



**HAL**  
open science

# L'expertise de la pharmacotechnie hospitalière comme recours face au besoin croissant de médicaments sur-mesure

Renan Le Cras

► **To cite this version:**

Renan Le Cras. L'expertise de la pharmacotechnie hospitalière comme recours face au besoin croissant de médicaments sur-mesure. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04566571

**HAL Id: dumas-04566571**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04566571>**

Submitted on 2 May 2024

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2023

L'EXPERTISE DE LA PHARMACOTECHNIE HOSPITALIÈRE  
COMME RECOURS FACE AU BESOIN CROISSANT  
DE MÉDICAMENTS SUR-MESURE

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : PHARMACIE HOSPITALIÈRE GÉNÉRALE

Par M. Renan LE CRAS

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 10/10/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M le Pr Pierrick BEDOUCH

Membres :

Mme le Dr Roseline MAZET (directrice de thèse)

Mme la Dr Annabelle GÈZE (tutrice universitaire)

M. le Pr Fabrice PIROT

M. le Dr Jérôme HOLTZMANN

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

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÏT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÏT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÉZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIE	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire  
**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**CRI** : Centre de Recherche INSERM  
**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique  
**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institute for Advanced Biosciences  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
**MCF** : Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
**PU** : Professeur des Universités  
**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
**UMR** : Unité Mixte de Recherche  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

## Remerciements

**À Monsieur le Professeur Pierrick Bedouch,**

Pour avoir accepté de juger ce travail et me faire l'honneur de présider mon jury. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

**À Madame le Docteur Roseline Mazet,**

Je souhaite t'adresser mes plus sincères remerciements. Merci de m'avoir proposé ce travail. Je t'en suis profondément reconnaissant.

**À Madame le Docteur Annabelle Gèze,**

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de mon jury et d'y apporter vos compétences. Veuillez accepter ce témoignage de ma gratitude.

**À Monsieur le Professeur Fabrice Pirot,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir pris le temps de participer au jury de cette thèse.

**À Monsieur le Docteur Jérôme Holtzmann,**

C'est une grande fierté de vous avoir parmi mon jury et je vous en remercie chaleureusement.

## À mes amis pharmaciens rencontrés durant ce long parcours

Merci **Clément, Ludo, Rémi, Sarah, Hugo G., Nicolas, Damien, Sébastien, Jean-Luc**, les copains des amphis de pharma ou des salles de TP obscures de Meylan, merci pour ces premières années de fac, qui furent plus drôles que studieuses !

Merci **Cacou la BG**, la meilleure des co-externes, qui s'écrit ses propres remerciements dans la thèse des autres. Garde ta bonne humeur à toute épreuve !

Merci **Alizée** pour tous tes conseils et **Raphaël** pour ton humour et ton savoir-faire en labyrinthes et en plantes grasses. Je vous laisse bien évidemment le soin de régler entre vous la question de mon interne favori.

**Léa B.** "qui illumine le bureau du robot dès qu'elle arrive le matin". Commencer l'internat avec une telle co-interne fût un excellent point de départ. À bientôt autour d'un mimo.

**Florian et Caroline**, ce fut un plaisir de travailler ensemble pour mon retour à Grenoble !

Merci bien entendu à l'équipe du lundi : **Romane, Jérémie, Reuben, Ramzi, Yoann, Corentin, Agathe V., Luca, Alex, Nathan**

Merci **Victor** (tu es presque pharmacien non ?) et **Elodie** pour les soirées et les tournées de prunelle dévastatrices.

Evidemment merci à tous les autres internes croisés durant ces trois ans :

Le théoricien du masque : **Baptiste B.**

La pureté, blancheur : **Albane**

Ma binôme d'infortune en garde : **Agathe L.**

Mes voisins du 4e étage de Michallon : **Isaline et Manon**

Mais aussi, et je ne vous oublie pas : **Benjamin, Maxime, Chloé, Léa L., Hugo A., Rita, Fiona, Lénaïk, Sami**

Merci aux pharmaciens, aux médecins, aux préparateurs avec qui j'ai eu l'honneur de travailler pendant mon internat au GHE, au CHAL et au CHUGA

Merci pour ces semestres riches en découvertes, et pour vos apprentissages qui m'ont permis d'arriver aussi loin.

Hâte de tous vous retrouver aux Copains (merci à eux aussi)

### À mes amis de toujours

**Boris**, le plus vieux copain, reste comme tu es !

**Baptiste**, 6 ans de colloc' ça ne s'oublie pas. Merci pour tout.

**Pauline B.** on en aura fait du chemin depuis la 6ème ! Bientôt à ton tour !

**Romain**, une culture immense et un excellent humour, un bon 20/20.

**Fabienne**, pour ton soutien, tes encouragements et ces fous rires durant toutes ces années. Le parcours aurait été bien plus difficile sans toi.

**Pauline M.** parce qu'on a toujours besoin de quelqu'un qui répond aux messages tard le soir. Merci pour les petits conseils.

**Alex**, des cours d'allemand aux concerts, en passant bien évidemment par le 28. Merci pour le rire

**Arnaud**, beaucoup de rire aussi bien évidemment, à très bientôt sur Geoguessr.

**Louane**, merci pour tout malgré la petite distance qui s'est installée. Je sais que je peux toujours compter sur toi.

### À ma famille

**Papa et Maman**, merci de m'avoir donné la chance d'aller au bout de mes études et merci de votre soutien durant toutes ces années. J'espère que vous êtes fiers de moi.

**Kevin** et **Eve**, les frangins. Merci pour tous ces moments partagés

**Papy**, merci aussi pour ton soutien depuis tout petit. J'espère aussi que tu es fier de ton petit-fils.

## Table des matières

Liste des abréviations .....	11
Table des illustrations.....	12
Index des figures .....	12
Index des tableaux.....	12
Liste des annexes.....	13
INTRODUCTION .....	14
PARTIE 1 : INTÉRÊT HISTORIQUE DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES : L'ADAPTATION AUX BESOINS SPÉCIFIQUES DE PATIENTS EN L'ABSENCE DE SPÉCIALITÉS ÉQUIVALENTES.....	17
1.1 Adaptation posologique pour des populations particulières.....	18
1.1.1 Pédiatrie .....	19
1.1.2 Gériatrie.....	20
1.1.3 Patients en insuffisance rénale ou hépatique.....	21
1.2 Adaptation de la galénique .....	25
1.3 Amélioration de l'acceptabilité et de l'observance.....	29
1.4 Amélioration des conditions de sécurité .....	30
PARTIE 2 : NOUVELLES DEMANDES DE PRÉPARATION : PALLIER À L'ABSENCE DE SPÉCIALITÉS DISPONIBLES.....	32
2.1 Arrêt de commercialisation d'une spécialité destinée à traiter une maladie rare .....	33
2.1.1 Fumagilline.....	34
2.1.2 Riboflavine .....	35
2.1.3 Cromoglicat de sodium .....	35
2.1.3 Pyriméthamine et Sulfadoxine .....	36
2.1.4 Inosine pranobex dans la prise en charge de la panencéphalite subaiguë sclérosante (PESS).....	36
2.2 Molécule jamais mise à disposition en France .....	39
2.2.1 ONC201.....	41
2.2.2 Amyloglucosidase.....	41
2.2.3 Lurasidone.....	42
PARTIE 3 : ÉTAT DES LIEUX DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES "RARES" RÉALISÉES EN FRANCE .	44
3.1 Matériel et méthode .....	45
3.2 Résultats.....	46

3.3 Discussion .....	51
DISCUSSION GÉNÉRALE .....	54
CONCLUSION .....	62
BIBLIOGRAPHIE .....	64
ANNEXES.....	72
Annexe 1 .....	73
Annexe 2 .....	74
Annexe 3 .....	78
Annexe 4 .....	83

# Liste des abréviations

<b>AAC</b>	Autorisation d'Accès Compassionnel
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>BPP</b>	Bonnes Pratiques de Préparation
<b>CHUGA</b>	Centre Hospitalier Grenoble-Alpes
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>DGS</b>	Direction Générale des Soins
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>MITM</b>	Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur
<b>MPUP</b>	matière première à usage pharmaceutique
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PESS</b>	Panencéphalite Subaiguë Sclérosante
<b>PM</b>	Préparation magistrale
<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>SRO</b>	Solutés de réhydratation orale
<b>UE</b>	Union Européenne

# Table des illustrations

## Index des figures

Figure 1. Erreurs relatives en fonction du mode de section des comprimés .....	23
Figure 2. Efficacité clinique du traitement par pommade d'albendazole en préparation magistrale, d'après Robert et al. (5) .....	27
Figure 3. Physiopathologie de la PESS, d'après Gutierrez et al. (58) .....	37
Figure 4. Répartition des préparations magistrales rares par voie orale, par domaine médical ...	48
Figure 5. Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarés entre 2014 et 2022 (77) .....	56

## Index des tableaux

Tableau 1. Statistiques descriptives des erreurs relatives en fonction du mode de section des comprimés.....	23
Tableau 2. Comparaison des modes de section des comprimés par analyse de la variance des erreurs relatives.....	24
Tableau 3. Comparaison des moyennes des erreurs relatives en fonction du mode de section des comprimés (Test de Shapiro-Wilk $p = 0.634$ ).....	24
Tableau 4. Collyres rares rapportés par les centres hospitaliers français.....	47
Tableau 5. Préparations à usage topiques rapportées par les centres hospitaliers français.....	47
Tableau 6. Préparations liquides orales rapportées par les centres hospitaliers français.....	49
Tableau 7. Préparations solides orales rapportées par les centres hospitaliers français .....	50
Tableau 8. Composition des SRO recommandée par l'OMS 2002 .....	58

# Liste des annexes

**Annexe 1** – Données complète des masses des différentes section de comprimé de COLCHICINE OPOCALCIUM®, en fonction du mode de section

**Annexe 2** – Place of magistral preparations to continue the treatment if the drug is commercially stopped worldwide? A case report of a 10-year-old child with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) requiring inosiplex. *Emerg Microbes Infect.* 2023 Dec;12(1):2148563. doi: 10.1080/22221751.2022.2148563.

**Annexe 3** – Importance of a magistral preparation when a drug is not available in France? A case report of a 34-years old woman requiring lurasidone.

*Version non définitive*

**Annexe 4** – Questionnaire de recensement des préparations magistrales rares

## INTRODUCTION

Parmi les préparations pharmaceutiques, les préparations magistrales (PM) sont des médicaments préparés « *selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible, y compris du fait de l'absence de commercialisation effective, disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations ou d'un cadre de prescription compassionnelle [...] 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* » (1,2).

Depuis quelques années, les préparations pharmaceutiques connaissent un regain d'intérêt, notamment du fait des ruptures d'approvisionnement en produits de santé comme la solution hydroalcoolique ou les curares durant la pandémie SARS-CoV2, la préparation d'amoxicilline durant l'hiver 2022 – 2023 ou la dexaméthasone après la suppression de la barre de sécabilité des comprimés de NEOFORDEX® 40mg.

Au-delà des ruptures d'approvisionnement, les PM permettent de répondre aux besoins spécifiques de certains patients. Ainsi, il existe diverses situations cliniques nécessitant des médicaments sur-mesure. C'est le cas notamment en gériatrie ou en pédiatrie avec des adaptations de doses en fonction du poids ou de la clairance rénale des patients. Les PM permettent aussi d'adapter la forme pharmaceutique aux patients porteurs d'une sonde nasogastrique ou présentant des troubles de la déglutition, d'adapter les formulations aux intolérances ou aux allergies des patients ou d'améliorer les caractéristiques organoleptiques afin de favoriser l'adhésion thérapeutique des patients

Les unités de pharmacotechnie hospitalières peuvent également être sollicitées pour des patients présentant des pathologies rares ou complexes pour lesquelles le traitement nécessaire n'est pas ou plus disponible sur le marché. En effet, ces pathologies disposent généralement d'un

nombre limité d'options thérapeutiques, avec des principes actifs non commercialisés ou retirés du marché. Les PM représentent alors la dernière option face à une impasse thérapeutique (3–5). Dans ce cas, la préparation peut être considérée comme rare, car elle ne va concerner uniquement quelques patients par an.

L'objectif de ce travail est de mettre en lumière l'évolution de la place de la préparation magistrale dans l'arsenal thérapeutique, depuis les 5 dernières années, et l'extraordinaire travail réalisé dans les unités de pharmacotechnie. Dans une première partie, nous allons rappeler l'intérêt historique des préparations magistrales. Puis, nous allons illustrer l'intérêt croissant des préparations magistrales rares au travers de cas cliniques marquants, rencontrés par l'unité de pharmacotechnie du CHU Grenoble-Alpes (CHUGA). Enfin, nous avons réalisé un recensement national des PM de niches réalisées par les unités de pharmacotechnie hospitalière. Ce recueil permettra de réaliser un état des lieux national, identifier les centres experts et faciliter la mise à disposition de ces préparations de niche, par la sous-traitance entre établissements.

**PARTIE 1 : INTÉRÊT HISTORIQUE DES  
PRÉPARATIONS MAGISTRALES : L'ADAPTATION  
AUX BESOINS SPÉCIFIQUES DE PATIENTS EN  
L'ABSENCE DE SPÉCIALITÉS ÉQUIVALENTES**

Les préparations magistrales permettent, traditionnellement, de proposer un médicament personnalisé pour un patient dont les besoins ne peuvent être satisfaits par une spécialité disponible. La préparation de médicaments sur-mesure est profondément ancrée dans la pratique pharmaceutique. Ainsi, depuis les origines de la profession, les pharmacies hospitalières et officinales conçoivent et préparent des médicaments pour répondre de manière adéquate aux besoins des patients (6).

Toute demande de préparation magistrale de la part d'un médecin doit faire l'objet d'une étude de la validité technico-réglementaire de la préparation par un pharmacien. Cela inclut les besoins individuels du patient concerné. Le pharmacien doit s'assurer que la demande de préparation magistrale est justifiée au vu de la situation particulière du patient, et qu'il n'y a pas d'alternative disponible. Il s'agit donc d'une première étape, avant même la validation de la prescription d'une PM. Ces justifications, précisées dans les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) de 2023, sont de diverses natures et sont détaillées ci-dessous. Dans un certain nombre de cas, une préparation magistrale répond simultanément à plusieurs de ces justifications thérapeutiques parmi lesquelles, on retrouve :

## **1.1 Adaptation posologique pour des populations particulières**

Il existe des situations où les spécialités commercialisées ne peuvent pas répondre aux besoins spécifiques de certains patients, c'est le cas notamment des enfants, des personnes âgées où le dosage doit être adapté au poids ou à leur clairance rénale. Le recours à une préparation magistrale est alors nécessaire, lorsque aucune spécialité avec autorisation de mise sur le marché (AMM) ou autorisation d'accès compassionnel (AAC) n'est disponible dans une forme permettant

cette adaptation. Les PM permettent ainsi de garantir une administration précise de la posologie voulue et de manière sécurisée.

### 1.1.1 Pédiatrie

La pédiatrie pose le problème d'une population très hétérogène : elle comprend, par définition, une vaste tranche d'âge allant des nouveau-nés prématurés aux adolescents. Cette hétérogénéité impose la plupart du temps une prescription adaptée au poids. Les doses prescrites sont alors différentes de celles prescrites chez les adultes, en raison des modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'enfant. En particulier, les nouveau-nés, voire les nouveau-nés prématurés, présentent une immaturité d'organe, notamment rénale et hépatique, qui impose une adaptation précise des posologies. Cela est particulièrement vrai pour les médicaments à marge thérapeutique étroite comme les anticoagulants ou les antiarythmiques.

Le recours aux PM est donc particulièrement important dans la population pédiatrique car les dosages des spécialités commercialisées peuvent parfois ne pas répondre aux besoins du patient. Malgré les incitations des politiques européennes récentes, peu de médicaments sur le marché ou en cours de développement sont adaptés spécifiquement à la population pédiatrique, notamment au vu des contraintes éthiques et économiques des essais cliniques (7,8). Il n'est donc pas rare en pratique d'être confronté à des spécialités inadaptées à la pédiatrie et des utilisations hors-AMM.

Les PM peuvent permettre de s'adapter au mieux aux besoins, en fonction de l'âge, du poids et des pathologies sous-jacentes des patients. En préparant par exemple des solutions buvables de dilution adéquate ou des gélules de dosages déterminées individuellement, il est possible de

répondre de manière précise et sécurisée aux exigences thérapeutiques des enfants en préparant des médicaments sur-mesure.

Les principes actifs concernés par ces préparations appartiennent principalement aux systèmes cardiovasculaire (ex. : amiodarone, flécaïnide, ivabradine, spironolactone ou amlodipine) et nerveux (ex. : topiramate, zonisamide, mélatonine, phénobarbital), aux voies digestives et métaboliques (ex. : hydrocortisone, solution de phosphore, chlorure de sodium, béthanechol, vitamines B1, B6, PP) et aux anti-infectieux (ex. : diéthylcarbamazine, pyriméthamine, sulfadoxine, sulfadiazine, éthambutol, hydroxychloroquine).

### 1.1.2 Gériatrie

Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent environ 20,5 % de la population française et ont toutes des besoins particuliers. L'âge s'accompagne, en effet, d'évolutions de nombreux mécanismes physio-pathologiques de l'organisme qui modifient les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par rapport aux sujets plus jeunes (9,10). La polymédication chez le sujet âgé augmente, par ailleurs, le risque d'interactions médicamenteuses qui peuvent aggraver ces variations pharmacodynamiques et de pharmacocinétiques. De plus, la fragilité de certains patients gériatriques impose une adaptation fine de la posologie. Étant donné cette vulnérabilité et parfois le terrain polyopathologique, les patients âgés sont plus exposés à la iatrogénie médicamenteuse (11). Cette population nécessite donc l'usage de doses précises, parfois impossibles à obtenir avec les spécialités avec AMM. Dans ce cadre, la pharmacotechnie peut répondre à certaines problématiques rencontrées en gériatrie, en préparant des PM dont les dosages et la galénique sont plus adaptés.

C'est notamment le cas avec les principes actifs antipsychotiques, comme la quétiapine. En effet, les formulations commerciales de quétiapine disponibles sur le marché français se présentent toutes sous forme de comprimés à libération prolongée, bien qu'il existe des formulations à libération immédiate à l'étranger (12). Il n'est pas utile de revenir sur les nombreux avantages des formes à libération prolongée, toutefois la libération immédiate présente dans ce cas l'avantage d'entraîner moins de sédation et de faciliter l'optimisation thérapeutique (13). De plus, l'administration d'une formulation liquide est par ailleurs facilitée.

Cette adaptation de la libération du principe actif à travers une suspension buvable de quétiapine illustre une nouvelle fois l'importance des PM dans la personnalisation des traitements médicamenteux.

### **1.1.3 Patients en insuffisance rénale ou hépatique**

Comme illustré par les exemples précédents, lorsque les médicaments disponibles sur le marché ne répondent pas aux besoins thérapeutiques des patients atteints d'insuffisance d'organe, les PM font partie de l'arsenal thérapeutique. Dans la population adulte, ce sont les situations pathologiques comme l'insuffisance rénale chronique qui nécessitent régulièrement une adaptation des posologies. Bien que la plupart des situations cliniques peuvent être gérées avec les spécialités commercialisées, avec une forme liquide commercialisée ou en adaptant le plan de prise par exemple. Qu'il s'agisse d'immaturation d'organes chez les plus jeunes, du vieillissement physiologique chez les plus âgés, ou des pathologies du sujet adulte, l'adaptation posologique des médicaments aux fonctions rénales et hépatiques représente un point de vigilance majeur dans la sécurisation des prescriptions. Il n'est pas rare que les PM soient un recours pour ces patients. Ainsi, l'unité de pharmacotechnie du CHUGA a été sollicitée, en avril

2022, pour intervenir dans la prise en charge d'un enfant de 8 ans, greffé rénal, avec un débit de filtration glomérulaire diminué, et présentant une péricardite d'étiologie indéterminée nécessitant un traitement par colchicine avec une posologie adaptée à sa fonction rénale (14).

La colchicine est un alcaloïde naturel indiqué dans le traitement de la goutte et d'autres affections inflammatoires, dont les péricardites. Elle interfère avec la polymérisation des microtubules des leucocytes, inhibant leur migration au niveau du site inflammatoire. La colchicine est bien absorbée par voie orale, mais elle subit une forte métabolisation hépatique et est rapidement éliminée par les reins. En raison de sa marge thérapeutique étroite, son utilisation requiert l'utilisation d'une posologie précise et la surveillance stricte de la tolérance. La colchicine est en effet associée à des effets indésirables potentiellement graves, notamment des troubles gastro-intestinaux et hématologiques pouvant être mortels (15).

Chez ce patient, le traitement par colchicine a présenté plusieurs problématiques fondamentales : faible poids corporel, insuffisance rénale, interaction médicamenteuse avec la ciclosporine, notamment. Après concertation entre les cliniciens et les pharmaciens, il a été décidé d'initier le traitement à 0,25mg/j et d'augmenter à 0,5mg/j en fonction de la tolérance clinique. Dans ce contexte, la pharmacotechnie a été mise à contribution afin de préparer des gélules de colchicine. En effet, la COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 MG COMPRIMÉ est la seule spécialité disponible en France car le COLCHIMAX® n'est pas recommandée dans cette indication. Cependant, cette spécialité ne semble pas adaptée pour ce patient, la dose de 0,25 mg ne pouvant être obtenue directement avec la spécialité dosée à 1mg

Pour savoir s'il était préférable de couper les comprimés en quatre ou de réaliser des gélules de 0,25 mg, nous avons évalué les variations de masse des fractions de quart de comprimés obtenue manuellement ou à l'aide d'un coupe-comprimé. Pour chaque méthode de section, 20

comprimés de COLCHICINE OPOCALCIUM® 1 MG ont été coupés en quart et chaque section a été pesée sur une balance de précision (Sartorius® Cubis MSE224S). Le résumé de ces résultats est donné en *Annexe 1*. Nous avons retrouvé une erreur relative de -84% à +50%, pour le coupe-comprimé et -52% à +55% pour la méthode manuelle. Cette variabilité importante entraîne une variabilité importante des doses administrées à chaque prise (*Figure 1*). Cependant, cette variabilité n'est pas liée à la méthode de coupe. En effet, les tests statistiques réalisés n'ont pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les deux modalités de section des comprimés (*Tableau 1*).

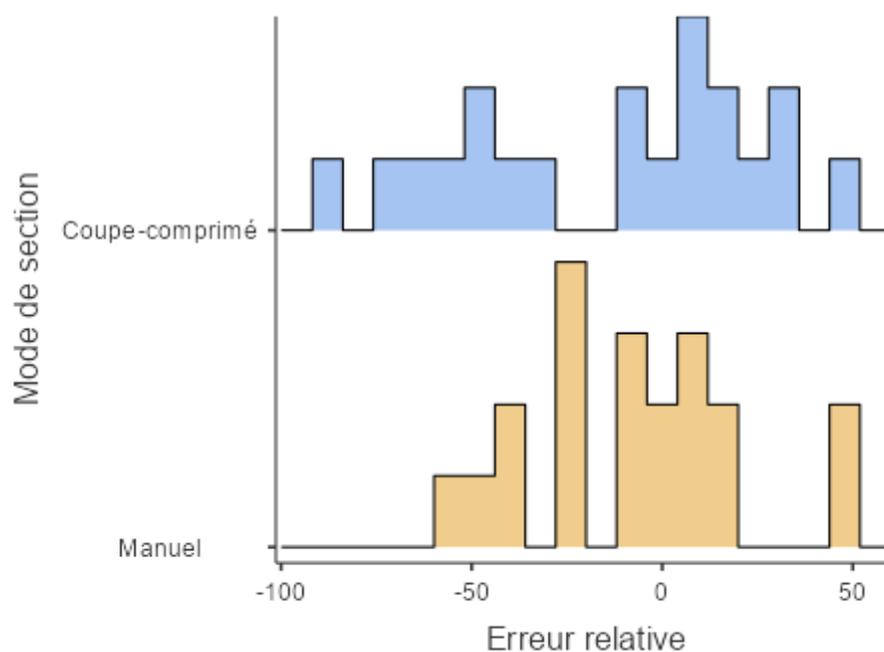


Figure 1. Erreurs relatives en fonction du mode de section des comprimés

Tableau 1. Statistiques descriptives des erreurs relatives en fonction du mode de section des comprimés

	Groupe	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Erreur standard
Erreur relative (%)	Manuel	20	-7.39	-7.15	28.7	6.43
	Coupe-comprimé	20	-12.3	-2.49	38.8	8.67

Le test d'homogénéité des variances ne retrouve pas de différence (*Tableau 2*).

*Tableau 2. Comparaison des modes de section des comprimés par analyse de la variance des erreurs relatives*

	F	ddl	ddl2	p
Erreur relative	3.85	1	38	0.057

La comparaison de moyenne des erreurs relatives réalisée grâce à un test t de Student n'a pas non plus permis de mettre en évidence de différence entre les deux groupes (*Tableau 3*).

*Tableau 3. Comparaison des moyennes des erreurs relatives en fonction du mode de section des comprimés (Test de Shapiro-Wilk  $p = 0.634$ )*

	Statistique	Ddl	p	
Erreur relative	T de Student	0.454	38	0.652

Vu l'importante variabilité de la masse des quarts de comprimés de COLCHICINE OPOCALCIUM®, quel que soit le mode de section et la faible marge thérapeutique de la colchicine dans ce contexte, nous ont poussé à proposer une PM de colchicine sous forme de gélules dosées à 0.25mg afin de sécuriser la prise en charge tout en limitant l'exposition à des variations de doses trop importantes.

La réalisation de gélule de dosage adapté permet ainsi de sécuriser la prise en charge du patient, notamment en limitant les variations des doses administrées. Comme la situation clinique imposait un dosage précis, la préparation de gélules a donc été la seule solution sécurisée pour traiter l'enfant. Cette option thérapeutique a permis une excellente évolution spontanée de cet épaissement péricardique sans cause étiologique retrouvée.

## 1.2 Adaptation de la galénique

L'adaptation de la galénique joue un rôle crucial dans la conception de médicaments efficaces et adaptés aux besoins thérapeutiques. La galénique fait en effet référence à la « *science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments* » (16). Tout principe actif nécessite une mise en forme galénique afin de pouvoir être administré à un patient. Le choix de la forme galénique est nécessaire pour optimiser l'absorption, la distribution et l'efficacité du principe actif dans l'organisme du patient : il s'agit de « *trouver pour chaque principe actif la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie donnée* » (16). Dans cette partie, nous aborderons donc l'importance de l'adaptation de la galénique dans l'optimisation des traitements médicaux.

### 1.2.1 Adaptation de la forme pharmaceutique

Dans de nombreux cas, la forme galénique du médicament industriel n'est pas adaptée à l'usage souhaité. Ainsi, les PM permettent d'offrir au patient un médicament dont la forme galénique serait autrement indisponible. En pratique courante, les unités de pharmacotechnie réalisent quotidiennement des formes orales liquides, solution ou suspension. Dans ce cas, la forme galénique change, mais pas la voie d'administration. En revanche, les PM peuvent également permettre le changement de voie d'administration comme par exemple les collyres fortifiés d'antibiotiques ou d'antifongiques utilisés dans le traitement des kératites (17), la solution topique d'amphotéricine B dans la prise en charge des onychomycoses à *Fusarium* ou le gel de diltiazem dans le traitement des fissures anales.

Ces adaptations de formes galéniques sont particulièrement utiles en pédiatrie ou en gériatrie, où les patients peuvent rencontrer des difficultés à avaler des comprimés ou des gélules.

## **Partie 2 : Nouvelles demandes de préparation : pallier les indisponibilités**

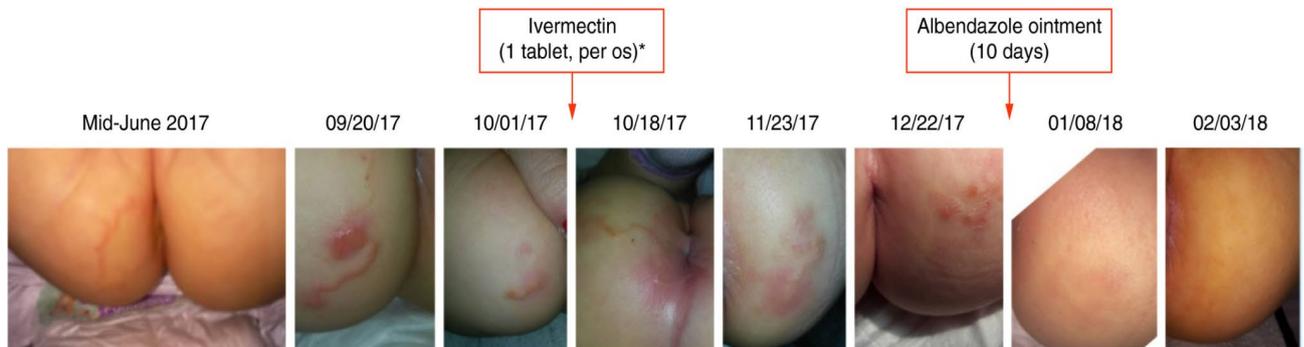
Les formes orales liquides sont en effet à privilégier chez les enfants de moins de 6 ans et chez les personnes âgées souffrant de troubles de la déglutition. Les formes galéniques orales solides peuvent également être difficiles voire impossibles à administrer chez les patients porteurs de sonde naso-gastrique. Parfois, les comprimés ne peuvent être administrés directement et sont écrasés par les infirmiers, exposant ainsi le patient à des imprécisions de dosage, avec des principes actifs parfois volatils et dangereux pour le personnel soignant (18,19). Les PM permettent donc d'assurer une posologie la plus précise possible tout en facilitant et sécurisant l'administration du traitement pour les patients qui rencontrent des difficultés à avaler des comprimés ou des gélules.

Parmi les exemples marquants rencontrés par l'unité de pharmacotechnie du CHUGA, nous avons été sollicités par les pédiatres et infectiologues pour la réalisation d'une pommade d'albendazole pour traiter une patiente de 16 mois atteinte de *larva migrans* cutanée, une parasitose tropicale. Après un traitement par ivermectine *per os* se révélant inefficace, les parasitologues ont recommandé ce traitement par albendazole par voie cutanée.

L'albendazole est un antiparasitaire largement utilisé dans nombre d'infections helminthiques (oxyurose, ascaridiose, téniasis et *larva migrans* notamment). Cependant la posologie par voie orale nécessaire au traitement de la *larva migrans* est de 400 mg/j. cette posologie n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 2 ans et est donc contre-indiquée de principe (20). L'utilisation du même principe actif par voie topique permet de réduire l'exposition systémique au médicament tout en maintenant une efficacité suffisante localement. La préparation a été réalisée en se basant sur deux cas rapportés. Il s'agit d'une préparation à 10% d'albendazole, réalisée en écrasant trois comprimés d'albendazole de 400 mg dans 12 g de

## Partie 2 : Nouvelles demandes de préparation : pallier les indisponibilités

vaseline (21). Chez notre patiente, la lésion a disparu sans effets secondaires après 10 jours de traitement et aucune rechute n'est survenue pendant les trois mois de suivi (5).



\*Ivermectin is not usually recommended <15 Kg

Figure 2. Efficacité clinique du traitement par pommade d'albendazole en préparation magistrale, d'après Robert et al. (5)

Cet exemple récent illustre parfaitement la possibilité, à l'aide des PM, de traiter des pathologies dans des situations cliniques très particulières en modifiant la galénique et la voie d'administration d'une molécule disponible sur le marché.

### 1.2.2 Adaptation de la composition du médicament

Les préparations magistrales permettent d'adapter la composition des médicaments en modifiant la quantité ou la nature des excipients. Les excipients sont des substances correspondant "à tout composant, autre que la ou les substances actives, présent dans un médicament ou utilisé dans la fabrication du produit" (22). Ils ont un impact sur la solubilité, l'absorption, la stabilité, l'aspect, la couleur et le goût du médicament. Cependant, certains patients peuvent être allergiques, intolérants ou contre-indiqués à certains excipients, rendant impossible l'utilisation des spécialités pharmaceutiques disponibles sur le marché. Les excipients

concernés sont listés par l'ANSM et l'EMA comme "excipient à effet notoire" et doivent conduire à des mentions obligatoires sur la notice des médicaments (23).

Pour ces patients, les PM peuvent permettre d'éliminer les excipients problématiques ou de les remplacer par des alternatives mieux tolérées. Ainsi, le CHUGA prend en charge une femme de 62 ans allergique au lactose et atteinte d'une maladie de Behçet devant être traitée par de la colchicine 1,5 mg/j. Cependant, le lactose est présent dans toutes les spécialités actuellement disponibles et rendent donc leur utilisation impossible chez cette patiente (15,24) et des gélules de colchicine sans lactose ont été préparées spécifiquement pour pallier le manque d'alternative disponible. Le traitement a permis, grâce à cette préparation magistrale, de réduire l'atteinte muqueuse et partiellement les manifestations articulaires de la patiente, avec une bonne tolérance digestive et hématologique.

### 1.2.3 Adaptation du profil de libération

Les préparations magistrales offrent la flexibilité nécessaire pour ajuster les paramètres de libération d'un principe actif. Cette adaptation peut être réalisée de différentes manières. Par exemple, en modifiant la forme galénique du médicament (tel qu'illustré dans la sous-partie 1.2.1, avec les formes orales liquides), il est possible d'influencer la vitesse de libération du principe actif ainsi que sa biodisponibilité. De plus, la pharmacotechnie permet la création de formulations exemptes d'enrobage destinées à une libération prolongée, ce qui peut être avantageux dans certaines situations thérapeutiques. Grâce à ces possibilités, les préparations magistrales permettent d'adapter la libération du principe actif de manière individuelle, en tenant compte des besoins spécifiques de chaque patient. C'est le cas notamment avec la mélatonine. En effet, cette hormone physiologique sécrétée par l'épiphyse n'est disponible sur le marché que sous la forme

de comprimés à libération prolongée (CIRCADIN<sup>®</sup>, SLENYTO<sup>®</sup>) qui miment la sécrétion endogène, avec pour indication le traitement de l'insomnie chez les patients âgés de plus de 55 ans (CIRCADIN<sup>®</sup>) ou chez les enfants de plus de 2 ans (SLENYTO<sup>®</sup>) (25,26). Les formes de mélatonine à libération immédiate ont montré un effet inconstant dans l'insomnie, aussi bien qu'aucune de ces formes n'est commercialisée (27). Néanmoins l'administration de mélatonine à libération immédiate peut diminuer la latence d'endormissement et génère du sommeil léger. Elle est utile dans le traitement des troubles circadiens du sommeil et de certains troubles neuropsychiatriques. Elle peut également être prescrite en prémédication d'opérations chirurgicales ou d'exams d'imagerie, profitant d'un certain nombre d'avantages par rapport à d'autres anxiolytiques (benzodiazépine, antihistaminiques, agoniste alpha-2) (27,28).

En l'absence de spécialité à libération immédiate, les unités de pharmacotechnie hospitalières et officinales produisent des gélules de mélatonine de différents dosages, ainsi qu'une solution buvable afin de faciliter la réalisation des examens d'imagerie et d'enregistrements en neuropédiatrie. Malgré l'absence d'étude randomisés fiables, il est probable que la mélatonine en libération immédiate puisse être une alternative acceptable afin d'optimiser l'efficacité des enregistrements du sommeil en pédiatrie (29).

### **1.3 Amélioration de l'acceptabilité et de l'observance**

L'acceptabilité a été définie par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) comme « *La capacité et la volonté générale du patient d'utiliser le médicament et du soignant de l'administrer comme prévu* » (30). Les PM peuvent jouer un rôle important dans le cadre de l'amélioration de l'acceptabilité et de l'observance des médicaments. En effet, comme évoqué précédemment, les patients peuvent rencontrer des difficultés à suivre correctement un traitement en raison de

forme galénique, mais également du goût ou de l'odeur désagréable de certains médicaments. La palatabilité, la facilité de déglutition et la facilité d'utilisation du médicament conditionnent en effet son acceptabilité (30). Les préparations magistrales peuvent permettre de répondre à ces problèmes en adaptant la forme et les caractéristiques organoleptiques des médicaments aux goûts et préférences des patients (31–33). En outre, comme les expériences individuelles et la culture déterminent principalement l'acceptabilité, une même formulation de préparation magistrale peut ne pas convenir à différents patients et il est essentiel de s'adapter en fonction des préférences individuelles.

Ainsi, les cliniciens nous ont alerté sur la palatabilité du PHOSPHONEUROS® (laboratoire BOUCHARA-RECORDATI) utilisé dans le traitement des hypophosphorémies du prématuré. En effet, cette spécialité est la seule spécialité sous forme orale liquide de phosphate : mais présente un goût acide et salé très prononcé rendant l'adhésion médicamenteuse particulièrement compliquée chez les enfants. De plus, elle présente également une osmolarité élevée (7840 mOsm/kg), non recommandée chez les nouveau-nés prématurés en raison de l'augmentation du risque d'entéocolite ulcéro-nécrotique liée à l'administration orale de solution hypertonique (34,35). Face à cette double problématique, la pharmacotechnie de Grenoble a développé une solution buvable d'osmolarité convenable (512 mOsm/kg) avec un goût satisfaisant, plus en accord avec les besoins de ses services de pédiatrie. Une deuxième solution, plus concentrée 80mg/mL est également réalisée pour les enfants plus âgés afin de réduire les volumes administrés.

## **1.4 Amélioration des conditions de sécurité**

Les pharmaciens doivent apprécier la balance bénéfico-risque d'une situation clinique et évaluer la pertinence d'une PM pour répondre à une problématique donnée. Il s'agit d'évaluer

*“les effets bénéfiques thérapeutiques en comparaison aux risques liés à la sécurité d’emploi d’un médicament (mesurés pour un utilisateur donné ou estimés pour une population)” (36,37).* L’usage de médicament est intrinsèquement lié à des risques iatrogènes non seulement pour le patient, mais également pour les personnes manipulant le médicament (soignants, aidants...) et pour l’environnement (36).

Les médicaments les plus critiques sont classés parmi les substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR). La liste des substances CMR est donnée par le Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (38).

Les unités de pharmacotechnies peuvent fournir des réponses à ces problématiques en préparant des médicaments, notamment ceux contenant des substances CMR, en réduisant les risques liés à leur manipulation et à leur administration. Il est légitime de pouvoir réaliser une PM dans le but de limiter l’exposition du personnel soignant, des aidants et de l’environnement du patient à des substances CMR ou allergisantes. C’est notamment le cas pour les chimiothérapies cytotoxiques, mais également pour certaines préparations magistrales non stériles comme les immunosuppresseurs tel que l’azathioprine

Les PM ont démontré depuis longtemps leur rôle crucial dans l'adaptation aux besoins spécifiques des patients lorsque des spécialités font défaut. Cependant, le paysage de la santé évolue rapidement, et de nouvelles demandes de préparation émergent en réponse à la complexité croissante des pathologies et aux enjeux de disponibilité de médicaments.

## **PARTIE 2 : NOUVELLES DEMANDES DE PRÉPARATION : PALLIER À L'ABSENCE DE SPÉCIALITÉS DISPONIBLES**

Depuis quelques années, les unités de pharmacotechnie hospitalières sont sollicitées pour des patients présentant des pathologies rares ou complexes pour lesquelles le traitement nécessaire n'est pas ou plus disponible sur le marché. En effet, ces pathologies disposent généralement d'un nombre limité d'options thérapeutiques, avec des principes actifs non commercialisés ou retirés du marché. Les PM représentent alors la dernière option face à une impasse thérapeutique (3–5). Dans ce cas, la préparation peut être considérée comme rare, car elle ne va concerner qu'un à deux patients par an par centre.

Parmi les principes actifs, certains disposent ou non d'une AMM mais ne sont pas commercialisés ou disponibles sur le marché français. Contrairement à l'isoprinosine qui est restée sur le marché pendant près de 35 ans, certaines molécules n'ont donc jamais été mises à disposition des médecins et des patients malgré un potentiel thérapeutique parfois majeur. Dans ces cas, il est impossible d'importer une spécialité étrangère et les préparations magistrales sont la seule option thérapeutique.

## **2.1 Arrêt de commercialisation d'une spécialité destinée à traiter une maladie rare**

Certaines molécules pouvant présenter un intérêt pharmacologique non négligeable dans le traitement des maladies rares sont malheureusement indisponibles pour les patients car retirées du marché. Il s'agit généralement de médicaments dont les indications sont de fait très limitées ou qui ne constituent pas une première intention de traitement. Ils sont généralement retirés du marché, souvent à l'initiative des titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) devant la file active de patients très restreinte. Les industriels divulguent rarement des

informations sur leurs décisions commerciales, néanmoins, il est aisé d'imaginer que ces médicaments représentent un faible intérêt économique pour ces entreprises, dont l'intérêt financier prédomine. Dans ce contexte d'arrêts de commercialisation de plus en plus nombreux chaque année, les pharmacotechnies françaises sont de plus en plus sollicitées pour fournir aux patients un traitement efficace et sûr. Le recours aux préparations magistrales dans le cadre des arrêts de commercialisation est illustré ci-après par quelques exemples marquants sur le territoire français :

### 2.1.1 Fumagilline

Depuis 2021, les Hospices Civils de Lyon ont pu ainsi proposer une solution buvable huileuse de fumagilline (20 mg/mL) à des patients atteints de microsporidioses intestinales à *Enterocytozoon bieneusi*, une atteinte digestive grave et parfois fatale, touchant particulièrement les patients immunodéprimés. La fumagilline a été commercialisée par SANOFI-AVENTIS® sous le nom de spécialité FLISINT® (gélule de 20 mg) dont la commercialisation s'est arrêtée en 2020. La préparation magistrale lyonnaise a ainsi permis de traiter 33 patients sur le territoire français avec un principe actif pourtant en arrêt de commercialisation. L'expertise de la pharmacotechnie lyonnaise dans l'approvisionnement, le contrôle, et la fabrication du médicament a permis de soigner ces patients, avec de bons résultats sur la négativation de la présence d'*Enterocytozoon bieneusi* qui auraient autrement été en impasse thérapeutique (3).

### 2.1.2 Riboflavine

La riboflavine (ou vitamine B2) est une vitamine hydrosoluble intervenant dans la synthèse des flavoprotéines, essentielles au fonctionnement de la chaîne respiratoire. Elle est utilisée dans la prise en charge de maladies métaboliques rare telles que l'encéphalopathie éthylmalonique ou le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (39,40). Elle était commercialisée sous forme de comprimé (BEFLAVINE® 10MG COMPRIME) et sous forme injectable (BEFLAVINE® 10MG/2ML). Cependant, ces formes galéniques n'étaient pas adaptées aux plus jeunes enfants qui ne peuvent avaler. Ainsi, les unités de pharmacotechnie produisent des préparations de riboflavine, sous forme de suspension buvable à 10mg/mL ou en gélules pour les patients hospitalisés (41). Lors du retour à domicile, la préparation peut alors être effectuée par les officines de ville. En 2019, après consultation pour s'assurer de la faisabilité d'une préparation magistrale, le laboratoire BAYER® a stoppé toute commercialisation de sa spécialité, laissant les préparations magistrales comme unique médicament disponible (42).

### 2.1.3 Cromogliccate de sodium

Le cromogliccate de sodium, anciennement commercialisé avec les spécialités NALCRON® et INTERCRON®, est un inhibiteur de la dégranulation des mastocytes indiqué dans les allergies alimentaires lorsque l'allergène ne peut pas être évité avec certitude, ou lorsque les troubles persistent malgré l'éviction d'un allergène reconnu. Toujours disponible sous forme de collyre, ce principe actif n'est plus disponible sous forme orale solide depuis 2019 et la commission de la transparence a jugé son service médicale rendu insuffisant (43–45). Cependant, ces spécialités étaient également utilisées hors-AMM dans la prise en charge des syndromes d'activation

mastocytaire (SAM) ou le syndrome d'Ehlers-Danlos, maladies rares mais pouvant être mortelle en cas de non prise en charge. C'est dans le cadre du traitement de ces pathologies rares, que le cromoglicat de sodium continue à être prescrit et produit, via la réalisation de PM (46)

### 2.1.3 Pyriméthamine et Sulfadoxine

Le FANSIDAR® était un antipaludique associant un sulfamide à une diaminopyrimidine antifolinique. Avec le développement des résistances de *P. falciparum* depuis les années 1970 et l'arrivée sur le marché d'autres sulfamides, notamment le BACTRIM®, le FANSIDAR® a peu à peu perdu de son utilité dans la prise en charge du paludisme. Commercialisé en France jusqu'en 2016, il était utilisé également hors-AMM dans la prise de la toxoplasmose congénitale (47). Si son usage demeure confidentiel, l'utilisation de préparations magistrales reste la seule possibilité de réaliser un traitement par pyriméthamine et sulfadoxine, dans cette indication où aucune autre thérapeutique n'a démontré sa supériorité au FANSIDAR® (47–49).

#### 2.1.4 Inosine pranobex dans la prise en charge de la panencéphalite subaiguë sclérosante (PESS)

La panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) est une maladie neurodégénérative rare, progressive et mortelle causée par le virus de la rougeole. Il s'agit d'une complication tardive de l'infection, survenant de 12 mois à plusieurs années après l'éruption cutanée caractéristique de la rougeole. La période d'incubation étant généralement inférieure à dix ans, la PESS est le plus fréquemment une maladie de l'enfance ou de la jeune adolescence (50). Le risque de PESS à la suite d'une infection systémique est estimé de 4,0/100 000 cas de rougeole. Les enfants infectés avant l'âge de 1 an présentent par ailleurs un risque 16 fois plus élevé que si la rougeole survient

à un âge < 5 ans (51,52). L'incidence de la PESS a considérablement diminuée dans les pays développés grâce à l'utilisation généralisée du vaccin contre la rougeole. Dans ces pays, on observe effectivement une baisse substantielle de l'incidence de la PESS depuis les années 1980 (53). Les nouveaux cas étant désormais sporadiques et corrélés avec les épidémies de rougeole.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, les patients développent des symptômes déficitaires neurologiques (myoclonie, ataxie et crises d'épilepsie). Un déclin cognitif et des changements de comportement peuvent également survenir. Dans la plupart des cas, la PESS est fatale au bout d'un à deux ans. De rares médicaments antiviraux peuvent éventuellement freiner son évolution (inosine pranobex, interféron  $\alpha 2b$ ), mais les patients qui survivent restent généralement dans un état végétatif.

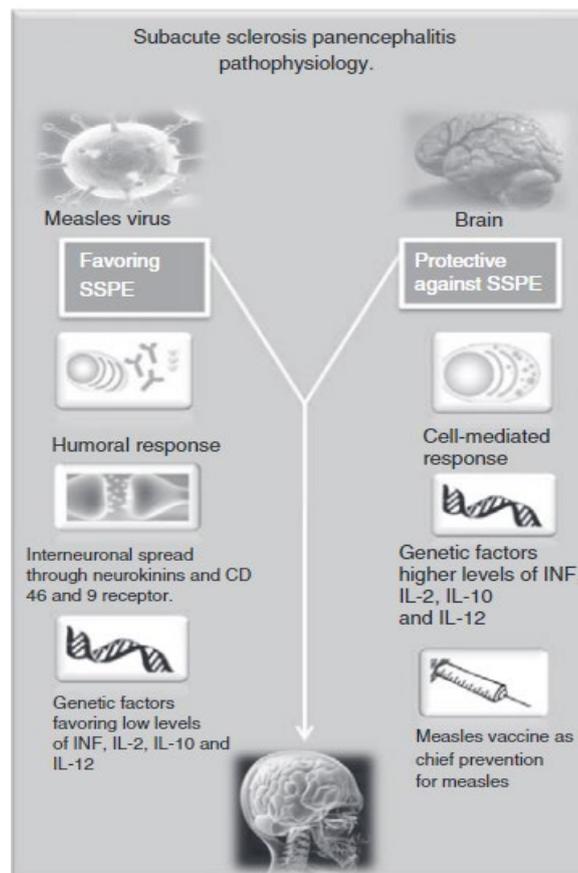


Figure 3. Physiopathologie de la PESS, d'après Gutierrez et al. (58)

L'inosine pranobex est un mélange de trois molécules : Inosine, Acédobène et Dimépranol. Il agirait comme modulateur du système immunitaire permettant d'améliorer la capacité de l'organisme à lutter contre les infections virales. Le médicament stimulerait la production d'interféron- $\gamma$  et de cytokines (IL-1, IL-2,) impliqués dans la réponse immunitaire aux infections virales. L'inosine pranobex renforcerait par ce biais l'activité des lymphocytes T/B et NK, qui sont des composants majeurs du système immunitaire acquis, capables de cibler et d'éliminer les cellules infectées par les virus (54–56).

L'inosine pranobex a été étudiée chez des patients atteints d'infection à herpesvirus, à papillomavirus et de l'hépatite B et C, avec des résultats mitigés et au mieux modestes en comparaison aux traitements de référence ou au placebo (56,57). Le traitement de la PESS représente un défi du fait de l'absence de traitement et de la gravité de la maladie. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'inosine pranobex, parfois en combinaison avec de l'INF- $\alpha$  par voie intrathécale, où 35% des patients ont présenté un ralentissement de la progression de la maladie avec une augmentation de la survie prolongée. Néanmoins, aucun traitement curatif n'existe et l'issue de la PESS est fatale chez la quasi-totalité des patients atteints. L'inosine pranobex est généralement considérée comme sûre et bien tolérée mais des hyperuricémies et crises de goutte ont été signalées (51,56,58).

Du fait de son efficacité modeste pour la plupart des infections virales, l'inosine pranobex ne dispose d'une AMM en France que pour le traitement de la PESS (55). L'inosine pranobex est également utilisée hors-AMM pour les infections cutanéomuqueuses à l'herpès simplex (type 1 et 2) et papillomavirus.

En 1981, le laboratoire Delalande met sur le marché français l'ISOPRINOSINE<sup>®</sup> 500mg comprimé. En 2009, l'avis de la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) avait

toutefois donné un avis favorable au maintien sur la liste des spécialités remboursables à l'ISOPRINOSINE® en l'absence d'alternative thérapeutique (54). La PESS étant devenue exceptionnelle en France depuis que la vaccination anti-rougeole est recommandée en 1980 et obligatoire en 2018). Devant un manque de rentabilité de la spécialité, SANOFI-AVENTIS arrête la commercialisation de l'ISOPRINOSINE® en 2014. En effet, selon OpenMedic®, cette même année, la sécurité sociale française a remboursé 6587 boîtes (soit 56 425€) (59). En octobre 2021, les derniers lots d'ISOPRINOSINE® 500 mg comprimés sont arrivés à expiration, si bien qu'à ce jour, il n'existe plus de comprimés de la spécialité disponibles sur le territoire français.

Dans ce contexte, l'unité de pharmacotechnie du CHU de Grenoble, avec l'aide de MedicaPharma (Pays-Bas), a dû importer de l'inosine pranobex qualité matière première à usage pharmaceutique (MPUP) pour réaliser une préparation magistrale et poursuivre le traitement d'un enfant de 10 ans atteint d'une PESS. Devant la rareté de la pathologie et la faible disponibilité de la matière première, un rapport de cas à propos du premier patient a été publié et est disponible en [Annexe 2](#). Depuis, 3 autres patients ont également pu bénéficier de ce traitement dans d'autres centres hospitaliers français, grâce à la sous-traitance entre établissements.

## 2.2 Molécule jamais mise à disposition en France

Pour des raisons diverses, certaines spécialités n'ont jamais été mises à disposition sur le marché français. Si pour la plupart des patients, l'arsenal thérapeutique disponible en France est amplement suffisant, certains besoins ne sont pas couverts, notamment pour les formes atypiques ou pharmacorésistantes de maladie, ou encore les maladies rares.

## **Partie 2 : Nouvelles demandes de préparation : pallier les indisponibilités**

Dans l'Union Européenne, une maladie rare est définie par son taux de prévalence : à savoir moins de 1/2000 personne sur le territoire. Il s'agit donc d'après le ministère de la Santé de 7 000 maladies rares identifiées à ce jour touchant plus de 3 millions de personnes soit 4,5% de la population française (25 millions de personnes en Europe). Les maladies orphelines sont quant à elles définies par l'absence de médicament disponible efficace pour leur traitement (60).

De nombreuses initiatives législatives en Europe et dans le monde tendent à encourager les laboratoires pharmaceutiques à investir des ressources financières et humaines dans le développement de nouveaux médicaments pour ces maladies rares et orphelines. Bien que l'effort puisse être salué, il reste néanmoins largement insuffisant. A ce jour, 200 médicaments orphelins sont recensés par l'EMA. En parallèle, il existe un grand nombre de traitements efficaces pour les maladies rares qui ne reposent pas sur le processus industriel de recherche et développement de médicaments mais sur la réalisation de préparations magistrales de principes actifs déjà connus (61).

Depuis 2016, la Commission Européenne, décrit précisément la définition d'un médicament orphelin, et inclus la possibilité de préparation magistrale pour leur production :

*« Dans certains cas, les produits médicaux préparé dans une pharmacie pour un patient donné selon une prescription médicale [...] (communément appelé « préparation magistrale » peuvent être considérées comme un traitement satisfaisant s'ils sont bien connus et sûrs et il s'agit d'une pratique générale dans l'UE. Si le produit n'est pas autorisé à être mis sur le marché, les patients de l'UE peuvent tout de même être traités avec ce produit s'il est préparé en pharmacie" (62).*

### 2.2.1 ONC201

Exemple particulièrement marquant en France, ONC201 est le premier membre d'une nouvelle classe de molécules antagonistes des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>. Il est indiqué dans le traitement des patients atteints de certains gliomes malins de haut grade de la ligne médiane en rechute après au moins une première ligne de traitement comportant de la radiothérapie (63).

Seule possibilité thérapeutique dans cette indication restreinte, ONC201 n'a pas d'AMM. Il est actuellement en essai clinique chez l'adulte et chez l'enfant uniquement aux Etats-Unis. Cependant, grâce à un travail collaboratif entre l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'Institut Gustave Roussy et les sociétés savantes, l'ONC201 est désormais mis à disposition des malades dans le cadre d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique compassionnel après validation en réunion de concertation multidisciplinaire nationale. Cette mise à disposition a été impulsée par l'association « Nathanaël du Rêve et de l'Espoir ». ONC201 se présente donc sous formes gélules de 25mg ou 75mg, dont la préparation est centralisée par la PUI de l'Institut Gustave Roussy (64,65).

### 2.2.2 Amyloglucosidase

L'équipe lyonnaise de FRIPHARM® a pu mettre au point une solution buvable l'amyloglucosidase destinée au traitement du déficit en sucrase-isomaltase, une maladie génétique rare dont les solutions thérapeutiques sont rares et contraignantes (régime sans saccharose et sans amidon). L'amyloglucosidase, qui existe en tant que produit agro-alimentaire, a pu bénéficier d'une qualification pharmaceutique par l'unité de pharmacotechnie, afin de

pouvoir être dispensée en tant que préparation magistrale. Elle permet, en association avec l'invertase, un traitement symptomatique efficace avec une amélioration de la qualité de vie des patients (4).

### 2.2.3 Lurasidone

La lurasidone est commercialisée en Europe avec le LATUDA<sup>®</sup>, un neuroleptique de seconde génération. En 2014, la commission de la transparence de l'HAS avait autorisé un remboursement à 65% devant un service médical rendu important. Tout en précisant que la molécule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte par rapport aux autres antipsychotiques déjà disponibles. Le laboratoire TAKEDA, malgré cet avis, n'a à ce jour, pas mis à disposition sa spécialité sur le marché français. La lurasidone présente un intérêt, notamment par son profil particulier parmi les antipsychotiques (peu d'effet anticholinergique et métaboliques, ...) ou en cas d'échappement aux neuroleptiques commercialisés (66,67).

Au CHUGA, ce médicament était inscrit au livret thérapeutique dès mai 2020 car il existait une possibilité d'importation de LATUDA<sup>®</sup> avec accord de l'ANSM. Cependant en décembre 2021, l'ANSM ne renouvelle pas son accord d'importation entraînant un risque de rupture thérapeutique chez une patiente équilibrée depuis l'instauration. À la suite de cette décision, il est décidé d'importer la matière première afin de réaliser des gélules de lurasidone pour cette patiente. Cette préparation magistrale a permis d'améliorer la pathologie psychiatrique tout en permettant d'espacer les séances d'électro-convulsivothérapie. La patiente a pu rentrer à domicile et se fournir en lurasidone auprès de la rétrocession de la pharmacie à usage intérieur.

## ***Partie 2 : Nouvelles demandes de préparation : pallier les indisponibilités***

La situation de cette patiente, et notamment le succès thérapeutique obtenu jusqu'à ce jour grâce à la préparation magistrale de lurasidone, a poussé à la rédaction d'un case report (en cours de publication, *Annexe 3*).

Recourir aux PM pour pallier l'absence de spécialités disponibles est indiscutable. Cependant, cela ne peut être accompli que si les PUI s'engagent activement dans une communication transparente concernant ces préparations de niches. Cette transparence permet une diffusion plus large de ces traitements vitaux, notamment en facilitant l'organisation de sous-traitances, permettant ainsi de traiter un plus grand nombre de patients.

**PARTIE 3 : ÉTAT DES LIEUX DES PRÉPARATIONS  
MAGISTRALES “RARES” RÉALISÉES EN FRANCE**

Les pharmacotechnies françaises jouent un rôle essentiel dans la fabrication de médicaments destinés à un nombre très restreint de patients. Malgré leur importance, la plupart de ces réalisations demeurent relativement confidentielles, à l'exception de quelques cas comme ONC201, la fumagilline, l'amyloglucosidase ou bien les gélules d'isoprinosine, qui font l'objet de publications scientifiques ou de communications (3,4,65,68). Cette relative confidentialité pose la problématique de l'absence d'un référentiel français de ces préparations magistrales rares. Par conséquent, il est souvent difficile de savoir à quels centres s'adresser pour obtenir ces préparations rares.

Ce manque de visibilité limite l'accès aux patients de ces préparations. L'objectif de ce travail est de recenser un maximum de préparations magistrales rares réalisées en France. Ce référentiel permettrait de centraliser les informations sur les centres de production, les préparations réalisées, leurs disponibilités et les contacts nécessaires pour accéder à ces préparations magistrales rares.

### **3.1 Matériel et méthode**

Dans le but de recueillir les données nécessaires, un questionnaire élaboré spécifiquement à cet effet a été utilisé. Ce questionnaire a été envoyé à 52 préparatoires hospitaliers français. La collecte de données a été réalisée via un formulaire Google ("*Google Form*"). Aucune donnée de santé confidentielle n'est demandée. Le questionnaire complet est disponible en [\*Annexe 4\*](#). Ce questionnaire a été élaboré pour obtenir les informations essentielles sur les préparations magistrales réalisées dans les centres pharmaceutiques français. Il comprend les informations sur les principes actifs, la forme pharmaceutique, le ou les dosages réalisés, l'indication thérapeutique et la raison du recours à la préparation magistrale. Les préparations injectables,

notamment les préparations cytotoxiques et de médicaments innovants (Car-T cell) n'ont pas été demandés, ni les préparations allergologiques.

## 3.2 Résultats

Les réponses fournies par les centres hospitaliers ont permis d'identifier 95 préparations magistrales rares. Parmi elles, 68% ne sont préparées que dans un seul centre.

Il s'agit majoritairement de préparations non stériles avec des formes orales liquides (34,7%) ou solides (46,3%) ou des préparations semi-solides pour usage topiques (10,5%) . 8,4 % sont des collyres. Les préparations recensées sont présentées dans les **Tableau 4** et **Tableau 5**.

Concernant les raisons du recours à une préparation magistrale, dans la plupart des cas une spécialité du principe actif existent, mais les dosages sont inadaptés à la situation clinique (37%) ou la galénique proposée sur le marché ne convient pas (37%). L'absence de spécialité contenant le principe actif représente 18% des raisons de recours à ces préparations magistrales rares. De manière plus exceptionnelle, deux préparations sont réalisées face à une palatabilité insuffisante (acide ursodesoxycholique, racécadotril) et une seule pour pallier une tension d'approvisionnement (trihéxyphénydile).

Huit collyres ont été renseignés par trois centres (Caen, Rennes et Rouen), dont trois collyres antibiotiques. Hormis pour l'EDTA-disodique et la cocaïne, pour lesquelles il n'existe aucune spécialité sur le marché, les autres principes actifs sont disponibles sous forme d'injectables mais aucune forme ophtalmique n'est disponible.

Tableau 4. Collyres rares rapportés par les centres hospitaliers français

Principe actif	Concentration	Indication thérapeutique	Centre producteur
Collyres anti-infectieux			
<b>Amikacine</b>	10mg/mL	Infection ophtalmique à germe sensible	CHU de Rouen
<b>Clarithromycine</b>	10mg/mL	Infection ophtalmique à germe sensible	CHU de Rouen
<b>Gentamicine</b>	1,50%	Infection ophtalmologique sévère à germe sensible	CHU de Rennes
Collyres avec d'autres indications			
<b>5-Fluorouracile</b>	1%	Néoplasies intra-épithéliales de la conjonctive et de la cornée	CHU de Caen CHU de Rennes
<b>Atropine</b>	0,01%	Myopie pédiatrique	CHU de Caen
<b>Cocaïne</b>	5%	Syndrome de Claude Bernard-Horner	CHU de Rennes
<b>EDTA disodique</b>	2,20%	Kératopathie en bandelette	CHU de Rennes
<b>Mitomycine</b>	0,2mg/mL, 0,4mg/mL	Chirurgie du glaucome	CHU de Caen

Concernant les préparations à usage topique, elles représentent 10,5% des PM rares renseignées.

De la même façon que pour les collyres, la majorité de ces principes actifs sont disponibles sur le marché sous d'autres formes, à l'exception du bromure du glycopyrronium et de la préparation d'huile de Cade.

Tableau 5. Préparations à usage topiques rapportées par les centres hospitaliers français

Principe actif	Concentration	Indication thérapeutique	Centre producteur
Préparations semi-solides à usage topique anti-infectieux			
<b>Albendazole</b>	10%	<i>Larva migrans</i> cutanée	CHU de Grenoble
<b>Amphotéricine B</b>	2 mg/mL	Onychomycose à <i>Fusarium spp.</i>	CHU de Grenoble
<b>Erythromycine</b>	4%	<i>Non renseignée par le centre</i>	CHU de Rouen
<b>Voriconazole</b>	1%	Infection fongique cutanée après échec des traitements conventionnels	CHU de Bordeaux CHU de Rennes
Autres préparations semi-solides à usage topique			
<b>Amidon de maïs</b>	Selon les besoins	Dermite chimio-induite	CHU de Grenoble
<b>Amitryptiline</b>	5%, 10%	Douleurs neuropathiques	CHU de Rouen
<b>Bromure de glycopyrronium</b>	0,50%	Sudation excessive invalidante liée à une tumeur bénigne neuroendocrine	CHU de Bordeaux
<b>Diltiazem</b>	2%	Fissure anale	CHU de Grenoble
<b>Huile de Cade, soufre, acide acétylsalicylique, (dans DEXERYL)</b>	12g/6g/4g qsp 200g	Syndrome de Netherton avec érythrodermie desquamative	CHU de Bordeaux
<b>Sirolimus (= Rapamycine)</b>	0,1%, 1%	Sclérose tubéreuse de Bourneville	CHU de Caen CHU de Grenoble CHU d'Angers

### Partie 3 : Etat des lieux des préparations magistrales « rares » réalisées en France

Les formes orales représentent elles 81% des préparations recensées. Les indications rapportées majoritairement permettent de les rassembler en trois grandes sphères principales : la cancérologie et les pathologies auto-immunes (19.5%), l'infectiologie (20.8%) et les maladies métaboliques héréditaires et hormonales (20.8). La neurologie et la cardiologie sont également représentées avec respectivement 13% et 11.7% des préparations (Figure 4.)

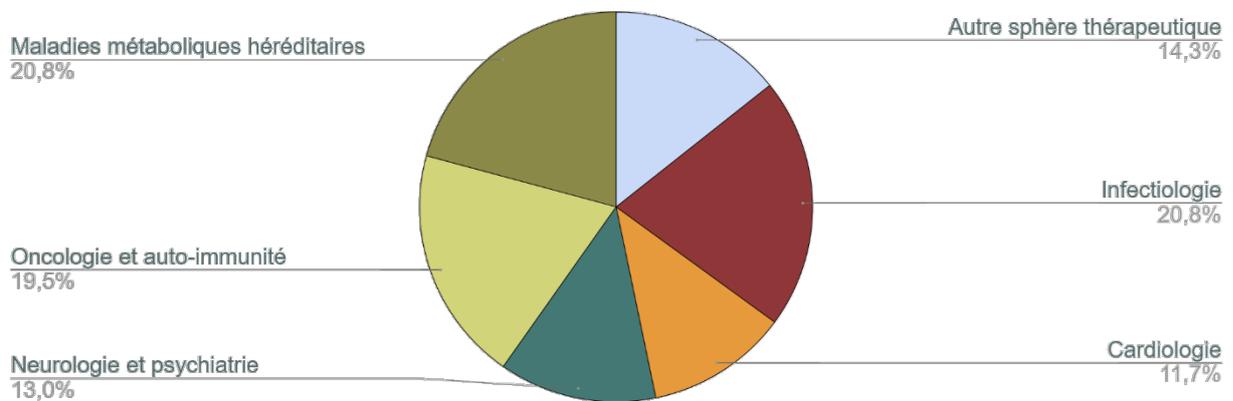


Figure 4. Répartition des préparations magistrales rares par voie orale, par domaine médical

Les préparations orales liquides et solides sont renseignées dans le **Tableau 6** et **Tableau 7**. Par souci de clarté, les centres producteurs sont renseignés par une numérotation comme suit : 1 : CHU de Bordeaux ; 2 : CHU de Brest ; 3 : CHU de Caen ; 4 : CHU de Grenoble ; 5 : Hospices Civils de Lyon – Site GHE ; 6 : CHU de Rennes ; 7 : CHU de Rouen ; 8 : CHU de Tours. Les préparations réalisées à Grenoble, mais non considérées comme rares dans notre centre sont renseignées par un \*.

Tableau 6. Préparations liquides orales rapportées par les centres hospitaliers français

Principe actif	Concentration	Indication thérapeutique	Centre producteur
Préparations liquides orales à usage anti-infectieux			
Ethambutol	50 mg/mL	Tuberculose sensible chez l'enfant	4, 6
Létermovir	20 mg/ml	Prophylaxie réactivation CMV en onco-hémato pédiatrique ou en post-greffe	1, 2, 6, 7, 8
Lévofloxacine	50 mg/ml	Tuberculose multi-résistante chez l'enfant	1, 4*
Pyrazinamide	100 mg/mL	Tuberculose sensible chez l'enfant	4, 6
Pyriméthamine	5 mg/mL	Toxoplasmose congénitale	6
Sulfadiazine	100 mg/mL	Toxoplasmose	6
Terbinafine	25 mg/ml	Teigne de l'enfant	1, 4
Valaciclovir	50 mg/mL	Infection à <i>Herpes virus</i>	4
Préparations liquides orales anticancéreuses et immunomodulatrices			
Azathioprine	10 mg/mL 50 mg/mL	Indications du RCP, chez les patients présentant des troubles de déglutition	3, 4, 7, 4*
Célécoxib	10 mg/mL	Chimiothérapie métronomique	4
Cyclophosphamide	10 mg/mL	Chimiothérapie anticancéreuse pédiatrique	3, 4, 7
Etoposide	20 mg/ml	Chimiothérapie anticancéreuse pédiatrique	3, 4, 6
Imatinib	40 mg/mL	Leucémie myéloïde chronique en pédiatrie	3
Irinotécan	20 mg/ml	Chimiothérapie anticancéreuse pédiatrique	6
Procarbazine	10 mg/mL	Chimiothérapie anticancéreuse pédiatrique	6
Ruxolitinib	2 mg/ml	Maladie de Still réfractaire GVH cortico-résistante	1, 3, 4
Thioguanine	20 mg/mL	Chimiothérapie anticancéreuse pédiatrique	3
Préparations liquides orales destinées au traitement des maladies métaboliques héréditaires et hormonales			
Biotine	2,5 mg/mL	Déficit congénital en biotine	4
Carbimazole	1 mg/ml	Hyperthyroïdie néonatale	1, 3, 4*
Cinacalcet	5 mg/mL	Hyperparathyroïdie en pédiatrie	4
Pyridoxal-5-P	25 mg/mL	Carence secondaire en vitamine B6 en pédiatrie	4, 7
Autres préparations liquides orales			
Amlodipine	1 mg/mL	Hypertension artérielle	7, 4*
Budésonide	0,25 mg/mL	Œsophagite à éosinophile	4
Enalapril	1 mg/mL	Hypertension artérielle	4*, 7
Idébénone	100 mg/mL	Neuropathie optique héréditaire de Leber	4
Kétamine	10 mg/mL 5 mg/mL	Antalgie en soins palliatifs Douleurs neuropathiques rebelles	3, 6
Labétalol	10 mg/mL	Hypertension artérielle	7
Mexiletine	Selon les besoins	Myotonies non dystrophiques	4
Miglustat	20 mg/mL	Maladie de Niemann-Pick de type C	8
Morphine	0,2 mg/mL	Sevrage morphinique du nouveau-né	4
Naltrexone	1 mg/mL	Maladie de Hailey-Hailey	4
Prazosine	1 mg/ml	HTA réfractaire en pédiatrie chez le biphrectomisé en attente de greffe	1

Tableau 7. Préparations solides orales rapportées par les centres hospitaliers français

Principe actif	Dosage/Concentration	Indication thérapeutique	Centre producteur
Préparations solides orales à usage anti-infectieux			
Ethambutol	250 mg	Infection à mycobactérie atypique	7
Isoprinosine	Selon les besoins	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive Infection à HSV résistante	4
Létermovir	125 mg	Prophylaxie réactivation CMV en onco-hémato pédiatrique	4
Rifampicine	450 mg	Infection à mycobactérie atypique	7
Sulfadiazine	Selon les besoins	Toxoplasmose	5
Citrate de diéthylcarbamazine	1/4, 1/8, 1/16 et 1/32 de comprimés de NOTEZINE®	Filariose cutanée	1, 4, 6
Préparations solides orales anticancéreuses et immunomodulatrices			
Baricitinib	Selon les besoins	Polyarthrite rhumatoïde Dermatite atopique Pelade	6
Etoposide	40 – 100 mg	Chimiothérapie palliative par voie orale	1, 7
Lomustine	20 mg, 60 mg	Chimiothérapie anticancéreuse pédiatrique	1
Ruxolitinib	Selon les besoins	Prévention de la GVH	2, 6
Sorafénib	260 mg	Chimiothérapie anticancéreuse Histiocytose	2, 7
Thioguanine	7,5 mg	Hépatite auto-immune	3
Préparations solides orales destinées au traitement des maladies métaboliques héréditaires et hormonales			
Biotine	25 mg, 100 mg, 130 mg	Déficit congénital en biotine	1, 7
Cinacalcet	Selon les besoins	Hyperparathyroïdie en pédiatrie	6
Créatine	500 mg	Mitochondriopathie	3
Hydroxybutyrate de sodium	2 g	Maladie métabolique héréditaire : déficit en VLCAD	1, 3, 7
Idébénone	250 mg	Maladie métabolique héréditaire : déficit en co-enzyme Q10 type 4	3
L-citrulline	500 mg	Maladie métabolique héréditaire du cycle de l'urée	3, 7
L-Méthionine	50 mg	Acidurie méthylmalonique	7
Ornithine	1,5 g	Maladie métabolique héréditaire : déficit en GAMT	3
Pantothénate de calcium	10 mg	Déficit en TANGO 2	1
Fludrocortisone	12.5 µg et 15 µg	Insuffisance surrénalienne	4, 7 *
Autres préparations solides orales			
3,4-diaminopyridine	1 mg à 10 mg	Syndrome myasthénique chez l'enfant	1, 4
Acide ursodesoxycholique	Selon les besoins	Cholestase chez les enfants réticent à la palatabilité de la spécialité	4
Acitrétine	3 mg	Ichtyose congénitale sévère	5
Bisoprolol fumarate	Selon les besoins	Hypertension artérielle et insuffisance cardiaque	6, *
Bosentan	1-5 mg	HTAP en pédiatrie	1, 4, 6
Bromure de potassium	250 mg, 500 mg	Epilepsie réfractaire (syndrome de Dravet ou Lenox-Gastaud)	1
Colchicine	Selon les besoins	Péricardite en pédiatrie	4
Cromoglicat sodique	Selon les besoins	Mastocytose	4
Danazol	75 mg	Maladie de Fanconi	7

<b>Flunarizine</b>	1 mg	Epilepsie grave	5
<b>Ivabradine</b>	Selon les besoins	Tachycardie et insuffisance cardiaque en pédiatrie	4
<b>L-dopa / bensérazide</b>	Selon les besoins	Syndrome de Moebius et épilepsie	7, 8
<b>Lurasidone</b>	Selon les besoins	Dépression bipolaire pharmacorésistante	4
<b>Morphine</b>	5 mg (libération prolongée)	Dépendance morphinique en pédiatrie chez patiente hyperalgique	1
<b>Oxtripitan</b>	25mg, 50mg	Syndrome des myoclonies post-anoxiques de Lance et Adams	1
<b>Primidone</b>	25 mg, 30 mg	Tremblement essentiel	1
<b>Probénécide</b>	50 mg	Prévention néphrotoxicité du Cidofovir	5
<b>Racécadotril</b>	30 mg	Diarrhées chimio-induites chez les enfants réticent à la palatabilité de la spécialité	4
<b>Sacubitril/Valsartan</b>	12 mg/13 mg	Insuffisance cardiaque pédiatrique complexe après RCP nationale	1
<b>Sertraline</b>	10 mg	Prurit douloureux dans les hyperbilirubinémies malgré traitement par acide ursodesoxycholique	1
<b>Tetrabenazine</b>	Selon les besoins	Syndrome extra-pyramidaux Hypotonie axiale majeure et mouvements dystoniques	5, 6
<b>Tolvaptan</b>	0,5 mg	Sécrétion anormale de l'hormone antidiurétique	1
<b>Trihéxypénydile</b>	Selon les besoins	Syndromes parkinsoniens	6

### 3.3 Discussion

Les résultats de ce sondage nous confirment l'existence d'une vaste gamme de préparations magistrales rares qui sont réalisées partout en France. En effet, notre enquête a permis d'identifier une centaine de préparations magistrales rares, dont une proportion significative (69,5%) n'a pas été rapportées par d'autres centres. Ces résultats témoignent de la diversité et de la richesse des compétences en matière de préparations magistrales au sein de notre pays. Ils soulignent également l'importance de partager ces compétences, car elles peuvent jouer un rôle crucial pour apporter des solutions thérapeutiques adaptées aux besoins individuels des patients.

Bien qu'intéressant, ce sondage ne peut prétendre à faire l'inventaire exhaustif des préparations rares françaises. En effet, il manque les préparations réalisées par de gros centres

français comme le CHRU de Lille. Des difficultés nous ont été remontées, notamment par ces plus gros centres devant le nombre de préparations rentrant dans les critères de préparation magistrale rare. En effet, pour ces préparatoires, le travail à apporter pour croiser les informations et répondre est colossal, et seulement quelques préparations marquantes nous ont été rapportées. Pour les plus petits centres, qui font régulièrement appel à la sous-traitance les informations sont également difficiles à croiser et les centres hospitaliers n'ont pas forcément les informations requises pour pouvoir remplir le questionnaire.

Par ailleurs, le sondage ne couvre pas les préparations magistrales rares réalisées en pharmacie d'officine, notamment celles réalisées dans les officines spécialisées, qui bien souvent sous-traitent pour la majorité des officines qui ne disposent pas d'un préparatoire.

Il est également important de noter qu'une préparation rare dans un centre hospitalier, ne l'est pas forcément dans un autre, comme en témoigne les préparations rares qui nous ont été remontées, qui sont réalisées régulièrement dans d'autres centres.

A titre d'exemple l'unité de pharmacotechnie du Groupement Hospitalier Est des Hospices Civils de Lyon réalise de nombreuses préparations destinées à la cardio-pédiatrie comme l'amlodipine ou le bosentan. De fait, ces préparations y sont régulièrement dispensées, contrairement à beaucoup d'autres centres hospitaliers qui ne disposent pas de service spécialisé.

Ce recensement présente néanmoins un premier pas vers la mise en lumière des préparations magistrales rares en France. En mettant en évidence ces préparations, nous espérons stimuler le partage des connaissances au sein de la communauté pharmaceutique. Néanmoins, les zones d'ombre identifiées démontrent également qu'il y a encore beaucoup de travail à entreprendre pour définir les capacités de production française dans ce domaine. Ce sondage peut donc servir de point de départ pour des inventaires plus approfondis, des collaborations et des échanges entre les différents centres, ce qui pourrait *in fine* améliorer l'offre thérapeutique. Il est

donc nécessaire de continuer de documenter ces préparations rares pour mieux comprendre leur utilisation et leur efficacité en pratique clinique.

# DISCUSSION GÉNÉRALE

## *Discussion générale*

Ce travail illustre l'importance des activités de pharmacotechnie, en particulier la préparation de médicaments pour répondre à des besoins précis et à des besoins non couverts par l'industrie. Autrefois activité de tous les apothicaires, les préparations magistrales sont tombées en désuétude face aux volumes de médicaments produits par les laboratoires pharmaceutiques dès la révolution industrielle. Depuis lors, leur fabrication a pu être considérée comme une activité de niche, délaissée par la plupart des officines et des plus petits centres hospitaliers, leur préférant une sous-traitance. Cependant ce travail a pu mettre en évidence un intérêt de santé publique majeur, en effet les préparations magistrales, par leur souplesse de composition et d'adaptation au patient, peuvent répondre à de nombreuses impasses thérapeutiques. La compétence d'un pharmacien en pharmacotechnie se révèle alors essentielle lorsqu'il s'agit de réaliser des préparations magistrales sur mesure, apportant ainsi une valeur ajoutée indéniable en termes de soins personnalisés et d'optimisation thérapeutique pour chaque patient.

Pendant longtemps, les préparations magistrales se sont également limitées à des petits volumes de préparation (par définition, elles sont destinées à un seul patient). Malgré tout, les demandes de préparations dans le cadre de pénuries sont de plus en plus fréquentes. En effet, les tensions d'approvisionnement et rupture de stocks de médicaments sont de plus en plus courantes et touchent de nombreuses classes thérapeutiques. La pandémie de COVID-19 a entraîné des difficultés dans les chaînes d'approvisionnement, les transports et la fabrication au niveau mondial, provoquant des pénuries de médicaments essentiels. En outre, la demande accrue de certains médicaments pour traiter le COVID-19 et ses complications a exacerbé les problèmes d'approvisionnement.

## Discussion générale

La législation entourant la gestion des ruptures de médicament a évolué en réponse aux nouveaux défis conjoncturels. En effet, depuis le 1er septembre 2021, le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 impose aux laboratoires pharmaceutiques de constituer un stock de sécurité pour tous les médicaments destinés au marché national, ce stock est calculé sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles. Cette mesure vise à prévenir de manière plus efficace les ruptures de stock des médicaments essentiels en France. De plus, ce décret prévoit l'élaboration de plans de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Les industriels sont désormais tenus de constituer un stock de sécurité d'au moins quatre mois pour tous les MITM commercialisés en France, avec des dérogations possibles sous certaines conditions (69). Par ailleurs, le Ministère de la Santé a publié en juin 2023 une liste de médicaments essentiels (encore largement débattue), dans le cadre de la gestion des ruptures, qui vise également à favoriser la relocalisation de la production et garantir une meilleure disponibilité des médicaments. Le Sénat, par une Commission d'enquête, a permis de fournir des données chiffrées sur les difficultés d'approvisionnement sur le territoire et leurs causes. En 2022, 1500 ruptures ont été signalés à l'ANSM, si bien qu'en 2023, 37 % des français déclarent avoir été confrontés à des pénuries de médicaments (70)

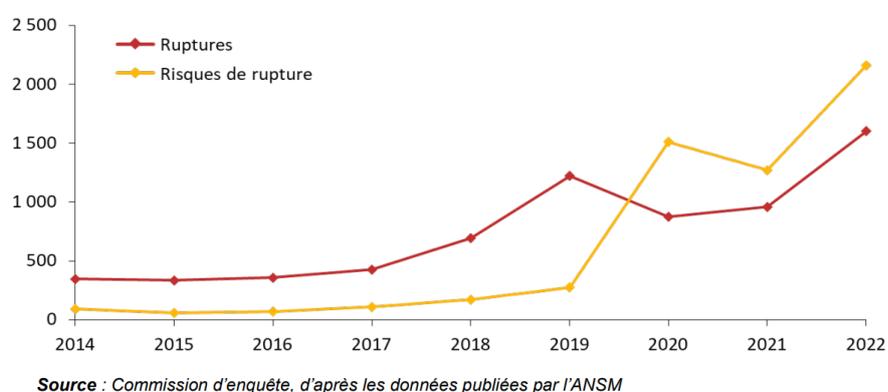


Figure 5. Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarés entre 2014 et 2022 (77)

## **Discussion générale**

Le rôles des officines et des unités hospitalières de pharmacotechnie a d'ailleurs été souligné dans le rapport de la Commission d'enquête du Sénat. En effet, dans ce nouveau contexte, les pharmacotechnies françaises ont pu démontrer toute leur importance comme en limitant grandement l'impact des ruptures sur la santé publique de médicaments vitaux dont les exemples marquants de ces derniers mois sont repris ci-dessous.

Ainsi, durant la pandémie de SARS-Cov2, les hôpitaux ont été confrontés à des besoins massifs en médicaments, en particulier ceux utilisés dans les services de réanimation (curares, propofol, midazolam). Les ruptures d'approvisionnement en spécialités se sont alors présentées comme une préoccupation majeure des pharmacies. En France, l'Etat a tenté de limiter ces tensions grâce à un dispositif visant à favoriser les achats massifs centralisés par Santé Publique France) des médicaments dont les difficultés d'approvisionnement font courir aux patients un risque grave et immédiat. Ce dispositif est créé par le décret n° 2020-466 du 23 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 (71). Dans l'objectif de compléter ces dispositions, l'ANSM a impliqué six unités de pharmacotechnie dans la réalisation d'étude de faisabilité de production hospitalières aseptiques de curares (72,73).

Cette expérience a permis de démontrer le concept de préparation d'injectables par des PUI, ouvrant la voie à la possibilité de réaliser des préparations hospitalières spéciales (PHS). Ces PHS sont vouées à être produites à titre exceptionnel et temporaire par les pharmacotechnies hospitalières. Elles sont désormais intégrées dans l'article L-5121-1 du CSP, dès lors qu'une situation sanitaire qui le requiert, le Ministre de la Santé ou du Directeur de l'ANSM pourront autoriser les PHS qui, *"en raison des difficultés techniques de leur fabrication ou de la faible disponibilité des substances actives nécessaires"* pourront être préparées par les centres habilités

## Discussion générale

(1). Cette nouvelle définition, permet de solutionner le problème réglementaire qui interdit de reproduire une formulation existante sur le marché.

Au premier trimestre 2022, la France a fait face à des tensions d'approvisionnement sur les solutés de réhydratation orale (SRO), à la suite d'un nombre inhabituellement élevé de patients atteint de gastro-entérite aiguë. Le traitement de cette pathologie chez le jeune enfant repose uniquement sur le contrôle symptomatique de la déshydratation, pour lequel la réhydratation orale doit être privilégiée. Les SRO constituent un élément essentiel de la prise en charge de la pathologie, dont les conséquences peuvent être dramatiques. La dernière composition des SRO est fixée depuis 2002 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (*Tableau 8*). Cette SRO permet de pallier aux pertes électrolytiques et de corriger les acidoses métaboliques, tout en ayant un apport énergétique adaptée (74,75).

Molecular Formula	g/l	Relative molecular mass	Concentrations in mmol/l					
			mmol/l	Glucose	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub> <sup>3-</sup>
NaCl	2.6	58.44	44.5		44.5		44.5	
KCl	1.5	74.55	20.1			20.1	20.1	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>7</sub> .2H <sub>2</sub> O	2.9	294.10	9.9		29.6			9.9
Glucose, anhydrous	13.5	180.20	74.9	74.9				
<b>TOTAL</b>	<b>20.5</b>			<b>74.9</b>	<b>74.1</b>	<b>20.1</b>	<b>64.6</b>	<b>9.9</b>

Tableau 8. Composition des SRO recommandée par l'OMS 2002 (74)

En février 2022, la Direction Générale des Soins (DGS) et la Société Française de Pédiatrie ont rappelé la nécessité de restreindre les SRO aux enfants de moins d'un an et la possibilité de recourir à des "solutions maisons", autrement dit, des préparations magistrales (76,77)

## **Discussion générale**

Face à l'ampleur des tensions et au vu du nombre de patients hospitalisés pour gastro-entérite aiguë, le CHUGA, comme de nombreuses PUI et officines, a produit suffisamment de SRO pour ses services de pédiatrie (urgences pédiatriques, pédiatrie polyvalente et réanimation pédiatrique). Après approvisionnement des MPUP nécessaires, la production de sachets individuels puis de pots multidoses a pu débuter pour pallier au besoin urgent. La pharmacotechnie grenobloise a pu fournir suffisamment de SRO pendant toute la durée de la rupture d'approvisionnement.

Les ruptures d'amoxicilline ont touché la France et l'Europe depuis l'automne 2022. D'après le communiqué de l'ANSM, *“ces tensions en amoxicilline sont principalement dues à l'augmentation significative et précoce de la consommation en antibiotiques [...] en comparaison aux années précédentes”*. L'ANSM ajoute également que les lignes de production d'amoxicilline, quasiment mises à l'arrêt durant la pandémie de COVID-19, n'ont pas retrouvé leurs capacités de production antérieures, ajoutant une problématique d'offre à celle de la demande inhabituellement élevée. L'amoxicilline est un antibiotique couramment utilisé en ville comme à l'hôpital et constitue la première intention dans de nombreuses infections communautaires : c'est notamment l'antibiotique le plus prescrit en pédiatrie. Au vu de l'importance de l'amoxicilline en termes de santé publique, elle est considérée d'intérêt thérapeutique majeur et à ce titre les laboratoires doivent désormais détenir l'équivalent de quatre mois de stock à disposition.

Les suspensions buvables sont les formes d'amoxicilline les plus couramment prescrites chez les enfants et ont été les premières spécialités en rupture. Les autres formes orales, comprimés et gélules, qui sont principalement destinées aux adultes, ont également été touchées par ces tensions par effet “domino”. La rupture a de ce fait touché l'entièreté du système de soin.

En décembre 2022, redoutant les fortes tensions d'approvisionnement et les conséquences majeures en termes de santé publique de la rupture d'amoxicilline, l'ANSM a autorisé une

### *Discussion générale*

quarantaine d'officines agréées par leur Agence Régionale de Santé (ARS) à dispenser des préparations magistrales (poudre pour suspension buvable dosée à 125 mg/5 ml ou 250 mg/5 ml) (78). Les pharmacotechnies hospitalières et officinales ont conjointement permis de juguler la rupture par une production décentralisée et coordonnée, répondant aux enjeux majeurs de cette tension d'approvisionnement.

Cette rupture d'amoxicilline a pour la première fois coordonnée les officines françaises à grande échelle sur le territoire pour tenter de répondre au mieux aux besoins. Après l'apparition des préparations hospitalières spéciales qui découlaient de la rupture de curares, c'est désormais le statut des préparations officinales spéciales qui doit être défini. La commission d'enquête en a d'ailleurs fait une de ses recommandations en souhaitant promouvoir leur recours au moyen d'une tarification spécifique (70).

Depuis la fin de l'année 2018, une pénurie majeure de prednisone et de prednisolone a entraîné d'importantes difficultés d'approvisionnement. Malgré les efforts des pharmaciens officinaux et hospitaliers, la délivrance de ce traitement parfois vital pour les personnes souffrant de maladies inflammatoires, auto-immunes ou d'asthmes sévères s'est faite au compte-goutte. Or, ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) auraient dû être en stock suffisant depuis l'entrée en vigueur du décret n° 2021-349 du 30 mars 2021. Les raisons de ces ruptures sont difficiles à déterminer avec exactitude : faible production des industriels devant le manque de rentabilité de ces molécules, délocalisation de la production, mauvaise répartition des stocks, augmentation de la demande par rapport aux années précédentes... Les préparatoires officinaux et hospitaliers français ont et vont produire des gélules et des formes orales liquides de corticoïdes pour tenter de pallier l'indisponibilité de ces spécialités, permettant à de nombreux patients de poursuivre leur traitement.

### *Discussion générale*

Malgré les efforts législatifs pour limiter les tensions et ruptures d'approvisionnement, cette rupture de corticoïdes est l'illustration que des travaux restent à entreprendre et il ne fait aucun doute que les laboratoires de pharmacotechnie seront encore sollicités à l'avenir. D'après la commission d'enquête du Sénat, les industriels pharmaceutiques français envisagent d'arrêter la production de près de 700 médicaments, incluant des MITM (70).

Avant activité obligatoire, la réalisation de préparations magistrales et préparations magistrales à risque est désormais soumise à autorisation de l'ARS. La réalisation de préparations magistrale tend donc vers une montée en compétence et du volume d'activité dans le contexte de pénuries récurrentes. Les centres hospitaliers ne détenant pas d'autorisation de l'ARS (donc les plus petits centres) devront fermer leurs unités de pharmacotechnie et recourir à la sous-traitance. La tendance générale de centralisation des préparations magistrales est également perceptible en ville, où la plupart des officines sous-traitent tout-ou-partie de leurs prescriptions à des pharmacies spécialisées disposant d'une grande expertise et d'un important volume de production.

## CONCLUSION

## Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Renan LE CRAS

TITRE :

L'EXPERTISE DE LA PHARMACOTECHNIE HOSPITALIÈRE COMME RECOURS FACE AU BESOIN CROISSANT DE MÉDICAMENTS SUR-MESURE

### CONCLUSION :

Les préparations magistrales permettent classiquement d'adapter la posologie, la forme ou la composition d'un médicament aux besoins cliniques spécifiques de certains patients ou de certaines populations. Elles sont réalisées en l'absence de spécialité équivalente disponible pour répondre à une indication thérapeutique ou pour favoriser l'adhésion thérapeutique des patients. Depuis la crise sanitaire du COVID-19, les unités de pharmacotechnie hospitalière sont sollicitées pour répondre à des demandes de préparation liées à des arrêts de commercialisation de spécialités ou à des ruptures de stock. Les arrêts de commercialisation concernent des principes actifs indiqués dans des maladies restant exceptionnelles ou dans des situations cliniques rares présentant une impasse thérapeutique. Pour répondre à ces demandes, le véritable challenge pour les unités de pharmacotechnie est de s'approvisionner en matière première de qualité pharmaceutique dans un temps compatible avec l'urgence thérapeutique. Deux cas cliniques illustrent le rôle majeur des préparations magistrales dans la prise en charge de certains patients. Devant l'absence de thésaurus des préparations magistrales rares et des centres hospitaliers associés, un recensement a été réalisé à l'échelle nationale afin de savoir quelles préparations étaient réalisées par les différents centres hospitaliers. Une centaine de préparations magistrales rares ont ainsi été recensées. Elles concernent principalement les domaines de l'infectiologie, la cancérologie et les maladies métaboliques héréditaires. Cette initiative est un premier pas pour permettre de faciliter la mise à disposition de ces préparations rares par la sous-traitance entre établissements afin de répondre collectivement aux besoins cliniques et identifier les centres experts. Ainsi, depuis plusieurs années, les préparations magistrales ou hospitalières présentent un intérêt croissant pour répondre tant à des situations cliniques rares qu'à des ruptures d'approvisionnement de médicaments d'intérêts majeurs, comme ce fut le cas avec la production de curares pendant la crise de COVID-19 ou l'amoxicilline pendant l'hiver 2022. Ces exemples illustrent parfaitement l'agilité des unités de préparation hospitalières et officinales et leur capacité de mobilisation afin de limiter les conséquences cliniques des ruptures de stock ou des arrêts de commercialisation. Ces changements doivent s'accompagner de modifications législatives permettant notamment l'exportation de ces préparations de niches afin de répondre à de nouveaux défis.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 26/01/23

LE DOYEN DE LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE



Pr Michel SÈVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

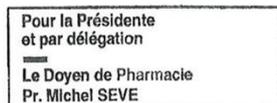
A handwritten signature in black ink.

Dr Roseline MAZET

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

A handwritten signature in black ink.

Dr Annabelle GÈZE



# BIBLIOGRAPHIE

1. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 févr 2023].  
Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628485](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485)
2. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 févr 2023].  
Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922)
3. Filali S, Dupuis C, Louguet A, Rabodonirina M, Laverdure N, Poirier P, et al. Préparation magistrale de fumagilline pour le traitement de microsporidiose à Enterocytozoon bienewisi : entre pénurie de matières premières et besoin thérapeutique majeur. [Internet]. 24èmes Journées du GERPAC, Hyères, France.; 2021 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/preparation-magistrale-de-fumagilline-pour-le-traitement-de-microsporidiose-a-e-bienewisi-entre-penurie-de-matieres-premieres-et-besoin-therapeutique-majeur>
4. Lambert R, Lachaux A, Louguet A, Dupuis C, Lapras B, Paillet C, et al. Dispensation, qualification pharmaceutique et considération biopharmaceutique d'une solution d'amyloglucosidase en traitement du déficit en sucrase-isomaltase. [Internet]. 24èmes Journées du GERPAC, Hyères, France; 2021 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/dispensation-qualification-pharmaceutique-pq-et-consideration-biopharmaceutique-d-une-solution-d-amyloglucosidase-amg-en-traitement-du-deficit-en-sucrase-isomaltase-dsi>
5. Robert MG, Faisant A, Cognet O, Rabodonirina M, Peyron F, Piquemal M, et al. Autochthonous and persistent cutaneous larva migrans in an infant successfully treated by topic albendazole ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(4):163-4.
6. Trouiller P. Histoire de la pharmacie. Nouveau Monde Eds. 2018. (Histoire Des Sciences).
7. McCune S, Portman RJ. Accelerating Pediatric Drug Development: A 2022 Special Issue of Therapeutic Innovation & Regulatory Science. *Ther Innov Regul Sci*. 2022;56(6):869-72.
8. Rose K, Walson PD. Do Paediatric Investigation Plans (PIPs) Advance Paediatric Healthcare? *Paediatr Drugs*. 2017;19(6):515-22.
9. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14.

10. Drenth-van Maanen AC, Wilting I, Jansen PAF. Prescribing medicines to older people-How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(10):1921-30.
11. Laroche ML, Gautier S, Polard E, Rabier MB, Chouchana L, Lebrun-Vignes B, et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(1):390-400.
12. Résumé des Caractéristiques du Produit - Quétiapine comprimé L.P 50MG - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0277839.htm>
13. Riedel M, Schmitz M, Østergaard PK, Ferrannini L, Franco MA, Alfano V, et al. Comparison of the effects of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release on cognitive performance, sedation and patient satisfaction in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, crossover study (eXtRa). *Schizophr Res*. 2015;162(1-3):162-8.
14. Alabed S, Pérez-Gaxiola G, Burls A. Colchicine for children with pericarditis: systematic review of clinical studies. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):953-6.
15. Résumé des Caractéristiques du Produit - COLCHICINE OPOCALCIUM 1MG comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278160.htm>
16. Le Hir A. Pharmacie galénique - Bonne pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson Paris. 2001.
17. Mazet R. Étude de faisabilité de préparations ophtalmiques au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble [Thèse d'exercice en Pharmacie]. [Grenoble]: Université Joseph-Fourrier; 2012.
18. López CV, Quito GLR. Hazardous Drug Enteral Device: A Closed System Device for Crushing and Dispersing Hazardous Drug Tablets for Enteral Administration. *Int J Pharm Compd*. 2022;26(5):358-62.
19. Bourdenet G, Saussereau E, Goullé JP, Guerbet M, Doucet J. Crushing drugs in geriatric units: are cleaning methods and devices appropriate? *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1):127-9.
20. Résumé des Caractéristiques du produit - ZENTEL 0,4 g/10 mL, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69731801&typedoc=R>

21. Caumes E. Efficacy of albendazole ointment on cutaneous larva migrans in 2 young children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004;38(11):1647-8.
22. Pharmacopée Européenne 11.3 - European Pharmacopoeia 11.3 [Internet]. 2023 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/home>
23. European Medicines Agency. Excipients et information pour la notice, 2017 [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf)
24. Résumé des Caractéristiques du Produit - COLCHIMAX, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61331730&typedoc=R>
25. Résumé des Caractéristiques du Produit - CIRCADIN 2 mg, comprimés à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_fr.pdf)
26. Résumé des Caractéristiques du Produit - SLENYTO 1 mg, comprimés à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230605159177/anx\\_159177\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230605159177/anx_159177_fr.pdf)
27. Quera-Salva MA, Claustrat B. [Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia]. *L'Encephale.* 2018;44(6):548-57.
28. Mellor K, Papaioannou D, Thomason A, Bolt R, Evans C, Wilson M, et al. Melatonin for pre-medication in children: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2022;22:107.
29. Rouby A, Duwez M, Doudoux HM, Hureau B, Carrajat M, Renou M, et al. Comment faciliter le recueil de sommeil au cours de l'EEG de sieste chez l'enfant. *Prat Neurol - FMC.* 2016;7(3):194-200.
30. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, 2013 [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf)

31. Davies EH, Tuleu C. Medicines for children: a matter of taste. *J Pediatr.* 2008;153(5):599-604.
32. Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children. *Clin Ther.* 2008;30(11):2120-32.
33. Knoppert DC. Pediatric formulations: international issues and potential solutions. *Paediatr Drugs.* 2009;11(1):55-6.
34. Lueschow SR, Kern SL, Gong H, Grobe JL, Segar JL, Carlson SJ, et al. Feeding Formula Eliminates the Necessity of Bacterial Dysbiosis and Induces Inflammation and Injury in the Paneth Cell Disruption Murine NEC Model in an Osmolality-Dependent Manner. *Nutrients.* 2020;12(4):900.
35. Hlavaty A, Mazet R, Durand M, Chanoine S, Desruet MD, Bedouch P. Etat des lieux de l'osmolalité des médicaments et de la nutrition entérale administrés en service de néonatalogie. [Internet]. 25èmes Journées du GERPAC, Hyères, France.; 2022 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/etat-des-lieux-de-l-osmolalite-des-medicaments-et-de-la-nutrition-enterale-administres-en-service-de-neonatalogie>
36. ANSM. Bonnes pratiques de préparation 2022 - Texte définitif [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
37. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 20 août 2023]. Rapport bénéfice/risque. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/rapport-benefice-risque>
38. Décret n° 2015-612 du 3 juin 2015 transposant la directive 2014/27/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 février 2014 et modifiant le code du travail afin de l'aligner sur le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges - Légifrance [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000030674120>
39. Repp BM, Mastantuono E, Alston CL, Schiff M, Haack TB, Rötig A, et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of 70 patients with ACAD9 deficiency: is riboflavin supplementation effective? *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):120.

40. Yoon HR, Hahn SH, Ahn YM, Jang SH, Shin YJ, Lee EH, et al. Therapeutic trial in the first three Asian cases of ethylmalonic encephalopathy: response to riboflavin. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(8):870-3.
41. Gohier P. Mise au point et étude de stabilité de gélules et d'une forme orale liquide de riboflavine [Thèse d'exercice en Pharmacie]. Bordeaux; 2020.
42. ANSM - Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64834594>
43. Résumé des Caractéristiques du Produit - NALCRON, solution buvable en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0125115.htm>
44. Résumé des Caractéristiques du Produit - INTERCRON, solution buvable en ampoules - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64433473&typedoc=R>
45. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - NALCRON [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1046787/fr/nalcron-cromoglicate-de-sodium](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1046787/fr/nalcron-cromoglicate-de-sodium)
46. Margarita VC, Inmaculada CH, Cristina GF, Alejandro RD, Carmen GM del, Rocio MR, et al. CP-124 Analysis and review of patients with a magistral formula of sodium cromoglycate 200 mg without excipients. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(Suppl 1):A55-6.
47. Chemla C, Villena I. Sulfadoxine–Pyrimethamine Combination in Congenital Toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(3):349.
48. Teil J, Dupont D, Charpiat B, Corvaisier S, Vial T, Leboucher G, et al. Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(6):634-8.
49. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00057-17.
50. Hübschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. *Lancet.* 2022;399(10325):678-90.
51. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, Casanova JL, Hauw JJ. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(9):1059-68.

52. Jiang DP, Ide YH, Nagano-Fujii M, Shoji I, Hotta H. Single-point mutations of the M protein of a measles virus variant obtained from a patient with subacute sclerosing panencephalitis critically affect solubility and subcellular localization of the M protein and cell-free virus production. *Microbes Infect.* 2009;11(4):467-75.
53. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol.* 2007;36(6):1334-48.
54. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - ISOPRINOSINE [Internet]. 2009 [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/isoprinosine\\_-\\_ct-5654.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/isoprinosine_-_ct-5654.pdf)
55. Résumé des Caractéristiques du Produit - ISOPRINOSINE 500mg comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271532.htm>
56. Sliva J, Pantzartzi CN, Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther.* 2019;36(8):1878-905.
57. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1986;32(5):383-424.
58. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(10):901-7.
59. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>
60. Règlement (CE) N° 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:fr:PDF>
61. Hendrickx K, Doods M. Orphan Drugs, Compounded Medication and Pharmaceutical Commons. *Front Pharmacol.* 2021;12:738458.
62. Doods M, Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:1.
63. ANSM. Protocole d'Utilisation Thérapeutique - Préparation Magistrale d'ONC201 [Internet]. 2021 [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/02/20211102-put-pm-onc201.pdf>

64. ANSM [Internet]. [cité 20 août 2023]. Actualité - L'ANSM et Gustave Roussy mettent en place un accès compassionnel d'un traitement innovant pour certaines tumeurs cérébrales chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-et-gustave-rousseau-mettent-en-place-un-acces-compassionnel-dun-traitement-innovant-pour-certaines-tumeurs-cerebrales-chez-lenfant-ladolescent-et-ladulte>
65. Gustave Roussy [Internet]. [cité 20 août 2023]. ONC201. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/onc201>
66. Yatham LN, Mackala S, Basivireddy J, Ahn S, Walji N, Hu C, et al. Lurasidone versus treatment as usual for cognitive impairment in euthymic patients with bipolar I disorder: a randomised, open-label, pilot study. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(3):208-17.
67. Lurasidone for schizophrenia. *Drug Ther Bull*. 2015;53(3):30-2.
68. Le Cras R, Mazet R, Dubois-Teklali F, Sabourdy C, Chanoine S, Lehmann A, et al. Place of magistral preparations to continue the treatment if the drug is commercially stopped worldwide? A case report of a 10-year-old child with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) requiring inosiplex. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12(1):2148563.
69. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national - Légifrance [Internet]. 2021 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043306277>
70. Sénat [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française. Disponible sur: <https://www.senat.fr/travaux-parlementaires/structures-temporaires/commissions-denquete/2022-2023-ce-penurie-de-medicaments.html>
71. Décret n° 2020-466 du 23 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041817203>
72. Navaud C, Bouguéon G, Bernadou JM, Dessane B, Venet A, Heloury J, et al. Adaptation des processus de préparation aseptiques hospitaliers pour faire face à la pénurie nationale de curares. [Internet]. 24èmes Journées du GERPAC, Hyères, France.; 2022. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/adaptation-des-processus-de-preparation-aseptiques-hospitaliers-pour-faire-face-a-la-penurie-nationale-de-curares>

73. Pirot F. Gestion des ruptures - Curares : Entre pandémie, pénurie et production pharmaceutique hospitalière. [Internet]. 1ères Journées Francophones de la Préparation Pharmaceutique.; 2022 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://jfpp.fr/vendredi-table-ronde-a-gestion-des-ruptures-curares-html/>
74. World Health Organization. Mise en application des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée : directives pour les décideurs et les responsables de programme [Internet]. 2006. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43540>
75. Hubert P. Déshydratation aiguë du nourrisson. J Pediatr Pueric. 2008;21(3):124-32.
76. Société Française de Pédiatrie. Avis de la Société Française de Pédiatrie - Soluté de Réhydratation par Voie Orale (SRO) : tensions d’approvisionnement en France au 1er trimestre 2022. Disponible sur : [https://www.sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/medias/documents/avis\\_sfp\\_22\\_fev\\_2022\\_.pdf](https://www.sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/medias/documents/avis_sfp_22_fev_2022_.pdf).
77. Direction Générale des Soins. DGS-Urgent - Tensions d’approvisionnement en solutés de réhydratation orale (SRO) pédiatrique. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/20220223\\_dgs-u\\_tensions\\_sro.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/20220223_dgs-u_tensions_sro.pdf) [Internet]. 2022. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/20220223\\_dgs-u\\_tensions\\_sro.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/20220223_dgs-u_tensions_sro.pdf)
78. ANSM. Amoxicilline : l’ANSM accompagne la mise à disposition de préparations magistrales pour contribuer à garantir la couverture des besoins en pédiatrie [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-lansm-accompagne-la-mise-a-disposition-de-preparations-magistrales-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-en-pediatrie>

## ANNEXES

# Annexe 1

Données complètes des masses des différentes sections de comprimé de COLCHICINE OPOCALCIUM®, en fonction du mode de section

Mode de section	Poids comprimé avant découpage										Poids théorique d'un 1/4 de comprimé	1	ER (%) (1)	2	ER (%) (2)	3	ER (%) (3)	4	ER (%) (4)	% de perte	Erreur relative après randomisation
	0,0751	0,018775	0,0205	9,18775	0,0177	-5,7257	0,0189	0,665779	0,0144	-23,3023											
Manuel	0,0751	0,018775	0,0205	9,18775	0,0177	-5,7257	0,0189	0,665779	0,0144	-23,3023	4,793608522	-23,30226365									
Manuel	0,077	0,01925	0,0239	24,15584	0,014	-27,2727	0,0173	-10,1299	0,0206	7,012987	1,558441558	7,012987013									
Manuel	0,0779	0,019475	0,0176	-9,62773	0,0176	-9,62773	0,0219	12,45186	0,0194	-0,38511	1,797175866	-9,627727856									
Manuel	0,0761	0,019025	0,0185	-2,75953	0,0193	1,445466	0,0175	-8,01577	0,0179	-5,91327	3,810775296	1,445466491									
Manuel	0,0765	0,019125	0,0189	-1,17647	0,025	30,71895	0,0148	-2,61444	0,0169	-11,634	1,176470588	-22,61437908									
Manuel	0,0758	0,01895	0,0151	-20,3166	0,0247	30,34301	0,0143	-24,5383	0,0213	12,40106	0,527704485	-24,53825858									
Manuel	0,0742	0,01855	0,0175	-5,66038	0,0186	0,269542	0,0181	-2,42588	0,0195	5,121294	0,673854447	-5,660377358									
Manuel	0,075	0,01875	0,0211	12,53333	0,0165	-12	0,018	-4	0,0187	-0,26667	0,933333333	12,533333333									
Manuel	0,0735	0,018375	0,0276	50,20408	0,0067	-61,9048	0,0102	-44,4898	0,0282	53,46939	0,680272109	50,20408163									
Manuel	0,0766	0,01915	0,011	-42,5587	0,0155	-19,0601	0,0229	19,58225	0,0268	39,94778	0,522193211	-42,55874674									
Manuel	0,0753	0,018825	0,0283	50,33201	0,0198	5,179283	0,017	-9,69456	0,0089	-52,7224	1,726427623	-52,72244356									
Manuel	0,0748	0,0187	0,0194	3,743316	0,0168	-10,1604	0,0183	-2,13904	0,0199	6,417112	0,534759358	-2,139037433									
Manuel	0,075	0,01875	0,0246	31,2	0,0285	52	0,0119	-36,5333	0,0097	-48,2667	0,4	-48,26666667									
Manuel	0,0757	0,018925	0,0225	18,89036	0,0173	-8,58653	0,0195	3,038309	0,0162	-14,3989	0,264200793	18,89035667									
Manuel	0,0775	0,019375	0,0261	34,70968	0,0159	-17,9355	0,0177	-8,64516	0,0177	-8,64516	0,129032258	-8,64516129									
Manuel	0,0751	0,018775	0,0204	8,655126	0,0131	-30,2264	0,0219	16,64447	0,0192	2,263648	0,665778961	8,655126498									
Manuel	0,0751	0,018775	0,0212	12,91611	0,0174	-7,32357	0,0141	-24,9001	0,0205	9,18775	2,529960053	-24,90013316									
Manuel	0,075	0,01875	0,0221	17,86667	0,0175	-6,66667	0,0237	26,4	0,0114	-39,2	0,4	-39,2									
Manuel	0,0761	0,019025	0,0174	-8,54139	0,0202	6,176084	0,0216	13,53482	0,0162	-14,8489	0,919842313	6,1760841									
Manuel	0,0739	0,018475	0,0117	-36,6712	0,0164	-11,2314	0,028	51,55616	0,016	-13,3965	2,435723951	51,55615697									
Coupe-comprimé	0,0753	0,018825	0,0092	-51,1288	0,0283	50,33201	0,0206	9,428951	0,0163	-13,413	1,195219124	50,33200531									
Coupe-comprimé	0,0742	0,01855	0,0209	12,66846	0,0231	24,5283	0,0083	-55,2561	0,0217	16,98113	0,269541779	-55,25606469									
Coupe-comprimé	0,074	0,0185	0,0185	0	0,0071	-61,6216	0,0289	56,21622	0,0187	1,081081	1,081081081	-61,62162162									
Coupe-comprimé	0,746	0,1865	0,0153	-91,7962	0,0119	-93,6193	0,0296	-84,1287	0,0156	-91,6354	90,29490617	-84,12868633									
Coupe-comprimé	0,0733	0,018325	0,0202	10,23192	0,0232	26,603	0,0171	-6,68486	0,0122	-33,4243	0,818553888	10,2319236									
Coupe-comprimé	0,0768	0,0192	0,0186	-3,125	0,0156	-18,75	0,0134	-30,2083	0,0208	8,333333	10,9375	-30,20833333									
Coupe-comprimé	0,0739	0,018475	0,0257	39,1069	0,0192	3,924222	0,0149	-19,3505	0,0111	-39,9188	4,059539919	-39,9188092									
Coupe-comprimé	0,0735	0,018375	0,0121	-34,1497	0,0204	11,02041	0,0246	33,87755	0,0128	-30,3401	4,897959184	33,87755102									
Coupe-comprimé	0,0755	0,018875	0,0226	19,7351	0,0241	27,68212	0,0064	-66,0927	0,0216	14,43709	1,059602649	14,43708609									
Coupe-comprimé	0,0766	0,01915	0,0251	31,0705	0,0209	9,138381	0,0152	-20,6266	0,0142	-25,8486	1,566579634	9,138381201									
Coupe-comprimé	0,0736	0,0184	0,0122	-33,6957	0,0204	10,86957	0,027	46,73913	0,0129	-29,8913	1,494565217	10,86956522									
Coupe-comprimé	0,0762	0,01905	0,0223	17,06037	0,0099	-48,0315	0,0208	9,186352	0,0181	-4,98688	6,692913386	-4,98687664									
Coupe-comprimé	0,0776	0,0194	0,0181	-6,70103	0,0136	-29,8969	0,022	13,40206	0,0189	-2,57732	6,443298969	13,40206186									
Coupe-comprimé	0,0759	0,018975	0,0253	33,33333	0,0239	25,9552	0,0112	-40,975	0,0146	-23,0567	1,185770751	33,33333333									
Coupe-comprimé	0,0725	0,018125	0,0335	84,82759	0,014	-22,7586	0,0055	-69,6552	0,0189	4,275862	0,827586207	-69,65517241									
Coupe-comprimé	0,0757	0,018925	0,0207	9,379128	0,029	53,23646	0,0103	-45,5746	0,0145	-23,3818	1,585204756	-45,57463672									
Coupe-comprimé	0,074	0,0185	0,0271	46,48649	0,0149	-19,4595	0,0208	12,43243	0,0101	-45,4054	1,486486486	-45,40540541									
Coupe-comprimé	0,0751	0,018775	0,0163	-13,1824	0,0103	-45,1398	0,0233	24,1012	0,0231	23,03595	2,796271638	24,1011984									
Coupe-comprimé	0,0741	0,018525	0,0238	28,47503	0,0225	21,45749	0,0108	-41,7004	0,0169	-8,77193	0,134952767	-8,771929825									
Coupe-comprimé	0,0752	0,0188	0,0188	0	0,0173	-7,97872	0,032	70,21277	0,006	-68,0851	1,462765957	0									

# Annexe 2

**Title :** Place of magistral preparations to continue the treatment if the drug is commercially stopped worldwide?

A case report of a 10-year-old child with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) requiring inosiplex

**Authors :** Renan Le Cras<sup>a</sup>, Roseline Mazet<sup>a</sup>, Fanny Dubois-Teklali<sup>b</sup>, Cécile Sabourdy<sup>c</sup>, Sébastien Chanoine<sup>a,d</sup>, Audrey Lehmann<sup>a</sup>, Agathe Morin<sup>a</sup>, Julien Leenhardt<sup>a,e</sup>, Marjorie Durand<sup>a</sup>, Marie-Dominique Desruet<sup>a</sup> and Pierrick Bedouch<sup>a,d</sup>

## **Affiliations**

<sup>a</sup>Pharmacy Department, Grenoble University Hospital, Grenoble, France;

<sup>b</sup>Pediatric Neurology Unit, Grenoble University Hospital, Grenoble, France;

<sup>c</sup>Neurology Unit, Grenoble University Hospital, Grenoble, France;

<sup>d</sup>Université Grenoble Alpes TIMC, CNRS UMR 5525, Grenoble, France;

<sup>e</sup>Université Grenoble Alpes, INSERM, LRB, Grenoble, France

**KEYWORDS** Inosiplex; inosine pranobex; speciality commercially stopped; magistral preparation; subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

## **ABSTRACT**

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a late-onset and fatal viral disease caused by persistent infection of the central nervous system by measles virus (MeV). We present the case of a 10-year-old child from South Asia affected by SSPE, stabilized with a combination of intrathecal interferon- $\alpha$ 2b (INF- $\alpha$ 2b) injections and oral inosiplex and how we continued the treatment when inosiplex was commercially stopped worldwide.

## **INTRODUCTION**

Measles is an extremely contagious vaccine-preventable disease caused by the measles virus (MeV), belonging to Paramyxoviridae family. The illness typically begins with fever and pathognomonic enanthem. Complications occur in 10–40% of cases and subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is one of the most dramatic [1]. The highest SSPE incidence is estimated at 360/100,000 measles cases in the Middle East [2]. With widespread measles vaccination, measles diseases and complications have declined. Unfortunately, large epidemics are still present due to conflicts, population gatherings, and lack of health infrastructure in some geographical areas [3].

SSPE is a progressive neurological disease associated with high mortality within 1–3 years of onset [2–6]. Patients develop severe mental and physical impairments, with loss of motor control that tends to evolve in myoclonic jerks, spasms, seizures, dementia, and coma [7]. SSPE is usually starting 8–11 years after measles disease. Its pathogenesis is not yet fully understood but it may be caused by a persistence of mutated measles virus (MeV) in the central nervous system (CNS), leading to demyelinating lesions [5]. SSPE treatments include antiviral agents such as isoprinosine, interferon-alpha, or ribavirin. These drugs are usually associated with anticonvulsants such as carbamazepine, levetiracetam, and clobazam to control myoclonic jerks. In the future, a fusion inhibitory peptide may be used [5]. Currently, inosiplex in combination with weekly intrathecal interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) is considered most beneficial to treat SSPE [7,8]. Nevertheless, they are rarely been shown to recover loss of function, but they can stabilize the disease for several years [9]. Inosiplex or inosine pranobex is a blend of three molecules: inosine, acetamidobenzoic acid, and dimethylaminoisopropanol, commercially named ISOPRINOSINE<sup>®</sup> [2,8]. Despite the advantage of INF- $\alpha$ 2b remains unclear, combination therapy is still used because of potential synergistic effects [8,9]. However, no treatment can cure the disease [2,7,9].

Our work aims to present the case of a 10-year-old child affected by SSPE who was stabilized with a combination of intrathecal INF- $\alpha$ 2b injections and oral inosiplex and how we continue the treatment when ISOPRINOSINE<sup>®</sup> 500 mg tablets (Sanofi Aventis, France) were commercially stopped. This illustrates the real public health problem related to a supply disruption or a marketing cessation of a pharmaceutical specialty, its impact on the clinical management of patients, and the essential role of hospital pharmacotechnical units.

## **CASE**

The patient was born in Afghanistan, without any complications. He contracted measles at 6 months old without any complications. No vaccination was recorded. Unfortunately, in December 2017, he was hospitalized due to a brutal neurological degradation, with central hypotonia, spastic tetraplegia, fever flares, and generalized tonic-clonic seizures. The diagnosis of SSPE was made in India in June 2018 with an elevated level of anti-measles

antibodies in cerebrospinal fluid and serum. Electroencephalography (EEG) finds asymmetric, unorganized, and slowed-down tracings, with rapid periodic bursts. In addition, magnetic resonance imaging (MRI) showed lesions consistent with SSPE. Intrathecal injection of IFN- $\alpha$ 2b RELIFERON<sup>®</sup> (Reliance life sciences) 3.106 units/m<sup>2</sup>/week was initiated, associated with ISOPRINOSINE<sup>®</sup> 500 mg tablets (New Port Pharmaceutical Limited) 33 mg/kg/8 h. Seizures were treated with usual antiepileptic drugs (Supplementary Figure S1).

On his arrival in France in January 2019, the patient presented spastic stiffness and almost no motricity of the four limbs with hyperreflexia on the left side. The Babinsky's sign was uncertain. He had clonic eye movements and no ocular following. The pupillary reflex was normal. Figure 1 presents an extended EEG showing wide and irregular waves in the  $\theta$  range (5–6 Hz), with a left-right asymmetry. High-frequency, pseudo-periodic, fronto-central bursts were seen. Sleep amplified the previously described abnormalities.

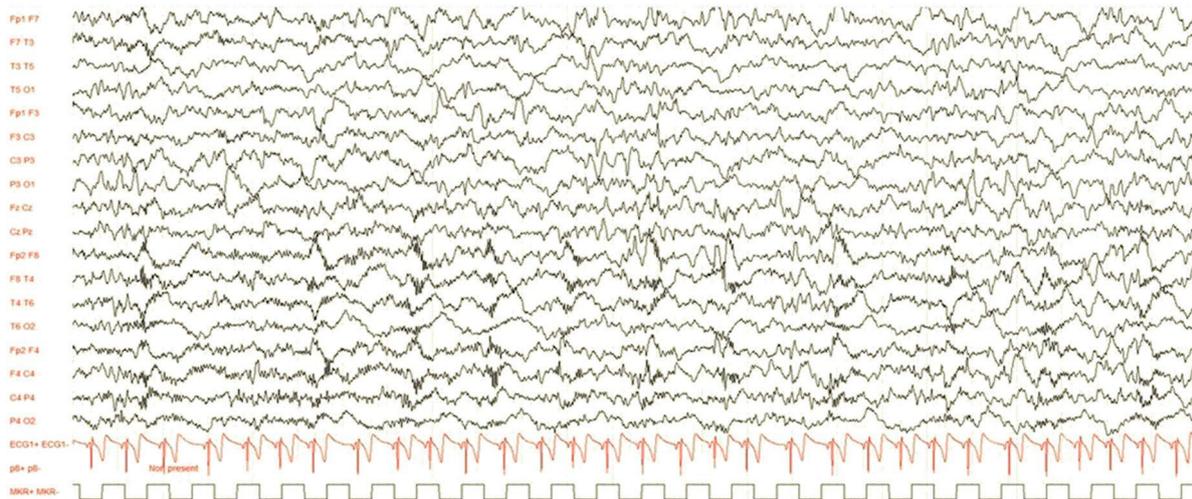


Figure 1. Patient extended EEG from June 2019.

A brain magnetic resonance imaging (MRIb) showed cortical and subcortical atrophy, with ventricular and pericerebral enlargement. There were diffuse signal anomalies of the white matter, with a hyperintensity in the T2 sequence and hypointensity in the T1 sequence. Basal ganglia and corpus callosum were atrophic and hyperintensity was seen in the internal capsule. In the subtentorial region, there was a demyelination aspect of both mesencephalon and metencephalon. (Figure 2).

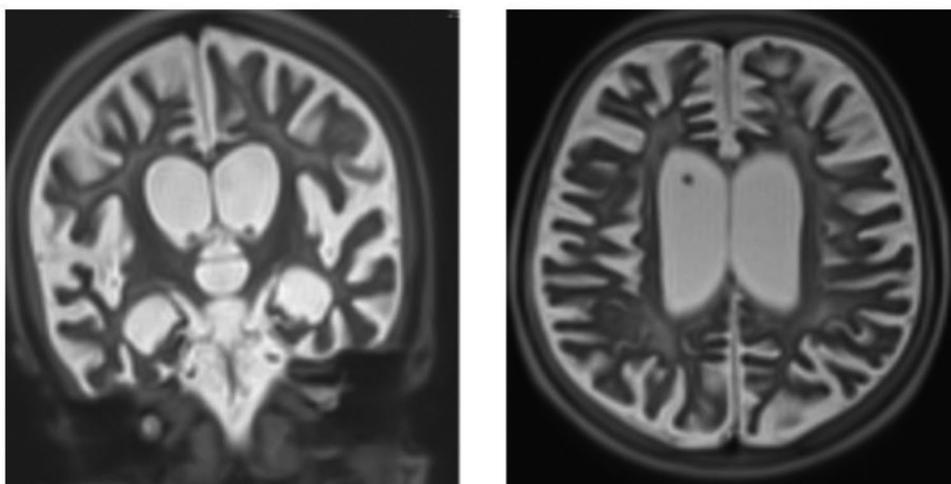


Figure 2. MRIb from June 2019 shows cortical and subcortical atrophy.

Chemiluminescence assay on the LCR showed a high anti-MeV IgG antibody titre (3330 UAI/mL; positive >16.5 UAI/mL). Serology was also positive for anti-MeV Immunoglobulin G (IgG). Polymerase chain reaction and all serologies were negative for neurotropic viruses, Mycoplasma pneumoniae, Bartonella sp., and Toxoplasma

gondii. Serologies for Cytomegalovirus and Epstein–Barr virus showed a high level of IgG. Decision was made by a multidisciplinary committee to continue the treatment with IFN- $\alpha$ 2b and inosiplex [10], combined with levetiracetam (20 mg/kg/day), sodium valproate (14.4 mg/kg/day), clonazepam (0.02 mg/kg/day), and zonisamide (3.2 mg/kg/day) to treat tonic–clonic seizures. Concerning IFN- $\alpha$ 2b, it was initially administered at the dose of  $3 \cdot 10^6$  units/m<sup>2</sup> per week during a month, then the maintenance dose was continued at  $3 \cdot 10^6$  units/m<sup>2</sup> per month. He received only six injections of IFN- $\alpha$ 2b because INTRONA<sup>®</sup> was discontinued in France, and supply became impossible in March 2020.

The paediatric unit requested inosiplex in June 2019. Unfortunately, only SANOFI AVENTIS marketed, in Europe, a speciality containing inosiplex (ISOPRINOSINE<sup>®</sup> 500 mg) and stopped the worldwide marketing in 2014 due to low sales volume. After 3 months of research, the unit for medicines under temporary use authorization in Grenoble University Hospital (CHUGA) was able to import ISOPRINOSINE<sup>®</sup> 500 mg (Sanofi Aventis) from Belgium. The patient received therefore 20 mg/kg/ 8 h. Due to his clinical situation, the French drug agency authorized the importation of the specialty and Sanofi Aventis France has graciously offered ISOPRINOSINE<sup>®</sup> for this compassionate use. As of October 31, 2021, all remaining Sanofi Aventis stock expired. Given the lack of any alternative to provide for this patient, it was considered to make a magistral preparation. We looked for a Good Manufacturing Practices (GMP) supplier of this active pharmaceutical ingredient. In Europe, only one supplier was identified and with the precious help of MedicaPharma (Netherlands), we prepared 500 mg hard capsules of inosiplex in the preparation unit of CHUGA. The patient continued the treatment on an outpatient basis from November 18, 2021 (Supplementary Figure S1).

During the 18 days of treatment's interruption, the patient's clinical condition deteriorated with an increase in the frequency of seizures. Caregivers reported that his condition had gradually improved since the reintroduction of inosiplex.

Today, the patient's health condition is stabilized. Moreover, his neurological disorders, in particular dysautonomia, have not increased and no new tonic-clonic seizures were reported.

## CONCLUSION

Inosiplex preparation has contributed to stabilize his health condition until today. It was the only way to provide a safe response to the patient in this situation. The main challenge was to supply raw material for pharmaceutical use at a GMP grade, as inosiplex has a very limited indication and low frequency of use in Western countries. Thus, to our knowledge, CHUGA is the only hospital in France to provide this treatment by inosiplex. This case illustrates the problem of pursuing a treatment when a speciality is no longer marketed, reinforcing the interest in magistral preparation and the role of hospital pharmacies in the current context where stock outs are more and more frequent.

## DISCLOSURE STATEMENT

No potential conflict of interest was reported by the author (s).

## FUNDING

This research was partially funded by LabEx ARCANE, ANR-11-LABX-0003-01.

## AUTHORS CONTRIBUTIONS

Renan Le Cras and Roseline Mazet wrote and prepared the original draft. Fanny Dubois-Teklali and Cécile Sabourdy: diagnosis, neuroradiological evaluations of the patient. All authors contributed to the draft of the manuscript and they all read and agreed to the published version of the manuscript. Thanks to Paul Granger for his help in reading the MRI images.

## REFERENCES

- [1] Leung A, Hon K, Leong K, et al. Measles: a disease often forgotten but not gone. *Hong Kong Med J*. 2018;24(5):512–520. doi:10.12809/hkmj187470.
- [2] Gutierrez J, Rs I, Bs K. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(10):901–907. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03717.x.
- [3] Goodson J, Tebeb N, Ashmony H, et al. Progress toward measles elimination – Eastern Mediterranean Region, 2013–2019. *MMWR*. 2020;69(15):439–445. doi:10.15585/mmwr.mm6915a2.
- [4] Patterson M. Neurological complications of measles (Rubeola). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(2):2. doi:10.1007/s11910-020-1023-y.
- [5] Garg R, Mahadevan A, Malhotra H, et al. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol*. 2019;29(5):e2058. doi:10.1002/rmv.2058.

- [6] Wendorf K, Winter K, Zipprich J, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):226–232. doi:10.1093/cid/cix302.
- [7] Ferren M, Horvat B, Mathieu C. Measles encephalitis: towards new therapeutics. *Viruses*. 2019;11(11):1017. doi:10.3390/v11111017.
- [8] Hashimoto K, Hosoya M. Advances in antiviral therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Mol Basel Switz*. 2021;26(2):427. doi:10.3390/molecules26020427.
- [9] Sliva J, Pantzartzi CN, Votava M. Inosine pranobex: a key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. *Adv Ther*. 2019;36(8):1878–1905. doi:10.1007/s12325-01900995-6.
- [10] Papetti L, Amodeo ME, Sabatini L, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in children: the archetype of non-vaccination. *Viruses*. 2022;14(4):733. doi:10.3390/v14040733

# Annexe 3

Title: Importance of a magistral preparation when a drug is not available in France? A case report of a 34-years old woman requiring lurasidone

Authors: R. Le Cras<sup>1</sup>, R. Mazet<sup>1\*</sup>, J. Holtzmann<sup>2</sup>, A. Lehmann<sup>1</sup>, A. Morin<sup>1</sup>, J. Leenhardt<sup>1,3</sup>, M. Durand<sup>1</sup>, MD Desruet<sup>1</sup>, P. Bedouch<sup>1,4</sup>

## **Affiliations:**

1. Pharmacy Department, Grenoble University Hospital, F-38000 Grenoble, France.
2. Mood disorders and emotional pathologies Unit, Grenoble University Hospital, F-38000 Grenoble, France
3. Université Grenoble Alpes, INSERM, LRB, F- 38000 Grenoble, France.
4. Université Grenoble Alpes TIMC, CNRS UMR 5525, F-38000 Grenoble, France.

\* Corresponding author: Dr Roseline MAZET

Mailing address: Rmazet@chu-grenoble.fr

Adress:

CHU Grenoble Alpes

Dr R Mazet

Service pharmacotechnie

Bâtiment Moidieu

CS 10217

38043 Grenoble CEDEX 9

Telephone Number: +33 4 76 76 82 39

**KEYWORDS:** lurasidone ; speciality not commercialized ; magistral preparation ; bipolar disorders

## **ABSTRACT**

Bipolar disorder (BD) is a psychiatric illness characterized by cyclical periods of mania or hypomania, mild form of mania, and depression. Several medications are available to help stabilise mood swings. These include lithium, anticonvulsants such as valproate, carbamazepine or lamotrigine, and antipsychotics such as olanzapine, quetiapine, risperidone or aripiprazole. We report here the case of a 34-year-old woman suffering from severe bipolar disorder, resistant to numerous treatments, treated effectively with lurasidone LATUDA<sup>®</sup>, an atypical antipsychotic not available in France. Unfortunately, after 6 months of treatment, import's authorization has not been granted by the French national drug agency and CHUGA's pharmacotechnics unit was therefore asked to prepare lurasidone hard capsules from the active pharmaceutical ingredient, the only option for continuing the effective treatment.

## INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a psychiatric illness characterized by cyclical periods of mania or hypomania, mild form of mania, and depression. BD is a category that includes three different diagnoses: bipolar I (BD-I), bipolar II (BD-II) and cyclothymic disorder. BD-I is characterised by at least one episode of mania, with or without depressive episodes. Whereas BD-II presented at least one hypomanic episode and one major depressive episode (1–5).

BD is diagnosed in adolescents and young adults, with the first symptoms appearing between the ages of 13 and 30 years of age, the median age of onset of 25 years old (4,6). Recent estimates of prevalence in the general population are 0.6% for BP-I, 0.4% for BP-II and 1.4% for sub-threshold bipolar disorders. Bipolar disorder affects both men and women, regardless of social class or place of residence. Females appear to be more affected by BP-II than male, while the sex ratio for BP-I is not yet fully determined (6).

Both acute and maintenance treatment are required for optimal management of BD. For decades, lithium salts have been used as long-term mood stabilizers in the treatment of acute mania, preventing suicide, self-harm and death. Today, several medications are recommended for each major phases: acute mania, acute depression, and maintenance treatment. Monotherapy is prioritized over combination therapy (1).

First-line options for acute BD depression include quetiapine, lithium and lamotrigine. Furthermore, lurasidone is recommended as first-line treatment and as second-line treatment in combination with a drug stabilizer in the U.S. and Canada, but is not available or recommended in France (1,3,7).

Lithium, quetiapine, valproate, aripiprazole, paliperidone and risperidone are internationally recommended as first-line treatment options for the acute manic phase. Overall, these agents have comparable efficacy. However, lithium should be considered first for acute mania, unless there are specific reasons not to do so, such as mixed features, comorbid substance use or previous non-response to lithium (1,3,7,8).

Treatment of the acute phase should be continued for at least two months after symptoms have completely disappeared. Thereafter, the therapist may consider adding to the effective treatment of the acute phase, a treatment adapted to the polarity of the symptoms (1,3,7,8).

Unfortunately, there are still some treatment-resistant patients, particularly those suffering from rapid cycling and chronic depression. This resistance may be linked to non-adherence to oral medication, lack of therapeutic optimization, comorbidities or outright resistance to pharmacotherapy. The reference treatment for resistance is clozapine. However, the use of electroconvulsive therapy (ECT) for more than 18 months can achieve a response rate of up to 80% in the acute depressive phases of BD (2,3). Management of the acute depressive phases of bipolar disorder is crucial, as shortcomings translate into a 9-13 year reduction in patient life expectancy and a 20-30 fold increase in the suicide rate (9–14).

Concerning lurasidone, this atypical antipsychotic presents a unique pharmacological profile, characterized by high binding affinity and antagonist effect on dopamine D<sub>2</sub> ( $K_i$  value: 1.68 nM) and serotonin 5-HT<sub>2A</sub> ( $K_i$  value: 0.5 nM) receptors, moderate affinity for 5-HT<sub>1A</sub> receptors and higher affinity for 5-HT<sub>7</sub> receptors ( $K_i$  values 6.75 nM: and 0.495 respectively). Its ability to block 5-HT<sub>7</sub> receptors at sub-antipsychotic doses, at 20 mg/day, is thought to underlie its antidepressant action.

Its efficacy is recognized in international guidelines for the management of bipolar depression, either as monotherapy or in combination with a mood stabilizer (1,2). A recent meta-analysis showed substantial efficacy of lurasidone for acute bipolar depression (15).

In addition, lurasidone has the advantage of few side effects, akathisia, nausea and sleep disorders being the most commonly reported adverse effects.

However, DAINIPPON SUMITOMO PHARMA, which markets LATUDA® worldwide, has not submitted a marketing authorisation in France for the treatment of bipolar depression (16), despite the fact that it could be an alternative drug for French treatment-resistant patients (17,18).

## CASE REPORT

The 34-year-old patient has a long-standing history of BD-I with borderline personality disorder. She was initially admitted in child psychiatry unit at the age of 15, following eating disorders and suicidal acts. Multiple hospitalizations marked this patient's care history, including admissions to intensive care following self-induced medications and bleach intoxications.

In June 2020, the patient suffered a major anxiety-depression flare-up, for which the psychiatrists decided on the need for ketamine, an increase in the dosage of aripiprazole and the introduction of melatonin. The patient described a sad thymia and suicidal ideas with reflective scenarios. She described significant "thoughtless" anxiety in the days preceding the suicidal ideation, which did not prevent her from carrying out the acts of daily life. In addition, she had sleep disturbances such as nocturnal awakenings with difficulty returning to sleep. Ketamine was administered intravenously at 0.5 mg/kg over 40 minutes, two to three times a week, depending on the intensity and duration of the effect. These injections were well tolerated, but the patient still presented with persistent anxiety and intrusive suicidal ideation. A collegial decision was taken to initiate a twice-weekly electroconvulsive therapy (ECT) in adjunction. All treatment was listed in Table 1. ECT was clinically well tolerated and effective, with resolution of the depressive episode, although the patient expressed long-term weariness.

Table 1. Psychiatric treatment in June 2020 and since February 2023

	Dosing in June 2020	Dosing since February 2023
Lithium (TERALITHE®) per os	500mg *2 /day	
Clozapine (LEPONEX®) per os	25mg in the morning 275mg in the evening	150 mg in the evening
Pregabalin (LYRICA®) per os	50mg in the morning 150mg in the evening	150mg *2/day
Aripiprazole (ABILIFY®) per os	15mg/day	discontinued
Diazepam (VALIUM®) per os	2mg *3 /day	discontinued
Melatonin (CIRCADIN®) per os	6mg in the evening	discontinued
Ketamine IV	0.5 mg/kg over 40 minutes, two to three times a week	discontinued
Lurasidone per os		111 mg in the morning
ECT	2 ECT/week	

However, in June 2021, during an iterative hospitalization, she reports the presence of a sad mood and persistent anxiety. She did not mention any suicidal ideation but she presented with a resurgence of insomnia, which resolved on clozapine. From a therapeutic point of view, in consideration of her unsatisfactory clinical state, despite the proximity of ECT sessions, the patient was offered to try a new therapeutic strategy: lurasidone. The patient agrees to this therapeutic change but lurasidone was not yet introduced due to the improvement of thymic episode. Unfortunately, only TAKEDA markets a speciality containing lurasidone (LATUDA® 18.5mg, 37mg and 74mg) in Europe, but it is not available in France. The unit for medicines under temporary use authorization in Grenoble University Hospital (CHUGA) has requested the importation of this speciality from the French drug agency. Given her clinical situation, an import authorization for LATUDA® 18.5mg was granted for this patient for a 6-months period. Treatment was therefore introduced gradually, starting with 18.5 mg/day and increased to 37 mg/day a week later. Introduction of the drug was well tolerate, although the patient reported an episode of diarrhea, spontaneously resolved. This did not prevent a progressive increase treatment, by steps of 18.5mg/week, up to 111mg/day.

In July 2021, after one month of lurasidone, she describes an improvement in mood but struggles to elaborate how she perceives this improvement. She was calm with a better contact with coherent, adapted speech. She reports an improvement in her condition, no sadness or anxiety. Parents also report improvement with introduction of lurasidone. However, some sleep disturbances remained persistent and required adjustment of the clozapine. During

the first 6 months of treatment, clinical improvement allowed a reducing aripiprazole dosage to 10 mg/day, then 5 mg/day before stopping it as well as diazepam, to gradually space out ECT to one every two weeks and to maintain other treatments.

Unfortunately, despite its efficiency for this patient, import authorization has not been granted by the French national drug agency after the 6 months period of treatment. Given the lack of any alternative to provide for this patient, it was considered to make a magistral preparation. We looked for a Good Manufacturing Practices (GMP) supplier of this active pharmaceutical ingredient. In Europe, only one supplier was identified and with the precious help of MedicaPharma (Netherlands), we prepared hard capsules of lurasidone in the preparation unit of CHUGA. We used only mannitol, a diluent identical to that used in the speciality. For ease of administration, we chose to prepare lurasidone hard capsules of 55.5 mg, so that the patient would take 2 capsules of 55.5 mg instead of 6 tablets of 18.5 mg. The patient continued the treatment from December 2021, without any treatment's interruption.

After a brief deterioration in her thymic state, necessitating full-time hospitalization and a renewal of ECT. Since then, her treatment has been simplified (Table 1) and her health has improved, as she is now able to live independently at home. At the last consultation in September 2023, the patient had a good contact, without any abnormality of language, content or course of thought. She was smiling and open to humour. On the thymic level, there was a clear improvement; the patient was stable and no longer described intense sadness. However, anxiety was still present but was now controllable. Recently, she was even able to go away for the weekend or attend a birthday party with her family, in the presence of many strangers, without any anxiety event.

## CONCLUSION

In addition to other medical and psychosocial therapies, continuing of an effective treatment with a magistral preparation of lurasidone certainly helped to improve the patient's psychological state. The impossibility of importing an equivalent speciality from another European country would have left the patient without therapeutic options. The involvement and skills of the pharmacotechnical unit enabled the patient to continue a course of treatment which has now left her relatively well balanced. This clinical case demonstrates the ability of a pharmacotechnical unit to provide a therapeutic alternative for complex medical cases for which no specialty is necessarily available.

## REFERENCES

1. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(2):180–95.
2. Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, Vieta E, Young AH, Blier P, et al. The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(4):230–56.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97–170.
4. Anderson IM, Haddad PM, Scott J. Bipolar disorder. *BMJ*. 2012;345:e8508.
5. American Psychiatry Association. What Are Bipolar Disorders? [Internet]. [cited 2023 Aug 17]. Available from: <https://www.psychiatry.org:443/patients-families/bipolar-disorders/what-are-bipolar-disorders>
6. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241–51.
7. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca PM. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment of bipolar disorder: an update (2014). *L'Encephale*. 2015;41(1):93–102.
8. NHS [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 17]. Diagnosis - Bipolar disorder. Available from: <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/bipolar-disorder/diagnosis/>

9. Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2015;17(3):235–47.
10. Delgado A, Velosa J, Zhang J, Dursun SM, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Clozapine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2020;125:21–7.
11. Miller TH. Bipolar Disorder. *Prim Care.* 2016;43(2):269–84.
12. Courtet P, Samalin L, Olié E. Les antidépresseurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale.* 2011;37:S196–202.
13. Fornaro M, De Berardis D, Perna G, Solmi M, Veronese N, Orsolini L, et al. Lurasidone in the Treatment of Bipolar Depression: Systematic Review of Systematic Reviews. *BioMed Res Int.* 2017;2017:3084859.
14. Shen YC. Treatment of acute bipolar depression. *Tzu-Chi Med J.* 2018;30(3):141–7.
15. Yildiz A, Siafis S, Mavridis D, Vieta E, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2023;10(9):693–705.
16. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - LATUDA (lurasidone), antipsychotique par voie orale [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 17]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1792838/fr/latuda-lurasidone-antipsychotique-par-voie-orale](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1792838/fr/latuda-lurasidone-antipsychotique-par-voie-orale)
17. EMA. LATUDA EPAR Product Information [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 17]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_en.pdf)
18. Ali Z, Tegin C, El-Mallakh RS. Evaluating lurasidone as a treatment option for bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(3):253–60.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

R. L and R. M : writing—original draft preparation, A.L., A.M.-N., J.H., J.L., M.D., M-D.D and P.B: contributed to draft the manuscript.

## **COMPETING INTERESTS**

The authors declare no competing interests.

## **ADDITIONAL INFORMATION**

Correspondence and requests for materials should be addressed to R. M.

# Annexe 4

## Recensement des préparations magistrales "rares"

Ce questionnaire a pour but de recenser les **préparations pharmaceutiques "rares"** réalisées dans les unités de pharmacotechnie et les officines en France.

On considère comme **"rares"** toutes les préparations magistrales réalisées pour **moins de 5 patients par an.**

Ce questionnaire est réalisé dans le cadre d'une thèse d'exercice d'interne en pharmacie hospitalière.

Je vous remercie d'avance pour votre aide et vos retours !

Cordialement,

Mr Renan LE CRAS  
CHU Grenoble Alpes  
Tél. +33 (0)X XX XX XX XX  
[RLecras@chu-grenoble.fr](mailto:RLecras@chu-grenoble.fr)

---

### Vous concernant

Nom, prénom, statut

*Réponse courte*

Type d'établissement

- Centre Hospitalier
- Officine

Dans quelle ville se situe votre établissement ?

*Réponse courte*

Nom de l'établissement

*Réponse courte*

Vos coordonnées (mail + tel) :

*Réponse courte*

### Concernant les préparations magistrales "rares"

On considère comme **"rares"** toutes les préparations magistrales réalisées pour **moins de 5 patients par an.**

Votre unité de pharmacotechnie/préparatoire réalise-t-elle des préparations magistrales destinées à moins de 5 patients par an ?

- Oui
- Non

## Vous produisez des préparations magistrales pour un faible nombre de patient (< 5 patients)

Dans cette section, nous souhaitons collecter pour chaque préparation les informations suivantes :

- Question 1 : Principe(s) actif(s)
- Question 2 : Forme pharmaceutique
- Question 3 : Dosage(s)
- Question 4 : Indication thérapeutique
- Question 5 : Raison du recours à une préparation magistrale

Merci de remplir cette section pour chaque préparation magistrale rare.

**Pour pouvoir renseigner une autre préparation magistrale rare, sélectionner "Oui" à la fin de cette section.**

Lorsque vous n'avez plus de préparation magistrale à renseigner, sélectionnez "Non" à la fin de cette section pour finir le questionnaire.

Nom de la préparation

*Réponse courte*

**Question 1** - Quel(s) principe(s) actif(s) est(sont) utilisé(s) dans cette préparation ?

*Réponse courte*

**Question 2** - Quelle est sa forme pharmaceutique ?

- Forme orale solide
- Forme orale liquide
- Préparations semi-solides pour application cutanée
- Préparations ophtalmiques
- Préparations injectables
- Autre...

**Question 3** - Quel(s) est(sont) le(s) dosage(s)/concentration(s) réalisé(s) ?

*Réponse courte*

**Question 4** - Dans quelle indication thérapeutique est réalisée cette préparation magistrale ?

*Réponse courte*

**Question 5** - Pour quelle(s) raison(s) avez-vous eu recours à une préparation magistrale ?

- Aucune spécialité de ce principe actif n'est disponible sur le marché
- Spécialité disponible mais forme galénique inadaptée
- Spécialité disponible mais dosage inadapté
- Spécialité disponible mais intolérance/allergie à un excipient
- Spécialité disponible mais mauvaise palatabilité
- Autre...

Merci de nous avoir fait part de cette préparation magistrale, en avez-vous d'autres à renseigner ?

- Oui → Possibilité de renseigner la préparation suivante
- Non → envoi à la fin du questionnaire

Je vous remercie pour votre participation à ce questionnaire et vous fais un retour rapide.

Avez-vous des remarques ou des commentaires supplémentaires ?

*Réponse longue*

*Faculté de Pharmacie,  
Université Grenoble Alpes*



# **Serment de Galien**



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.**

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

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

# Thèse soutenue par Renan LE CRAS

## L'EXPERTISE DE LA PHARMACOTECHNIE HOSPITALIÈRE COMME RECOURS FACE AU BESOIN CROISSANT DE MÉDICAMENTS SUR-MESURE

Les préparations magistrales permettent classiquement d'adapter la posologie, la forme ou la composition d'un médicament aux besoins cliniques spécifiques de certains patients ou de certaines populations. Elles sont réalisées en l'absence de spécialité équivalente disponible pour répondre à une indication thérapeutique ou pour favoriser l'adhésion thérapeutique des patients.

Depuis la crise sanitaire du COVID-19, les unités de pharmacotechnie hospitalière sont sollicitées pour répondre à des demandes de préparation liées à des arrêts de commercialisation de spécialités ou à des ruptures de stock. Les arrêts de commercialisation concernent des principes actifs indiqués dans des maladies restant exceptionnelles ou dans des situations cliniques rares présentant une impasse thérapeutique. Pour répondre à ces demandes, le véritable challenge pour les unités de pharmacotechnie est de s'approvisionner en matière première de qualité pharmaceutique dans un temps compatible avec l'urgence thérapeutique. Deux cas cliniques illustrent le rôle majeur des préparations magistrales dans la prise en charge de certains patients.

Devant l'absence de thésaurus des préparations magistrales rares et des centres hospitaliers associés, un recensement a été réalisé à l'échelle nationale afin de savoir quelles préparations étaient réalisées par les différents centres hospitaliers. Une centaine de préparations magistrales rares ont ainsi été recensées. Elles concernent principalement les domaines de l'infectiologie, la cancérologie et les maladies métaboliques héréditaires. Cette initiative est un premier pas pour permettre de faciliter la mise à disposition de ces préparations rares par la sous-traitance entre établissements afin de répondre collectivement aux besoins cliniques et identifier les centres experts.

Ainsi, depuis plusieurs années, les préparations magistrales ou hospitalières présentent un intérêt croissant pour répondre tant à des situations cliniques rares qu'à des ruptures d'approvisionnement de médicaments d'intérêts majeurs, comme ce fut le cas avec la production de curares pendant la crise de COVID-19 ou l'amoxicilline pendant l'hiver 2022. Ces exemples illustrent parfaitement l'agilité des unités de préparation hospitalières et officinales et leur capacité de mobilisation afin de limiter les conséquences cliniques des ruptures de stock ou des arrêts de commercialisation. Ces changements doivent s'accompagner de modifications législatives permettant notamment l'exportation de ces préparations de niches afin de répondre à de nouveaux défis.

**Mots clés :** Pharmacotechnie, préparation magistrale, rupture

**Filière :** Pharmacie Hospitalière Générale