sous-traitance

COMPOSITION DU JURY :

Président du Jury : Pr. Denis WOUESSIDJEWÉ *Directeur de thèse*
Membres : Dr. Annabelle GEZE
M. Bernard CHAMPON

DATE DE SOUTENANCE : 10 Juin 2011

Adresse personnelle : 32 rue de Villé 77220 Tournan en Brie
Adresse e-mail : c.mastrorillo@laposte.net