



**HAL**  
open science

## Les évolutions des préparations à l'officine

Clémence Duval

► **To cite this version:**

Clémence Duval. Les évolutions des préparations à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017.  
dumas-01657094

**HAL Id: dumas-01657094**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01657094>**

Submitted on 6 Dec 2017

**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 DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2016/2017

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Octobre 2017

par

*Melle DUVAL Clémence*

Né(e) le 24/11/1990 à Rouen

***Les évolutions des préparations à l'officine***

**Président du jury :** - *Dr SKIBA Malika, Maître de Conférences Universitaire-HDR,  
Laboratoire de Pharmacie Galénique, UFR Médecine & Pharmacie de Rouen, Normandie  
Université*

**Membres du jury :** - *Dr GROULT Marie-Laure, Maître de Conférences Universitaire,  
Laboratoire de Botanique, UFR Médecine & Pharmacie de Rouen, Normandie Université*

- *Dr CASTEL Amélie, Docteur en Pharmacie*

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2016/2017

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Octobre 2017

par

*Melle DUVAL Clémence*

Né(e) le 24/11/1990 à Rouen

***Les évolutions des préparations à l'officine***

**Président du jury :** - *Dr SKIBA Malika, Maître de Conférences Universitaire-HDR,  
Laboratoire de Pharmacie Galénique, UFR Médecine & Pharmacie de Rouen, Normandie  
Université*

**Membres du jury :** - *Dr GROULT Marie-Laure, Maître de Conférences Universitaire,  
Laboratoire de Botanique, UFR Médecine & Pharmacie de Rouen, Normandie Université*

- *Dr CASTEL Amélie, Docteur en Pharmacie*

# REMERCIEMENTS

---

À Mme Skiba,

Je te remercie de m'avoir encadré dans ce travail, et pour ta disponibilité, tes conseils et tes encouragements. Merci pour ta bienveillance et ton soutien tout au long de mes années d'études, et plus encore.

À Mme Groult,

Pour avoir eu l'amabilité d'accepter de faire partie de mon jury de thèse ainsi que pour le temps que vous avez consacré à juger mon travail, je vous remercie.

À Amélie Castel,

Merci à toi, d'avoir accepté avec gentillesse de faire partie de mon jury et pour le temps que tu as consacré à évaluer ma thèse. Ce fut un véritable plaisir que de travailler à tes côtés.

Je remercie également les pharmacies qui ont eu la courtoisie de m'accorder un peu de leur temps, et qui m'ont ouvert leurs portes afin de réaliser mon enquête.

À ma famille,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi.

À mes amis,

Pour vos encouragements au long terme pour cette thèse, pour votre soutien, votre réconfort, et tout simplement pour le bonheur d'être avec vous depuis des années, merci les copains !

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen  
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions  
émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 – 2017**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I – MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> (surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoît <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> (surnombre)	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> (surnombre)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> (surnombre)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
-------------------------	-----	---------------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER</b>	Statistiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie
----------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Hanane <b>GASMI</b>	Galénique
Mme Benedetta <b>CORNELIO</b>	Chimie organique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle  
HB - Hôpital de Bois Guillaume  
CB - Centre Henri Becquerel  
CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray  
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation  
SJ - Saint Julien Rouen*

# TABLE DES MATIÈRES

---

Liste des tableaux .....	18
Liste des figures.....	19
INTRODUCTION .....	20

## PARTIE I : LA PRÉPARATION DANS L'HISTOIRE

1. Aux origines .....	22
1.1. D'une pratique instinctive aux premiers recueils .....	22
1.2. Exemple d'un ancêtre des guides de qualité.....	23
2. Les remèdes d'apothicaires .....	23
2.1. Les apothicaires .....	23
2.2. Les pharmaciens .....	24
3. L'industrialisation des remèdes .....	25
3.1. Une stratégie commerciale qui fonctionne .....	25
3.2. L'innovation en matière de procédés.....	26
3.3. Des avancées scientifiques .....	27
3.4. L'accueil de la spécialité pharmaceutique à l'ère industrielle.....	27

## PARTIE II : LA PRÉPARATION DE NOS JOURS

1. Définitions .....	30
1.1. Les préparations à l'officine .....	30
1.1.1. La préparation magistrale .....	30
1.1.2. La préparation officinale .....	30
1.1.3. Le produit officinal divisé (POD).....	30
1.2. Des évolutions dans les définitions .....	31

1.2.1. Première parution des définitions .....	31
1.2.2. Refonte de la partie législative du Code de la Santé Publique .....	32
1.2.3. Des définitions de plus en plus précises .....	33
1.2.3.1. Ajout de la notion de sous-traitance .....	33
1.2.3.2. Des limites pour les préparations magistrales .....	34
2. Avant les Bonnes Pratiques de Préparation : une réglementation avec des limites .....	34
2.1. La loi Talon .....	34
2.1.1. Interdiction de certains mélanges .....	35
2.1.2. Interdiction du déconditionnement de spécialités pharmaceutiques .....	35
2.2. La Pharmacopée .....	36
2.2.1. La Pharmacopée européenne .....	37
2.2.2. La Pharmacopée française .....	37
2.3. Le Formulaire national .....	38
2.4. Des guides non opposables .....	40
2.5. Des scandales qui amènent à faire réfléchir .....	40
2.5.1. L'affaire des gélules amaigrissantes .....	40
2.5.2. Le drame des nourrissons de Chambéry .....	41
2.6. Le rapport de l'IGAS : état des lieux en 2006 .....	41
2.6.1. Le constat .....	41
2.6.2. Les propositions .....	42
3. Des réglementations strictes : entre sécurité et obstacles .....	43
3.1. Les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) .....	43
3.1.1. Contenu des quatre parties .....	43
3.1.2. Documents nécessaires à l'officine .....	44
3.1.3. Révision des BPP .....	46
3.2. Préparations faisant l'objet de restrictions ou d'interdictions .....	46
3.2.1. Préparations contenant certaines plantes .....	47

3.2.2. Préparations contenant certains produits biologiques .....	48
3.2.3. Préparations contenant certaines substances chimiques .....	49
3.3. Préparations pouvant présenter un risque pour la santé .....	53
3.3.1. Les préparations stériles .....	53
3.3.2. Les préparations à base de substances dangereuses .....	53
3.3.3. Certaines préparations pédiatriques .....	55
3.4. Le remboursement des préparations .....	55
3.4.1. Critères de prise en charge .....	55
3.4.2. Cas particuliers .....	57
4. La sous-traitance : une pratique de plus en plus fréquente .....	58
4.1. Obligations entre le donneur d'ordre et le prestataire .....	58
4.2. Une pratique sécurisée .....	59
4.2.1. Des locaux et du matériel adaptés .....	59
4.2.1.1. Rappel des BPP concernant le préparatoire .....	59
4.2.2. Des contrôles à chaque étapes .....	62
4.2.3. Du personnel disponible et qualifié .....	63
4.2.4. Exemple d'un logiciel d'aide à la préparation : EasyPrep® .....	63

### PARTIE III : LA PRATIQUE À L'OFFICINE

1. La préparation magistrale en 1982 .....	66
2. La préparation magistrale avant et après l'entrée en vigueur des BPP .....	68
3. L'enquête de L'ARS Rhône-Alpes de 2011 .....	70
4. Les préparations en 2016 .....	71
4.1. Nombre de préparations par officine .....	72
4.2. Recours à la sous-traitance .....	73
4.3. Formes pharmaceutiques les plus fréquemment retrouvées .....	74
4.4. Types de préparations relevés .....	76

4.5. Autres informations .....	77
CONCLUSION .....	79
ANNEXES.....	81
BIBLIOGRAPHIE.....	84

# LISTE DES TABLEAUX

---

**Tableau 1 :** Restrictions sur les préparations contenant certaines plantes

**Tableau 2 :** Restrictions sur les préparations contenant certaines substances chimiques.

**Tableau 3 :** Résultats de l'enquête de 1982

**Tableau 4 :** Résultats de l'enquête sur la période 2002/2010

**Tableau 5 :** Résultats de l'enquête de 2011

# LISTE DES FIGURES

---

**Figure 1 :** Extrait du papyrus Ebers.

**Figure 2 :** Pot à Thériaque, d'après le site internet de la Société d'Histoire de la Pharmacie.

**Figure 3 :** Matériel pour la fabrication des capsules molles, d'après Goris, 1942 ed. Masson.

**Figure 4 :** Matériel pour la fabrication des cachets, d'après Goris, 1942 ed. Masson.

**Figure 5 :** Formule du glycérolé d'amidon, extraite du Formulaire National.

**Figure 6 :** Extrait d'une page du registre des préparations.

**Figure 7 :** Annexe 51-1 du CSP : liste des substances vénéneuses classées en quatre groupes, mentionnée dans l'article R.5132-40.

**Figure 8 :** Classement et étiquetage des substances cancérogène, mutagènes et reprotoxiques, d'après INRS ED 976.

**Figure 9 :** Salle des liquides, d'après le site internet de la Pharmacie du Viaduc.

**Figure 10 :** Salle des gélules, d'après le site internet de la Pharmacie du Viaduc.

**Figure 11 :** Salle des toxiques, hotte à flux laminaire, d'après le site internet de la Pharmacie du Viaduc.

**Figure 12 :** Organisation de la sous-traitance, d'après le site internet de la Pharmacie du Viaduc.

**Figure 13 :** Nombre de préparations par an et par officine, en comptabilisant les préparations homéopathiques.

**Figure 14 :** Nombre de préparations non-homéopathiques par an et par officine.

**Figure 15 :** Différentes formes pharmaceutiques enregistrées.

**Figure 16 :** Répartition des formes pharmaceutiques réalisées à l'officine, exprimée en préparations par an et par officine.

**Figure 17 :** Répartition des formes pharmaceutiques sous-traitées, exprimée en préparations par an et par officine.

**Figure 18 :** Préparations cutanées, exprimées en préparations par an et par officine.

**Figure 19 :** Préparations de type gélules, exprimées en préparations par an et par officine.

# INTRODUCTION

---

Aujourd'hui, en pharmacie d'officine, les pharmaciens et leurs équipes exercent des activités variées. Les préparations magistrales et officinales en font partie, et ce depuis des siècles.

En effet, les préparations, sans utiliser les termes actuels de « magistrales » et d' « officinales », ont été les premiers remèdes utilisés pour se soigner. Le pharmacien en a progressivement acquis le monopole, et ce fut pendant longtemps l'activité principale de son métier.

Cependant, un déclin progressif s'est amorcé dès l'ère de l'industrialisation. L'arrivée des spécialités pharmaceutiques a bouleversé le quotidien du pharmacien, et dès lors, des questions sur la place des préparations et sur l'avenir du métier se sont posées.

Par la suite, cette pratique ancestrale, mais toujours d'actualité, a soulevé des questions de sécurité. Comment obtenir les mêmes exigences de qualité face à un médicament, qu'il sorte d'une entreprise industrielle pharmaceutique ou du préparatoire d'une officine de ville ? Des réglementations se sont alors imposées, mais ces contraintes, qui sont nécessaires pour la sécurité de la pratique, sont-elles compatibles avec l'exercice officinal d'aujourd'hui ?

C'est pour tenter de répondre à ces questions que nous allons étudier ici les évolutions des préparations à l'officine, en revenant sur les origines de cette activité puis en faisant un état des lieux des réglementations en vigueur. Ces propos seront illustrés par des enquêtes sur différentes périodes qui permettront de mieux cerner la place de la préparation dans les pharmacies d'officines.

# PARTIE I

---

## LES PRÉPARATIONS DANS L'HISTOIRE

# 1. AUX ORIGINES

---

## 1.1. D'une pratique instinctive aux premiers recueils

On pourrait considérer que les plus lointaines préparations remontent au Néolithique. Cette époque de sédentarisation et de domestication voit émerger les maladies infectieuses, transmises de l'animal à l'homme, qui les transmet à son tour à ses semblables, mais aussi les premières brûlures, ou encore les blessures par les outils... Les fouilles archéologiques montrent l'utilisation par l'homme primitif de plantes médicinales telles que l'achillée (cicatrisante), la valériane (sédative), la camomille (antispasmodique) ou le pavot (antalgique). Les viscères, graisses et sang d'animaux sont également utilisés. Concernant le règne minéral, le sel et l'argile étaient appliqués sur la peau afin de cautériser les plaies.

Vers le III<sup>e</sup> millénaire avant J.-C., la civilisation sumérienne rédigea ce que l'on considère comme la plus vieille pharmacopée. Il s'agit de tablettes qui comportent plusieurs formules de médicaments et montrent que les substances utilisées à l'époque étaient très variées. On y retrouve par exemple le saule, le thym, le sapin ou le poirier ; le sel, l'alun, l'argile ou le salpêtre ; le miel, le lait, la peau de reptile ou encore les écailles de tortues. Ces médicaments étaient préparés sous forme d'onguents, d'emplâtres, de fumigations, de lotions, de potions ou de lavements.

Autre exemple, en Egypte, avec le papyrus Ebers (vers 1540 avant J.-C.) qui ne contient pas moins de sept cents formules de remèdes associées à des incantations. Encore une fois, de nombreuses substances naturelles sont utilisées comme le pavot, le chanvre indien, la menthe ou le lotus ; le carbonate de calcium, le sel ou l'alun ; le miel, la cire, le lait ou encore la graisse de lion, les poils de bouc, etc....



Figure 1 : Extrait du papyrus Ebers

## 1.2. Exemple d'un ancêtre des guides de qualité

À partir du VII<sup>e</sup> siècle, les Arabes reprennent et transmettent les héritages gréco-romains, hindous et perses. On doit à la dynastie des califes Abbassides (750-1258) les premières réglementations d'une profession pharmaceutique spécialisée dans la fabrication et la délivrance des préparations. Le calife Al Ma'Moun (814-833) ordonne l'inspection des officines par le *muhtasib*, chargé de la détection des fraudes sur la qualité des drogues. Plus tard, au XII<sup>e</sup> siècle, Al Chayzari rédige un manuel d'inspection. Il y explique comment déceler les falsifications :

« De leurs fraudes connues, ils falsifient l'opium égyptien avec du suc de chélidoine, avec du suc de feuilles de laitue sauvage et avec de la gomme arabique. [...] Le signe de la falsification est que si on le dissout dans l'eau, une odeur proche de celle du safran apparaît en cas de falsification avec du suc de chélidoine ; si son odeur est faible et s'il il est onctueux au toucher, il est falsifié avec du suc de laitue, et si il est amer et de couleur limpide et de force restreinte, il est falsifié avec de la gomme arabique » (1,2)

## 2. LES REMÈDES D'APOTHICAIRES

---

Pendant des siècles, la pharmacie est restée indissociable de la médecine. Celui qui diagnostiquait, qu'il soit médecin, guérisseur ou moine, préparait et administrait lui-même les remèdes en se basant sur les savoirs et croyances de l'époque.

### 2.1. Les apothicaires

Dès le Ve siècle, les moines redécouvrent et copient les formulaires et antidotaires hérités du monde antique, comme le *De Materia Medica* de Dioscoride ou les œuvres d'Hippocrate et de Galien. Les médecins arabes enrichissent ces savoirs : Avicenne, par exemple, écrit en 1020 *Le Canon de la Médecine*. Cet ouvrage est traduit en Occident entre 1150 et 1187. On trouve dans le livre V, intitulé *Aqrabadin* qui signifie « pharmacopée », pas moins de 600 formules de pommades, cataplasmes, suppositoires, onguents, sirops, etc.... C'est une des références en matière de préparation dans le monde médiéval.

Par ailleurs, les couvents possèdent des salles d'hospitalisation, des jardins botaniques, et les remèdes sont gérés par l'*apotecarius*, qui est également moine médecin.

Entre le XIIe et XIIIe siècle, la pharmacie se dissocie peu à peu. Le commerce connaît son essor, faisant ainsi apparaître sur les foires les vendeurs d'épices et de remèdes, mais aussi les charlatans et colporteurs. La médecine, quant à elle, est enseignée à l'université, et la préparation des médicaments est jugée contraignante et peu valorisante par les médecins. Durant cette période, les corporations de métiers s'organisent autour de véritables réglementations. C'est le cas des apothicaires, qui font partie du grand corps de métier des épiciers, à côté des drapiers, des merciers ou des orfèvres.

L'apothicaire expose ses remèdes dans les pots en argile ou en étain, puis en faïence, et utilise mortiers, balances et tamis. Dès la deuxième partie du moyen âge, il dispose d'alambics et de chaudrons. Dans l'apothicairerie, on vend donc des médicaments, mais aussi des épices (puisque les deux corps de métier ne sont pas encore différenciés), des confitures, de l'eau-de-vie, des parchemins et parfois même des plantes d'ornement. (3)

## 2.2. Les pharmaciens

En 1777, sur déclaration de Louis XVI, les apothicaires sont différenciés des épiciers et sont formés au Collège Royal de Pharmacie. Le terme « apothicaire » avec sa connotation de boutiquier (du grec *apothêkê*, le magasin) laisse place à celui de « pharmacien » du grec *pharmakon*, qui signifie remède mais aussi poison, plus en accord avec le métier. (4)



Figure 2 : Pot à Thériaque

Ce pot à Thériaque du XVIIIe siècle illustre un exemple de préparation officinale venue de l'antiquité et qui a connu son essor à partir du XVIIe siècle. Même si il a existé un nombre incalculable de formules de thériaque, variant selon les régions et les époques, on retrouve ce remède dans le Codex jusqu'en 1884.

### 3. L'INDUSTRIALISATION DES REMÈDES

---

L'essor de la « spécialité » dans les années 1880 a marqué un véritable virage dans le monde de la pharmacie et dans la pratique du métier de pharmacien. Ce dernier, qui fabriquait directement les remèdes dans son officine, reçoit une nouvelle fonction : délivrer des produits finis sortis des usines.

Le succès de la spécialité pharmaceutique peut s'expliquer par trois phénomènes :

#### 3.1. Une stratégie commerciale qui fonctionne

La France d'avant guerre voit son nombre d'officines augmenter, les adhérents aux sociétés de mutuelles et les bénéficiaires des différents organismes de prise en charge sont de plus en plus nombreux. Les gens consultent de plus en plus leur médecin et la demande en matière de médicaments augmente de façon conséquente. C'est dans un souci de rentabilité, mais aussi de qualité et de sécurité de la production, que deux tendances émergent : les pharmacies d'officines qui se lancent dans la production à grande échelle et les industries chimiques ou pharmaceutiques qui aspirent à se diversifier.

C'est le cas de Henry-Edmond Cannone (1867-1961). Il installe son officine dans une rue très fréquentée de Paris et crée la pastille Valda® au début des années 1900. Entrepreneur ambitieux, il met en place une imposante stratégie marketing avec de nombreuses campagnes publicitaires (vitrines, affiches, slogans, etc. ...) et transforme cette pastille pectorale en produit culte. L'entreprise baptisée Laboratoires Cannone ouvre de plus en plus d'usines. Rachetée plusieurs fois depuis, il se encore vend aujourd'hui près d'un million de boîtes par an. (5)

Du côté de l'industrie, les remèdes inscrits au Codex apparaissent comme un marché à conquérir. En effet, ce sont à l'origine des remèdes préparés à l'officine que seuls les pharmaciens sont habilités à vendre, et qui ont démontré depuis longtemps leur intérêt thérapeutique.

Les droguistes, qui dans les années 1830 fournissent les officines en substances chimiques, s'orientent progressivement dans la fabrication et le conditionnement de ces remèdes, mais

aussi vers les toiles et papiers médicinaux. Certains se lanceront même dans les spécialités, comme les maisons de droguerie Dausse ou Darrasse à Paris.

Ces formules sont par la suite remaniées, et chaque laboratoire propose une version améliorée, dans le fond comme dans la forme, de ces remèdes déjà connus. C'est le début de la concurrence.

### 3.2. L'innovation en matière de procédés

La mise au point de nouveaux procédés contribue au développement de l'industrie pharmaceutique, et donc des spécialités. La galénique toujours plus performante, assure le succès commercial des produits.

Des techniques nouvelles sont donc inventées. C'est le cas, par exemple, de la fabrication des capsules molles à base de gélatine du pharmacien Mothes en 1833. C'est cependant un procédé long et coûteux qui est rapidement amélioré pour gagner en rentabilité.

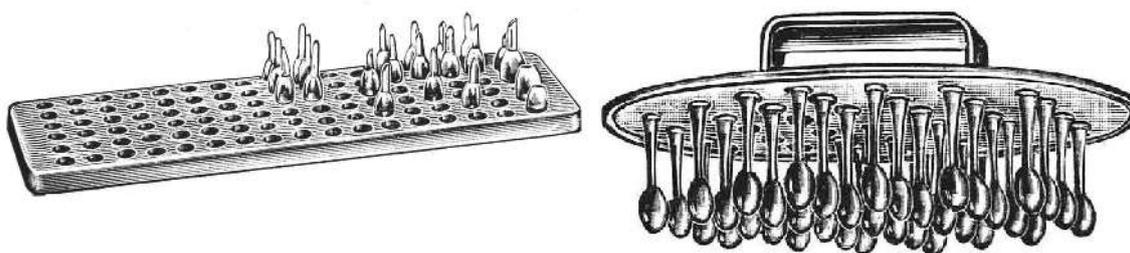


Figure 3 : Matériel pour la fabrication des capsules molles



Figure 4 : Matériel pour la fabrication des cachets

En 1872, un autre pharmacien, Limousin, invente les cachets : la poudre active est enfermée entre deux disques de pain azyme.

Ces progrès participent ici à rendre le médicament plus attrayant et à en faciliter l'administration en masquant le goût et l'odeur qui rebutent, à l'époque, de nombreux malades. (6,7)

### **3.3. Des avancées scientifiques**

L'innovation scientifique est source d'évolution du monde pharmaceutique. Le domaine des vaccins et des sérums est un exemple concret qui illustre le besoin d'industrialisation de la pharmacie. Ces produits sont une avancée majeure dans le domaine thérapeutique mais nécessitent une grande rigueur dans leur fabrication. Il faut de plus pouvoir les analyser en laboratoire, afin de garantir leur pureté, et les animaux utilisés pour les sérums doivent être parfaitement sains et contrôlés. Sur ce modèle, Marcel Mérieux fonde son Institut Biologique en 1897, et dès lors des protocoles de fabrication sont rapidement établis. (6)

### **3.4. L'accueil de la spécialité pharmaceutique à l'ère industrielle**

L'essor de l'industrie apparaît comme un phénomène inéluctable, mais la place croissante des spécialités dans le quotidien du pharmacien est vécue comme une concurrence aux préparations officinales. À l'époque, on revendique que leur efficacité n'est pas prouvée, que les quantités sorties des usines imposent des prix trop bas et qu'elles font régresser le rôle du pharmacien et son autorité scientifique en le réduisant au statut de simple vendeur.

Ces affirmations ne sont pas toutes fondées. En effet, la plupart des formules de ces nouveaux produits sont issues du Codex, comme vu précédemment. Leur efficacité a déjà été démontrée au cours le temps.

Concernant les prix, il est vrai que la concurrence est rude et les bénéfices sont jugés insuffisants. C'est en partie dans ce contexte que sont créées les coopératives de pharmaciens, comme la MCPR en 1919 (Mutuelle Coopérative Pharmaceutique Rouennaise, ancêtre de la CERP Rouen puis d'Astera, grossiste pharmaceutique). Son premier objectif était d'inciter ses pharmaciens adhérents à fabriquer, stocker et vendre des spécialités pharmaceutiques, telle une coopérative ouvrière, et d'ainsi dégager du bénéfice en concurrençant l'industrie pharmaceutique. Rapidement, ce projet s'est avéré infructueux, et la MCPR s'est alors tournée vers la distribution en gros, achetant des spécialités et les rétrocédant à l'ensemble de ses coopérateurs. (8)

On observe, par ailleurs, un plus grand nombre de prescriptions de la part des médecins, qui inscrivent directement le nom de marque plutôt que la formule du produit. Les spécialités et leur galénique retravaillée sont en effet mieux acceptées par les patients, mais aussi plus connues grâce à la publicité.

Quant au rôle du pharmacien, il est en pratique impossible, avec le matériel dont il dispose, de contrôler la qualité de ces nouveaux produits toujours plus complexes. Il se doit cependant de bien les connaître afin de bien les conseiller, et sa formation devient rapidement insuffisante. C'est dans ce contexte que l'on voit apparaître les premières revues spécialisées. Ces dernières sont éditées par les laboratoires comme les établissements Fumouze et Midy en 1903 et leur Revue de Pharmacologie Médicale, et sont destinées aux médecins et aux pharmaciens. La première édition du Vidal paraît en 1914, et les premiers visiteurs médicaux forment les professionnels de santé aux nouveaux produits, tout en assurant la promotion des laboratoires, à partir des années 1920.

# PARTIE II

---

## LES PRÉPARATIONS DE NOS JOURS

# 1. DÉFINITIONS

---

## 1.1. Les préparations à l'officine

### 1.1.1. La préparation magistrale

Article L5121-1 du CSP alinéa 1 :

« On entend par (...) préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12 » (autorisations temporaires d'utilisation), « d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-2 » (notions de sous-traitance à une autre officine, établissement pharmaceutique ou pharmacie d'usage intérieur)

### 1.1.2. La préparation officinale

Article L5121-1 du CSP alinéa 3 :

« On entend par (...) préparation officinale, tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ; »

### 1.1.3. Le produit officinal divisé (POD)

Article L5121-1 du CSP alinéa 4 :

« On entend par (...) produit officinal divisé, toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur, telle que définie au chapitre VI du présent titre ; » (9)

Cet article a été abrogé par l'Ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016 - art. 2 : elle « supprim(e) du code de la santé publique le statut obsolète et spécifiquement français des produits officinaux divisés, dont le maintien est inutile dans un contexte de réglementation européenne pour ces produits. » Ainsi, au cas par cas, les POD sont à considérer comme des matières premières à usage pharmaceutique, des dispositifs médicaux, des médicaments, des cosmétiques, des compléments alimentaires, etc. ... (10–12)

La vente des POD, par exemple : le sérum physiologique, l'éosine, l'alcool à 90°, l'eau oxygénée ; était par définition réservée aux pharmaciens, et ces derniers devaient apposer le timbre de leur officine sur les conditionnements. Un arrêté du 23 juillet 1965 a établi la liste des POD autorisés, mais cette restriction réglementaire ne figure pas dans la définition législative citée ci-dessus. Dans ce flou juridique, les industriels ont donc élargi le concept de POD à des préparations ne figurant ni sur cette liste, ni à la pharmacopée ou au formulaire national. Leurs « préparations stables divisées » devraient alors relever du statut de spécialité pharmaceutique. (13,14)

En pratique, les POD avaient déjà changé de statuts. Si l'on prend en exemple un « produit chimique » : le bicarbonate de sodium, et qu'il est « préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisé par lui » : soit le flacon poudreuse 75g La Cooper, cet article suit aujourd'hui le statut réglementaire des cosmétiques au même titre que l'huile de ricin et l'huile d'amande douce, par exemple. La vaseline en tube, les suppositoires à la glycérine et l'eau de Dakin stabilisé ont des AMM et sont donc considérés dorénavant comme des spécialités pharmaceutiques. (15)

## **1.2. Des évolutions dans les définitions**

### **1.2.1. Première parution des définitions**

La loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 crée l'article 551-1 du CSP et introduit pour la première fois une définition précise des préparations magistrales et officinales et des POD. Il se place entre l'article 511 sur la définition du médicament, à savoir « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à

l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. » ; et l'article 512 sur le monopole pharmaceutique.

Le but est de rassembler les différentes notions permettant de mieux cerner le concept de médicament (qu'il soit une préparation, mais aussi médicament immunologique, radiopharmaceutique, une spécialité pharmaceutique...), et de mettre au clair le statut de ces produits, dont le CSP faisait, bien sûr, déjà allusion dans plusieurs articles.

La loi transpose donc au droit français les définitions de la « formule magistrale » et de la « formule officinale » de la directive n°65/65/CEE du 26 janvier 1965 du code communautaire, qui a marqué le début de l'harmonisation européenne dans le domaine du médicament.

La définition du POD est ajoutée par amendement. Les POD se différencient, à ce moment, des spécialités pharmaceutiques car « ils n'exigent pas, compte tenu de leur nature particulière, d'être soumis au régime juridique de l'autorisation de mise sur le marché » (16)

Ainsi en 1992, « On entend par :

- Préparation magistrale, tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;
- Préparation officinale, tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ;
- Produit officinal divisé, toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur, telle que définie au chapitre Ier bis du présent titre ; » (17)

### 1.2.2. Refonte de la partie législative du Code de la santé publique

Le Code de la Santé Publique, créé en 1953, n'a cessé d'être modifié et s'est étendu au rythme des avancées techniques, de la gestion de nouveaux risques, du perfectionnement

de la sécurité sanitaire, de la bioéthique, ou de l'apport du droit communautaire (Union européenne). Suite à l'ordonnance n°2000-548 du 15 juin 2000, les parties, livres, titres, chapitres sont donc réorganisés, et l'on retrouve désormais ces définitions à l'article L5121-1. (18)

### 1.2.3. Des définitions de plus en plus précises

#### 1.2.3.1. Ajout de la notion de sous-traitance

La loi n°2007-248 du 26 février 2007 vise, de façon générale, à adapter au droit communautaire diverses dispositions du domaine du médicament.

La définition de la préparation magistrale est précisée par amendement :

« On entend par préparation magistrale, 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 »

Cette modification a pour but de permettre et d'encadrer la sous-traitance pour mieux sécuriser la réalisation des préparations magistrales. La mesure a été prise à la suite de l'affaire parisienne des « gélules amaigrissantes » en avril 2006, qui sera détaillée plus loin. Le cadre réglementaire sera plusieurs fois complété (loi n°2008-337 du 15 avril 2008, décret n°2009-1283 du 22 octobre 2009, etc...)

Concernant les préparations officinales, le même amendement remplace les mots : « selon les indications de la pharmacopée » par : « inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national » ce qui rend la définition beaucoup plus claire et évite des interprétations floues. (19)

### 1.2.3.2. Des limites pour les préparations magistrales

L'article 16 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, restreint l'usage des préparations magistrales aux cas où :

- il n'existe pas de spécialités pharmaceutiques, ni d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ;
- il existe des spécialités dont le dosage est inadapté, concernant la population pédiatrique et les médicaments du système cardiovasculaire, les médicaments anti-reflux gastrique, les antiépileptiques et les corticoïdes (20)

Cet article rappelle, dans un souci de protection des patients, qu'il est préférable de prescrire une spécialité pharmaceutique. Par définition, celle-ci dispose d'un dossier d'AMM et a donc fait l'objet de contrôles rigoureux et d'une surveillance continue grâce à la pharmacovigilance (bien que cette dernière concerne le médicament dans sa globalité).

Ainsi l'on ajoute : « en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, » (21)

## **2. AVANT LES BONNES PRATIQUES DE PREPARATION : UNE REGLEMENTATION AVEC DES LIMITES**

---

### **2.1. La loi Talon**

Publiée au JO le 9 juillet 1980, cette loi a deux objectifs : poser les bases légales de l'organisation de la pharmacovigilance en France, et interdire la prescription de certaines préparations magistrales constituées de mélanges de molécules actives jugés dangereux.

### 2.1.1. Interdiction de certains mélanges

Le projet de loi en question visait principalement les mélanges, soit de principes actifs inscrits au tableau des substances vénéneuses (listes I, II ou stupéfiants), soit de spécialités déconditionnées, ces associations médicamenteuses ne pouvant fournir la preuve de leur innocuité. Ce sont notamment les préparations à visées amaigrissantes qui sont visées. Le ministère de la santé a voulu contrôler ce genre de pratique en progression, aboutissant à des compérages entre prescripteurs et pharmacies. Ainsi, deux décrets précisent l'application de cette loi, en février 1982.

Le premier interdit l'incorporation, dans une même préparation, de substances appartenant à des groupes thérapeutiques différents, qui sont listés dans l'annexe 51-1 du CSP (cf figure 3-1). On y trouve des diurétiques, des psychotropes, des anorexigènes et des extraits thyroïdiens.

Aujourd'hui, cette mesure est plus restrictive, car toute préparation à base de substance(s) figurant dans le groupe 3 ou le groupe 4 de cette liste, est tout simplement interdite.

### 2.1.2. Interdiction du déconditionnement de spécialités pharmaceutiques

Le second décret de la loi Talon interdit le déconditionnement des spécialités relevant de la réglementation des substances vénéneuses, en vue de les utiliser dans une préparation. Cela ne concerne pas les spécialités destinées à être appliquées sur la peau.

Une exception est introduite en octobre 2009 pour les cas où il n'existe pas de spécialité permettant un ajustement de dosage et/ou de forme galénique, et dans le cadre d'une pathologie pour laquelle aucune spécialité n'est encore commercialisée.

Cette souplesse juridique a permis d'apporter des solutions dans le domaine de la pédiatrie notamment. C'est également une pratique assez courante pour les patients souffrant de cancer et pour lesquels sont prescrits des bains de bouches à base de spécialités antifongiques avec du bicarbonate de sodium, et parfois avec un antiseptique (pour lutter localement contre l'apparition de candidoses liées à l'immunodépression, l'altération de la salivation, les stomatites iatrogènes, ...). Ce cas précis a fait l'objet d'une étude dont les

résultats montrent que le mélange de Mycostatine® ou de Fungizone® avec du bicarbonate de sodium donne un pH trop élevé à la préparation, ce qui a tendance à diminuer l'effet antifongique des principes actifs. L'hexetidine, principe actif retrouvé dans l'antiseptique Hextril® a une bonne activité sur les *Candida*, cependant, la présence d'alcool dans ce bain de bouche entraîne à la fois une modification du goût (important pour l'observance) et du pH de la préparation, de plus une instabilité du mélange est observée au bout de 3 jours. Il serait alors préférable d'utiliser un antifongique pur, ou dilué avec de l'eau stérile. Le bicarbonate peut être utilisé séparément dans la prévention des mucites, quant à l'antiseptique, son intérêt ici n'est pas remis en cause, cependant en pratique, il faudra tenir compte de la présence d'alcool vis-à-vis de l'état buccal du patient, et de l'incompatibilité physicochimique avec les autres produits de la formule. (22)

Le pharmacien doit donc évaluer les conséquences d'une telle opération de déconditionnement sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation. Cette décision est en lien avec le prescripteur.

L'annexe B des BPP oriente le pharmacien dans des situations entraînant le déconditionnement de spécialité. Pour les formes orales, par exemple, il est recommandé d'utiliser le même excipient principal que celui de la spécialité. L'utilisation de forme à libération modifiée est fortement déconseillée. L'orientation d'une forme parentérale vers une forme orale est théoriquement possible, mais il faut tenir compte du pH du produit, qui pour certaines spécialités peut être très acide ou très alcalin, et provoquer des lésions des muqueuses digestives. Dans tous les cas, cette pratique doit restée exceptionnelle, et une demande d'information auprès du fabricant est souhaitable. (23–26)

Ces décrets sont devenus les articles R5132-40 et 41 et R5132-8 du CSP (27,28)

## **2.2. La Pharmacopée**

La Pharmacopée comprend les textes de la Pharmacopée Européenne et de la Pharmacopée Française. C'est un ouvrage réglementaire que toute officine doit obligatoirement posséder. Elle définit, sous forme de monographies :

- les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,

- les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. (29)

### 2.2.1. La Pharmacopée européenne

La Pharmacopée européenne actuellement en vigueur est la 8e édition. Elle est constituée de textes applicables réglementairement à l'ensemble des 37 états membres de l'Union européenne signataires de la Convention relative à l'élaboration de la Pharmacopée européenne. Elle est préparée et publiée par la DEQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé).

Cette Pharmacopée peut être complétée, pour certains états comme la France, par une Pharmacopée nationale. (29)

### 2.2.2. La Pharmacopée française

La Pharmacopée française actuellement en vigueur est la 11e édition, disponible uniquement en ligne. Elle est préparée et publiée par l'ANSM.

Elle est constituée des textes strictement nationaux, qui complètent dans différents domaines la Pharmacopée européenne. En plus du Formulaire national, on y trouve quelques monographies de substances chimiques, telles que l'éosine disodique ou la boldine. Des monographies précisent certaines formes pharmaceutiques, comme les émulsions, les pilules ou les sphéroïdes médicamenteux (microgranules). Des particularités sont publiées concernant les matériaux, on trouve par exemple une monographie sur le papier thermocollant pour sachets pour tisanes, ou les méthodes de contrôles des compresses imprégnées.

Une part plus importante est consacrée aux substances d'origine végétales. Elle est composée d'un glossaire des termes botaniques, puis de plusieurs monographies permettant l'identification et le contrôle de substances comme le beurre de cacao, l'écorce de tilleul ou l'huile essentielle de lavandin, ect... Les plantes médicinales y sont également listées. Sur ce point, la différence est faite entre les plantes médicinales relevant de monopole pharmaceutique et celles ayant également un usage alimentaire ou cosmétique (148 plantes sont donc exclues du monopole).

On trouve également une longue série de monographies de souches pour préparations homéopathiques.

### **2.3. Le Formulaire national**

Il fait partie intégrante de la Pharmacopée française depuis 1974, mais est l'héritage de siècles de recueils de formules. Ce support permet la normalisation et la standardisation des formules de préparations officinales et hospitalières.

À partir de 2002, un important travail d'actualisation a été entrepris : il ne reste que 36 monographies aujourd'hui, contre 555 à l'origine. Beaucoup de formules tombées en désuétude ont donc été supprimées, du fait d'une composition mal définie, d'un rapport bénéfice-risque négatif, ou de substances ayant fait l'objet de notifications en pharmacovigilance. De nouvelles formules ont cependant été intégrées, parmi lesquelles figurent l'alcool iodé, les gélules de bicarbonate de sodium, les gélules de chlorure de sodium, et les gélules, comprimés et sirop placebo à usage thérapeutique. (30,31)

Tout comme les monographies de matières premières de la Pharmacopée, les monographies du Formulaire national comportent des rubriques de contrôles analytiques (identification, essais, dosage). Beaucoup de méthodes évoquées sont difficiles à mettre en place à l'officine, où l'on dispose rarement du matériel d'analyse nécessaire.

## GLYCEROLÉ D'AMIDON

La préparation satisfait à la monographie *Préparations semi-solides pour application cutanée, Gels hydrophiles (0132)*.

### DÉFINITION

*Formule :*

Composants	Quantité	Fonction	Référentiel
Glycérol	88,80 g	Agent humectant	Ph. Eur.
Amidon de blé	6,80 g	Agent épaississant	Ph. Eur.
Eau purifiée	6,80 g	Solvant	Ph. Eur.

*Teneur :* 78,2 pour cent à 95,5 pour cent de glycérol.

### PRÉPARATION

*Précautions :* ne pas chauffer à une température supérieure à 100-105 °C, évitez les capsules en acier inoxydable.

Tamisez l'amidon de blé (250). Dans une capsule, pesez la quantité d'eau purifiée prescrite et délayez progressivement l'amidon de blé. Ajoutez le glycérol et mélangez. Chauffez à 100-105 C en agitant continuellement jusqu'à épaississement du mélange. Hors de la source de chaleur, continuez à agiter jusqu'à refroidissement et obtention d'une masse translucide molle. Conditionnez en tube ou en pot.

### CARACTÈRES

*Aspect :* gel translucide grisâtre, homogène, hygroscopique.

*Solubilité :* miscible à l'eau.

### IDENTIFICATION

Dispersez 0,5 g de glycérolé d'amidon dans 10 mL d'eau R et ajoutez 0,05 mL de solution alcoolique d'iode R. Il apparaît une coloration bleu-noir.

### ESSAI

**Acidité ou alcalinité.** Le glycérolé d'amidon ne rougit pas le papier tournesol bleu R.

**Homogénéité.** Étalez 0,2 g environ de glycérolé d'amidon entre deux lames de verre ; aucune particule n'est visible.

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que les préambules du Formulaire national et de la Pharmacopée française s'appliquent*

Formulaire national 2007

Figure 5 : Formule du glycérolé d'amidon, extraite du Formulaire National

## **2.4. Des guides non opposables**

Les Bonnes Pratiques de Préparations Officinales parues en 1988, actualisées ensuite en mai 2003 par l'ADRAPHARM sous l'intitulé « Recommandations relatives aux bonnes pratiques pour la réalisation des préparations à l'officine » sont des guides très complets et officiels, mais n'ont aucune valeur juridique car ils n'ont fait l'objet d'aucun arrêté. On y trouve notamment des recommandations sur les locaux, le matériel, les articles de conditionnement, les documents ou encore la sous-traitance.

## **2.5. Des scandales qui amènent à faire réfléchir**

### **2.5.1. L'affaire des gélules amaigrissantes**

Au printemps 2006 retentit l'affaire parisienne des « gélules amaigrissantes ». Sur les 172 personnes retrouvées grâce à l'alerte du Ministère de la santé, 18 ont été hospitalisées, 1 est décédée et 7 ont été placées sous surveillance ou en réanimation. Toutes ces personnes ont utilisé des préparations à visée amaigrissante provenant de la même pharmacie et prescrites par le même médecin. Plusieurs préparations sont impliquées : certaines composées de caféine, de sibutramine, d'aminophylline et de diazepam, un mélange d'anorexigène et de diurétique allant à l'encontre de la loi Talon ; d'autres à base de différentes plantes dont du fucus ; et une dernière constituée de poudre de thyroïde. L'accumulation de plusieurs erreurs prouve un relâchement des contrôles sur les préparations : le non contrôle des balances, des préparations magistrales réalisées à l'avance et de façon régulière et répétée, ce qui est contraire à la définition même de la préparation magistrale, qui rappelons le, est extemporanée. À cela s'ajoute le fait que ces préparations n'étaient pas inscrites à l'ordonnancier, mal étiquetées, et au final, cela a exposé à des surdosages (dosage 400 à 800 fois supérieur au dosage prescrit en poudre de thyroïde).

Suite à ce scandale, la Haute Autorité de Santé publie une recommandation aux professionnels de santé sur les réponses à apporter face aux demandes d'amaigrissement, et l'ANSM (ex-AFSSAPS) interdit toute préparation à base d'hormones thyroïdiennes ou de leurs dérivés (17 mai 2006). (25,32)

### 2.5.2. Le drame des nourrissons de Chambéry

En décembre 2013, trois nourrissons, dont deux prématurés, décèdent d'un choc septique à l'Hôpital de Chambéry. On met rapidement en cause les poches de nutrition parentérales, utilisées pour ces nouveau-nés, dont les analyses révéleront plus tard qu'elles étaient contaminées par une même bactérie. Ces poches étaient fabriquées par un laboratoire annexé à une officine, spécialisé depuis plusieurs années dans la fabrication de poches de nutrition parentérales pour plusieurs hôpitaux français. Il a été relevé, après inspections, différents manquements à la maîtrise du risque de contamination, notamment en termes de désinfection des mains avant la manipulation des poches, de contrôle des gants ou encore de gestion des entrées et sorties en zone d'atmosphère contrôlée. Le pharmacien titulaire a fermé son laboratoire en juillet 2014, après plus de six mois de suspension d'activité. (33)

## **2.6. Le rapport de l'IGAS : état des lieux en 2006**

L'inspection générale des affaires sociales publie en janvier 2006 le rapport de sa mission d'évaluation des préparations hospitalières et officinales. Il met en relief les difficultés d'interprétation et d'application de la réglementation.

### 2.6.1. Le constat

Effectivement en 2006, les BPP ne sont pas encore parues, il manque donc un référentiel réglementaire pour encadrer la pratique et éviter les dérives.

La sous-traitance n'est pas encore clairement définie au CSP et donc mal réglementée mais pourtant de plus en plus fréquente, les prix sont libres et le remboursement quasi sans limite.

Par ailleurs, la définition des préparations officinales est jugée inopérante au vu du Formulaire National qui, à ce moment, n'avait pas été actualisé depuis 1974. En effet, On retrouve dans ce dernier 120 formules, dont une grande partie, en plus de n'être plus utilisée, contient des substances ayant fait l'objet de déclaration de pharmacovigilance ou présentent un rapport bénéfice-risque négatif.

Le rapport dénonce une difficulté d'accès aux matières premières car pour la plupart, il s'agit de molécules brevetées que les laboratoires, ne voulant pas engager leur responsabilité, ne souhaitent pas fournir par manque de données (différents dosages, stabilité, études sur populations pédiatriques, conformité avec la réglementation, etc...).

De plus, le déconditionnement des spécialités à l'officine est interdit par la loi Talon (sauf celles destinées à être appliquées sur la peau), les exceptions ne seront introduites qu'en 2009.

### 2.6.2. Les propositions

Le rapport propose, entre autres, de :

- standardiser et de sécuriser les préparations en établissant des bonnes pratiques et en actualisant le formulaire national,
- légaliser la sous-traitance entre officines, et à priori ne pas exclure l'industrie pharmaceutique,
- permettre à cette activité de devenir optionnelle et soumise à une autorisation préalable qui sécurisera la pratique puisqu'elle implique des inspections et des contrôles,
- autoriser le déconditionnement des spécialités pour lever les barrières en matière d'adaptation en pédiatrie et gériatrie, ou au moins pour les enfants de moins de 12 ans,
- limiter le remboursement, pour être d'avantage en accord avec la politique de maitrises des dépenses en matière de santé,
- réexaminer la définition des préparations officinales pour éviter les problèmes d'interprétations, et modifier celle des POD pour apporter des limitations juridique, voire la supprimer. (14)

Ces mesures ont pour la plupart été adoptées depuis, excepté celle concernant le déconditionnement des spécialités qui reste interdit sauf à titre exceptionnel (cf. 2.1)

## **3. DES RÉGLEMENTATIONS STRICTES : ENTRE SÉCURITÉ ET OBSTACLES**

---

### **3.1. Les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP)**

Depuis sa parution au JO le 21 novembre 2007, ce guide est un document opposable que toute officine doit posséder. L'article L. 5121-5 du Code de la Santé Publique stipule en effet que « la préparation [...] de médicaments [...] doi(t) être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques ». Les BPP s'appliquent aux préparations réalisées en petites séries (un maximum de 300 unités galéniques par lot) et concerne les officines de pharmacie mais aussi les PUI (Pharmacies à Usage Intérieur des établissements de santé). Le but majeur de ce référentiel est d'améliorer la qualité et la traçabilité des préparations.

#### **3.1.1. Contenu des quatre parties**

La première partie traite de généralités. Elle définit et expose les principes à respecter en matière de préparation à proprement parler : de la gestion des matières premières aux contrôles des produits finis. Elle détaille les consignes de qualité pour toutes les opérations de préparations jusqu'à la libération du produit, y compris lorsqu'il s'agit de sous-traitance. Des chapitres précisent comment mettre en place cette qualité et détaillent la documentation nécessaire à la pratique. La gestion des anomalies et notamment des rappels de lots sont également abordés.

La partie II apporte des précisions relatives aux médicaments stériles et aux préparations contenant des substances dites « dangereuses » pour le personnel et l'environnement. Cette partie concerne à la fois les officines et les PUI.

La partie III traite des préparations nécessaires lors de recherches biomédicales et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques, qui ne sont réalisées qu'en PUI.

La quatrième partie liste en annexe A le contenu des documents à posséder au préparatoire. On y retrouve, par exemple, les mentions à retrouver dans le registre des matières premières, sur les étiquetages, ou dans les fiches d'instructions de préparation.

L'annexe B donne des exemples de situation où le déconditionnement d'une spécialité s'avère difficile. Il est rappelé que dans la plupart des cas, la biodisponibilité et la stabilité sont modifiées, que des incompatibilités peuvent survenir, et qu'une demande d'information auprès du fabricant est toujours souhaitable, bien qu'une telle information puisse être difficile à obtenir, faute d'études.

### 3.1.2. Documents nécessaires à l'officine

Ce chapitre est traité dans la partie I et l'annexe A des BPP et est un point important pour mieux encadrer la pratique. L'officinal est ainsi aidé dans la gestion de la qualité.

#### **Instructions et procédures :**

De façon générale, le guide impose la rédaction d'un maximum de procédures, qu'il s'agisse de l'évaluation de la faisabilité de la préparation, de modes opératoires selon les types de préparations, des instructions sur le conditionnement ou des consignes d'étiquetage. Ces fiches sont à réaliser par le Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité au sein de l'officine (PRAQ).

#### **Fiche de préparation ou dossier de lot (annexe I) :**

On retrouve dans cette fiche les différentes informations notées dans le registre des préparations. À cela doivent être ajoutés : le numéro de lot de chaque matière première ou spécialité utilisée, les quantités ou volumes théoriques préparés puis réellement mesurés (ce qui permet de calculer un rendement), un exemplaire de l'étiquetage de la préparation, la date de péremption ainsi que la décision et la date de libération de la préparation par le pharmacien. Ces documents sont à conserver au moins un an après la date de péremption des produits.

#### **Registre des préparations :**

Chaque préparation réalisée doit être enregistrée dans ce registre, qui est distinct de l'ordonnancier. Dans le cas d'une pharmacie sous-traitante, celle-ci doit préciser les coordonnées de son donneur d'ordre. Ce registre peut être informatisé.

Pour chaque préparation, doivent être renseignés : le numéro d'ordre (qui sera retranscrit sur l'ordonnancier), la date de réalisation de la préparation, les noms et adresses du prescripteur et du patient (ou le cas échéant, de la pharmacie réalisant la dispensation),

l'identification de la personne ayant réalisé la préparation, la dénomination de la préparation ainsi que sa composition qualitative et quantitative complète, sa forme pharmaceutique et son conditionnement. On précise également le nombre d'unités préparées par lot en indiquant la masse ou le volume, ou le nombre d'unités de prise pour les formes unitaires.

N°Ordre		Date	Nom
Prescripteur		de la personne ayant réalisé la préparation ou nom et adresse de la pharmacie sous-traitante.	
Nom et adresse (ou service de soins)		Dénomination de la préparation avec sa composition qualitative et quantitative complète avec notamment son dosage en substance(s) active(s), sa forme pharmaceutique et son conditionnement.	
Patient		Nombre d'unités préparées, masse, volume et nombre de prise pour les formes unitaires.	
Nom et adresse (ou service de soins)			
N°Ordre		Date	Nom
Prescripteur		de la personne ayant réalisé la préparation ou nom et adresse de la pharmacie sous-traitante.	
Nom et adresse (ou service de soins)		Dénomination de la préparation avec sa composition qualitative et quantitative complète avec notamment son dosage en substance(s) active(s), sa forme pharmaceutique et son conditionnement.	
Patient		Nombre d'unités préparées, masse, volume et nombre de prise pour les formes unitaires.	
Nom et adresse (ou service de soins)			

Figure 6 : Extrait d'une page du registre des préparations

### Ordonnancier :

L'enregistrement concerne toute délivrance de préparation terminée. Sont repris les noms et adresses du prescripteur et du patient, la dénomination de la préparation, sa composition qualitative et quantitative, le nombre d'unités délivrées ainsi que le numéro de lot de la préparation (que l'on retrouve dans le registre). L'opérateur ayant effectué la préparation est également identifié, ou le cas échéant, la pharmacie sous-traitante. On ajoute un numéro chronologique d'enregistrement : le numéro d'ordonnancier ; ainsi que la date de délivrance. L'ordonnancier se conserve 10 ans.

Les informations de l'ordonnancier sont sensiblement identiques aux informations du registre des préparations. Les BPP en font des documents distincts, l'un étant consacré à la réalisation des préparations, l'autre à leur délivrance. Cependant, il n'est pas rare de constater que certaines officines, réalisant rarement des préparations, inscrivent les informations du registre des préparations dans l'ordonnancier (cf. partie III).

### **Registre des matières premières :**

Il permet l'enregistrement et le contrôle à la réception de chaque matière première. Il comporte la date de réception, l'identification et la quantité reçue de matière première (en précisant également le nombre de contenants), son numéro de lot, l'identification du fournisseur, le certificat d'analyse ainsi que l'acceptation ou le refus du pharmacien responsable. (34)

### **3.1.3. Révision des BPP**

Un comité scientifique a été nommé en mars 2016, pour une durée de deux ans, afin de réviser les BPP de 2007. Dans le souci de garantir la qualité et l'innocuité des médicaments préparés, ce comité doit apporter son expertise sur la méthodologie et sur les documents utilisés en matière de préparation. Le comité s'appuie sur la base des résolutions du Conseil de l'Europe, qui recommande plusieurs principes tels que : la transparence, l'usage rationnel, la notion de valeur ajoutée de la préparation (sa place dans l'arsenal thérapeutique), la surveillance, un système d'agrément pour les pharmacies, des procédés de préparation bien identifiés, etc. ...

Le groupe travaille entre autre sur la création d'un dossier-produit, qui ne devrait concerner que les préparations stockées, et qui tend vers le dossier d'AMM. Ce dossier devrait notamment aborder la démonstration de la valeur ajoutée de la préparation, la preuve que les principes actifs, excipients et contenants répondent aux exigences en vigueur, la description du procédé de préparation, ou encore le(s) indication(s) du produit.

Ces nouvelles BPP devraient également insister sur l'évaluation des risques encourus pour chaque préparation, et sur la responsabilité du pharmacien dans cette évaluation. (35)

## **3.2. Préparations faisant l'objet de restrictions ou d'interdictions**

Depuis la loi Talon, plusieurs décrets ou arrêtés ont restreint ou interdit la prescription, réalisation et délivrance de certaines préparations.

### 3.2.1. Préparations contenant certaines plantes

<u>PLANTES</u>	<u>MOLECULES INCRIMINEES</u>	<u>RISQUE</u>	<u>DECISION</u>
<b>Préparations à visée amaigrissante :</b>			
<p>Aristolochia clematis, Asarum europaeum, Aristolochia fangchi, Stephania tetrandra</p> <p>Mais aussi :</p> <p>1 - Toutes plantes de la famille des Aristolochiaceae</p> <p>2 - Autres plantes contenant des acides aristolochiques et des aristolactames :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Saururus cernuus</li> <li>- Schefferomitra subaequalis</li> <li>- Goniothalamus sesquipedalis</li> <li>- Stephania cepharantha</li> <li>- Piper longum, sauf le fruit</li> <li>- Piper boehmerifolium</li> <li>- Piper attenuatum</li> <li>- Piper hamiltonii</li> <li>- Doryphora sassafras</li> </ul> <p>3 - Plantes pouvant être confondues avec les plantes incriminées du fait de leur dénomination chinoise voisine, Mutong ou Fangji :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akebia quinata</li> <li>- Akebia trifoliata</li> <li>- Clematis armandii</li> <li>- Clematis montana</li> <li>- Cocculus laurifolius</li> <li>- Cocculus orbiculatus</li> <li>- Cocculus trilobus</li> </ul>	Acides aristolochiques ou aristolactames	Néphrotoxique, cancérigène et mutagène	Interdiction, sauf pour les préparations homéopathiques à des dilutions supérieures à 12CH
Fruit vert du Citrus aurantium L. ssp amara (Bigaradier)	Synéphrine	Troubles cardiovasculaires (hypertension artérielle, arythmie, vasoconstriction)	Interdiction, y compris pour les préparations homéopathiques
Garcinia cambodgia (Garcinia, Tamarinier de Malabar,...)	Acide hydroxycitrique	Cas d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques	Interdiction, y compris pour les préparations homéopathiques
Hoodia gordonii	Saponoside stéroïdique P57AS3	Cas d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques	Interdiction, y compris pour les préparations homéopathiques
Ephédra ou Ma Huang	Éphédrine (également utilisée comme stimulant)	Troubles cardiovasculaires (hypertension artérielle, arythmie, vasoconstriction) Troubles du système nerveux central (tremblements, insomnie, psychose paranoïde,...)	Interdiction, sauf pour les préparations homéopathiques à des dilutions strictement supérieures à 5CH. Valable également pour l'éphédrine
Teucrium chamaedrys (Germandrée-Petit Chêne)	Diterpénoïdes oxydés en métabolites toxiques	Hépatotoxique	Interdiction

<b>Autres préparations :</b>			
Kava (Kava-kava, Kawakawa, Piper methysticum)	Kavapyrones (Anxiolytique, sédative, hypnotique)	Hépatotoxique	Interdiction du kava sous toutes ses formes, sauf pour les préparations homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à 5CH
Hypericum perforatum (Millepertuis)	Plante entière (Traitement des états dépressifs légers à modérés à partir de 15 ans)	Inducteur enzymatique : diminution de l'efficacité de certains médicaments	Toute préparation, y compris homéopathique à des dilutions inférieures ou égales à 3CH, et le millepertuis en vrac doivent comporter sur leur conditionnement la mise en garde suivante :  « Attention, risque d'interaction médicamenteuse. L'association de cette préparation de millepertuis à d'autres médicaments peut entraîner une diminution de leur efficacité. A l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis peut majorer la toxicité de ces médicaments. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien »

Tableau 1 : Restrictions sur les préparations contenant certaines plantes

(26,36–41)

### 3.2.2. Préparations contenant certains produits biologiques

- **Produits d'origine humaine :** tout médicament homéopathique fabriqué à partir de souches homéopathiques d'origine humaine, ainsi que ces souches elles-mêmes, sont interdits (arrêté du 28 octobre 1998).
- **Produits d'origine bovine, ovine ou caprine :** toute préparation, y compris homéopathique et tout produit cosmétique (non conforme à certaines conditions) à base de tels produits, sont interdits. Cela est valable également en médecine vétérinaire (sauf s'ils répondent aux exigences de la monographie de la pharmacopée sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles)
- **Produits à base d'extraits thyroïdiens :** toutes importation, préparation, prescription et délivrance de préparations magistrales, officinales ou hospitalières, y compris les préparations homéopathiques inférieures à la dilution 2CH, contenant de la poudre de thyroïde, des extraits de thyroïde, des hormones thyroïdiennes ou

des dérivés d'hormones thyroïdiennes, sont interdites. (décision de 17 mai 2006). On retrouve ces substances désormais interdites dans le groupe 4 de l'annexe 51-1 du CSP.

- **Poudre de pancréas d'origine porcine** : la décision de 10 juillet 2002 suspendait pour une durée d'un an les préparations à base d'extraits de poudre de pancréas d'origine porcine, y compris les préparations homéopathiques de dilutions inférieures à 4CH. De même, les AMM de huit spécialités traitant les troubles dyspeptiques et contenant de la poudre de pancréas d'origine porcine ont été suspendues. Aujourd'hui, le pharmacien a un devoir de vigilance sur ces préparations vis-à-vis du risque de contamination virale. Seule l'indication dans le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine semble justifiée, mais elle est déjà couverte par des spécialités autorisées. (41)

### 3.2.3. Préparations contenant certaines substances chimiques

<b>MOLECULES</b>	<b>DECISION</b>	<b>COMMENTAIRE</b>
<b><i>Molécules utilisées dans des préparations amaigrissantes :</i></b>		
Substances anorexigènes du groupe 3 de l'annexe 51-1 du CSP (cf. figure 3-1)	Interdiction de l'exécution et de la délivrance des préparations contenant ces produits	En plus de l'interdiction des substances du groupe 3 et des dérivés thyroïdiens, la loi Talon est toujours applicable. Depuis 1982, de nouvelles molécules aux effets diurétiques, psychotropes ou anorexigènes ont été mises sur le marché. Le pharmacien a le devoir d'évaluer la pertinence d'une préparation contenant des produits ayant de tels effets.
- clenbutérol (anabolisant à usage vétérinaire), - clonazépam (benzodiazépine), - exénatide (antidiabétique), - liraglutide (antidiabétique), - méprobamate (anxiolytique), - orlistat (traitement de l'obésité), - synéphrine (issu du fruit vert de Citrus aurantium)	Interdiction, y compris pour les préparations homéopathiques	Equanil® (meprobamate), Alli® (orlistat) ont été retirés du marché
- almitrine (stimulant respiratoire) - bupropion (antidépresseur) - chlórdiazépoxyde (benzodiazépine) - duloxétine (antidépresseur) - naltrexone (antagoniste des opiacés) - pirfénidone (immunosuppresseur) - roflumilast (anti-inflammatoire des voies respiratoires) - venlafaxine (antidépresseur)	Uniquement en vue d'une adaptation posologique et/ ou galénique pour les adultes dénutris ou souffrant de troubles de la déglutition, et ce dans les seules indications prévues par les AMM des spécialités concernées	Ceci a pour but d'empêcher leur détournement à des fins d'amaigrissement, sans priver les patients pour lesquels un besoin thérapeutique est justifié. Vectarion® (almitrine) a été retiré du marché. Le service médical rendu par Daxas® (roflumilast) a été jugé insuffisant par la HAS

- clorzébate dipotassique (benzodiazépine), - diazépam (benzodiazépine), - fluoxétine (antidépresseur), - furosémide (diurétique), - hydrochlorothiazide (diurétique), - imipramine (antidépresseur), - metformine (antidiabétique), - méthylphénidate (psychoanaleptique), - paroxétine (antidépresseur), - spironolactone (diurétique) - topiramate (antiépileptique)	Uniquement en vue d'une adaptation posologique et/ ou galénique pour les enfants de moins de 12 ans et les adultes dénutris ou souffrant de troubles de la déglutition, et ce dans les seules indications prévues par les AMM des spécialités concernées	
Phénylpropanolamine ou noréphédrine	Interdiction	
Rimonabant	Interdiction, sauf pour les préparations homéopathiques à des dilutions supérieures à 5CH	Acomplia® (indiqué dans la prise en charge de l'obésité) retiré du marché en 2008 pour troubles dépressifs et idées suicidaires
Sibutramine	Interdiction, sauf pour les préparations homéopathiques à des dilutions supérieures à 3CH	Sibutral® (indiqué dans la prise en charge de l'obésité) retiré du marché en 2010 pour risques cardiovasculaires
Ephédrine	Interdiction	Cf Ephédra
Tiratricole (cf hormones thyroïdiennes et dérivés)	Interdiction, sauf pour les préparations homéopathiques à des dilutions supérieures à 5CH	Atteinte hépatiques, hyperthyroïdies et effets cardiovasculaires.
Phénolphtaléine	Interdiction	Laxatif dont l'usage a été détourné à des fins amaigrissantes
<b>Autres préparations :</b>		
Antibiotiques locaux utilisés en dermatologie et en ORL	Arrêt de commercialisation de quinze spécialités administrées par voie nasale et de cinq par voie cutanées, contenant des antibiotiques (néomycine, framycétine, ...)	Dans le cadre de la lutte contre la résistance bactérienne, de telles préparations sont injustifiées.
Bismuth (sels de)	- Prescription non renouvelable limitée à 15 jours, - Inscription du numéro d'ordonnancier sur l'ordonnance, avec le timbre de l'officine et la date de délivrance, - Nom et adresse du patient à enregistrer sur l'ordonnancier - Original de l'ordonnance à conserver 3 ans, et copie à remettre au patient	Concerne les préparations per os
Chloral (hydrate de)	Les préparations à base d'hydrate de chloral sont réservées aux PUI des établissements de santé, et sur prescription d'un médecin de cet établissement	En parallèle, toutes les spécialités à base d'hydrate de chloral ont été retirées du marché
Chrome hexavalent (trioxyde de chrome, dichromate de potassium)	Interdiction sauf pour : - Les solutions d'acide chromique diluées au tiers dans le seul but d'une cautérisation par tamponnement local sur la muqueuse nasale ou dans le conduit auditif externe, et ce pendant 5s. Ces préparations sont réservées à l'usage professionnel des médecins spécialistes en ORL - Les préparations homéopathiques aux dilutions supérieures ou égales à 5CH (Kalium bichromicum)	

DHEA ou prastérone	Fortement déconseillée par l'ANSM dans le but d'un effet « anti-âge » Délivable uniquement sur ordonnance	Précurseur de la testostérone et de l'estradiol, son taux sanguin diminue avec l'âge. Il pourrait être utilisé dans un effet global anti-âge (diminution des troubles de la ménopause, augmentation de la densité osseuse, amélioration de l'hydratation de la peau, augmentation de la libido,...) Les preuves de l'efficacité de ces effets sont insuffisantes au regard du risque de cancers hormonaux-dépendants et du risque cardio-vasculaire (diminution du HDL-cholestérol)
Doxycycline	Interdiction de toute préparation de gélules	Risque d'atteintes œsophagiennes accru avec des gélules classiques
Glycol (éthers de)	Interdiction en médecine humaine, vétérinaire et en cosmétologie de certains éthers de glycol	Le phénoxy-2-éthanol ne figure pas parmi les éthers de glycol interdits. En cosmétologie, son taux dans les produits est limité à 1%, mais rien n'est précisé pour les autres utilisations
Goudron de houille	Soumis à prescription médicale (liste I des substances vénéneuses) Interdit en cosmétologie	
Mélatonine	Soumis à prescription médicale (liste II des substances vénéneuses), avec dose d'exonération à 1mg par prise	Préparation non justifiée au vu des compléments alimentaires dosés à 1mg disponibles sur le marché, et de la spécialité Circadin® dosée à 2mg
Strychnine et ses sels	Interdiction	Utilisation comme taupicide interdite par le ministère de l'agriculture
L-Thryptophane	Interdit pour la consommation humaine, et par conséquent dans les préparations	Ne concerne pas les médicaments disposant d'une AMM

Tableau 2 : Restrictions sur les préparations contenant certaines substances chimiques.

(41)

<b><u>Groupe 1 : diurétiques</u></b>	Flupentixol.	Fenbutrazate.
Acétazolamide.	Fluphénazine.	Fénétylline.
Acide étacrynique.	Flurazépam.	Fenfluramine.
Acide tiénilique.	Halopéridol.	Fénisorex.
Altizide.	Hydroxyzine.	Fenproporex.
Ambuside.	Lévomépromazine.	Flucétorex.
Amiloride.	Lithium.	Fludorex.
Bendrofluméthiazide.	Lorazépam.	Fluminorex.
Benzthiazide.	Médazépam.	Formétorex.
Bumétanide.	Méprobamate.	Furfénorex.
Buthiazide.	Mésoridazine.	Indanorex.
Canrénone.	Mopérone.	Levamphétamine.
Chlorothiazide.	Nitrazépam.	Mazindol.
Chlortalidone.	Oxazépam.	Méfénorex.
Cloпамide.	Oxyfénamate.	Métamfépramone.
Clorexolone.	Penfluridol.	Métamphétamine.
Cyclopenthiazide.	Périmétazine.	Morforex.
Cyclothiazide.	Perphénazine.	Ortétamine.
Ethiazide.	Phénobarbital.	Oxitentorex.
Furosémide.	Pimozide.	Pentorex.
Hydrochlorothiazide.	Pinazépam.	Phendimétrazine.
Indapamide.	Pipampérone.	Phénmétrazine.
Mébutizide.	Pipotiazine.	Phentermine.
Méfruside.	Prazépam.	Picilorex.
Méralluride.	Prochlorpérazine.	Triflorex.
Méthyclothiazide.	Profénamine.	
Méticrane.	Promazine.	<b><u>Groupe 4 : extraits</u></b>
Métolazone.	Propériciazine.	<b><u>thyroïdiens</u></b>
Polythiazide.	Propizépine.	Acide thyropropique.
Spironolactone.	Sécobarbital.	Acide
Téclothiazide.	Sulpiride.	triiodothyroacétique
Triamtérène.	Témazépam.	(tiratricole)
Trichlorméthiazide.	Tétrazépam.	Hormones thyroïdiennes
	Thiopropérazine.	iodées.
	Thioridazine.	Thyroïde (poudre et
	Tofisopam.	extraits de), modifiés ou
	Triazolam.	non.
	Trifluopérazine.	Thyroxine.
	Triflupéridol.	Triiodothyronine
	Triflupromazine.	
	Valnoctamide.	
<b><u>Groupe 2 :</u></b>	<b><u>Groupe 3 :</u></b>	
<b><u>psychotropes</u></b>	<b><u>anorexigènes</u></b>	
Acépromazine.	Acridorex.	
Acéprométazine.	Amfécloral.	
Alimémazine.	Amfépentorex.	
Benpéridol.	Amfépramone.	
Bromazépam.	Aminorex.	
Butobarbital.	Amphétamine.	
Chlordiazépoхide.	Benfluorex.	
Chlorpromazine.	Benzphétamine.	
Chlorprothixène.	Chlorphentermine.	
Clobazam.	Clobenzorex.	
Clonazépam.	Cloforex.	
Clorazéпate.	Clominorex.	
Clotiapine.	Clortermine.	
Cloхazolam.	Dexamphétamine.	
Cyamépromazine.	Difémétorex.	
Diazépam.	Etilamfétamine.	
Dibenzépine.	Etolorex.	
Difébarbamate.		
Dipropriazine.		
Dropéridol.		
Estazolam.		
Etymémazine.		
Fébarbamate.		
Fluanisone.		
Flunitrazépam.		

Figure 7 : Annexe 51-1 du CSP : liste des substances vénéneuses classées en quatre groupes, mentionnée dans l'article R.5132-40

### **3.3. Préparations pouvant présenter un risque pour la santé**

Depuis le décret du 14 novembre 2014, les pharmacies d'officines désirant exécuter des préparations « pouvant présenter un risque pour la santé » doivent en demander l'autorisation auprès du directeur général de l'ARS dont elles dépendent.

Dans cette demande d'autorisation, le titulaire est tenu de préciser les préparations et les formes galéniques envisagées. Il doit également fournir des justificatifs de qualification et d'habilitation pour chaque personne qu'il affectera à la réalisation de ces préparations. L'agencement des locaux, le mobilier et l'équipement doivent être en accord avec les BPP, qui prévoient des conditions rigoureuses pour l'exécution de ces préparations à risque. La visite d'un pharmacien inspecteur permettra d'évaluer la conformité aux BPP.

Cela concerne :

#### **3.3.1. Les préparations stériles**

La gestion du risque de contamination impose des exigences particulières en matière de locaux, d'installations, de qualification du personnel et de gestion de la qualité, ce qui rend la pratique quasiment impossible dans les officines.

#### **3.3.2. Les préparations à base de substances dangereuses**

Ce sont, plus précisément, les préparations, sous toutes formes, à base d'une ou plusieurs substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR).

Ces substances sont définies aux alinéas 12, 13 et 14 de l'article L. 1342-2 du CSP, mais il n'existe pas de liste exhaustive appliquée à la pharmacie. Le pharmacien doit donc se référer à la classification donnée par le fournisseur de matières premières. Il faut préciser que c'est la manipulation de ces produits lors de la réalisation des préparations qui pose des problèmes de sécurité pour le personnel. En effet, si dans le produit fini, ils se retrouvent à de faibles concentrations, le manipulateur utilise la matière première en gros conditionnement, et ce d'une façon qui peut être répétée.

Le chapitre 7 des BPP indique, entre autres, que le personnel doit être régulièrement formé sur la nature des produits manipulés, les risques encourus et les moyens de protection adaptés. Tout incident de manipulation doit faire l'objet d'une déclaration à la médecine du travail. Le local de stockage est séparé du local de préparation et sont clairement identifiés. Un système de ventilation évitant la contamination de l'environnement doit être mis en place : par exemple, une hotte à flux laminaire dans un local en dépression qui empêche ainsi la diffusion des particules.

Classement	Pictogramme	Mention d'avertissement	Mention de danger
Cancérogène catégorie 1A		Danger	H350 ou H350i
Cancérogène catégorie 1B		Danger	H350 ou H350i
Cancérogène catégorie 2		Attention	H351
Mutagène catégorie 1A		Danger	H340
Mutagène catégorie 1B		Danger	H340
Mutagène catégorie 2		Attention	H341
Toxique pour la reproduction catégorie 1A		Danger	H360 ou H360F ou H360D ou H360FD ou H360Fd ou H360Df
Toxique pour la reproduction catégorie 1B		Danger	H360 ou H360F ou H360D ou H360FD ou H360Fd ou H360Df
Toxique pour la reproduction catégorie 2		Attention	H361 ou H361f ou H361d ou H361fd
Ayant des effets sur ou via l'allaitement (catégorie supplémentaire)	-	-	H362

<b>H350</b> :	Peut provoquer le cancer <sup>(2)</sup> ;	<b>H360Fd</b> :	Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus ;
<b>H350i</b> :	Peut provoquer le cancer par inhalation ;	<b>H360Df</b> :	Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité ;
<b>H351</b> :	Susceptible de provoquer le cancer <sup>(2)</sup> ;	<b>H361</b> :	Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus <sup>(2)</sup> ;
<b>H340</b> :	Peut induire des anomalies génétiques <sup>(2)</sup> ;	<b>H361f</b> :	Susceptible de nuire à la fertilité ;
<b>H341</b> :	Susceptible d'induire des anomalies génétiques <sup>(2)</sup> ;	<b>H361d</b> :	Susceptible de nuire au fœtus ;
<b>H360</b> :	Peut nuire à la fertilité ou au fœtus <sup>(2)</sup> ;	<b>H361fd</b> :	Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus ;
<b>H360F</b> :	Peut nuire à la fertilité ;	<b>H362</b> :	Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
<b>H360D</b> :	Peut nuire au fœtus ;		
<b>H360FD</b> :	Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus ;		

Figure 8 : Classement et étiquetage des substances cancérogène, mutagènes et reprotoxiques. INRS ED 976

L'acide borique, notamment, entre dans la préparation de l'eau oxygénée boratée indiquée dans le nettoyage du conduit auditif. Cette substance est classée présumée toxique pour la reproduction humaine (R1B), sa manipulation est donc soumise à une demande d'autorisation, et par conséquent, aux aménagements nécessaires prévus dans les BPP (hotte, etc...). L'eau oxygénée boratée était une préparation fréquemment prescrite, facile à réaliser et peu coûteuse. Dans un contexte général de faible activité au préparatoire, et pour des installations trop coûteuses, être contraint d'arrêter une des rares préparations, à côté de la vaseline salicylée, a été perçu comme un frein à la pratique. Rappelons qu'il s'agit d'une mesure de sécurité sanitaire.

### 3.3.3. Certaines préparations pédiatriques

Les préparations pédiatriques sont certainement d'un intérêt important en matière de santé publique. Elles apportent une solution sur la forme galénique, la forme buvable notamment, et sur le dosage, adapté au poids de l'enfant. Dans ces cas, l'exception à la loi Talon apportée en 2009 sur le déconditionnement de spécialités prend tout son sens.

Cette pratique est cependant, depuis ce décret du 14 novembre 2014, soumise à autorisation. Il s'agit des préparations destinées aux enfants de moins de 12 ans, contenant des substances vénéneuses relevant du régime des stupéfiants, des listes I ou II. Cela ne s'applique pas aux préparations contenant des substances des listes I ou II destinées à être appliquées sur la peau. (42)

## 3.4. Le remboursement des préparations

Face à l'abus de demande de remboursement des préparations, l'Assurance Maladie a clarifié ses modalités de prise en charge, mais a aussi intensifié ses contrôles. Ainsi, plusieurs pharmacies s'étant basées sur la seule présence de la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles », apposée sur l'ordonnance par le prescripteur, sont aujourd'hui contraintes à rembourser des sommes conséquentes. En effet, c'est un point mal interprété, puisque l'on trouve sur [ameli.fr](http://ameli.fr) que « cette mention sur l'ordonnance conditionne la prise en charge par l'Assurance Maladie de la préparation magistrale ou officinale ». C'est bien une condition, mais ce n'est pas le seul critère.

### 3.4.1. Critères de prise en charge

Ainsi, pour être prises en charge par l'Assurance Maladie, les préparations magistrales et officinales doivent d'abord être conformes à la définition du CSP, et également répondre aux quatre critères de prise en charge suivants :

- **L'objectif thérapeutique**

Seules les préparations poursuivant à titre principal une visée thérapeutique sont prises en charge, ce qui exclut les préparations à visée cosmétologique, diététique ou d'hygiène comme les préparations à base de DHEA, de bêta-carotène, de créatine, etc.

La vaseline salicylée, par exemple, dans le traitement des verrues, n'est pas remboursée car cela concerne une maladie sans caractère de gravité.

- **L'efficacité thérapeutique**

Les préparations à base de plantes (quelle que soit leur forme : poudre, extraits secs, extrait hydroalcoolique, etc.) et d'oligo-éléments ne sont pas prises en charge en raison d'une efficacité mal établie et d'une place mineure dans la stratégie thérapeutique. Cela concerne également les gélules ou comprimés placebo.

- **L'absence de spécialités ou produits équivalents**

Les préparations pour lesquelles il existe des spécialités pharmaceutiques ou produits commercialisés (remboursables ou non remboursables) et répondant au même usage thérapeutique ne sont pas prises en charge.

Ainsi, les préparations pédiatriques et gériatriques, sur le principe d'adaptation de posologie ou de forme galénique, rentrent dans ce critère et peuvent donc être remboursées.

À l'inverse, il faut savoir que beaucoup de préparations officinales, inscrites à la pharmacopée française, européenne ou au formulaire national, existent déjà sous forme de spécialités pharmaceutiques, comme l'alcool à 70° modifié, il est impossible de prétendre au remboursement.

- **L'inscription à la pharmacopée de toutes les matières premières**

Pour qu'une préparation puisse faire l'objet d'une prise en charge, toutes les matières premières entrant dans sa composition doivent être inscrites à la pharmacopée. (43)

### 3.4.2. Cas particuliers

L'assurance maladie expose des cas particuliers où les préparations sont remboursées :

- **Remboursement des préparations dermatologiques prescrites à des patients atteints de maladies spécifiques :**

Cette disposition concerne les patients atteints de :

- maladies rares,
- maladies orphelines,
- maladies génétiques à expression cutanée,
- maladies chroniques d'une particulière gravité.

*Exemples* : épidermiolyse bulleuse, maladie de Darier, psoriasis étendu ou grave, dermatite atopique généralisée, dermatite atopique de l'adulte, ichtyose, kératodermie, kératodermie-palmoplantaire, etc.

Seul le médecin est apte d'apprécier si la préparation qu'il prescrit entre dans ce cadre.

Dans ce cadre spécifique, les principes actifs suivant sont pris en charge :

- urée,
- chlorure de sodium,
- acide lactique,
- acide salicylique,
- acide benzoïque,
- coaltar, ichtyol,
- dioxyanthranol,
- cérat, cérat de Galien,
- cold cream
- glycérolé d'amidon,
- glycérine,
- vaseline.

De même pour tous les excipients, simples ou composés, contenus dans ces préparations.

- **Remboursement des préparations dans le cadre des pathologies rénales :**

C'est le cas, par exemple, des corrections des acidoses métaboliques chroniques ou d'utilisation dans le cadre des dialyses. Le bicarbonate de sodium, chlorure de sodium, carbonate de calcium (comprimés, gélules) sont alors pris en charge.

- **Pour les maladies rares et les maladies orphelines** : prise en charge du bétacarotène (comprimés, gélules) dans le cadre du traitement de la mucoviscidose.

- **Prise en charge des préparations oncologiques en bain de bouche** (association d'antifongiques, de bicarbonate de sodium et de bain de bouche remboursable). (43)

## **4. LA SOUS-TRAITANCE : UNE PRATIQUE DE PLUS EN PLUS FREQUENTE**

---

Depuis la modification du CSP en février 2007, qui introduit la notion de sous-traitance et la publication des BPP où elle est clairement définie (partie 1 – chapitre 5), les officines se tournent de plus en plus vers cette pratique en matière de préparations.

Ce phénomène a pris d'autant plus d'ampleur à la suite du décret sur les préparations pouvant présenter un risque pour la santé (14 novembre 2014). En effet, de nombreuses officines n'ont pas déposé de dossiers d'autorisation auprès de l'ARS, au regard de l'investissement nécessaire pour se mettre aux normes contre une rentabilité faible, faute de préparations suffisamment nombreuses.

Ainsi, beaucoup de demandes de préparations sont désormais envoyées vers des pharmacies spécialisées, qui possèdent l'équipement et le matériel adéquat, du personnel disponible et une organisation stricte et sécurisée.

### **4.1. Obligations entre le donneur d'ordre et le prestataire**

Le donneur d'ordre doit s'assurer qu'il sous-traite dans une pharmacie qui respecte les textes en vigueur et les BPP. Ceci est formalisé par la signature d'un contrat de sous-traitance, que la pharmacie spécialisée met à la disposition de ses confrères. Ce contrat précise les modalités de commandes, de réalisations et de transport des préparations, ainsi que les responsabilités des deux parties.

On retrouve les détails dans l'annexe technique. Elle expose, entre autre, les autorisations et agréments de la pharmacie sous-traitante, les formes pharmaceutiques réalisées, les délais de réalisation et d'expédition, les conditions et délais de conservation des

préparations, mais aussi les différentes étapes de contrôle de la réception de la commande jusqu'à l'expédition du produit.

## **4.2. Une pratique sécurisée**

### 4.2.1. Des locaux et du matériel adaptés

Parce que c'est pour elles une pratique rentable, les pharmacies sous-traitantes peuvent investir en matière de locaux et de matériel.

#### 4.2.1.1. Rappel des BPP concernant le préparatoire

- les locaux et matériels sont exclusivement réservés à l'exécution et au contrôle des préparations.
- les surfaces de travail sont lisses, imperméables, sans fissures et facilement nettoyables.
- des mesures à caractère organisationnel et techniques sont prises pour éviter les contaminations (croisées et microbiennes), les confusions et les erreurs. Il est ainsi fortement conseillé qu'un même opérateur ne réalise qu'une préparation à la fois, et dans sa totalité, avec du matériel propre et préalablement disposé. Les matières premières sont clairement identifiées, à chaque étape de la préparation.
- il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en dehors des zones prévues à cet effet.
- concernant les préparations à base de substances dangereuses, des locaux dédiés avec accès contrôlé sont exigés. La zone doit être en surpression par rapport à l'environnement extérieur pour garantir le confinement des substances dangereuses volatiles, et des dispositifs de renouvellement de l'air doivent être mis en place (type hotte)
- les certificats de qualification sont exigés pour tous les appareillages, équipements et installations. Des contrôles réguliers doivent être réalisés par des organismes agréés : les balances, par exemple, doivent être contrôlées annuellement et leurs carnet métrologiques dûment remplis et conservés au préparatoire. (34)

Prenons pour exemple la Pharmacie du Viaduc à Pélussin, dans la Loire, qui a débuté son activité de sous-traitance en 2001. Elle a fait le choix de clairement séparer les locaux en fonction des types de préparation réalisés.

- *Salle des liquides* : où sont préparés les lotions, suspensions, mélanges d'huiles essentielles, mais aussi les suppositoires. Elle est équipée d'une hotte à filtre à charbon pour les solvants.



Figure 9 : Salle des liquides – Pharmacie du Viaduc

- *Salle des gélules* : réservée à l'élaboration des gélules de poudre de plantes, d'extraits secs et de poudres non dangereuses destinées à l'adulte. Elle est équipée d'une hotte à flux laminaire.
- *Salle des toxiques* : où sont réalisées toutes les préparations à base de substances dangereuses (CMR). C'est une salle en dépression, équipée d'une hotte à flux laminaire et d'une étuve.



Figure 10 : Salle des gélules – Pharmacie du Viaduc

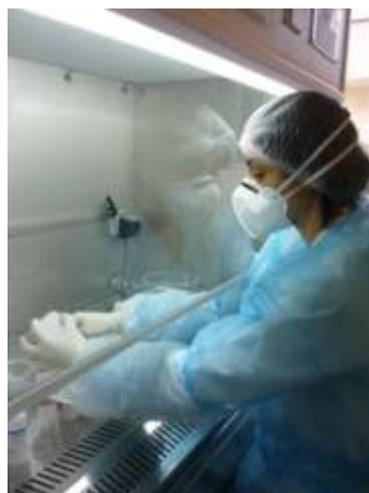


Figure 11 : Salle des toxiques, hotte à flux laminaire – Pharmacie du Viaduc

- *Salle des gélules pédiatriques de poudre non toxiques* : pour les gélules de bicarbonate de sodium, chlorure de sodium, ...
- *Salle des gélules pédiatriques et adultes de produits listés* : concernent les produits de toxicité modérée. Elle est équipée d'une hotte à flux laminaire.
- *Salle des pommades* : pour la préparation des formes semi-solides (pommades, crèmes et lotion à usage externe). Elle est équipée d'une hotte à flux laminaire.
- *Salle des tisanes* : où sont préparés les mélanges de plantes.

La majeure partie des balances de ces différentes salles sont reliées à des postes informatiques qui utilisent un logiciel d'aide à la préparation.

#### 4.2.2. Des contrôles à chaque étapes

Reprenons l'exemple de la pharmacie du Viaduc. C'est dans une volonté de transparence vis-à-vis des pharmacies clientes que l'on peut retrouver en ligne leur schéma de fonctionnement :

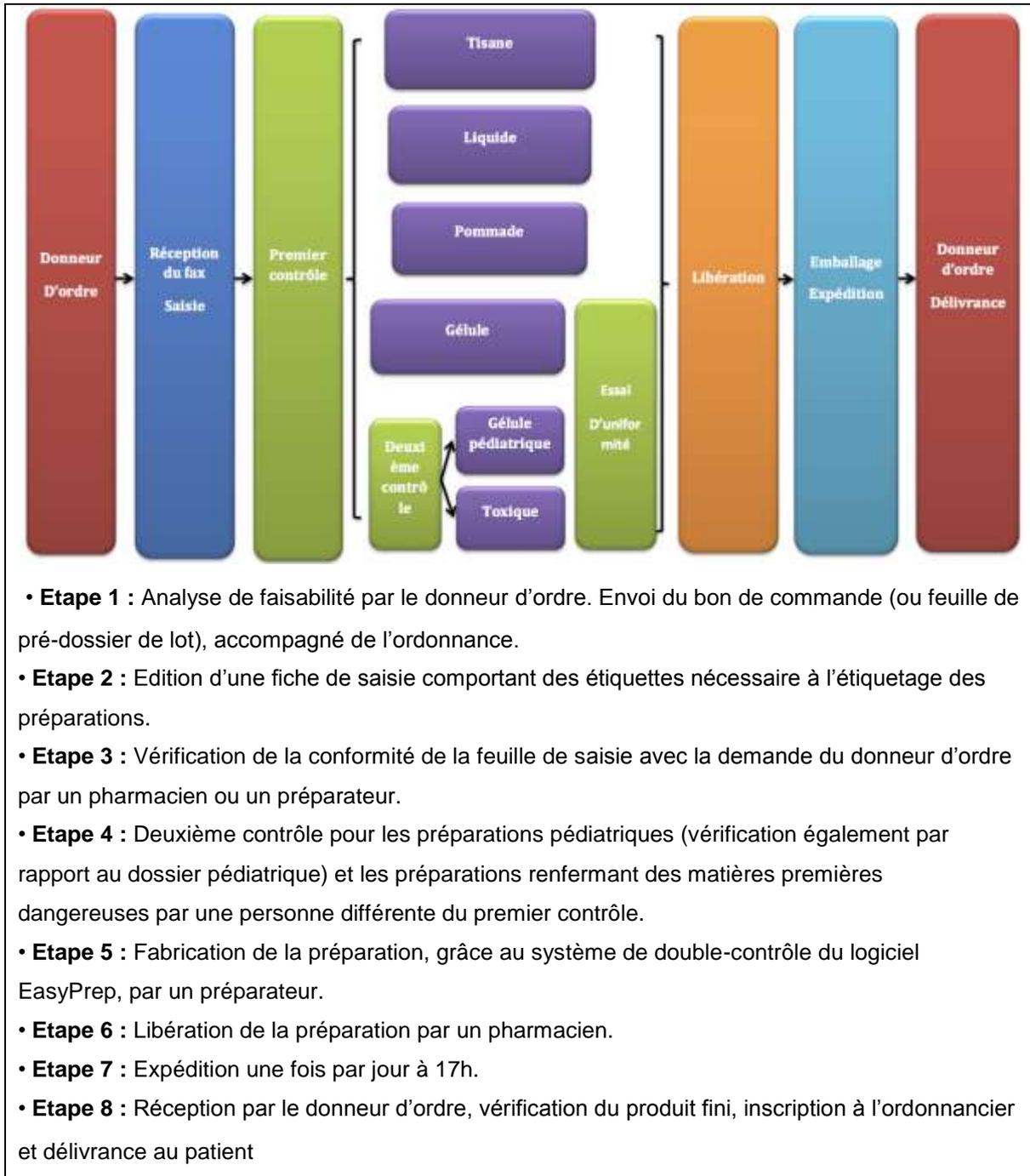


Figure 12 : Organisation de la sous-traitance dans la pharmacie du Viaduc

Les contrôles consistent, selon les différentes étapes, en la double lecture des commandes, la vérification et l'approbation des doses, les contrôles de pesées, les contrôles d'uniformité (de masse pour les gélules, par exemples), le comptage des formes unitaires, etc. ...

Des enregistrements de traçabilité sont réalisés au fur et à mesure des étapes grâce à un logiciel de préparation. (44)

#### 4.2.3. Du personnel disponible et qualifié

La Pharmacie du Viaduc fabrique en moyenne 285 préparations par jours et dispose de 3 pharmaciens et de 16 préparateurs. Dans cet effectif, sont nommées notamment un pharmacien responsable du préparatoire, un pharmacien responsable de la libération, un responsable assurance qualité et un responsable hygiène et sécurité. À ces personnes s'ajoutent des opératrices pour la logistique (accueil téléphonique, saisie des commandes, expéditions, etc....) Chaque personne est ainsi affectée à une tâche précise. De plus, le contrat de sous-traitance stipule que « le sous-traitant s'engage à [...] l'emploi de personnels dûment qualifiés et formés », et qui, en toute logique, s'exerce au quotidien et acquiert une grande expérience dans la pratique.

La Pharmacie Delpech à Paris, également spécialisée dans la sous-traitance des préparations puisqu'elle se place comme le plus grand préparatoire d'Europe, fabrique en moyenne 1300 préparations par jour, pour une équipe de 85 personnes. (44,45)

#### 4.2.4. Exemple d'un logiciel d'aide à la préparation : EasyPrep®

Ce logiciel développé par la Pharmacie Delpech, est beaucoup utilisé par les pharmacies sous-traitantes (comme la Pharmacie du Viaduc), mais aussi par les pharmacies ayant une activité de préparation un peu développée (EasyPrep® se déclare être un investissement rentable à partir de deux préparations par semaine). Il permet d'exécuter des préparations en toute fiabilité et en adéquation avec les BPP.

Il assure une traçabilité à chaque étape de la fabrication. Ainsi, chaque matière première est scannée, ce qui évite les erreurs d'identification et permet d'enregistrer le numéro de lot, mis en relation avec son certificat d'analyse. Chaque balance est connectée au logiciel : les pesées sont donc enregistrées et validées grâce au double contrôle informatique. Le logiciel enregistre également chaque intervenant à chaque étape de la fabrication.

Il dispose également d'une base de données de principe actifs qui permet de trouver le synonyme, la liste, le prix Tarex, le remboursement, les précautions d'utilisation ou les indications de la loi Talon, pour chaque produit.

C'est de plus un outil logistique qui peut gérer les commandes, les stocks, les achats, ou encore la tarification. (46)

# PARTIE III

---

## LA PRATIQUE À L'OFFICINE

# 1. LA PRÉPARATION MAGISTRALE EN 1982

---

En 1983, il a été demandé aux étudiants de l'Université de Paris XI de recueillir des informations qualitatives et quantitatives sur les préparations magistrales réalisées dans 450 officines sur l'année 1982. Ces officines sont réparties sur différentes zones géographiques (Ile de France, Ile-et-Vilaine, Provence-Alpes-Côte-D'azur, etc...), dans différentes tailles d'agglomérations, mais aussi en campagne. Si cet échantillon n'est pas statistiquement représentatif, il permet d'avoir une vision d'ensemble.

Nombre de préparations	9.43 par semaine et par officine en moyenne (environ 40 par mois ou 490 par an)	Aux extrêmes : - 0 enregistrement pour 3.93% des pharmacies - plus de 25 pour 3.68% (environ une centaine par mois)
Sous-traitance	2/3 des préparations	Cette proportion importante s'explique par la sous-traitance des préparations homéopathiques à un laboratoire spécialisé.
<i>Parmi les préparations réalisées à l'officine :</i> - préparations pour usage externe	plus de 70%	Arrivent en tête les pommades et les crèmes, puis les lotions
- gélules	18.76%	Soit 3/5 des préparations à usage interne
- gouttes buvables	2.49%	

Tableau 3 : Résultats de l'enquête de 1982

## Autres informations :

Cette enquête sonde également l'état d'esprit des pharmaciens de cette époque vis-à-vis de l'avenir des préparations. Il est intéressant de noter que :

- 71% des pharmaciens interrogés pensent que les préparations offrent une modalité d'administration nécessaire pour le thérapeute, alors que 23.5% la considèrent comme la survivance d'une époque révolue.

- 39.12% des pharmaciens voient la préparation magistrale en déclin, 37.58% en stagnation. L'impression de déclin est plus marquée en région parisienne qu'en province où 1/3 des pharmaciens estiment qu'elle est en augmentation. En approfondissant, le déclin est souvent justifié par l'augmentation de l'offre des spécialités et du manque de formation des médecins en prescription de préparations magistrales. La tendance à l'augmentation est expliquée, toujours selon les pharmaciens, par le recours à une médecine plus personnalisée et un goût pour les produits naturels. (47)

## 2. LA PRÉPARATION MAGISTRALE AVANT ET APRES L'ENTRÉE EN VIGUEUR DES BPP

---

Une enquête a été réalisée dans le cadre d'une thèse d'un étudiant en pharmacie. Au total, 334 préparations magistrales ont été comptabilisées sur une période de 8 ans (2002-2010) dans des pharmacies d'Isère, de Savoie et de Haute-Savoie. Le but était de mettre en évidence des évolutions dans la pratique au préparatoire suite à l'arrivée des Bonnes Pratiques de Préparation.

	Avant les BPP	Après les BPP	Commentaires
Nombre de préparations	-	-	Le nombre de préparations par officine n'est pas renseigné
Sous-traitance	1%	12%	Les préparations homéopathiques ne sont pas comptabilisées ici. Il s'agit en majorité des gélules, en particulier pédiatriques, et des bains de bouches
- préparations pour usage externe	68%	68%	Majoritairement pommades puis lotions et crèmes
- gélules	10%	20%	Forte augmentation de la prescription de gélules à la DHEA mais chute des gélules amaigrissantes
- bains de bouche	8%	7%	Les bains de bouches sont comptabilisés à part car ils reflètent une prescription assez fréquente (bains de bouche à base de bicarbonate dans les mucites)

*Tableau 4 : Résultats de l'enquête sur la période 2002/2010*

### Autres informations :

- Il est mis en évidence que les préparations pour adultes sont plus fréquentes que les préparations pédiatriques, et ce sans rapport avec la période.
- On note une augmentation notable de la fréquence des prescriptions de gélules après l'entrée en vigueur des BPP. Plus en détails, c'est une nette augmentation de préparations à visée anti-âge qui est observée (de 15% à 75%), pouvant s'expliquer

par l'apparition de la monographie de la DHEA à la Pharmacopée. Cette molécule a en effet connu un rapide engouement, qui depuis s'est essoufflé, suite à la publication des mises en garde de l'ANSM relative à cette substance (cf. 3.2.3 tableau des préparations faisant l'objet de restrictions ou d'interdictions). Cette augmentation masque cependant la diminution de prescriptions de gélules à visée amaigrissante (de 23% à 8%). En effet, c'est en 2006 que l'ANSM publie des recommandations de prudence face aux prescriptions amaigrissantes et interdit entre autres les préparations à base d'extraits thyroïdiens (cf. 2.5.1 et 3.2.3).

- La nette augmentation du recours à la sous-traitance (de 1% à 12%) s'explique par l'introduction de cette notion dans le Code de la Santé Publique en février 2007, et surtout par la publication des BPP (novembre 2007) qui explique clairement et pose un cadre réglementaire à la sous-traitance des préparations. (48)

### 3. L'ENQUÊTE DE L'ARS RHONE-ALPES DE 2011

---

En 2011, l'ARS du Rhône-Alpes a voulu établir un état des lieux concernant la réalisation de préparations dans les 2 085 officines de la région. Un questionnaire a été joint aux déclarations annuelles de chiffres d'affaire et 87% des officines y ont répondu.

Nombre de préparations	Moins de 46 par an et par officine (soit moins de 4 par mois) pour 50% des officines	Les réponses varient entre 1 et 45 400 sur un an, selon les officines
Sous-traitance	97% des pharmacies ont recours à la sous-traitance	La proportion de préparations sous-traitées n'est pas précisée
- préparations pour usage externe	57 %	Ce chiffre représente les pommades et les lotions. On peut sûrement retrouver des topiques dans les 16% des formes classées « autres »
- gélules	20%	
- solutions buvables	7%	

Tableau 5 : Résultats de l'enquête de 2011

#### Autres informations :

L'ARS a également contrôlé 60 officines et a ainsi relevé plusieurs points de non conformités.

- Il en ressort, entre autres, que les officines n'ont pas assez recours à des procédures d'assurance qualité qui décrivent de façon claire la réception de matières premières, les modalités de préparation (sur le double contrôle de l'identification et de la pesée des matières premières, par exemple), ou encore sur l'habillement du personnel.
- Trop peu de pharmaciens demandent le certificat d'analyse des matières premières, et la libération des préparations est rarement notifiée.
- Il est également rappelé que l'enregistrement à l'ordonnancier doit comprendre notamment le nom du fournisseur et le numéro de lot de chaque matière première ainsi que le nom de la personne ayant réalisé la préparation. (49)

## 4. LES PRÉPARATIONS EN 2016

---

Des relevés de données ont été réalisés dans plusieurs officines de Haute-Normandie, afin d'évaluer la fréquence de délivrance des préparations magistrales et/ou officinales, et d'apporter ainsi un point de comparaison aux précédentes enquêtes réalisées.

Pour chaque officine incluse dans cette enquête prospective, la totalité des préparations inscrites à l'ordonnancier sur l'année 2016 a été répertoriée à l'aide d'une grille de réponse (annexe II). Il est important de noter que ces données ont été relevées sur un nombre restreint d'officines (15 au total), ce qui ne permet pas de présenter des résultats statistiquement représentatifs et d'anticiper sur une tendance nationale mais ce qui permet toutefois d'estimer globalement la place actuelle des préparations en pharmacie.

Il faut souligner que la plupart des préparations relevées sont des préparations magistrales. En effet, il semble que très peu de pharmacies proposent à leurs patients des préparations officinales (à l'exception de quelques pommades camphrées), car en pratique, l'offre thérapeutique paraît suffisamment variée pour que le conseil s'oriente plutôt vers des spécialités pharmaceutiques.

#### 4.1. Nombre de préparations par officine :

La comparaison des résultats obtenus à partir des différentes enquêtes menées reste difficile à appréhender car celle de 1982 comptabilise les préparations homéopathiques, ce qui ne semble pas être le cas pour celles réalisées en 2002/2010 et 2011.

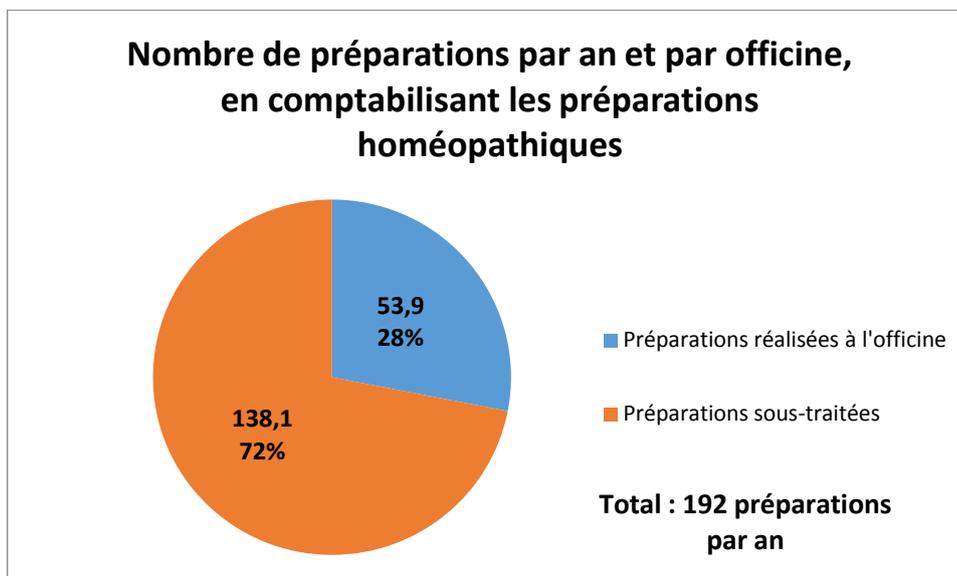


Figure 13

On obtient donc une moyenne de 192 préparations par an et par officine, contre une approximation de 490 en 1982 (soit une moyenne de 3.69 contre 9.43 par semaine).

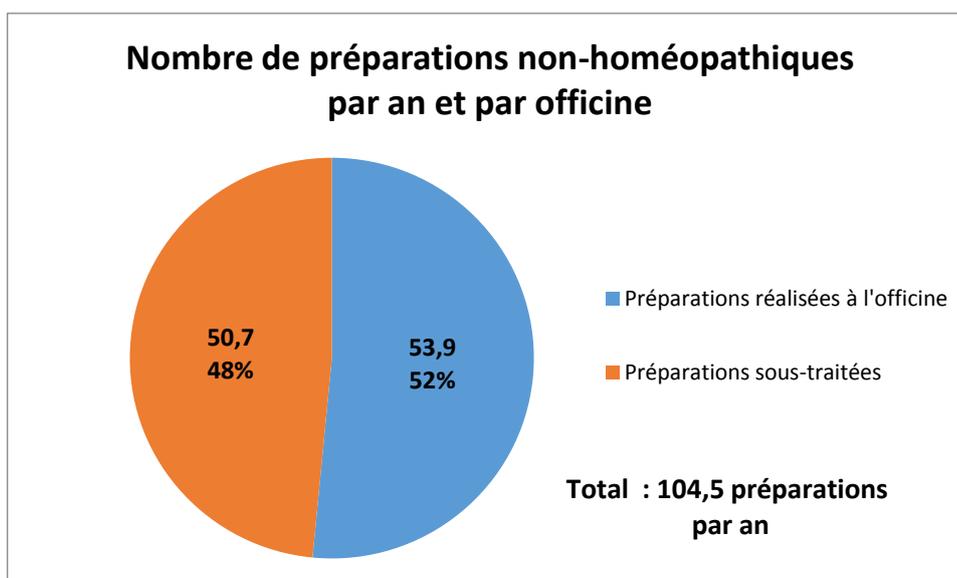


Figure 14

Si l'on exclut les préparations homéopathiques, on obtient en moyenne un total de 104.5 préparations par an. Il est important noter que, sur la période 2016, les chiffres évoluent dans une fourchette de 19 à 241 préparations, avec un écart-type de 69.85 (plus l'écart type est proche de 1, plus les chiffres sont proches de la moyenne ; cette disparité s'explique ici par les différences de tailles entre les pharmacies comptabilisées).

L'ARS souligne que 50% des officines ont comptabilisé moins de 46 préparations non-homéopathiques en 2011. Sur l'année 2016, on trouve que 5 officines sur les 15 ont enregistré moins de 46 préparations.

Il est certain que le nombre de préparations a tendance à chuter depuis 1982, mais aucun changement significatif n'a cependant été mis en évidence depuis 2011.

## **4.2. Recours à la sous-traitance :**

En 1982, 2/3 des préparations faisaient l'objet d'une sous-traitance, ce chiffre tenant compte des préparations homéopathiques. En 2016, c'est presque les 3/4 : 72% des préparations sont sous-traitées.

Cette tendance à la sous-traitance se réduit si l'on ne comptabilise pas les préparations homéopathiques. Elle est tout de même supérieure aux résultats répertoriés sur la période 2002/2010 puisqu'on observe ici 48% contre 12%. Les pharmacies ont donc de plus en plus recours à la sous-traitance pour les préparations non-homéopathiques, et certaines ont même fait le choix de sous-traiter l'intégralité de leurs préparations (c'est le cas pour 2 pharmacies sur 15)

### 4.3. Formes pharmaceutiques les plus fréquemment retrouvées :

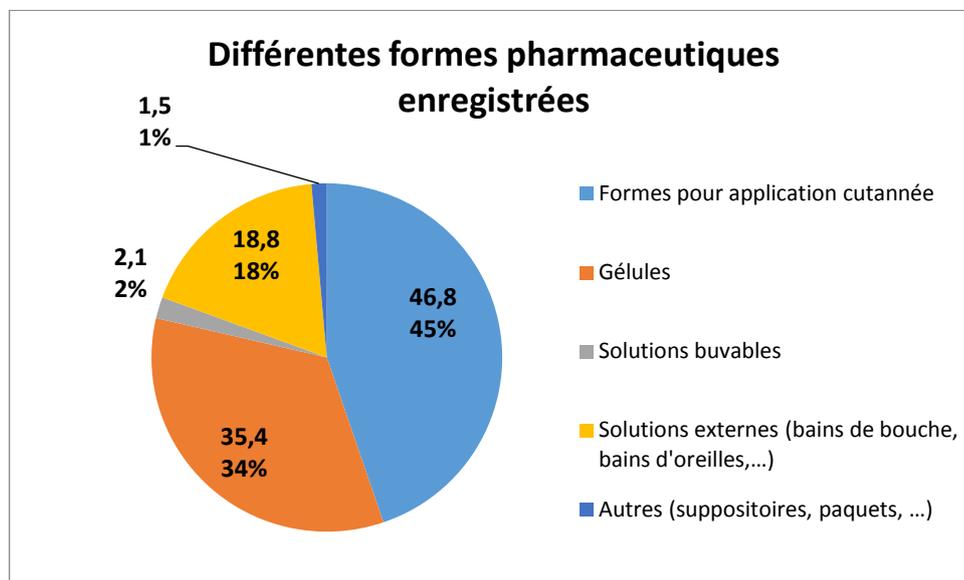


Figure 15

On remarque que, comme pour les enquêtes précédentes, les formes pour application cutanées et les gélules sont les préparations les plus prescrites.

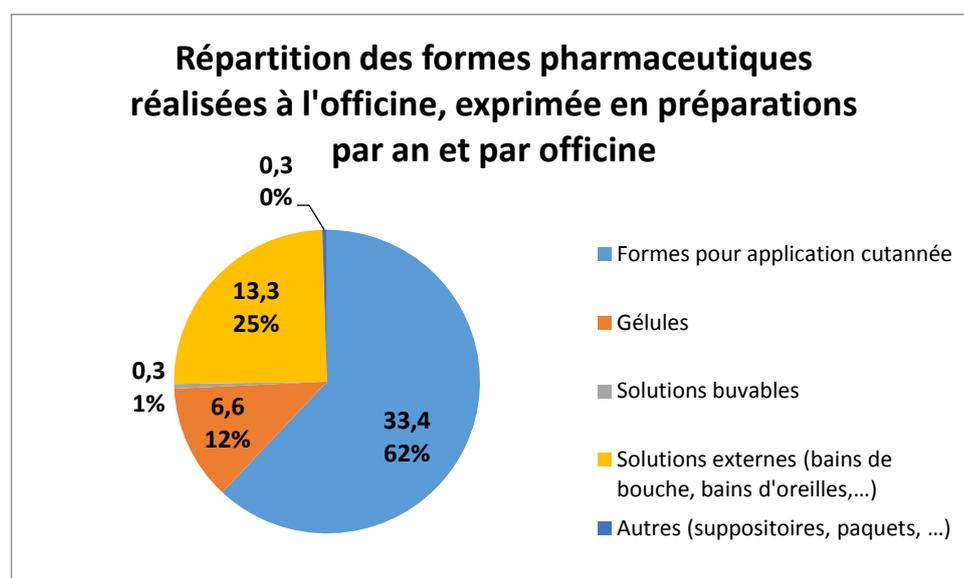


Figure 16

Bien que la sous-traitance soit en nette progression, on note qu'une large part des préparations non-homéopathiques est réalisée à l'officine. Une grande proportion d'entre

elles concernent les formes pour application cutanée, et en majeure partie, les crèmes et les pommades.

Ceci s'explique par le fait qu'un grand nombre de ces préparations sont simples à réaliser, n'exigent pas un matériel conséquent, sont relativement peu chères, et couramment prescrites.

En effet, les préparations les plus fréquemment relevées, tout patients confondus, sont les vaselines salicylées et les mélanges de pommades type glycérolé d'amidon - cold cream (des laboratoires comme Codexial® proposent ces excipients prêts à l'emploi et en conditionnement unitaire, avec une formule réduite inspirée du Formulaire National, l'officinal a simplement à homogénéiser et reconditionner le contenu des deux tubes, et évite ainsi des étapes de fabrication qui seraient trop coûteuses).

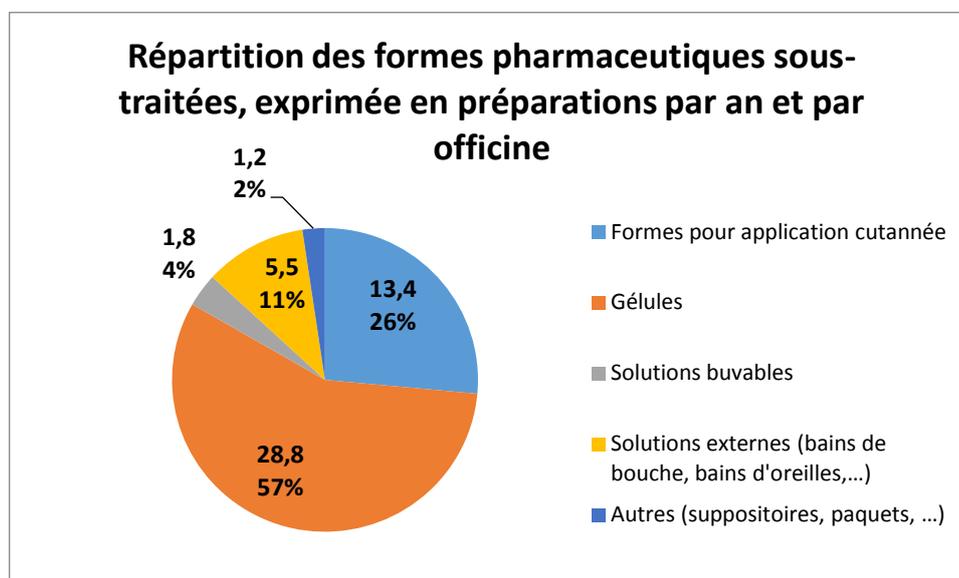


Figure 17

Si l'on s'intéresse aux formes sous-traitées, hors homéopathie, les gélules prédominent. C'est effectivement une forme qui demande plus de temps de préparation, qui nécessite plus de matériel (des principes actifs qui peuvent être très variés, des gélules de plusieurs tailles, etc....) et aussi qui requiert plus de savoir faire (on peut s'attendre en effet à des baisses de compétences avec le temps, faute de pratique régulière, et potentiellement à des erreurs de dosage). C'est pourquoi, dans ces cas, beaucoup de pharmaciens ont recours à la sous-traitance.



Figure 18

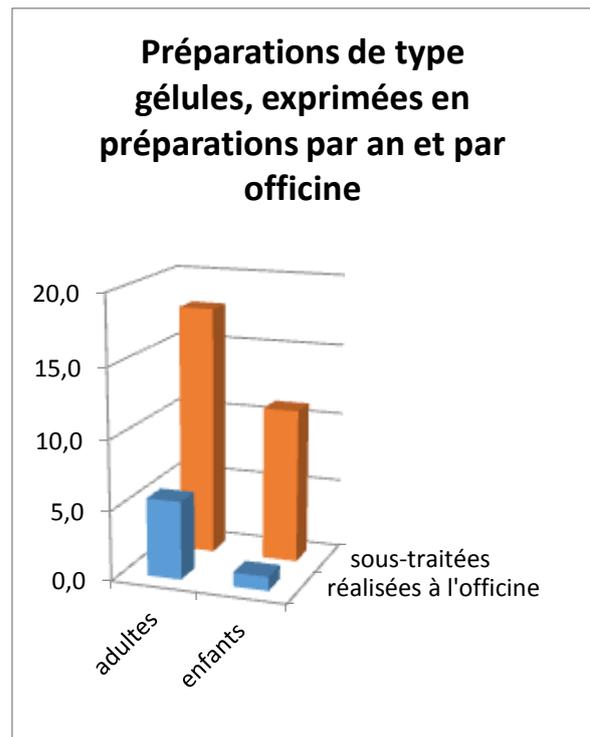


Figure 19

L'étude comparative des préparations destinées à l'adulte et celles destinées à l'enfant ne semble pas montrer de différence significative. Si l'on regarde les deux catégories les plus fréquentes (à savoir les préparations pour application cutanée et les gélules), il semblerait que la majeure partie des préparations soit destinée à l'adulte. Cependant, ce résultat est à prendre avec des réserves, car au vu de l'ordonnancier, il était compliqué de différencier les patients enfants des patients adultes.

#### 4.4. Types de préparations relevés :

Concernant les préparations pour usage cutané, comme vu précédemment, les préparations les plus couramment réalisées à l'officine sont les vaselines salicylées (dans le traitement des verrues) et mélange glycérolé d'amidon – cold cream, prescrit notamment chez le nourrisson, l'enfant à peau atopique, ou chez l'adulte fragilisé par des traitements radiothérapeutiques, par exemple.

La sous-traitance s'impose souvent quand la formule intègre un principe actif tel que l'hydroquinone, la résorcine ou l'urée, que les officines ont rarement en stock.

Pour la forme gélule, on comptabilise principalement chez l'adulte des prescriptions de gélules à base de mélatonine, de bicarbonate de sodium mais aussi de DHEA. Chez l'enfant, on retrouve également la mélatonine, mais aussi des adaptations posologiques non

disponibles sur le marché telles que des gélules de propranolol, de potassium, d'amiodarone, de baclofène, etc,...

Concernant les formes liquides à usage externe, les préparations fréquemment retrouvées sont l'eau oxygénée boratée (pour les bains d'oreilles) et les bains de bouche type Fungizone® - bicarbonate de sodium – Eludril®. Ces derniers sont souvent réalisés directement à l'officine, et l'on ne trouve que très rarement des formes pédiatriques.

L'eau oxygénée boratée, quant à elle, devrait systématiquement être sous-traitée dans la pratique puisque les officines interrogées de disposaient pas de hotte à flux laminaire et n'avaient pas fait de demande d'autorisation auprès de l'ARS pour l'exécution de telles préparations présentant un risque pour la santé (cf. 3.3). Plusieurs cas de figure ont alors été observés : certaines officines continuent cette pratique ; d'autres font sous-traiter la préparation et en cas de refus du patient (qui parfois ne souhaite pas se faire délivrer cette préparation non remboursée, qui lui revient entre 10€ et 15€) proposent une alternative avec des simples dosettes d'eau oxygénée ; d'autres encore commandent des flacons pré-remplis du mélange acide borique – borate de sodium, et ajoutent extemporanément l'eau oxygénée, qui a une stabilité réduite dans le temps.

Parmi les rares solutions buvables relevées, on note quelques sirops pédiatriques à base de calcium, d'oméprazole ou de spironolactone.

#### **4.5. Autres informations :**

On peut noter la prescription de préparations pour usage vétérinaire, qui n'ont pas été comptabilisées dans l'enquête. La moyenne se situe à 4.8 préparations par an et par officine et ce sont pour la plupart d'entre elles des gélules (à base d'amlodipine, d'atenolol, de fluoxétine, etc...). La majeure partie de ces préparations sont sous-traitées.

Quelques cas de non conformité concernant l'enregistrement des préparations semblent persister. Le registre des préparations n'est pas toujours présent, considéré parfois comme un doublon avec l'ordonnancier. On ne retrouve pas toujours de fiches de préparations, qui détaillent spécifiquement les pesées, les numéros de lot, les étapes de validations. Ce manque est parfois compensé par un ordonnancier dument rempli (avec ajout des numéros

de lot des matières premières), mais cela paraît insuffisant face à l'exigence d'une traçabilité et d'une sûreté préconisée par les BPP. Les préparations homéopathiques ne font pas toujours l'objet d'une retranscription dans un registre, cependant on constate souvent que, dans un souci de traçabilité, les factures correspondant à ces préparations (où sont détaillées les formules) sont archivées et le nom et l'adresse du patient y sont ajoutés.

## CONCLUSION

---

Cette étude montre que les préparations médicamenteuses sont une pratique qui a largement évolué au fil des siècles. De pilier central de la profession dès son origine, elles sont devenues de nos jours une facette beaucoup moins importante du métier.

Cette pratique tend en effet à décliner bien que des besoins demeurent. C'est le cas par exemple en pédiatrie où des adaptations de posologies sont parfois nécessaires pour des médicaments commercialisés uniquement à des doses adultes. Ces cas sont assez rares à l'officine, mais sont d'un enjeu majeur pour ces jeunes patients.

Cette activité qui reste utile en termes de santé publique, a souffert d'un manque de réglementation. Les exigences de qualité de ces produits finis médicamenteux délivrés au public ont été mises à mal par le manque de pratique et l'absence de cadre réglementaire concrètement défini. Ces problèmes ont été résolus par la parution des Bonnes Pratiques de Préparation et par l'organisation de la sous-traitance à des pharmacies qui ont fait du préparatoire leur spécialité.

Cependant, l'aspect financier reste un frein à la pratique. En effet, nous l'avons vu, les prescriptions sont de plus en plus rares. C'est donc une activité peu rentable au vu des investissements nécessaires dont aurait besoin une officine pour à la fois se conformer aux nouvelles réglementations, mais également pouvoir faire face à une demande variée de prescriptions. Là encore, le recours à la sous-traitance apparaît comme une solution.

Ainsi, le quotidien du pharmacien d'officine évolue : certains aspects du métier laissent place à de nouvelles missions davantage axées sur la prévention. Les entretiens pharmaceutiques, par exemple, bien que n'ayant pas reçu le succès escompté, ont fait prendre conscience au pharmacien de l'importance de l'accompagnement et du suivi du patient. Un autre exemple d'expérimentation concerne la vaccination antigrippale, qui est actuellement testée sur la région Auvergne-Rhône-Alpes et Nouvelle-Aquitaine. Le pharmacien met ici au profit le maillage territorial que représentent les officines, et s'associe aux autres professionnels de santé pour faire diminuer le nombre d'hospitalisations et de décès liés à la grippe.

Si le pharmacien est progressivement passé de préparateur à dispensateur de médicaments, son rôle s'articule désormais autour du conseil, de l'accompagnement et du dialogue avec le patient, que ce soit sur ses traitements mais aussi sur sa pathologie.

# ANNEXES



## ANNEXE II : Grille de relevé des préparations

	Réalisées à l'officine		Sous-traitées	
	adulte	enfant	adulte	enfant
Formes pour application cutanée (pommades, crèmes, lotions,...)	Total :			
	Exemples fréquents :			
Gélules				
Solutions buvables				
Solutions externes (bains de bouche, bains d'oreilles,...)				
Autres (suppositoires, paquets,...)				

### Préparations homéopathiques :

Total : ..... Sont-elles inscrites à l'ordonnancier ? : .....

### Commentaires et annotations :

Préparations vétérinaires : total réalisé à l'officine : .....  
total sous-traité : .....

# BIBLIOGRAPHIE

1. LAFONT O. L'évolution de la législation pharmaceutique des origines à la loi de Germinal an XI. Rev Hist Pharm. 2003;91(339):361-76.
2. LAFONT O. Dictionnaire d'Histoire de la Pharmacie, des origines à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Pharmathèmes; 2007.
3. CONTANT J-P. La boutique de l'apothicaire au Moyen âge : René Lacorre, La boutique de l'apothicaire au Moyen Âge. Rev Hist Pharm. 1962;50(173):295-6.
4. KASSEL D. De l'apothicaire au pharmacien. 1996. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr>
5. D'AMIENS J-MV maître de conférences à l'IAE. La mine des pastilles vertes Valda d'Henri Canonne. Le Monde.fr. 27 févr 2012; Disponible sur: [www.lemonde.fr](http://www.lemonde.fr)
6. CHAUVEAU S. Les origines de l'industrialisation de la pharmacie avant la Première Guerre mondiale. Hist Économie Société. 1995;14(4):627-42.
7. Société d'Histoire de la Pharmacie. Disponible sur: [www.shp-asso.org](http://www.shp-asso.org)
8. PETIT J. Histoire d'un grossiste-répartiteur : la CERP-Rouen. Rev Hist Pharm. 2000;88(326):209-14.
9. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
10. Ministère des affaires sociales et de la santé. Ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016. Code de la santé publique juill 15, 2016.
11. GIFRER. Communication abrogation POD. 2016. (e-mail)
12. Laboratoires GILBERT. Produit officinaux divisés. 2016. (e-mail)
13. Produits officinaux divisés : un patrimoine à défendre. Pharm Manag. 1 oct 2009;(91).
14. DELOMENIE P, FOURCADE M, Inspection Générale des Affaires Sociales. (I.G.A.S.). Paris. FRA. Rapport sur les préparations pharmaceutiques à l'hôpital et à l'officine. Paris: IGAS; 2006 janv.
15. Classement alphabétique | Cooper. Disponible sur: <http://www.cooper.fr>
16. BOHL A. Rapport BOHL 1992. 1992. Report No.: 333. Disponible sur: <https://www.senat.fr>
17. Code de la santé publique - Article L511-1. Code de la santé publique déc 11, 1992. Disponible sur: [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
18. Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000 relative à la partie Législative du code de la santé publique. Disponible sur: [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)

19. Compte rendu intégral des débats en séance publique au Sénat. 2007. Disponible sur: [www.senat.fr](http://www.senat.fr)
20. ROBINET A. Rapport sur le projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011 sept. Report No.: 3714. Disponible sur: [www.assemblee-nationale.fr](http://www.assemblee-nationale.fr)
21. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.
22. JOLIVOT PA, Dunyach-Remy C, Roussey A, Jalabert A, Mallié M, Hansel-Esteller S. Étude d'activité in vitro et de stabilité de suspensions antifongiques pour bain de bouche : vers une remise en question de pratiques empiriques? *Pathol Biol.* 1 déc 2012;60(6):362-8.
23. TALON B. Proposition de loi relative à l'innocuité des médicaments et à l'usage des substances vénéneuses. Code de la santé publique juin 14, 1979. Disponible sur: [www.senat.fr](http://www.senat.fr)
24. TALON B. Rapport sur la proposition de loi de M. Bernard Talon relative à l'innocuité des médicaments et à l'usage des substances vénéneuses. Sénat - Commission des Affaires sociales; Report No.: 254. Disponible sur: [www.senat.fr](http://www.senat.fr)
25. La Revue Prescrire. Préparations d'extraits thyroïdiens : des mesures bienvenues. Enfin ! *Rev Prescrire.* août 2006;26(274):496-494.
26. ANSM. Les préparations magistrales à visée amaigrissante : historique des dispositions réglementaires et décisions de police sanitaire. 2012.
27. Code de la santé publique - Article R5132-8. Code de la santé publique.
28. Code de la santé publique - Article R5132-40 et R5132-41 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
29. [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr).
30. Préparations officinales et hospitalières : mise à jour du Formulaire National - ANSM. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
31. LUPORSI. Le Formulaire National, D'hier à Aujourd'hui. Université de Lorraine; 2013.
32. BLANCHARD S. L'élixir fatal de l'apothicaire - Affaire des « gélules amaigrissantes ». *Le Monde.fr.* 3 nov 2006 ; Disponible sur: [www.lemonde.fr](http://www.lemonde.fr)
33. CABUT S. Nourrissons de Chambéry : la bactérie (probablement) responsable identifiée. *Le Monde.fr.* 17 mars 2015; Disponible sur: <http://www.lemonde.fr>
34. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Préparations. 2007. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>

35. ANSM. Compte rendu de séance - Révision des Bonnes Pratiques de Préparation. 2016. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
36. FOUILLOT J-P. Dopage et compléments alimentaires. *Sci Sports*. 20(4):181-3.
37. LEHMANN H, PABST J-Y. La phytovigilance : impératif médical et obligation légale. *Ann Pharm Fr*. janv 2016;74:49-60.
38. ANTON R. Les phytonutriments : un point de vue ... *Cah Nutr Diététique*. 16 févr 2008;37(3):159-65.
39. GENESLAY A, DERBRE S. Place des compléments alimentaires à base de plantes dans le régime amaigrissant. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com>
40. LARREY D. Plantes médicinales : intérêt thérapeutique et risque d'hépatotoxicité. *Hépatologie*. 7(15):15.
41. ARS Ile-de-France. Préparations magistrales en pharmacie d'officine - Préparations faisant l'objet de restrictions ou d'interdictions. 2016. Disponible sur: <http://www.ars.iledefrance.sante.fr>
42. ARS Ile-de-France. Précis de réglementation applicable à l'officine - Chapitre 6 : Préparations. 2016. Disponible sur: <http://www.ars.iledefrance.sante.fr>
43. Préparations magistrales et officinales. Disponible sur: [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
44. Site internet de la Pharmacie du Viaduc. Pélussin. Disponible sur: [www.pharmacieduviaduc.fr](http://www.pharmacieduviaduc.fr)
45. Site internet de la Pharmacie Delpech. Paris. Disponible sur: [www.pharmaciedelpech.fr](http://www.pharmaciedelpech.fr)
46. EasyPrep. Disponible sur: [www.easyprep.fr](http://www.easyprep.fr)
47. TISSEYRE-BERRY M. La préparation magistrale: compte-rendu d'une enquête portant sur 450 pharmacies. *Inf Pharm Bull ORDRE Natl Pharm*. avr 1983;(264):425-8.
48. MASTRORILLO C. Evolution 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. UFR de Pharmacie de Grenoble; 2011.
49. ARS Rhône-Alpes. Les préparations réalisées par les officines de pharmacie de la région Rhône-Alpes. 2012.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **DUVAL Clémence**

### **Les évolutions des préparations à l'officine**

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, X p.

---

#### **RESUME :**

Les préparations magistrales et officinales représentent une branche de l'exercice officinal qui a actuellement tendance à décliner.

Autrefois considérée comme l'art même du métier d'apothicaire, cette pratique a progressivement laissé sa place à la dispensation des spécialités pharmaceutiques, apparues dès l'ère de l'industrialisation.

Dans le but de sécuriser au mieux cette catégorie de médicament, de leur fabrication jusqu'à leur délivrance, la réglementation concernant les préparations n'a cessé d'évoluer. Les définitions sont de plus en plus précises, et la pratique davantage encadrée. C'est le cas depuis l'apparition des Bonnes Pratiques de Préparation, ou plus récemment avec le décret relatif aux préparations jugées comme pouvant présenter un risque pour la santé. Ces nouvelles lois sont parfois perçues comme des freins supplémentaires à une pratique déjà en baisse. C'est dans ce contexte que le recours à la sous-traitance devient une solution de plus en plus fréquente, tout en conservant des objectifs de qualité.

Afin de mieux cerner la place des préparations dans le quotidien des officines mais aussi l'évolution de cette pratique, différentes enquêtes ont été étudiées. Ainsi, des données sur l'année 1982, la période 2002/2010 et l'année 2011 ont été analysées, puis comparées aux résultats relevés sur l'année 2016 dans 15 officines de Haute Normandie.

---

#### **MOTS CLES :**

*Préparations magistrales – Préparations officinales – Bonnes Pratiques de préparation – Officine – Sous-traitance*

---

#### **JURY :**

**Président :** - Dr SKIBA Malika, Maître de Conférences Universitaire-HDR, UFR Médecine & Pharmacie de Rouen.

**Membres :** - Dr GROULT Marie-Laure, Maître de Conférences Universitaire, UFR Médecine & Pharmacie de Rouen.

- Dr CASTEL Amélie, Docteur en Pharmacie.

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 25 Octobre 2017