

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 17 juillet 2020
Par Mme ROGEZ (épouse BRASSART) Julie**

**PRÉPARATIONS À L'OFFICINE :
ÉTAT DES LIEUX DES BONNES PRATIQUES EN 2020**

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse :

Monsieur CUNY Damien,
Professeur des Universités en Sciences de l'Environnement, Université de Lille

Assesseure :

Madame STANDAERT Annie, Docteur en Pharmacie,
Maître de Conférences en Parasitologie, Université de Lille

Assesseur :

Monsieur LANNOY Damien, Docteur en Pharmacie,
Maître de Conférences en Pharmacie Galénique, Université de Lille
Praticien Hospitalier, CHRU de Lille

Membre extérieur :

Monsieur SAUVAGE Fabien, Docteur en Pharmacie,
Pharmacien adjoint, Aulnoy-lez-Valenciennes



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique

M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À Monsieur Cuny, d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de ma thèse, même après changement de sujet, et de présider ma soutenance. Votre dévouement et votre disponibilité pour les étudiants durant vos années en tant que doyen m'ont toujours impressionnée ; merci d'avoir fait de la faculté de pharmacie une deuxième maison si accueillante.

À Monsieur Lannoy, d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci pour votre bienveillance et la qualité de vos enseignements.

À Madame Standaert, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci également de contribuer à la modernisation des enseignements et pour votre investissement au sein de l'officine virtuelle.

À toi Fabien, d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour ta bonne humeur à toute épreuve et tes mots réconfortants.

À l'ensemble des personnels et professeurs de la Faculté de Pharmacie de Lille, pour votre implication auprès des étudiants et votre amour de l'enseignement. Je tiens à vous remercier particulièrement, Messieurs Décaudin, Porta et Berthe, pour votre disponibilité et votre soutien lors de l'organisation du Forum.

À Madame Lesage et Messieurs Vuillermet, Lesne et Houllier de m'avoir accueillie au sein de vos officines lors de stages ou emplois étudiants. Merci pour votre confiance et pour tout ce que vous m'avez appris.

À mes parents et à ma famille, pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises.

À toi papa, de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de mes études et de mon envol en tant qu'adulte. Après la pluie vient le beau temps ; je te souhaite d'être heureux.

À toi Olivier, pour tous les beaux moments que nous partageons chaque jour. Merci de croire autant en moi, d'être toujours à mes côtés et de me rendre si heureuse. De beaux projets nous tendront bientôt les bras j'en suis certaine.

À l'AAEPL et à la faluche, pour les belles journées et soirées passées à la Faculté. **À Thomas, Anaëlle, Honoré, Adrien, Céline, Émilie et Mehdi** : peu de révisions ensemble, mais tant de jolis souvenirs !

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	17
TABLE DES ANNEXES.....	19
GLOSSAIRE	21
INTRODUCTION.....	25
PARTIE 1 : L'AMÉNAGEMENT ET L'ÉQUIPEMENT NÉCESSAIRES AU PRÉPARATOIRE	27
1. L'AMÉNAGEMENT DU PRÉPARATOIRE.....	29
2. LE MATÉRIEL REQUIS POUR LA RÉALISATION DE PRÉPARATIONS	31
1. La balance	31
2. La verrerie.....	32
3. Autres équipements utiles	33
3. LES DOCUMENTS OBLIGATOIRES ET RECOMMANDÉS AU PRÉPARATOIRE	34
1. Les documents dont la possession est obligatoire au sein de l'officine.....	34
A. Les registres obligatoires.....	34
B. Le système documentaire de gestion de la qualité	34
2. Les documents recommandés	36
A. La Pharmacopée.....	36
B. Le Formulaire national.....	37
C. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).....	39
D. Les autres documents utiles.....	40
4. LE PERSONNEL AUTORISÉ À RÉALISER DES PRÉPARATIONS	41
1. Le pharmacien	41
2. Le préparateur en pharmacie	42
3. L'étudiant en pharmacie	43
4. Les autres membres de l'équipe	43
PARTIE 2 : LES PRÉPARATIONS À L'OFFICINE SELON LES BONNES PRATIQUES.....	45
1. INTRODUCTION.....	47
1. Questionnaire sur l'activité de préparation au sein des officines.....	47
2. Profil démographique des participants au questionnaire	47
3. Résultats.....	49

4.	Conclusion	53
2.	LES MATIÈRES PREMIÈRES ET LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	55
1.	L'approvisionnement en matières premières	55
2.	La réception et l'enregistrement de matières premières	57
A.	La réception de matières premières	57
B.	Le contrôle des matières premières reçues	58
C.	L'échantillonnage des matières premières et l'échantillothèque	59
D.	L'enregistrement des matières premières reçues	61
3.	La conservation des matières premières	62
4.	La destruction des matières premières périmées ou interdites d'utilisation.....	64
5.	Les articles de conditionnement	65
3.	LA FAISABILITÉ	66
1.	L'étude de faisabilité : un prérequis à la réalisation de toute préparation.....	66
2.	Les préparations faisant l'objet d'interdictions ou de restrictions	67
A.	Les préparations pouvant présenter un risque pour la santé	67
B.	La préparation de médicaments radiopharmaceutiques	68
C.	Les mélanges de substances interdits (« Loi Talon »)	68
D.	Les restrictions et interdictions portant sur des préparations contenant certaines plantes.....	70
E.	Les restrictions et interdictions portant sur des préparations contenant certains produits biologiques.....	75
F.	Les restrictions et interdictions portant sur des préparations contenant certaines substances chimiques	78
4.	LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS À L'OFFICINE.....	96
1.	Les règles générales.....	96
2.	Les opérations préliminaires à la réalisation de préparations	97
3.	Les pesées et les mesures.....	97
5.	LES CONDITIONNEMENTS	98
6.	L'ÉTIQUETAGE	99
1.	Le cadre réglementaire	99
2.	En pratique.....	100
3.	Exemples d'étiquetages de préparations courantes	101
A.	L'étiquetage de gélules (Étiquette modèle A12)	101

B.	L'étiquetage d'une pommade (Étiquette modèle A13)	102
C.	L'étiquetage d'une émulsion (Étiquette modèle A9).....	103
7.	LES CONTRÔLES ET LA LIBÉRATION	105
1.	Le stockage des préparations terminées en attente de contrôles	105
2.	Le contrôle des préparations terminées	105
3.	L'échantillonnage des préparations terminées	106
4.	La libération des préparations terminées.....	106
5.	Le stockage des préparations libérées	106
8.	LA DISPENSATION	106
9.	LES ENREGISTREMENTS.....	107
1.	Le dossier de lot de la préparation	107
2.	Le registre des préparations.....	108
3.	L'ordonnancier	109
4.	L'archivage des documents.....	109
PARTIE 3 : LE CAS PARTICULIER DE LA SOUS-TRAITANCE		111
1.	LA SOUS-TRAITANCE	113
1.	La sous-traitance des contrôles.....	113
2.	La sous-traitance des préparations	113
2.	LES DOCUMENTS NÉCESSAIRES À LA SOUS-TRAITANCE	114
1.	Les autorisations de l'Agence Régionale de Santé.....	114
A.	L'autorisation d'exercer l'activité de sous-traitance.....	114
B.	L'autorisation d'exécution de préparations pouvant présenter un risque pour la santé.....	114
C.	Les modalités d'obtention des autorisations de l'ARS	114
2.	Le contrat de sous-traitance.....	115
3.	Les procédures et les instructions relatives à la sous-traitance	116
4.	En pratique.....	116
3.	LA SOUS-TRAITANCE EN PRATIQUE (EXEMPLE DE LA PHARMACIE DELPECH À PARIS).....	117
1.	La commande d'une préparation sous-traitée	117
2.	La réception d'une préparation sous-traitée	117
3.	La dispensation d'une préparation sous-traitée	119
CONCLUSION		121

BIBLIOGRAPHIE.....	123
ANNEXES.....	133

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Exemple de vignettes de contrôle des balances et de carnet métrologique (Source : www.admpesage.fr)	31
Figure 2 : Illustration de la technique de lecture d'un ménisque dans une éprouvette (Source : www.kartable.fr)	33
Figure 3 : Organisation du système documentaire (Source : Elsevier Masson SAS)	34
Figure 4 : Pharmacopée européenne (Source : www.edqm.eu/fr)	37
Figure 5 : VIDAL Tarex (Source : www.vidalfrance.com)	40
Figure 6 : Infographie présentant les responsabilités qui incombent au pharmacien (Source des icônes : www.flaticon.com).....	42
Figure 7 : Répartition des 247 réponses en fonction du statut	47
Figure 8 : Répartition des 247 réponses en fonction du lieu d'exercice.....	48
Figure 9 : Répartition des 247 réponses en fonction de la région d'exercice	48
Figure 10 : Répartition du nombre de préparations réalisées en moyenne par semaine parmi les 203 réponses	49
Figure 11 : Évaluation du respect des BPP par les 203 personnes réalisant des préparations au sein de leur officine.....	50
Figure 12 : Auto-évaluation du respect des BPP par les 203 personnes réalisant des préparations au sein de leur officine	51
Figure 13 : Répartition de la proportion de sous-traitance de préparations.....	52
Figure 14 : Principales causes de sous-traitance.....	53
Figure 15 : Exemple d'étiquette de traçabilité d'une matière première	57
Figure 16 : Exemple d'étiquette d'identification des échantillons de l'échantillothèque.....	60
Figure 17 : Fiche type d'enregistrement des matières premières à réception	62
Figure 18 : Pictogramme SGH06 (Source : INRS).....	63
Figure 19 : Pictogramme SGH07 (Source : INRS).....	63
Figure 20 : Pictogramme SGH05 (Source : INRS).....	63

Figure 21 : Pictogramme SGH08 (Source : INRS).....	67
Figure 22 : Exemple d'affiche "Ne pas déranger" pour le préparatoire (Source de l'icône : www.flaticon.com)	96
Figure 23 : Exemple d'étiqueteuse pour préparations (Source : www.bureau-vallee.fr)	100
Figure 24 : Modèle d'étiquette A12 (Source : ANSM)	101
Figure 25 : Modèle d'étiquette A13 (Source : ANSM)	102
Figure 26 : Modèle d'étiquette A9 (Source : ANSM)	104
Figure 27 : Exemple de fiche de suivi des préparations sous-traitées.....	118
Figure 28 : Exemple de contre-étiquette à apposer sur une préparation lors de la dispensation	119

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste des monographies en vigueur au Formulaire national (ANSM)	134
Annexe 2 : Monographie du liniment calcaire au Formulaire national	134
Annexe 3 : Questionnaire GoogleForm préparations à l'officine	134
Annexe 4 : Résultats du questionnaire GoogleForm "Préparations à l'officine"	134
Annexe 5 : Exemple de registre des échantillons de l'échantillothèque	134
Annexe 6 : Exemple de registre des déchets sortants	134
Annexe 7 : Bordereau de suivi des déchets (Formulaire CERFA n°12571*01)	134
Annexe 8 : Liste des préparations faisant l'objet d'interdictions ou de restrictions.....	134
Annexe 9 : Exemple de fiche de fabrication.....	134
Annexe 10 : Autorisation de sous-traitance de préparations magistrales par la pharmacie Delpech à Paris	134
Annexe 11 : Contrat de sous-traitance de la pharmacie Delpech à Paris	134
Annexe 12 : Annexe technique au contrat de sous-traitance de la pharmacie Delpech à Paris	134

GLOSSAIRE

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (remplacée par l'ANSM en décembre 2011).

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

ARS : Agence Régionale de Santé.

Article de conditionnement : tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec la préparation [1].

Assurance de la qualité : elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est obtenue par la mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise [1].

Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) : Texte de référence, opposable, destiné à garantir la qualité des préparations pharmaceutiques [1] [2].

Conditionnement : toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini (une préparation terminée) [1].

CSP : Code de la Santé Publique [3].

Déconditionnement : ensemble des opérations qui consiste à prélever une spécialité pharmaceutique de son conditionnement primaire [1].

Dossier de lot : élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en œuvre, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelle [1].

Échantillonnage : prélèvement d'une quantité représentative d'un lot de matière première ou d'une préparation terminée en vue d'en effectuer l'analyse [1].

Échantillothèque : ensemble des échantillons de matières premières et de préparations terminées [1].

Excipient à Effet Notoire (EEN) : excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients [1].

Faisabilité : appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques [1].

FDA : Food and Drug Administration.

Formulaire national : support technique à la réalisation des préparations officinales et hospitalières. Il permet de standardiser les exigences de qualité des préparations qui y sont inscrites [4].

Gestion de la qualité : ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments préparés sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés [1].

Libération : décision claire d'acceptation ou de refus d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien [1].

Lot : quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Par exemple :

- Une préparation magistrale pour un seul patient correspond à un lot.
- Plusieurs préparations magistrales de formule identiques dont la préparation est commune constituent un lot.
- Une préparation officinale correspond à un lot [1].

Matière première à usage pharmaceutique : tout composant utilisé dans la réalisation d'une préparation (substances actives, excipients, éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou à leur être administrés) [1].

Monographie : une monographie est composée d'un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique. Elle comprend une liste de dénominations communes et scientifiques de substances (DCF) [5].

Numéro de lot : combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot [1].

Pharmacopée : ensemble des textes de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française [1].

Préparation magistrale : tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions de décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'État dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales [1].

Préparation officinale : tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie [6].

Procédure : manière spécifique d'accomplir une activité. Lorsqu'une procédure est exprimée par un document, il est préférable d'utiliser le terme « procédure écrite ». Une procédure écrite comporte généralement :

- L'objet et le domaine d'application d'une activité.
- Ce qui doit être fait et qui doit le faire.
- Quand, où et comment cela doit être fait.
- Quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés.
- Comment cela doit être maîtrisé et enregistré [7].

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

Reconstitution : la reconstitution des spécialités pharmaceutiques est une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit [1].

Registre des matières premières : support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux matières premières [1].

Sous-traitance : exécution par un tiers, dénommé le sous-traitant, d'une opération ou d'une vérification pour le compte du donneur d'ordre, dans le cadre d'un contrat écrit [1].

Spécialité pharmaceutique : tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale (article L.5111-2 du CSP).

Substance vénéneuse : sont comprises comme substances vénéneuses (selon l'article L.5132-1 du CSP) : les substances stupéfiantes, psychotropes, ainsi que les substances inscrites sur les listes I et II définies à l'article L.5132-6 du CSP.

Traçabilité : aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un produit ou d'un processus au moyen d'informations et d'identifications enregistrées (comme par exemple le registre ordonnancier des préparations) [1].

INTRODUCTION

À l'apparition des premières officines françaises au XII^{ème} siècle, l'art de mélanger et de préparer des drogues est au cœur de la pratique du métier d'apothicaire. La loi du 9 Germinal an XI (30 mars 1803), appliquée pendant 138 ans, réaffirme le principe du monopole du pharmacien « pouvant faire des drogues, ou préparations médicinales », délivrées uniquement sur présentation d'une ordonnance établie par un médecin [8].

C'est l'apparition de l'industrie pharmaceutique, au milieu du XIX^{ème} siècle, qui a bousculé la profession. La consommation médicale croissante, l'adoption de nouveaux procédés de traitement des matières premières et de préparation des médicaments et l'apparition de nouveaux produits rendent nécessaires le recours à une production plus importante. On a vu alors apparaître sur le marché des « spécialités » commercialisées par des laboratoires pharmaceutiques. De nombreux pharmaciens ont tenté de s'opposer à leur développement, considérant qu'elles abaissaient le rôle et l'importance scientifique de la profession et transformaient les officines en boutiques. Cependant, les améliorations (principalement galéniques) apportées aux formules garantissant la bonne conservation du remède et un emploi facilité pour le patient, ainsi que le développement de campagnes publicitaires ont assuré leur succès ; l'usage de spécialités est ainsi devenu une habitude bien ancrée chez les Français. Bon nombre de préparations magistrales n'étaient plus prescrites et sont remplacées par la « spécialité » équivalente. De plus, des avancées scientifiques (par exemple le développement des vaccins) imposaient une sécurité renforcée lors de la production et des tests sur les animaux de laboratoire ; les officines ne pouvaient subvenir à la demande pour ces produits dans des conditions de qualité et de prix concurrentielles. Le rôle du pharmacien a évolué : il est devenu alors davantage un commerçant, se devant de bien connaître les produits qu'il débite, pour remplir au mieux son rôle de conseil et d'information auprès des patients [9].

La réalisation de préparations à l'officine n'était alors encadrée par aucun guide opposable. Les Bonnes Pratiques de Préparations Officinales parues en 1988, puis actualisées en 2003 sous l'intitulé « Recommandations relatives aux bonnes pratiques pour la réalisation des préparations à l'officine » sont des guides complets et publiés par des instances reconnues, mais n'ayant aucune valeur juridique. Plusieurs scandales sanitaires, comme l'affaire des gélules amaigrissantes parisiennes (détaillée à la [Partie 2.3.2.E. Les restrictions et interdictions portant sur des préparations contenant certains produits biologiques](#)) ou encore le drame des

nourrissons de Chambéry, ont révélé le manque d'un référentiel réglementaire permettant d'encadrer la pratique et d'éviter les dérives. Les Bonnes Pratiques de Préparations publiées le 21 novembre 2007 constituent le premier guide complet opposable permettant d'améliorer la qualité et la traçabilité des préparations réalisées en officine, mais aussi en PUI (Pharmacies à Usage Intérieur). Plusieurs arrêtés publiés par la suite ont complété la réglementation, avec par exemple la notion de « préparation pouvant présenter un risque pour la santé » ou encore l'encadrement de la sous-traitance [10].

La multiplication des textes et des réglementations entraîne une hausse de l'exigence de qualité des préparations produites en officine, alors qu'elles sont de moins en moins réalisées au vu du nombre croissant de spécialités pharmaceutiques disponibles. C'est ce paradoxe qui a modifié l'activité de préparation ; certaines officines se sont spécialisées dans la sous-traitance afin de sécuriser la qualité et la traçabilité, là où la majorité des autres n'ont pas effectué la transition de mise en conformité avec les BPP.

Ayant eu l'opportunité de travailler sur la mise aux normes du préparatoire de l'officine dans laquelle j'ai effectué mon stage de pratique officinale de sixième année de pharmacie, je me suis confrontée à une multiplicité de sources documentaires et à une difficulté à trouver des informations complètes et pratiques. C'est pourquoi j'ai choisi d'y consacrer le sujet de ma thèse d'exercice, afin de fournir un guide, le plus complet et accessible possible, pour accompagner les pharmaciens, préparateurs ou étudiants qui souhaiteraient eux aussi améliorer la qualité des préparations réalisées au sein de leurs officines.

Dans un premier temps seront présentés les aménagements et équipements nécessaires à une bonne gestion du préparatoire. Puis, après avoir fait un état des lieux de l'activité de préparation au sein des officines, évaluée par un questionnaire dans le cadre de cette thèse, nous détaillerons chaque étape de la réalisation d'une préparation, depuis l'approvisionnement en matières premières jusqu'à la délivrance au patient. Enfin, nous détaillerons le cas particulier de la sous-traitance.

PARTIE 1 :
L'AMÉNAGEMENT ET L'ÉQUIPEMENT
NÉCESSAIRES AU PRÉPARATOIRE

1. L'AMÉNAGEMENT DU PRÉPARATOIRE

Selon l'article R.5125-9 du CSP, le préparatoire est un local, ou une zone, réservé à l'exécution et au contrôle des préparations magistrales et officinales et de taille adaptée à cette activité. Ce local peut être utilisé de manière non simultanée pour la préparation des doses à administrer. Il est à noter que le préparatoire fait partie des infrastructures obligatoires dans une officine, quelle que soit l'activité de celle-ci en ce domaine [4].

Dans ses recommandations pour l'aménagement des locaux, l'Ordre National des Pharmaciens préconise que le préparatoire soit individualisé, non accessible au public et fermé par une porte [11]. L'attention est portée sur le fait de maintenir cette porte effectivement close. Une surface minimale de 6 m² est recommandée. Le local doit être ventilé et disposer d'un éclairage adapté : on privilégiera la lumière naturelle pour limiter le risque de mauvaise appréciation des couleurs lors des identifications, tout en évitant une surexposition au soleil. La température et l'hygrométrie de la pièce devront être maîtrisées pour permettre la conservation optimale des matières premières stockées.

Le préparatoire doit comporter au moins :

- Un plan de travail, en matériaux inertes aux colorants et substances agressives, de surface adaptée à l'activité de préparation et de contrôle de l'officine, lisse, imperméable, et sans fissure.
- Un évier avec égouttoir, alimenté en eau chaude et froide, équipé d'un siphon (de préférence anti-retour).
- Une surface suffisante pour disposer en permanence la (ou les) balance(s), préférentiellement électronique(s), à l'abri des courants d'air et des vibrations.
- Un point chaud sécurisé.
- Des armoires de capacité suffisante pour conserver tout ce qui est nécessaire aux préparations (articles de conditionnement, récipients, ustensiles, verrerie, ...) à l'abri de la poussière, de la lumière et de la chaleur.

Pour une bonne gestion des matières premières, le préparatoire devra également être équipé :

- D'une armoire fermée à clef destinée à contenir uniquement les médicaments et produits inscrits sur liste I et les substances dangereuses classées comme très toxiques ou toxiques.
- D'une armoire, distincte de la première, destinée à contenir les médicaments inscrits sur liste II et les substances classées comme nocives, corrosives ou irritantes (cf. [Partie 2.2.3. La conservation des matières premières](#))
- D'un espace distinct destiné au stockage des matières premières en attente de destruction.

Les locaux et matériels doivent être régulièrement nettoyés et désinfectés ; une procédure dédiée devra en définir les modalités (fréquence, technique et produits à utiliser selon les surfaces, personnel concerné, etc.) et une fiche de suivi complétée après chaque nettoyage.

2. LE MATÉRIEL REQUIS POUR LA RÉALISATION DE PRÉPARATIONS

L'état de l'ensemble du matériel destiné à la réalisation de préparations doit faire l'objet d'un contrôle systématique avant utilisation. Tout ustensile ou récipient fêlé ou abîmé devra être mis en quarantaine en dehors du préparatoire et remplacé.

1. La balance

Les balances utilisées communément en pharmacie d'officine sont soumises à l'arrêté du 26 mai 2004 relatif aux instruments de pesage à fonctionnement non automatique (IPFNA), en service [12]. Elles doivent donc faire l'objet d'une vérification annuelle par un organisme agréé, dont la liste est disponible sur le site internet de métrologie légale et industrielle de la Direction Générale des Entreprises¹. À l'issue de celle-ci, le vérificateur doit compléter le carnet métrologique pour consigner sa décision de validation ou de refus, et apposer une vignette sur la balance. Une vignette verte indique la conformité de la balance, ainsi que la prochaine échéance de contrôle, tandis qu'une vignette rouge indique une non-conformité, nécessitant de la faire réparer ou changer avant de pouvoir l'utiliser à nouveau. L'absence ou la détérioration du carnet métrologique entraîne systématiquement le refus de la balance.



Figure 1 : Exemple de vignettes de contrôle des balances et de carnet métrologique (Source : www.admpesage.fr)

¹ La liste des organismes agréés pour la vérification périodique des IPFNA est disponible sur le site de Métrologie légale et industrielle du gouvernement à l'adresse suivante : <https://metrologie.entreprises.gouv.fr/fr/organismes/verification-periodique/organismes-agrees-pour-la-verification-periodique-des-ipfna>

La balance doit être posée de façon permanente, sur une surface plane, propre, à l'abri des courants d'airs. Selon les BPP, sa portée et sa précision doivent être adaptées aux pesées à réaliser. En pratique, une balance est caractérisée par quatre éléments majeurs : ses portées minimales et maximales, sa sensibilité, et sa précision [2] :

- La portée minimale définit la masse en dessous de laquelle on ne pourra pas effectuer la pesée d'une substance.

Par exemple, si la portée minimale d'une balance est de 10 mg, il ne sera pas possible de peser 5 mg d'une matière première.

- De la même façon, la portée maximale définit la masse au-dessus de laquelle on ne pourra pas effectuer la pesée d'une substance.
- La sensibilité de la balance représente la plus petite quantité que la balance est capable de détecter. La sensibilité doit permettre de lire le dernier chiffre significatif souhaité.

Par exemple, si on cherche à peser 200 mg d'une matière première, il faudra une balance avec une sensibilité de 0,001, qui permettra de peser exactement 0,200 g ; contrairement à une balance de sensibilité 0,01 qui n'aurait permis de mesurer que 0,20 g, soit 20 cg.

- Le niveau de précision attendu sera différent selon le but de la pesée :
 - Pour peser une matière première, le pourcentage d'erreur de pesée ne doit pas excéder 1 %.
 - Pour une pesée destinée à un contrôle analytique, le pourcentage doit être inférieur à 0,1 %.

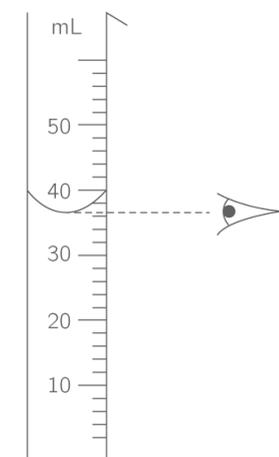
Le pourcentage d'erreur de pesée se calcule à partir de la précision de l'affichage ($d=0,1$; $d=0,01$, $d=0,001$, etc.) et de m , la masse à peser :

$$\text{Pourcentage d'erreur de pesée} = \frac{d}{m} \times 100$$

2. La verrerie

L'instrument de mesure des volumes le plus fréquemment utilisé est l'éprouvette. Elle est caractérisée par deux éléments majeurs : sa contenance maximale et sa précision (espacement des graduations). Il conviendra d'utiliser une éprouvette de précision suffisante pour le volume à mesure. Dans la majorité des cas

se forme un ménisque à la surface du liquide. Pour effectuer la mesure du volume, il faut poser l'éprouvette sur la paillasse, se baisser pour amener l'œil au niveau du ménisque, et lire la mesure correspondante au bas de celui-ci.



*Figure 2 : Illustration de la technique de lecture d'un ménisque dans une éprouvette
(Source : www.kartable.fr)*

Pour mesurer des faibles volumes (en général moins de 5 mL), on utilisera des pipettes (jaugées ou graduées) précises. Un bécher ne peut en aucun cas être utilisé pour mesurer précisément un volume.

3. Autres équipements utiles

D'autres équipements sont fréquemment mis en œuvre lors de la réalisation des préparations. Cette liste, non exhaustive, peut permettre de constituer un kit de base pour le préparatoire :

- Un mortier et un pilon.
- Un cure-mortier.
- Un couteau à peindre ou une spatule.
- Un gélulier.
- Un entonnoir.

3. LES DOCUMENTS OBLIGATOIRES ET RECOMMANDÉS AU PRÉPARATOIRE

1. Les documents dont la possession est obligatoire au sein de l'officine

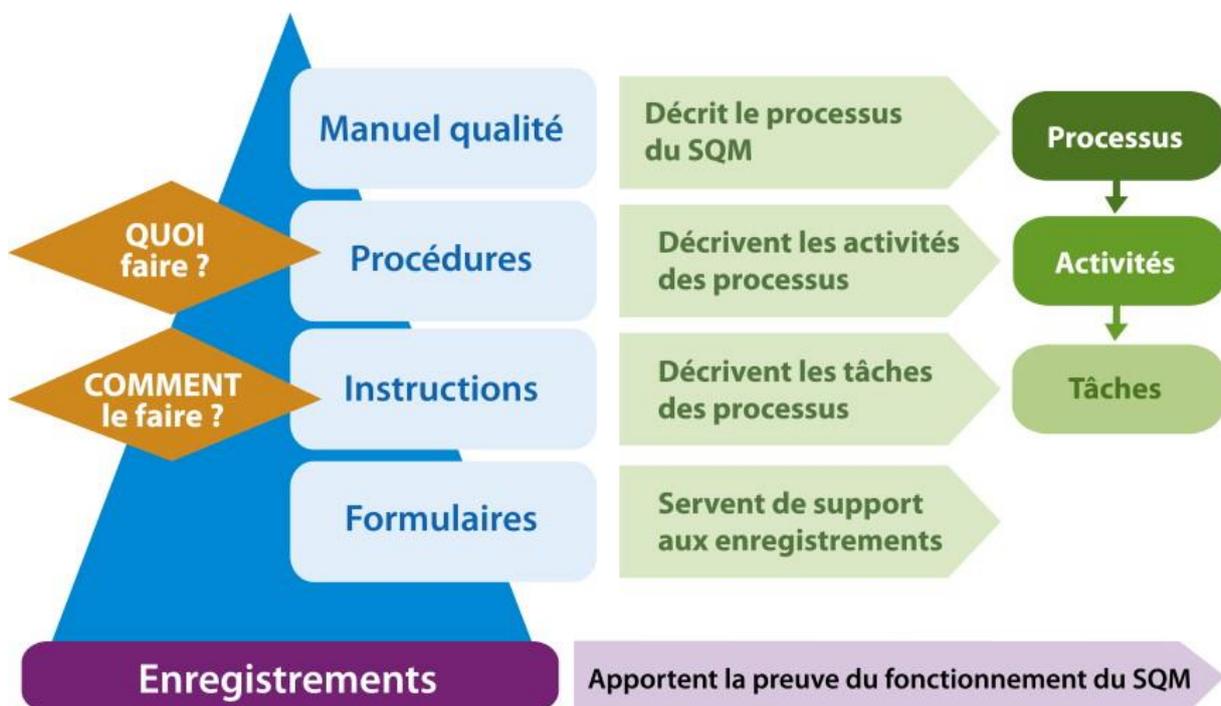
A. Les registres obligatoires

Différents registres sont obligatoires à l'officine (en format papier ou informatisé), dont le contenu et l'usage seront détaillés dans la [partie 2](#) de cette thèse :

- Le registre des matières premières.
- Le registre des échantillons de l'échantillothèque.
- Le registre des préparations.
- L'ordonnancier.

B. Le système documentaire de gestion de la qualité

Les BPP imposent la mise en place d'un système documentaire permettant de définir la politique qualité mise en œuvre et les objectifs à atteindre, d'assurer la reproductibilité de la réalisation des activités, de maîtriser et assurer la qualité des produits et services [13]. Ce système documentaire se compose de quatre types de documents, hiérarchisés comme suit [14,15] :



SMQ : système de management de la qualité

Les documents doivent être gérés par une procédure de maîtrise des documents, prévoyant leurs conditions de création, de modification, de gestion, de diffusion et d'archivage, par un pharmacien en charge de l'assurance qualité. Des règles générales s'appliquent aux différents documents :

- Ils sont conçus de manière homogène.
- Ils portent un titre ou un objet définissant leur domaine d'application.
- Leur origine est identifiable (structure et auteurs).
- Ils sont indexés et comportent des indices de révision permettant d'identifier les différentes versions.
- Ils comportent la mention des textes en vigueur et des documents de référence.

Voici quelques exemples de documents, relatifs au préparatoire, à mettre en place au sein d'une officine :

- Une procédure de réception des matières premières et des articles de conditionnement.
- Une procédure d'échantillonnage et de gestion de l'échantillonnage.
- Des instructions d'habillage et d'hygiène.
- Des instructions de préparation, de conditionnement et de contrôle.

Souhaitant améliorer la qualité et la sécurité de la chaîne pharmaceutique, les représentants des pharmacies d'officine ont collectivement décidé d'engager la profession dans une démarche qualité commune, en créant le Haut Comité Qualité Officine en 2018. Cette démarche a pour ambition d'engager 100% des officines dès 2020, en fournissant un référentiel qualité, des outils pratiques et un questionnaire d'auto-évaluation aux officinaux [16].

2. Les documents recommandés

A. La Pharmacopée

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire, un référentiel opposable (article R.5112-2 du CSP), destiné aux professionnels de santé, qui présente :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire de leur contenant [17].
- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour en assurer le contrôle.
- Les caractères des médicaments et les moyens permettant de les identifier.
- Les procédés de préparation, de stérilisation, de conservation et les règles de conditionnement de ces médicaments.
- Les principales incompatibilités entre médicaments.
- Un ensemble de données pouvant être utiles au pharmacien pour la préparation et la délivrance desdits médicaments [4].

La Pharmacopée est constituée notamment de monographies relatives aux matières premières ou préparations entrant dans la fabrication de médicaments. Elle regroupe un ensemble de spécifications définissant les caractéristiques qualitatives et quantitatives de ces substances ou préparations en vue de leur assurer une qualité optimale en adéquation avec les exigences de la santé publique.

La Pharmacopée comprend à la fois la Pharmacopée française et la Pharmacopée européenne (article L.5112-1 du CSP). La Pharmacopée française est préparée et publiée par l'ANSM (comme prévu dans ses missions, définies par l'article L.5311-1 du CSP) ; la version actuellement en vigueur est la 11^{ème} édition (publiée en 2012), uniquement disponible en ligne, téléchargeable gratuitement sur le site de l'ANSM² [17]. La Pharmacopée européenne est préparée et publiée par la DEQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé) en français et en anglais ; la version actuellement en vigueur est la 10^{ème} édition (publiée en 2019), disponible sur abonnement annuel (540 € en 2020) en ligne, en format papier, et sur clé USB [18].

² La Pharmacopée française est disponible sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopée-francaise-Plan-Preamble-index>



Figure 4 : Pharmacopée européenne (Source : www.edqm.eu/fr)

L'article R.5112-3 du CSP imposait auparavant à tout pharmacien, propriétaire ou gérant d'une officine ou d'une PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) de posséder au moins un exemplaire de la Pharmacopée et de ses suppléments. Cet article ayant été abrogé par décret le 9 janvier 2017, ce n'est actuellement plus obligatoire [19].

Il existe également une Pharmacopée internationale qui est un ouvrage élaboré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sous forme de recommandations non obligatoires. La dernière version est la 9^{ème} édition (publiée en 2019), disponible uniquement en anglais pour le moment et téléchargeable gratuitement sur le site de l'OMS³ [20].

B. Le Formulaire national

Le Formulaire national fait partie intégrante de la Pharmacopée française ; il se compose d'un préambule et de 37 monographies, dont la liste est disponible [en annexe](#). Les formules du Formulaire national servent de support technique à la réalisation des préparations officinales, définies comme « tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la Pharmacopée ou au Formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie » et des préparations hospitalières [21].

³ La Pharmacopée internationale est disponible sur le site de l'OMS à l'adresse suivante : <https://apps.who.int/phint/en/p/doc/>

Les monographies du Formulaire national présentent la même structure divisée en plusieurs parties :

- Définition :
 - Formule : on y retrouve, généralement sous forme d'un tableau, la composition qualitative et quantitative de la préparation. L'ensemble des substances actives et des excipients est listé, accompagné des quantités à mesurer, et des référentiels s'appliquant à leur contrôle (souvent la Pharmacopée française ou européenne).
 - Teneur : cette partie, qui n'est pas systématiquement présente, mentionne la proportion des différents constituants dans la préparation finale.
- Préparation / Production : cette partie détaille le mode opératoire à suivre pour réaliser la préparation.
- Caractères :
 - Aspect : cette rubrique décrit les caractères organoleptiques (couleur, odeur, saveur) de la préparation, ainsi que sa limpidité, sa turbidité et sa viscosité.
 - Solubilité : lorsqu'elle est présente, cette section indique la solubilité de la préparation dans l'eau et/ou dans d'autres solvants, tel que l'éthanol.
- Identification : cette partie mentionne des épreuves de recherche d'éléments minéraux ou chimiques caractéristiques d'une préparation ou d'une substance active. Par exemple, si le liniment calcaire est conforme aux spécifications, sa phase aqueuse (obtenue après décantation) doit bleuir du papier tournesol rouge R (voir monographie [en annexe](#)).
- Essai : des essais propres à la forme galénique sous laquelle se présente la préparation peuvent être ajoutés à la monographie, ainsi que des essais microbiologiques ou des essais d'homogénéité.

- Dosage : des méthodes de dosage d'un élément minéral, d'un constituant chimique ou d'un ensemble de substances peuvent être proposées.
- Conservation : on y trouve le délai de conservation maximale de la préparation après réalisation, ou le type de récipient à utiliser pour le conditionnement.
- Étiquetage : dans cette partie, peuvent être indiquées des mentions particulières à mentionner sur l'étiquette de la préparation, ou certains textes de loi auxquels se référer pour la confection de celle-ci.
- Classe thérapeutique : cette catégorie fait référence à la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) publiée par l'OMS ; elle n'est présentée qu'à titre informatif pour éviter toute confusion d'usage de la formule, mais n'est pas opposable.

Dans les rubriques « caractères », « identification », « essai » et « dosage » sont mentionnés les contrôles préconisés afin de s'assurer de la qualité des préparations officinales ; malheureusement nombre d'entre eux sont difficiles à mettre en œuvre dans la majorité des officines, qui ne disposent pas des outils analytiques nécessaires.

C. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)

L'article L.5121-5 du CSP indique que la préparation des médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'ANSM, et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments. En 2007 ont donc été publiées les Bonnes pratiques de préparation par l'Afssaps (ex-ANSM), qui sont toujours en vigueur aujourd'hui.

Depuis l'année 2016 a été lancé un projet de révision de ces BPP ayant pour objectifs principaux :

- Proposer un nouveau format.
- Développer la notion d'analyse de risques en utilisant les travaux du Conseil de l'Europe.
- Préciser les contrôles nécessaires.
- Mieux définir les responsabilités.

- Établir une check-list pour la réalisation des audits et des inspections.

Ce projet de révision du texte est piloté par l'ANSM, en collaboration avec un CSST (Comité Spécialisé Scientifique et Temporaire) créé pour l'occasion, composé d'experts d'officine, de PUI, de l'ARS, des universitaires et des membres du groupe projet ANSM [22]. Une enquête publique a été proposée sur le site internet de l'ANSM pendant le mois d'octobre 2019, afin de recueillir les commentaires de la profession sur une proposition de nouveau texte.

D. Les autres documents utiles

La liste des Excipients à Effet Notoire (EEN)⁴ :

Cette liste est un document élaboré par l'Afssaps, basé sur le Guideline Européen de 2003, permettant aux pharmaciens d'obtenir facilement les informations concernant 47 excipients courants. Sur chaque fiche d'EEN, on trouve les critères permettant de considérer un excipient comme EEN : la voie d'administration et la dose seuil.

Le VIDAL Tarex :

Cet ouvrage mis à jour chaque année permet d'accéder à de nombreuses informations relatives à la législation officinale, la nomenclature LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables) et la tarification des préparations. Il n'est disponible qu'en format papier, à commander à la société Vidal (l'édition 2019 coûtait 114 €). Le chapitre sur le préparatoire traite des règles de remboursement et de tarification des préparations magistrales et officinales.

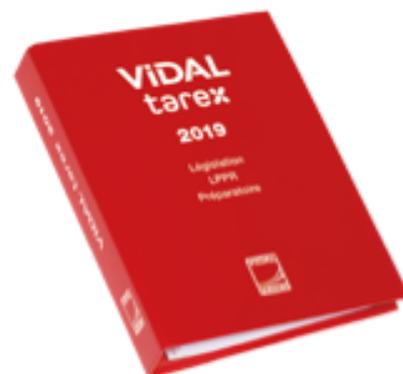


Figure 5 : VIDAL Tarex
(Source : www.vidalfrance.com)

Les logigrammes de l'ANSM pour l'étiquetage des préparations :

L'ANSM a établi 4 logigrammes permettant d'accéder à des modèles d'étiquettes et aux listes des mentions obligatoires correspondantes, en fonction des différents types de préparation. Les logigrammes A et B concernent les préparations destinées à être administrées directement aux patients (cas le plus courant à l'officine) ; il peut donc être intéressant de disposer facilement de ces logigrammes

⁴ La liste des excipients à effet notoire est disponible sur le site de l'EMA à l'adresse suivante : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf

pour faciliter la rédaction des étiquettes, soit en format papier, soit en accès facilité sur ordinateur⁵.

4. LE PERSONNEL AUTORISÉ À RÉALISER DES PRÉPARATIONS

1. Le pharmacien

L'article L.4211-1 du CSP indique que « la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine est réservée aux pharmaciens ».

Le pharmacien est, selon l'article R.4235-13 du CSP, tenu à l'exercice personnel de la pharmacie, qui consiste à exécuter lui-même les actes professionnels ou à en surveiller attentivement l'exécution s'il ne les accomplit pas lui-même. La responsabilité du pharmacien peut être engagée devant les juridictions disciplinaires, civiles et pénales, de façon autonome ou simultanée :

- La responsabilité disciplinaire sanctionne un manquement, par un pharmacien inscrit au tableau de l'Ordre, à ses obligations professionnelles et déontologiques prévues par le code de la santé publique. La faute disciplinaire peut être condamnée par différentes sanctions, allant de l'avertissement à l'interdiction d'exercer la profession de pharmacien (article L.4234-6 du CSP).
- La responsabilité civile impose au pharmacien de réparer un dommage causé à un tiers, par exemple le patient. La victime ou ses proches (s'ils subissent eux aussi un dommage) cherchent à obtenir une réparation financière (dommages et intérêts) de la part du professionnel de santé, généralement par le biais de son assureur.
- La responsabilité pénale sanctionne un fait (volontaire ou non) qui a troublé l'ordre public, qu'il ait entraîné ou non un préjudice pour un tiers. Il s'agit d'une responsabilité personnelle ; l'objectif est de punir l'auteur de la faute par une peine d'amende et/ou d'emprisonnement.

⁵ Les logigrammes sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etiquetage-des-preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres-precisions-et-recommandations-relatives-a-l-application-du-decret-n-2012-1201-Point-d-information>

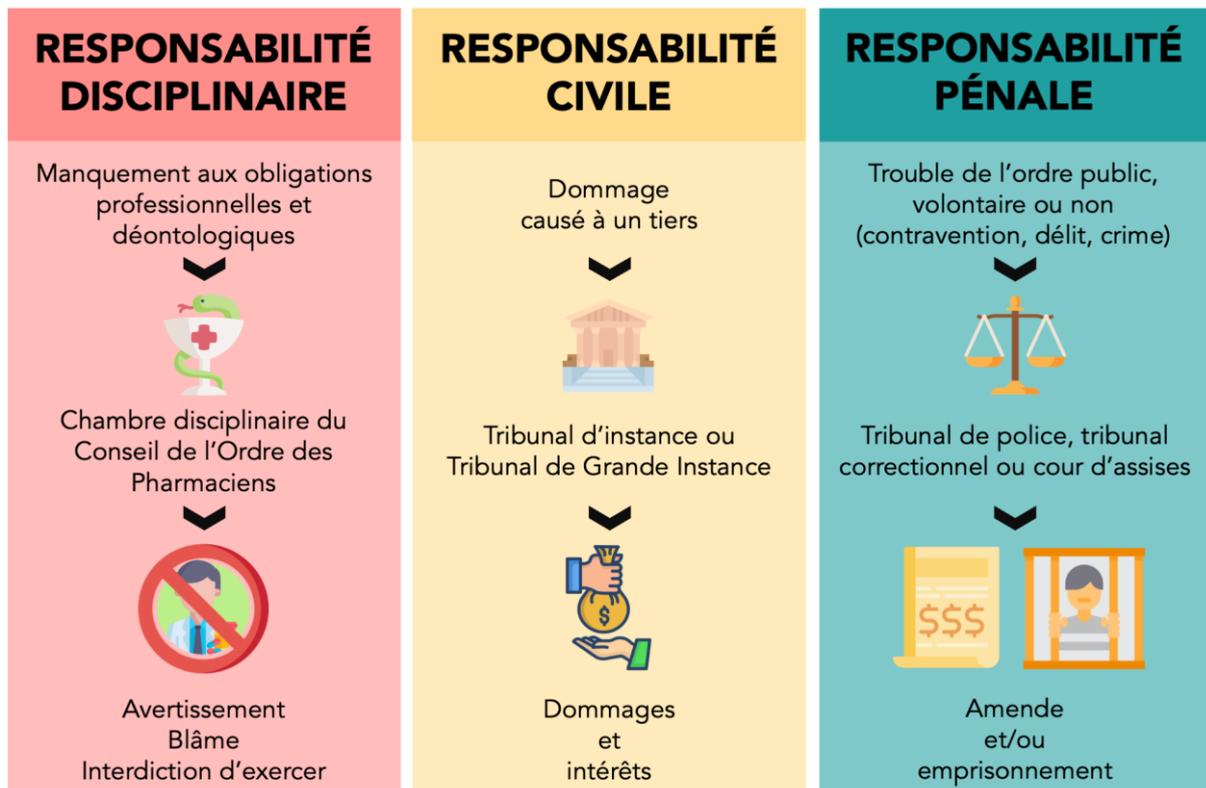


Figure 6 : Infographie présentant les responsabilités qui incombent au pharmacien (Source des icônes : www.flaticon.com)

En cas de délivrance à un patient d'une préparation n'ayant pas été contrôlée ou mal contrôlée, le pharmacien peut être sanctionné d'une part pour le non-respect d'une obligation de sécurité ou de prudence, et d'autre part, condamné à indemniser la victime de son préjudice. Dans une affaire relative à l'absence de contrôle de conformité d'une préparation magistrale ayant été sous-traitée et ayant entraîné le décès de la patiente, le pharmacien titulaire a été condamné à une peine d'emprisonnement de douze mois, dont neuf mois assortis du sursis par la chambre disciplinaire du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens d'Ile-de-France, et la pharmacienne titulaire de la pharmacie sous-traitante condamnée par le Tribunal Correctionnel à douze mois d'emprisonnement avec sursis⁶.

2. Le préparateur en pharmacie

L'article L.4241-1 du CSP ajoute que les préparateurs en pharmacie « sont seuls autorisés à seconder le titulaire de l'officine et les pharmaciens qui l'assistent dans la préparation et la délivrance au public des médicaments destinés à la médecine humaine et à la médecine vétérinaire » et qu'« ils assument leurs tâches sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien ».

⁶ Le compte rendu de la décision est disponible sur le site du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens à l'adresse suivante : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-le-respect-des-devoirs-professionnels/Jurisprudence/5-Erreur-dans-une-preparation-magistrale>

3. L'étudiant en pharmacie

L'article L.4241-10 du CSP, par dérogation à l'article L.4241-1 précédemment cité, autorise les étudiants inscrits en troisième année d'études (et au-delà) de pharmacie ayant préalablement réalisé leur stage officinal, à assister les pharmaciens de l'officine dans la préparation et la délivrance au public des médicaments destinés à la médecine humaine et à la médecine vétérinaire. Ils doivent également exercer sous la responsabilité et le contrôle effectif du pharmacien.

4. Les autres membres de l'équipe

Les autres membres de l'équipe, y compris les étudiants en stage d'initiation et les apprentis préparateurs en pharmacie, ne sont pas habilités à réaliser des préparations [23].

PARTIE 2 :
LES PRÉPARATIONS À L'OFFICINE SELON LES
BONNES PRATIQUES

1. INTRODUCTION

Autrefois le cœur de métier du pharmacien et des préparateurs, la préparation des médicaments en officine a peu à peu laissé place à la dispensation de spécialités produites industriellement. La réglementation qui les encadre s'est précisée, ajoutant de nombreuses restrictions de mise en œuvre.

1. Questionnaire sur l'activité de préparation au sein des officines

Souhaitant faire un état des lieux de l'activité de réalisation des préparations dans les officines, un questionnaire GoogleForm a été rédigé. Ce questionnaire (disponible [en annexe](#)), accessible du 22 juin 2019 au 18 août 2019, diffusé via différents groupes d'échanges entre pharmaciens sur les réseaux sociaux, a permis de collecter 258 réponses. 11 réponses ont été exclues car jugées incohérentes (présence de contradictions dans les réponses) ; l'analyse des résultats (disponible [en annexe](#)) a donc été effectuée sur un échantillon de 247 sujets.

2. Profil démographique des participants au questionnaire

Ci-dessous les réponses obtenues à la question « Quelle est votre fonction au sein de l'officine ? » :

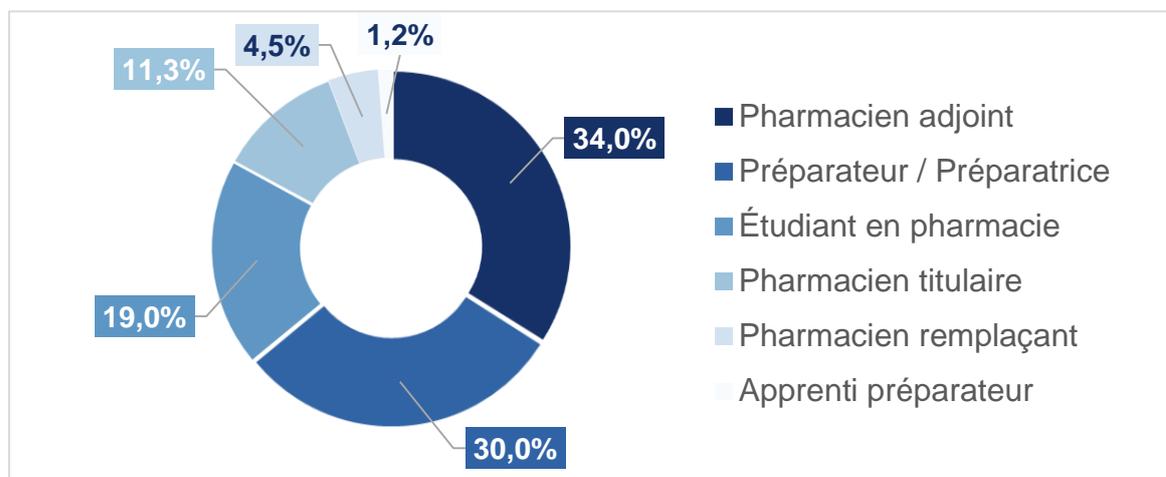


Figure 7 : Répartition des 247 réponses en fonction du statut

Ci-dessous les réponses obtenues à la question « Dans quelle zone se situe votre officine ? » :

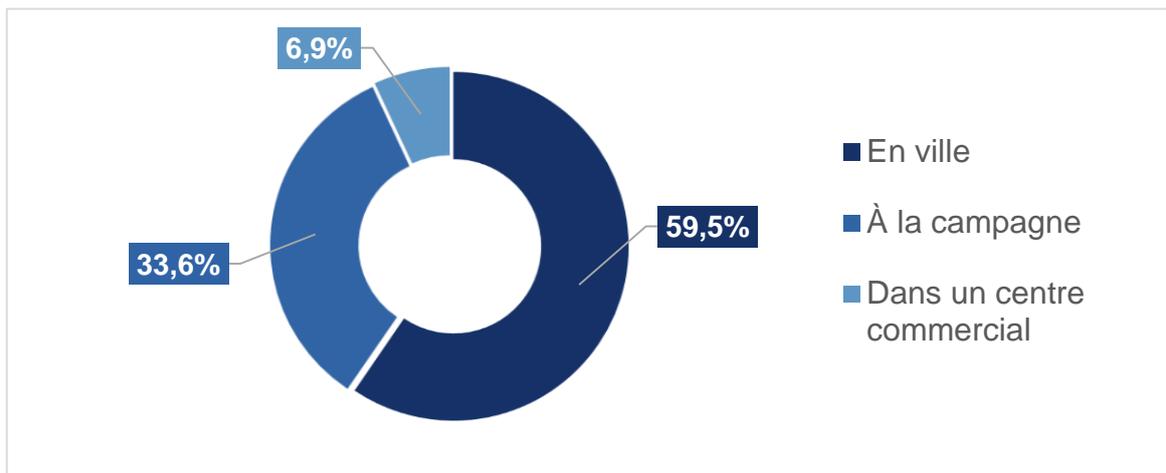


Figure 8 : Répartition des 247 réponses en fonction du lieu d'exercice

Le nombre de réponses selon les régions a été représenté sur la carte ci-dessous :

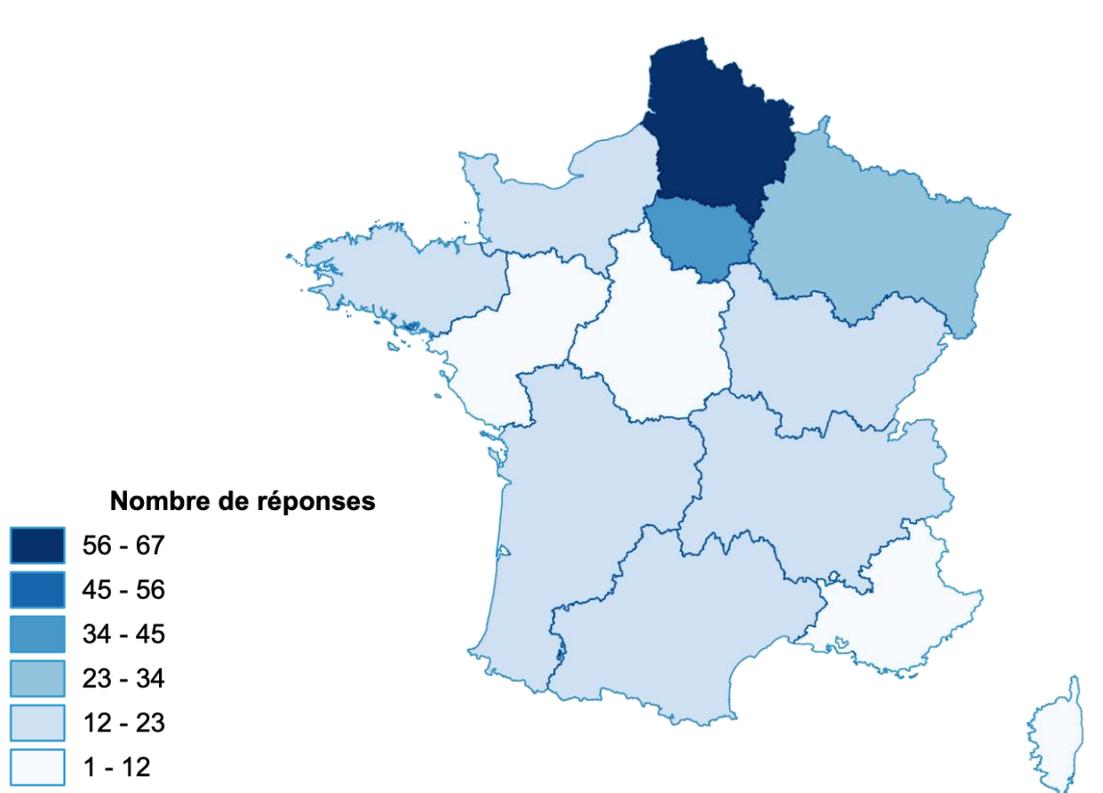


Figure 9 : Répartition des 247 réponses en fonction de la région d'exercice

(Carte réalisée sur macarte.ign.fr)

Aucune personne exerçant dans les DROM-COM n'a répondu au questionnaire.

À la question « Êtes-vous titulaire d'une autorisation de l'ARS pour réaliser des préparations classées comme pouvant présenter un risque pour la santé » :

- 17 personnes ont répondu « Oui » (soit 8,4 %)
- 186 personnes ont répondu « Non » (soit 91,6 %)

À la question « Votre préparatoire est-il équipé d'un logiciel d'aide à la gestion des préparations ? (Ex : Easyprep) » :

- 15 personnes ont répondu « Oui » (soit 7,4 %)
- 188 personnes ont répondu « Non » (soit 92,6 %)

3. Résultats

À la question « Des préparations sont-elles réalisées au sein de votre officine ? (Sans compter les préparations que vous sous-traitez) » :

- 203 personnes ont répondu « Oui » (soit 82,2 %)
- 44 personnes ont répondu « Non » (soit 17,8 %)

Selon les 203 personnes exerçant dans une pharmacie qui réalise des préparations, le nombre de préparations réalisées en moyenne par semaine est le suivant :

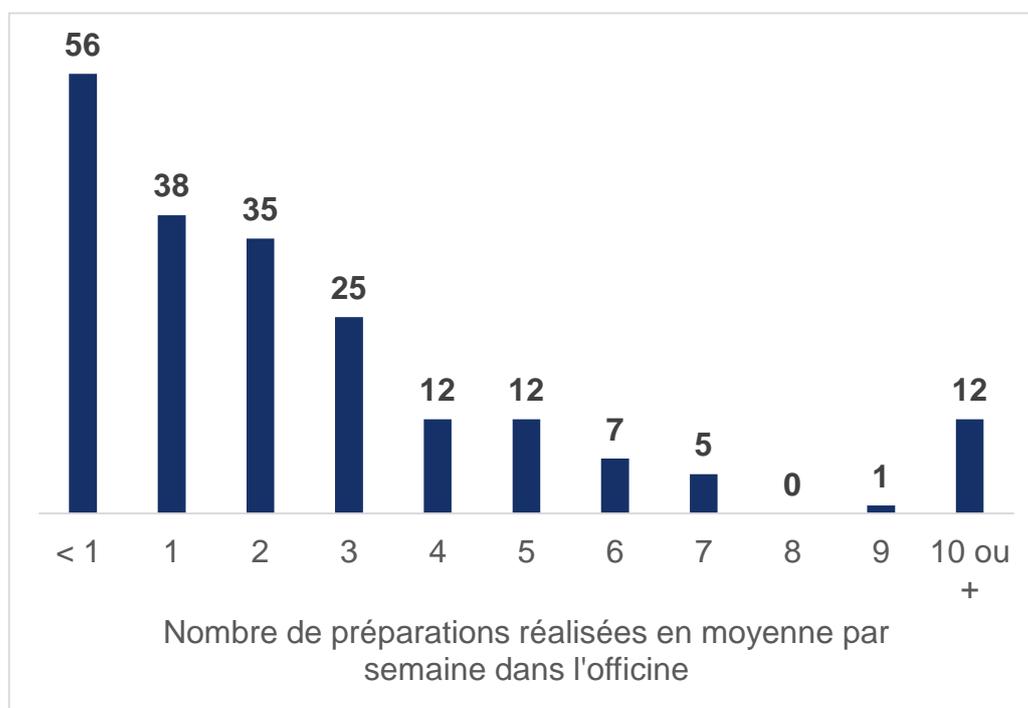


Figure 10 : Répartition du nombre de préparations réalisées en moyenne par semaine parmi les 203 réponses

On constate que la majorité des officines ne réalisent que peu de préparations (129 personnes déclarent en réaliser deux ou moins par semaine, soit 63,5 %).

Remarque : sur les 12 personnes ayant déclaré que 10 préparations ou plus par semaine étaient réalisées au sein de leur officine, 9 ont également déclaré être titulaire d'une autorisation de l'ARS pour réaliser les préparations classées comme pouvant présenter un risque pour la santé, ce qui peut laisser penser que certaines d'entre elles sont des pharmacies proposant un service de sous-traitance. Cette configuration n'avait pas été envisagée lors de la rédaction du questionnaire et ne permet donc pas d'en tirer quelconque conclusion.

Le respect de certains points des BPP a été évalué grâce aux trois questions suivantes :

- Procédez-vous à l'enregistrement des matières premières de votre préparatoire ?
- Remplissez-vous une fiche de fabrication lors de la réalisation d'une préparation dans votre officine ?
- Les préparations réalisées dans votre pharmacie sont-elles systématiquement contrôlées par un pharmacien avant libération ?

Voici les résultats obtenus :

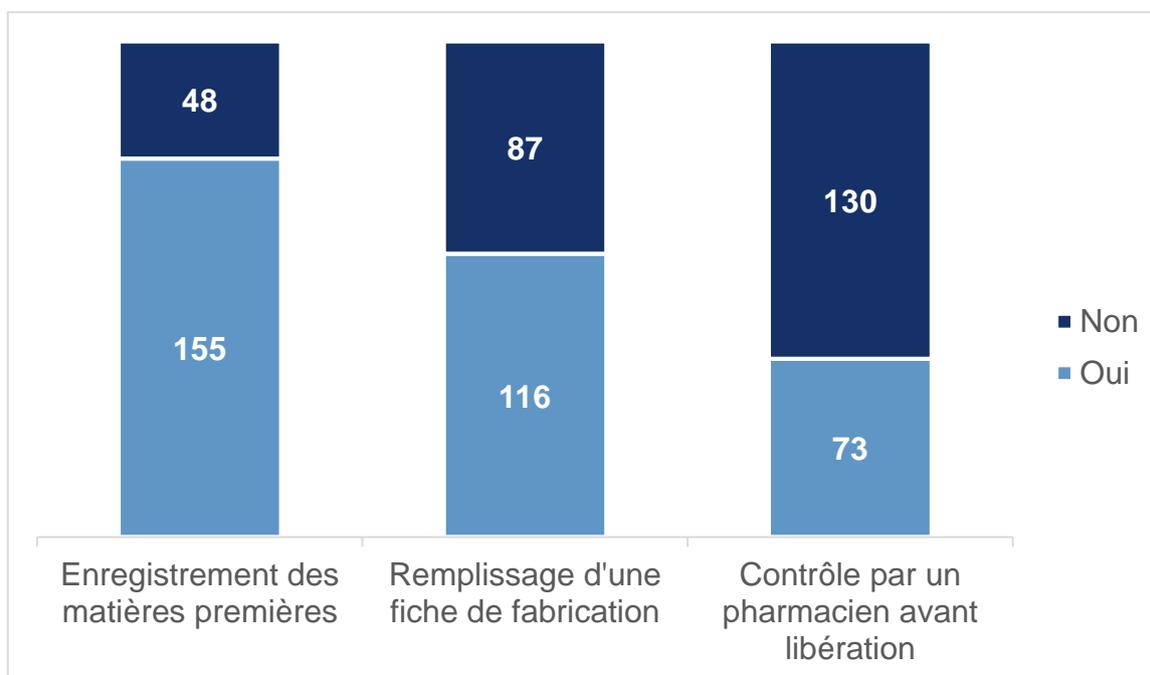


Figure 11 : Évaluation du respect des BPP par les 203 personnes réalisant des préparations au sein de leur officine

On constate que dans la majorité des officines les matières premières sont enregistrées (155 « Oui », soit 76,4 %).

Le résultat est un peu plus mitigé en ce qui concerne les fiches de fabrication : un peu plus de la moitié des personnes seulement déclare remplir une fiche de fabrication lors de la réalisation d'une préparation (116 « Oui », soit 57,1 %).

Le contrôle, par un pharmacien, de la préparation avant libération est le point qui semble le moins respecté : seulement 73 personnes déclarent l'effectuer, soit 36,0 %.

Afin de confronter ces résultats « bruts », il a été demandé aux participants d'évaluer eux-mêmes leur niveau de respect des BPP, par la question : « Pensez-vous que vos préparations sont réalisées en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparation ? (Gestion des matières premières, étiquetage, contrôles, etc. ?) », dont voici les résultats obtenus :

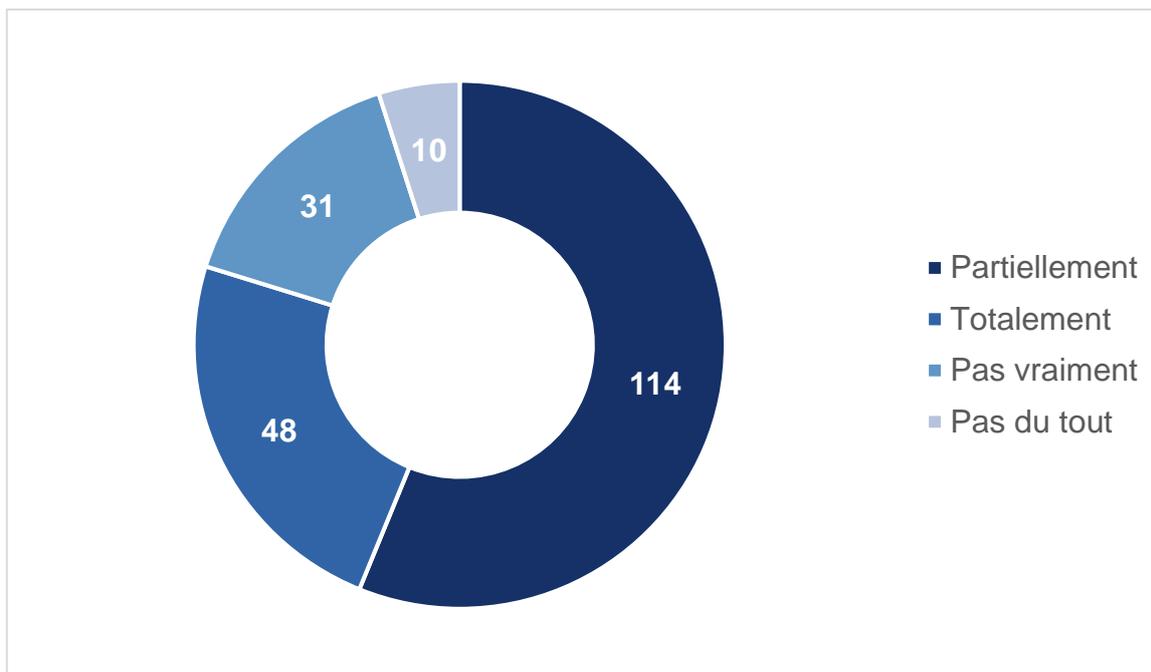


Figure 12 : Auto-évaluation du respect des BPP par les 203 personnes réalisant des préparations au sein de leur officine

On remarque que la très grande majorité des personnes pense avoir une gestion des préparations en accord total ou partiel avec les BPP (162, soit 79,8 %), alors que les trois questions ci-dessus nous démontrent le contraire.

À la question « Sous-traitez-vous la réalisation de certaines préparations ? » :

- 232 personnes ont répondu « Oui » (soit 93,9 %)
- 15 personnes ont répondu « Non » (soit 6,1%)

On constate que la majorité des officines confient à d'autres pharmacies la réalisation de préparations ; intéressons-nous maintenant à la fréquence de sous-traitance.

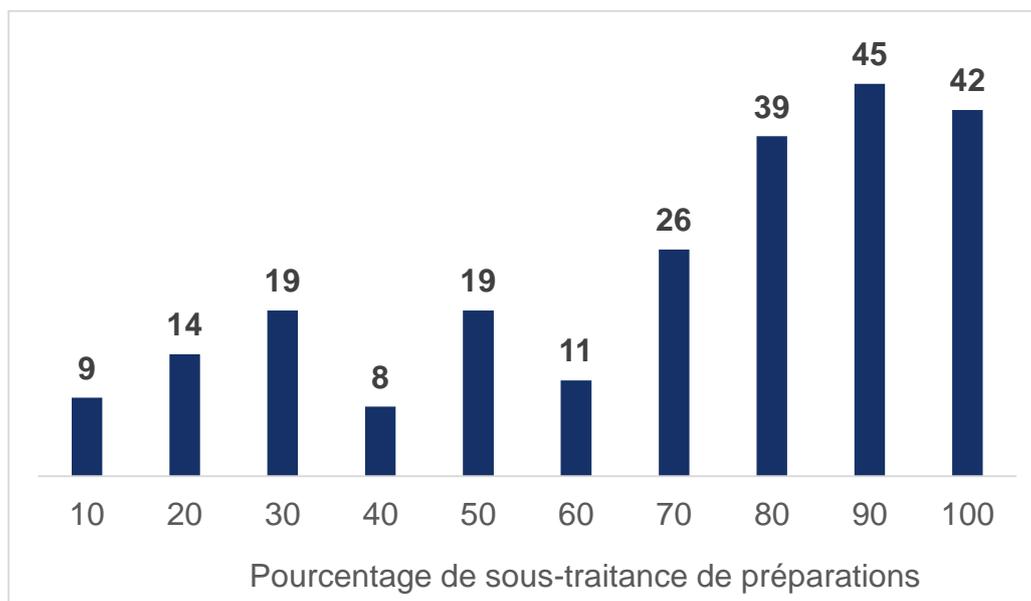


Figure 13 : Répartition de la proportion de sous-traitance de préparations

163 personnes (soit 70,3 %) déclarent sous-traiter plus de la moitié des préparations qui sont délivrées dans leur officine. Sur les 232 personnes ayant recours à la sous-traitance, on constate une moyenne de 63,5 % de préparations sous-traitées.

Pour terminer, les participants ont pu préciser les raisons pour lesquelles les officines sont amenées à sous-traiter l'exécution de la majorité de leurs préparations, à l'aide des propositions suivantes :

- C'est plus pratique.
- Je sous-traite les préparations pouvant présenter un risque pour la santé qui nécessitent une autorisation de l'ARS, que je n'ai pas.
- Elles représentent un trop gros investissement financier (matériel, matières premières, etc.).
- Elles sont chronophages.
- Elles ne sont pas rentables.
- La réglementation qui les encadre est trop lourde.
- Autre (à compléter).

Voici les résultats obtenus :

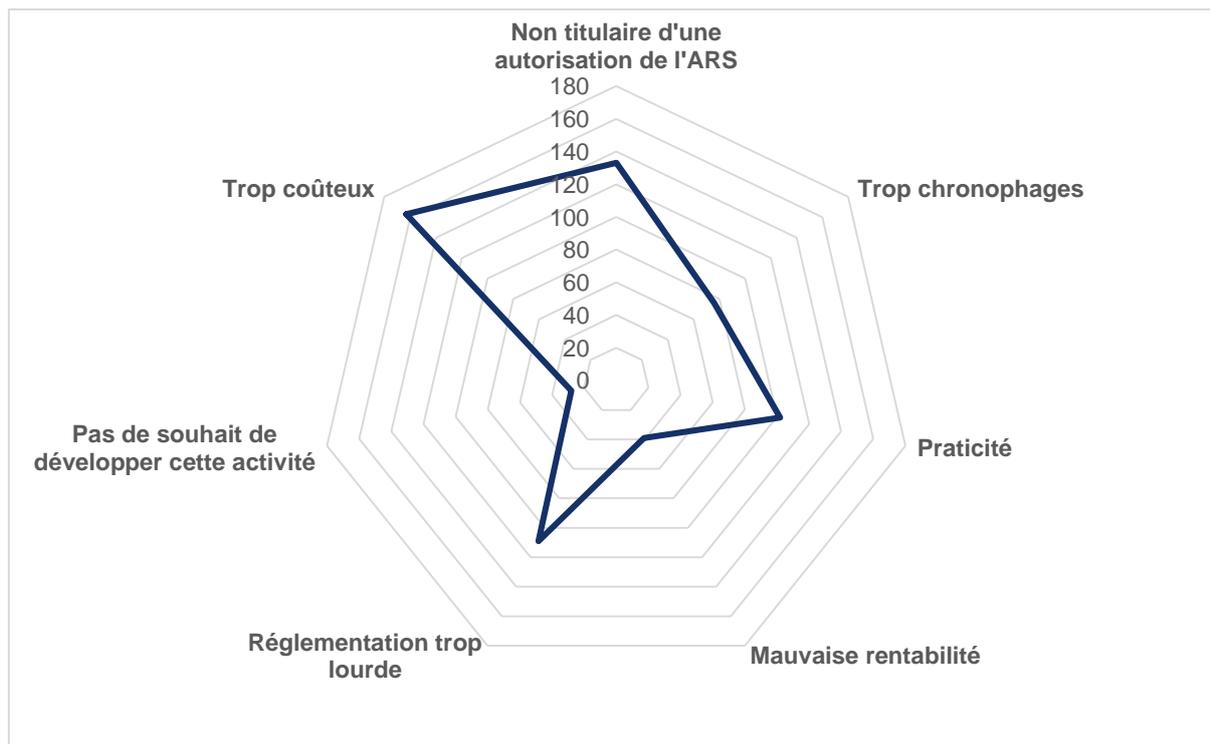


Figure 14 : Principales causes de sous-traitance

On remarque que les trois principales causes de sous-traitance sont, dans l'ordre : l'investissement financier nécessaire, une non-possession de l'autorisation de l'ARS pour réaliser les préparations pouvant présenter un risque pour la santé et le sentiment que la réglementation encadrant les préparations est trop lourde.

Remarque : la proposition « Autre » a été cochée et complétée par certains participants, mais n'a pas permis de mettre en évidence de motif de sous-traitance différent de ceux proposés, c'est pourquoi elle ne figure pas dans le graphique.

4. Conclusion

Le questionnaire montre que la majorité des officines interrogées (82,2 %) continuent à réaliser des préparations dans leurs locaux, mais que cette activité est devenue mineure (moins de 2 préparations par semaine pour 63,5 % d'entre elles). Rares sont les officines qui ne sous-traitent aucune préparation (seulement 6,1 %), et 70,3 % des officines qui y ont recours utilisent ce service pour plus de la moitié des préparations délivrées à leurs patients. Les principaux motifs de sous-traitance qui ont émergé de ce sondage sont, dans l'ordre : l'investissement financier, la non-possession de l'autorisation de l'ARS pour réaliser les préparations pouvant présenter un risque pour la santé, et la réglementation trop contraignante.

En ce qui concerne la conformité aux BPP, 79,8 % des personnes interrogées pensent l'être totalement ou partiellement ; dans les faits ce ne semble pas être le cas : seulement 57,1 % déclarent remplir une fiche de fabrication lors de la réalisation d'une préparation, et seuls 36,0 % effectuent un contrôle par un pharmacien avant libération au patient.

2. LES MATIÈRES PREMIÈRES ET LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Les matières premières à usage pharmaceutique correspondent à tous les composants d'une préparation :

- Les substances actives.
- Les excipients, dont l'eau.
- Les éléments de mise en forme pharmaceutique pour administration chez l'homme (par exemple les gélules).

On appelle adjuvant de préparation toute matière première utilisée dans le processus de préparation mais qui est ensuite éliminée et ne figure pas dans la composition du produit fini. Les adjuvants de préparation doivent être considérés comme des excipients.

1. L'approvisionnement en matières premières

L'article L.5121-6 du CSP indique que « seules les matières premières répondant aux spécifications de la pharmacopée peuvent être utilisées, sauf en cas d'absence de matière première répondant auxdites spécifications disponible et adaptée à la réalisation de la préparation considérée ».

L'approvisionnement en matières premières peut se faire par différentes sources, qui seront à prioriser selon cet ordre :

1. Une matière première entrant dans la composition d'une ou plusieurs spécialités commercialisées ; provenant du même fournisseur et de qualité équivalente.

Par exemple, souhaitant réaliser des gélules d'acétylsalicylate de lysine (précurseur de l'aspirine), il faudrait en premier lieu rechercher un fabricant de cette molécule qui fournit des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des spécialités en contenant : SANOFI® (qui commercialise Kardégic® et Aspégic®) ou COOPER® (qui commercialise Migpriv®).

2. Une matière première produite en France par des établissements autorisés et déclarés auprès de l'ANSM ; ou produite dans l'Union Européenne, par des établissements déclarés et autorisés auprès des autorités compétentes nationales, titulaires d'un certificat de bonnes pratiques (délivré par l'ANSM ou l'autorité compétente du pays de l'Union Européenne).

3. Une matière première provenant de distributeurs ou d'importateurs de matières premières à usage pharmaceutique déclarés auprès de l'ANSM ou déclarées auprès des autorités compétentes dans les pays de l'Union Européenne.
4. En dernier recours, si aucune matière première n'est disponible en vrac, le pharmacien peut utiliser des spécialités pharmaceutiques en tant que matière première, sous réserve d'une étude de faisabilité. Ce mode d'approvisionnement est appelé déconditionnement de spécialités pharmaceutiques, et doit revêtir un caractère exceptionnel. Cependant, l'interdiction de déconditionnement ne s'applique pas aux spécialités pharmaceutiques destinées à être appliquées sur la peau (article R.5132-8 du CSP) [24].

Seuls les excipients décrits à la pharmacopée sont utilisables pour la réalisation de préparations. Cependant, les excipients à usage alimentaire peuvent exceptionnellement être utilisés, uniquement pour des préparations qui ne sont ni parentérales, ni stériles, ni pour inhalation.

Les bonnes pratiques de préparations imposent de démontrer la conformité des matières premières décrites à la pharmacopée à leur monographie ; les fournisseurs sont pour cela en mesure de délivrer des CEP (Certificate of suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia).

Le pharmacien doit s'assurer que son fournisseur dispose d'un système d'assurance qualité permettant de garantir la reproductibilité et l'homogénéité de la qualité et de la traçabilité des lots qui lui sont livrés. Pour cela, le pharmacien peut demander à son fournisseur de lui transmettre la copie du certificat de conformité aux bonnes pratiques (délivré par l'ANSM ou autre autorité compétente de l'Union Européenne après inspection par un opérateur). Depuis le 1^{er} janvier 2019, ces certificats ne sont plus édités en version originale papier signée ; ils sont librement consultables sur la base de données Eudra GMP⁷.

⁷ Les certificats de conformités aux BPP sont disponibles sur la base de données Eudra GMP à l'adresse suivante : <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>

2. La réception et l'enregistrement de matières premières

A. La réception de matières premières

Dans un premier temps, il est nécessaire de contrôler l'intégrité de chaque conditionnement primaire de matière première, ainsi que la concordance entre le bon de livraison et l'étiquette apposée sur le produit.

Les matières premières reçues doivent ensuite être isolées en quarantaine (de préférence physiquement, sinon par marquage) tant qu'elles n'ont pas fait l'objet d'un contrôle et d'un enregistrement. Le statut de la matière doit être clairement visible sur une étiquette ou par une marque définie : « en attente de contrôle », « acceptée », « refusée ».

Si un ou plusieurs produit(s) sont reçus détériorés ou non conformes, ils doivent être isolés dans une zone dédiée, afin d'être refusés, retournés au fabricant, ou détruits (cf. [Partie 2.2.4. La destruction des matières premières périmées ou interdites d'utilisation](#)).

Selon les BPP, il convient ensuite d'attribuer des numéros d'ordre successifs à chaque lot de matière première reçu (si plusieurs lots d'un même produit sont reçus simultanément, ils auront différents numéros d'ordre).

Dans cette optique, voici ci-dessous un modèle d'étiquette à apposer sur chaque conditionnement, permettant de regrouper les différentes informations relatives à la réception et à la traçabilité de la matière première au sein de l'officine.

<input type="checkbox"/> Matière première en attente de contrôle
<input type="checkbox"/> Matière première acceptée
<input type="checkbox"/> Matière première refusée
N° d'ordre :
Reçu le :
Ouvert le :
Péremption :

Figure 15 : Exemple d'étiquette de traçabilité d'une matière première

Remarques :

- Dans le cas d'une matière première étiquetée dans une langue étrangère, il faudra mentionner sur cette étiquette le titre de la monographie de la pharmacopée, ou à défaut un nom français utilisé au sein de la pharmacie.
- Dans le cas où une matière première ne présente pas de date de péremption, il conviendra de définir une date limite d'utilisation, ou une date à laquelle le produit devra faire l'objet d'un nouveau contrôle. Cette date doit être définie au moyen des indications du fournisseur et en accord avec le pharmacien ; ce nouveau contrôle aura lieu au moins tous les cinq ans.

B. Le contrôle des matières premières reçues

Les opérations de contrôles diffèrent notamment selon la provenance des matières premières. Pour les matières premières provenant d'un établissement pharmaceutique autorisé par l'ANSM et dont le contenant dispose d'un système d'inviolabilité, le pharmacien devra vérifier la cohérence entre le contenant et le certificat d'analyse fourni. Ce certificat d'analyse, daté et signé, n'est pas toujours envoyé avec la commande, mais peut être téléchargé sur le site internet du fournisseur. Le certificat d'analyse des substances actives devra comporter le nom et l'adresse du fabricant d'origine de la substance active, être daté et signé. Afin de faciliter la recherche des certificats d'analyse, il est conseillé de mettre ces sites en favori sur le navigateur internet, ou de créer un dossier avec des raccourcis.

Pour les matières premières provenant d'autres établissements autorisés, ou dont le contenant ne dispose pas de système d'inviolabilité, ou pour lesquelles le certificat d'analyse n'a pas été établi, c'est au pharmacien de procéder à un contrôle complet et à un échantillonnage (cf. [Partie 2.2.2.C. L'échantillonnage des matières premières et l'échantillothèque](#)).

Le contrôle complet consiste en la vérification de la conformité à :

- La monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » de la pharmacopée
- La monographie spécifique de la matière première (si elle existe)

Étant donné la complexité de mise en place de ce type de contrôle et d'échantillonnage, il est conseillé de ne réaliser que des préparations mettant en œuvre des substances avec certificat d'analyse, et de sous-traiter la réalisation des autres.

Dans le cas d'une substance pour laquelle aucune matière première n'est disponible, contraignant le pharmacien à déconditionner une spécialité pharmaceutique, il n'est pas nécessaire d'effectuer un contrôle de celle-ci en tant que matière première. En revanche, si le principe actif de la spécialité commercialisée n'a pas de monographie à la pharmacopée, le pharmacien devra demander au fabricant de lui fournir une méthode d'identification et de dosage afin d'effectuer le contrôle de la préparation terminée.

C. L'échantillonnage des matières premières et l'échantillothèque

Un échantillonnage des matières premières est obligatoire lorsque :

- La matière première provient de distributeurs ou d'importateurs de matières premières à usage pharmaceutique.
- Le fournisseur n'est pas en mesure de fournir un certificat d'analyse de la matière première.
- Le conditionnement de la matière première ne dispose pas de système d'inviolabilité.

Un échantillon de chaque lot de matière première doit alors être conservé dans une échantillothèque pendant au moins un an après la date limite d'utilisation, en étant identifié par une étiquette mentionnant la nature du contenu, le numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date limite d'utilisation et le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque. Voici ci-dessous un exemple d'étiquette d'identification des échantillons de l'échantillothèque :

<p>Nom du produit :</p> <p>N° de lot :</p> <p>Date limite d'utilisation :</p>
<p>Date d'échantillonnage :</p> <p>N° d'enregistrement échantillothèque :</p>

Figure 16 : Exemple d'étiquette d'identification des échantillons de l'échantillothèque

Le registre des échantillons de l'échantillothèque doit être complété à chaque entrée ou sortie d'échantillons. Un exemple de ce registre est disponible [en annexe](#).

Lors de chaque entrée, les informations à enregistrer sont :

- La dénomination de l'échantillon.
- Le numéro de lot de l'échantillon.
- Un numéro d'ordre (à reporter sur l'étiquette du conditionnement de l'échantillon).
- La date d'échantillonnage.
- Le nombre d'unités entrées, avec les dates d'entrées correspondantes.

Lors de chaque sortie les données à enregistrer sont :

- La dénomination de l'échantillon.
- Le numéro de lot de l'échantillon.
- Le nombre d'échantillons prélevés.
- Les raisons du prélèvement.
- La date de sortie.

D. L'enregistrement des matières premières reçues

Les matières premières reçues sont enregistrées dans un registre des matières premières, qui peut se présenter sous format informatique ou papier. L'acceptation ou le refus d'un lot de matières premières doit être mentionnée à la fois dans le registre et sur l'étiquetage du récipient.

L'enregistrement des matières premières à réception doit comporter :

- Le nom du produit (celui du bon de livraison et de l'étiquette du produit).
- La date de réception.
- Le nom du fournisseur (et du fabricant d'origine si possible).
- Le numéro de lot du fabricant ou du fournisseur.
- La quantité totale et le nombre de récipients reçus.
- Tout autre commentaire pertinent (par exemple l'état des récipients).
- Le certificat d'analyse.
- Le numéro d'ordre.

Concernant l'enregistrement des matières premières, 2 solutions pour le mettre en place peuvent être proposées :

- Tenir un registre des matières premières (informatique ou papier), et conserver les certificats de conformité dans un classeur ou une pochette par ordre chronologique en y reportant le numéro d'ordre.

- Dans un classeur, conserver les certificats de conformité en y agrafant une fiche type d'enregistrement de la matière première, comme proposée ci-dessous :

Enregistrements, contrôles à réception des matières premières et articles de conditionnement	
Nom du produit	
Date de réception	
Nom du fournisseur (et si possible du fabricant d'origine)	
Numéro de lot du fabricant ou du fournisseur ou son numéro de référence	
Quantité totale et nombre de récipients reçus	
Autre commentaire (par exemple l'état des récipients)	
Certificat d'analyse	<input type="checkbox"/> Oui → Le joindre à cette fiche <input type="checkbox"/> Non → Voir pharmacien pour contrôles et remplissage d'une fiche « Spécifications des matières premières »
Opérateur :	N° d'enregistrement interne :
<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>

Figure 17 : Fiche type d'enregistrement des matières premières à réception

3. La conservation des matières premières

La gestion des stocks de matières premières doit être rigoureuse ; il est conseillé de respecter les règles « premier entré = premier sorti » et « premier à périmer = premier à sortir ». Si, par mégarde, plusieurs lots d'une même matière première ont été ouverts simultanément, il est interdit de les transvaser dans un même récipient. [11] Les récipients contenant les matières premières doivent rester propres et secs, et être entreposés à l'abri de la poussière, de la chaleur et de la lumière. La date de première ouverture du produit sera apposée sur le récipient.

Les matières premières relevant de la liste I et les substances classées très toxiques⁸ ou toxiques⁹[25] (au sens de l'article L.5132-2 du CSP) doivent être stockées dans une armoire ou un local dédié, fermé à clef, ne contenant pas d'autres types de produits. Les produits toxiques ou très toxiques sont identifiables grâce au pictogramme de danger SGH06.



*Figure 18 :
Pictogramme SGH06
(Source : INRS)*

Les matières premières relevant de la liste II et les substances classées nocives¹⁰, corrosives¹¹ ou irritantes¹² doivent être stockées dans une armoire ou un local dédié, fermé, ne contenant pas d'autres types de produits, comme précisé à l'article R.5132-26 du CSP. Ces produits dangereux sont identifiables grâce aux pictogrammes SGH07 (nocif ou irritant) et SGH05 (corrosif).



*Figure 20 :
Pictogramme SGH05
(Source : INRS)*



*Figure 19 :
Pictogramme SGH07
(Source : INRS)*

⁸ Substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée en très petites quantités, entraînent la mort ou nuisent à la santé de manière aiguë ou chronique.

⁹ Substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée en petites quantités, entraînent la mort ou nuisent à la santé de manière aiguë ou chronique.

¹⁰ Substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner la mort ou nuire à la santé de manière aiguë ou chronique.

¹¹ Substances et préparations qui, en contact avec des tissus vivants, peuvent exercer une action destructrice sur ces derniers.

¹² Substances et préparations non corrosives qui, par contact immédiat, prolongé ou répété avec la peau ou les muqueuses, peuvent provoquer une réaction inflammatoire.

4. La destruction des matières premières périmées ou interdites d'utilisation

En attendant leur destruction, les matières premières concernées doivent être inventoriées, identifiées par un marquage approprié et conservées dans un endroit dédié afin de ne pas être utilisées [26]. Les matières premières périmées ou interdites d'utilisation demeurent sous la responsabilité du pharmacien jusqu'à leur élimination (article L.541-2 du code de l'environnement [27]). À ce titre, le pharmacien doit tenir un « registre chronologique de la production, de l'expédition, de la réception et du traitement des déchets » (en version numérique ou papier) dont le contenu est défini par arrêté du 29 février 2012 [28]. Doivent y être reportés, pour chaque sortie de déchets :

- La date de sortie du déchet.
- La nature du déchet sortant (selon nomenclature).
- La quantité du déchet sortant.
- Le nom et l'adresse de l'installation vers laquelle le déchet est expédié.
- Le nom et l'adresse du transporteur prenant en charge le déchet, ainsi que leur numéro de récépissé.
- Le numéro du ou des bordereaux de suivi des déchets.
- Le numéro de notification.
- Le code du traitement qui va être opéré dans l'installation vers laquelle le déchet est expédié (selon nomenclature).
- La qualification du traitement final (selon nomenclature).

Un modèle de registre des déchets sortants est disponible [en annexe](#). Ce registre doit être conservé au moins 3 ans après la sortie des matières premières.

Les produits doivent être détruits par un organisme agréé par arrêté préfectoral (les grossistes-répartiteurs proposent parfois des collectes en partenariat avec ces organismes). Au moment de la collecte, un bordereau de suivi des déchets (BSD) est émis par l'organisme collecteur (cf. [Formulaire CERFA n°12571*01 en annexe](#)), qui devra être retourné au pharmacien après destruction des produits. Le pharmacien doit conserver ce bordereau pendant les 5 années suivant la destruction des matières premières (art. R.541-45 du code de l'environnement). Tout

manquement à ces dispositions expose le pharmacien à une peine de deux ans d'emprisonnement et de 75 000 € d'amende (art. L.541-46 du code de l'environnement).

5. Les articles de conditionnement

La même attention doit être portée aux articles de conditionnement qu'aux matières premières pour les étapes d'approvisionnement, de réception et de conservation. Le pharmacien doit vérifier la conformité des articles de conditionnement aux monographies de la pharmacopée européenne, quand elles existent, et aux spécifications requises. Le pharmacien doit privilégier les articles de conditionnement disposant d'un système permettant d'identifier une ouverture inopportune ou une altération de la préparation terminée (par exemple privilégier les flacons dont le bouchon présente une bague d'inviolabilité). Quand elles existent, le pharmacien vérifie la conformité des articles de conditionnement aux spécifications des monographies de la pharmacopée européenne.

3. LA FAISABILITÉ

Selon le guide des Bonnes Pratiques de Préparation, la faisabilité est l'appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques.

La faisabilité est estimée pour chaque préparation, en considérant :

- L'intérêt pharmaco-thérapeutique.
- Le bon usage de la préparation, en termes d'objectif thérapeutique, d'ajustement thérapeutique, de meilleure acceptabilité, d'observance renforcée, de diminution des risques, de traçabilité de la prise.
- Le risque sanitaire vis-à-vis du patient.
- La galénique et le contrôle en termes de réalisation technique (formulation, personnels, matériels, locaux).
- Les textes en vigueur (interdictions, restrictions, substances vénéneuses, disponibilité de spécialités pharmaceutiques adaptées).

1. L'étude de faisabilité : un prérequis à la réalisation de toute préparation

L'étude de la faisabilité doit être réalisée en se référant à une procédure écrite et en disposant et/ou en ayant accès à des sources documentaires appropriées et actualisées. Elle doit faire l'objet d'un compte rendu (fiche de faisabilité) mettant en évidence les éventuels points critiques de réalisation de la préparation, permettant au pharmacien de justifier sa décision de réalisation ou de non-réalisation de ladite préparation.

La fiche de faisabilité doit comporter deux parties [29] :

- Une partie présentant les éléments relatifs à la faisabilité galénique et pharmaceutique.
- Une partie présentant les éléments de la justification clinique et thérapeutique de la préparation.

La fiche de faisabilité doit se conclure par la décision finale de réalisation ou de non-réalisation de la préparation, par le pharmacien responsable. On distingue grossièrement trois situations différentes :

- L'étude de faisabilité conclue à la faisabilité de la préparation : dans ce cas, la réalisation de la préparation pourra commencer.
- L'étude de faisabilité conclue à une faisabilité clinique et thérapeutique, mais à une non-faisabilité technique au sein de l'officine : dans ce cas, le pharmacien pourra recourir à une sous-traitance de la préparation.
- L'étude de faisabilité conclue à une non-faisabilité de la préparation : le pharmacien doit alors en informer immédiatement le prescripteur et le mentionner sur la prescription (article R.4235-61 du CSP).

2. Les préparations faisant l'objet d'interdictions ou de restrictions

A. Les préparations pouvant présenter un risque pour la santé

L'article L.5125-1-1 du CSP définit que la réalisation de préparations pouvant présenter un risque pour la santé est conditionnée par l'obtention d'une autorisation du directeur général de l'agence régionale de santé.

La liste des préparations considérées comme pouvant présenter un risque pour la santé a été fixée par l'arrêté du 14 Novembre 2014 [30] ; il s'agit :

- Des préparations stériles, sous toutes formes.
- Des préparations, sous toutes formes, contenant une ou plusieurs substances cancérigènes¹³, mutagènes¹⁴ ou reprotoxiques¹⁵ (CMR). Ces substances sont identifiables grâce au pictogramme de danger SGH08.



Figure 21 : Pictogramme SGH08 (Source : INRS)

¹³ Substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence.

¹⁴ Substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence.

¹⁵ Substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives.

- Des préparations destinées aux enfants de moins de 12 ans, contenant des substances vénéneuses, à l'exclusion des préparations destinées à être appliquées sur la peau contenant des substances inscrites sur liste I ou liste II.

À titre d'exemple, des préparations à base d'acide borique, d'éthinylœstradiol, de furosémide, d'isotrétinoïne, de métronidazole ou de phénobarbital seront considérées comme des préparations pouvant présenter un risque pour la santé [31].

Les locaux et équipements nécessaires à la réalisation de préparations stériles ou pouvant présenter un risque pour la santé sont décrits dans les chapitres 6 et 7 des BPP.

Si l'officine ne possède pas d'autorisation du directeur général de l'ARS, il conviendra de sous-traiter l'exécution de ce type de préparations à une officine autorisée à réaliser et à sous-traiter ces préparations. (cf [Partie 3 : Le cas particulier de la sous-traitance](#)).

B. La préparation de médicaments radiopharmaceutiques

L'article L.5125-1-1 du CSP interdit la réalisation de préparations de médicaments radiopharmaceutiques (médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales). Seuls les radiopharmaciens (dont les qualifications et la formation sont définis par arrêté [32]) exerçant au sein d'une PUI et ayant reçu une délégation écrite du pharmacien gérant la PUI peuvent avoir la responsabilité technique de la préparation et du contrôle des médicaments radiopharmaceutiques. La préparation de médicaments pharmaceutiques doit être réalisée dans des locaux dédiés à la radiopharmacie, en tenant compte des obligations en matière de radioprotection [1].

C. Les mélanges de substances interdits (« Loi Talon »)

L'article R.5132-40 du CSP (anciennement appelée « Loi Talon » en référence au Sénateur Bernard Talon qui l'a rédigée en 1980), interdit l'incorporation dans une même préparation de substances vénéneuses classées dans l'annexe 51-1 et appartenant à des groupes différents.

Groupe 1 : diurétiques

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Acétazolamide• Acide étacrynique• Acide tiénilique• Altizide• Ambuside• Amiloride• Bendrofluméthiazide• Benzthiazide• Bumétanide• Buthiazide• Canrénone• Chlorothiazide• Chlortalidone• Clopamide• Clorexolone• Cyclopenthiazide | <ul style="list-style-type: none">• Cyclothiazide• Ethiazide• Furosémide• Hydrochlorothiazide• Indapamide• Mébutizide• Méfruside• Méralluride• Méthyclothiazide• Méticrane• Métolazone• Polythiazide• Spironolactone• Técothiazide• Triamtérène• Trichlorméthiazide |
|---|--|

Groupe 2 : psychotropes

- | | | |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Acépromazine• Acéprométazine• Alimémazine• Benpéridol• Bromazépam• Butobarbital• Chlordiazépoxyde• Chlorpromazine• Chlorprothixène• Clobazam• Clonazépam• Clorazépatate• Clotiapine• Cloxazolam• Cyamépromazine• Diazépam• Dibenzépine• Difébarbamate• Diproprimazine• Dropéridol• Estazolam• Etymémazine | <ul style="list-style-type: none">• Fébarbamate• Fluanisone• Flunitrazépam• Flupentixol• Fluphénazine• Flurazépam• Halopéridol• Hydroxyzine• Lévomépromazine• Lithium• Lorazépam• Médazépam• Méprobamate• Mésoridazine• Mopérone• Nitrazépam• Oxazépam• Oxyfénamate• Penfluridol• Périmétazine• Phénobarbital• Pimozide | <ul style="list-style-type: none">• Pinazépam• Pipampérone• Pipothiazine• Prazépam• Prochlorpérazine• Profénamine• Promazine• Propériciazine• Propizépine• Sécobarbital• Supiride• Témazépam• Tétrazépam• Thiopropérazine• Thioridazine• Tofisopam• Triazolam• Trifluopérazine• Triflupéridol• Triflupromazine• Valnoctamide |
|--|--|--|

Les substances du groupe 3 (substances anorexigènes) et groupe 4 (extraits thyroïdiens) étant désormais totalement interdits dans les préparations, la question de leur éventuelle association ne se pose plus.

Cette liste de classement appelle cependant quelques commentaires : ayant été établie dans les années 1980, cette liste ne fait pas mention de toutes les molécules diurétiques et psychotropes, ou présentant des effets secondaires diurétiques ou anorexigènes ; il appartient donc au pharmacien, au regard des connaissances actuelles, d'évaluer la pertinence (et donc la faisabilité) d'une formule prescrite associant des profils pharmacologiques similaires à ceux de cette liste.

D. Les restrictions et interdictions portant sur des préparations contenant certaines plantes

Un tableau récapitulatif des différentes plantes et substances soumises à restriction ou interdites dans des préparations est disponible [en annexe](#) [10,24,33–35]. Pour la suite de la lecture :

-  identifie une substance dont l'incorporation dans des préparations est **interdite**.
-  identifie une substance dont l'incorporation dans des préparations est soumise à **restriction**.

La possibilité ou non de réaliser des préparations homéopathiques contenant les plantes et substances suivantes ne sera pas abordée, étant une pratique minoritaire dans les officines.

Plantes entrant dans la composition de préparations à visée amaigrissante :

	Germandrée-Petit Chêne (Teucrium chamaedrys)	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Diterpénoïdes lactoniques	<u>Risque(s) :</u> Hépatotoxique	<u>Décision(s) :</u> Interdit par arrêté du 12 mai 1992 [36]

La germandrée-petit chêne a été associée à la première épidémie en Europe d'hépatites aiguës en lien avec la consommation de plantes médicinales. 26 cas d'hépatites aiguës cytolytiques ont été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance entre mars 1984 et avril 1992 en France. Les signes cliniques survenaient en moyenne neuf semaines après le début du traitement et pouvaient comprendre une asthénie, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et/ou une fièvre ; l'un des cas a présenté une hépatomégalie. L'évolution a été favorable pour l'ensemble des 26 cas dans un délai allant de 6 semaines à 6 mois. Un cas d'hépatite fulminante mortelle a cependant été rapporté

par la suite, ainsi que deux cas d'hépatites chroniques actives et deux évolutions cirrhogènes. L'ensemble de ces constatations a abouti à l'interdiction des spécialités et des préparations à base de cette plante en mai 1992 [37].

	<ul style="list-style-type: none"> • Aristolochia clematitis • Asarum europaeum • Stephania tetrandra • Aristolochia fangchi <p>Mais aussi :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Toutes les plantes de la famille des Aristolochiaceae 2. Les plantes contenant des acides aristolochiques et des aristolactames : <ul style="list-style-type: none"> • Saururus cernuus (Saruraceae) • Schefferomitra subaequalis (Annoceae) • Goniothalamus sesquipedalis (Menispermaceae) • Stephania cepharantha (Menispermaceae) • Piper longum (Piperaceae), toutes les parties de la plante à l'exception du fruit • Piper boehmerifolium (Piperaceae) • Piper hamiltonii (Piperaceae) • Doryphora sassafras (Monimiaceae) 3. Les plantes pouvant être substituées par des espèces contenant de l'acide aristolochique, notamment du fait de leur dénomination chinoise voisine, Mutong ou Fangji : <ul style="list-style-type: none"> • Akebia quinata (Lardizabalaceae) • Akebia trifoliata (Lardizabalaceae) • Clematis armandii (Ranunculaceae) • Clematis montana (Ranunculaceae) • Cocculus laurifolius (Menispermaceae) • Cocculus orbiculatus (Menispermaceae) • Cocculus trilobus (Menispermaceae) 	
<p><u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Acide aristolochique ou aristolactame</p>	<p><u>Risque(s) :</u> Néphrotoxique, cancérigène et mutagène</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 29 janvier 2001 [38]</p>

En 1992, plusieurs cas simultanés d'insuffisance rénale sévère ont été observés chez des femmes qui avaient suivi le même régime amaigrissant entre 1990 et 1992 en Belgique, ce qui a conduit à l'identification d'une nouvelle maladie rénale nommée dans un premier temps « néphropathie aux herbes chinoises », ou *Chinese herb nephropathy*. La mise en évidence ultérieure d'acides aristolochiques (AA) dans les plantes chinoises incriminées lui a finalement donné le nom de néphropathie aux acides aristolochiques (NAA). Dans 70 % des cas princeps, la néphropathie a évolué vers le stade de l'insuffisance rénale terminale, imposant un

traitement par dialyse ou une transplantation rénale. De plus, 40 % des patients avec une NAA terminale ont développé des cancers des voies urinaires. Les études épidémiologiques qui ont suivi la description clinique initiale ont mis en évidence le caractère universel de cette néphropathie tant les plantes contenant des AA sont utilisées en Asie et dans les pays occidentaux. En dépit des interdictions émanant de la Food and Drug Administration (FDA), de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) à l'encontre de l'utilisation de plantes contenant ou pouvant contenir des AA, plusieurs cas de NAA continuent à être régulièrement identifiés [39–41].

	Éphédra ou Ma Huang	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Éphédrine	<u>Risque(s) :</u> Troubles cardiovasculaires et troubles neurologiques	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 8 octobre 2003 [42]

À partir de l'année 2000, des effets indésirables graves cardiovasculaires (hypertension artérielle, tachycardie, arythmie, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque et mort subite) et neurologiques (accident vasculaire cérébral et convulsions) ont été observés suite à la consommation de produits à base de Ma Huang aux États-Unis, à visée anorexigène ou utilisés par des culturistes ou des toxicomanes. En janvier 2002, le Canada décide de retirer du marché certains produits contenant de l'éphédra (ou de l'éphédrine) après observation de 60 cas de survenue d'effets indésirables, dont deux décès par suicide. En 2003 en France, deux cas d'effets indésirables graves avaient été décrits dans la littérature : un accident vasculaire cérébral ayant entraîné la mort et un infarctus cérébral liés à la consommation de produits à base de Ma Huang. Suite à la décision d'interdiction du 8 octobre 2003, l'Afssaps a souhaité attirer l'attention du grand public, dans un communiqué de presse du 18 décembre 2003, sur les dangers liés à la consommation de produits susceptibles de contenir de l'éphédrine vendus par correspondance, sur internet ou dans des clubs sportifs, et proposés comme anorexigènes, dopants ou euphorisants.

	Fruit vert de Citrus aurantium L. spp aurantium (Citrus aurantium L. ssp amara) = Bigaradier = Oranger amer = Oranger de Séville	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Synéphrine	<u>Risque(s) :</u> Troubles cardiovasculaires	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 12 avril 2012 [43]

Du 1^{er} janvier 1998 au 28 février 2004, Santé Canada a reçu 16 déclarations faisant soupçonner un lien entre des produits contenant de l'orange amère ou de la synéphrine et des effets indésirables cardiovasculaires, tels que la tachycardie, le collapsus transitoire, la fibrillation ventriculaire et l'évanouissement. Tous les cas ont été jugés graves et deux des 16 patients sont décédés [44]. Dans son Bulletin des vigilances de juillet/août 2005, l'Afssaps alerte les professionnels de santé et les consommateurs sur ces effets indésirables graves que peut provoquer la prise de produits à base de *Citrus aurantium* L. ssp *aurantium* (*Citrus aurantium* L. ssp *amara*) [45].

	Garcinia cambodgia	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Acide hydroxycitrique	<u>Risque(s) :</u> Cas d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 12 avril 2012 [43]

	Hoodia gordonii	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Substance P57	<u>Risque(s) :</u> Cas d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques	<u>Décision(s) :</u> Interdit par décision du 12 avril 2012 [43]

Plusieurs cas d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques parfois graves ont été rapportés aux États-Unis et au Canada, dont la cause était vraisemblablement la consommation de produits contenant notamment *Garcinia cambodgia* ou *Hoodia gordonii*, ce qui a conduit à leur retrait des marchés américains et canadiens en mai 2009.

Plantes entrant dans la composition d'autres préparations :

	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Plante entière	<u>Risque(s) :</u> Inducteur enzymatique : diminution de l'efficacité de certains médicaments	<u>Décision(s) :</u> Obligation de mise en garde sur le conditionnement par décision du 22 janvier 2001 [46]

Le millepertuis, utilisé en phytothérapie pour le traitement des états dépressifs légers à modérés chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, est un inducteur

enzymatique, c'est-à-dire qu'il augmente l'activité de nombreux systèmes enzymatiques (dont le cytochrome P450), conduisant à une diminution des concentrations plasmatiques de médicaments associés et de leur effet thérapeutique par accélération de leur élimination. L'induction est progressive et disparaît peu à peu après arrêt de l'inducteur. En cas d'association fortuite, il ne faut pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, au risque de provoquer un surdosage du médicament associé.

Pour illustrer ces problèmes, voici quelques interactions médicamenteuses contre-indiquées avec le millepertuis :

- La prise concomitante de cette plante avec un contraceptif œstroprogestatif ou progestatif peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif, avec un risque d'annulation de l'effet pouvant conduire à une grossesse non souhaitée.
- L'utilisation du millepertuis en parallèle d'un traitement par antivitamines K (AVK) peut provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de l'AVK, jusqu'à causer une thrombose.

C'est pourquoi il n'est pas recommandé de débiter un traitement par millepertuis sans prendre préalablement conseil auprès d'un professionnel de santé. En ce sens, l'Afssaps a imposé depuis 2001 que toute préparation contenant du millepertuis, ainsi que le millepertuis délivré en vrac, doit comporter sur le conditionnement la mise en garde suivante : « Attention, risque d'interaction médicamenteuse. L'association de cette préparation de millepertuis à d'autres médicaments peut entraîner une diminution de leur efficacité. À l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis peut majorer la toxicité de ces médicaments. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. » [41,47,48].

	Kava (Kava-kava, Kawa-kawa, Piper methysticum)	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Kavalactones	<u>Risque(s) :</u> Hépatotoxique	<u>Décision(s) :</u> Interdit par décision du 13 mars 2003 [49]

Depuis plus de 2000 ans, des extraits aqueux produits à partir de racines de Piper methysticum étaient consommés lors de cérémonies dans les îles du Pacifique sud. Dans les années 1980, ces breuvages ont été introduits dans les populations

aborigènes du nord de l’Australie dans le but de freiner et remplacer leur consommation abusive d’alcool. En effet, les propriétés euphorisantes, anxiolytiques et sédatives de ces extraits aqueux étaient similaires à celles observées lors d’une intoxication alcoolique aiguë. Au cours des années 1990, plusieurs spécialités pharmaceutiques contenant des extraits alcooliques ou d’acétone de cette plante ont été commercialisés en Europe et aux États-Unis où elles ont connu un grand succès en tant que sédatif et anxiolytique. Dès 1998, l’Europe de l’Ouest et plus particulièrement l’Allemagne ont vu apparaître les premiers cas d’hépatites sévères consécutives à l’ingestion d’extraits de kava. Jusque 2004, plus de 70 observations d’atteintes hépatiques ont été rapportées en Europe et aux États-Unis, avec au moins 11 transplantations hépatiques et 4 décès. Plusieurs pays européens ont donc décidé d’interdire tous les produits de phytothérapie à base de kava, dont la France en 2003. Des études ont démontré que les spécialités commercialisées avaient fait l’objet d’une extraction par alcool ou acétone, ce qui a abouti à une concentration en kavalactones plus de 30 fois supérieure à celle mesurée dans les extraits aqueux traditionnels [37].

E. Les restrictions et interdictions portant sur des préparations contenant certains produits biologiques

	Médicaments homéopathiques fabriqués à partir de souches homéopathiques d’origine humaine et ces souches elles-mêmes	
<u>Risque(s) :</u> Risque de transmission de virus conventionnels et d’agents transmissibles non conventionnels	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par arrêté du 28 octobre 1998 [50]	

Considérant que la sécurité d’emploi des médicaments homéopathiques préparés à partir de souches d’origine humaine n’était pas garantie (compte tenu du risque de transmission de virus conventionnels et d’agents transmissibles non conventionnels), la ministre de l’emploi et de la solidarité ainsi que le secrétaire d’État à la santé ont décidé d’en interdire la fabrication en 1998.

	Produits d'origine bovine, ovine ou caprine	
<u>Risque(s) :</u> Risque de transmission à l'homme des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) d'origine animale	<u>Décision(s) :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interdiction en médecine humaine (sauf excipients répondant aux exigences d'une monographie de la Pharmacopée) par décision du 20 septembre 2000 [51] • Interdiction en cosmétologie si non conforme à certaines conditions par décision du 17 juin 2002 [52] • Interdiction en médecine vétérinaire sauf si conforme aux exigences de la monographie de la Pharmacopée sur les EST par arrêtés du 21 novembre 2001 et du 18 décembre 2001 [53,54] 	

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (ou maladies à prions) sont des maladies neurodégénératives affectant le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Elles touchent certaines espèces animales ainsi que l'homme et sont provoquées par des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) également appelés prions. Parmi elles, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a été diagnostiquée pour la première fois au Royaume-Uni en 1986 et a débouché sur la « crise de la vache folle » de 1996 à 2002. De nombreuses mesures ont alors été prises pour limiter les risques de transmission interhumaine et inter-espèces, notamment les interdictions d'utilisation de produits d'origine bovine, ovine ou caprine en médecine humaine, cosmétologie et médecine vétérinaire [55,56].

	Poudre de pancréas d'origine porcine	
<u>Risque(s) :</u> Risque de contamination virale	<u>Décision(s) :</u> Interdiction pendant une durée d'un an par décision du 10 juillet 2002 [57]	

La décision du 10 juillet 2002 a suspendu pendant une durée d'un an les préparations à base d'extraits de poudre de pancréas d'origine porcine, ainsi que les autorisations de mise sur le marché de huit spécialités traitant les troubles dyspeptiques et en contenant. Aujourd'hui, le pharmacien a un devoir de vigilance sur ces préparations au regard du risque de contamination virale. Seule l'indication « traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine » est justifiée ; mais elle est déjà couverte par des spécialités autorisées (Creon® et Eurobiol®), ne nécessitant donc pas la réalisation de préparations.

	Poudre et extraits de thyroïde
<u>Risque(s) :</u> Hyperthyroïdie, thyrotoxicose	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 17 mai 2006 [58]

C'est une incroyable affaire qui a conduit à l'interdiction de préparations de médicaments à base d'extraits thyroïdiens. Suite au décès d'une patiente le 18 avril 2006 et à l'observation de six cas d'intoxications de patientes ayant utilisé une préparation de gélules amincissantes provenant de la pharmacie Demours à Paris, le ministère de la santé a demandé l'ouverture d'une enquête au sein de ladite pharmacie pour permettre d'identifier les personnes pouvant être concernées par cette intoxication et enquêter sur ses causes. Un communiqué de presse a été diffusé dès le soir du 19 avril pour permettre aux personnes qui prendraient ce médicament d'être informées du risque, d'arrêter de le prendre et de contacter leur médecin au plus vite. Le lendemain matin, 37 personnes avaient déjà été identifiées ; 48 en fin de semaine, dont 15 ont dû être hospitalisées. Le ministère de la santé a demandé l'ouverture d'une enquête judiciaire ainsi que d'une enquête approfondie sur l'étendue de l'utilisation de préparations magistrales dans les traitements amaigrissants en France, et a exprimé sa volonté de mettre en place toutes les mesures permettant d'interdire ce type de préparations à base d'extraits thyroïdiens et de sanctionner les professionnels qui ne respecteraient pas la réglementation en la matière, dans un communiqué de presse du 24 avril 2006 [59].

Les enquêtes menées ont mis à jour de nombreux manquements et faits graves. Les ordonnances du médecin endocrinologue contenaient 3 préparations : un « cocktail » d'anorexigènes et de diurétique censé renforcer le sentiment de satiété (alors qu'interdit par la Loi Talon depuis plus de 25 ans à l'époque des faits), un mélange de différentes plantes dont du fucus et la troisième composée de poudre de thyroïde. Le pharmacien confectionnait jusqu'à 4000 gélules par jour en ne respectant la réglementation en vigueur : la balance de la pharmacie n'était pas contrôlée, aucun contrôle d'uniformité de masse n'était effectué sur les gélules, les préparations magistrales étaient préparées à l'avance et leur dispensation n'était pas inscrite à l'ordonnancier, l'étiquette ne faisait pas mention du nom ni de la dose de chacune des substances actives. Après analyse des gélules en cause, il s'est avéré qu'elles comportaient une dose de lévothyroxine 400 à 800 fois supérieure à la dose thérapeutique attendue. De plus, un compérage entre le médecin et le pharmacien a été révélé : l'endocrinologue orientait les patients vers l'officine en échange d'une commission.

Le bilan est lourd : au total 172 personnes ayant utilisé ces préparations (provenant toutes de la même pharmacie) ont pu être identifiées, 18 d'entre elles ont été hospitalisées, une est décédée et sept ont été placées sous surveillance ou en réanimation. Une vingtaine de patientes ainsi que l'Ordre national des pharmaciens ont porté plainte. Le pharmacien incriminé a été mis en examen le 28 avril 2006 pour « mise en danger de la vie d'autrui » et « homicide et blessures involontaires ». Le médecin prescripteur (suspendu par arrêté préfectoral) a été convoqué devant la section disciplinaire du conseil régional de l'Ordre des médecins pour « manquement aux bonnes pratiques médicales » [60,61].

Suite à ce scandale sanitaire, toutes les préparations à base d'extraits thyroïdiens ont été interdites par décision du 17 mai 2006, au regard du risque d'hyperthyroïdie pouvant aller jusqu'à la thyrotoxicose, et considérant que les spécialités pharmaceutiques commercialisées permettaient de répondre aux besoins thérapeutiques.

F. Les restrictions et interdictions portant sur des préparations contenant certaines substances chimiques

Molécules utilisées dans des préparations à visée amaigrissante :

	<ul style="list-style-type: none"> • Acridorex • Amféchloral • Amfépentorex • Amfépramone • Aminorex • Amphétamine • Benfluorex • Benzphétamine • Chlorphentermine • Clobenzorex • Cloforex • Clominorex • Clotermine • Dexamphétamine • Dexfenfluramine • Difémétorex • Étilamfétamine • Étolorex • Fénétylline • Fenfluramine • Fésinorex • Fénosolone • Fenproporex 	<ul style="list-style-type: none"> • Flucétorex • Fludorex • Fluminorex • Formétorex • Furfénorex • Indanorex • Levamphétamine • Mazindol • Méfénorex • Métamfépramone • Métamphétamine • Morforex • Norpseudoéphédrine • Ortétamine • Oxifentorex • Pentorex • Phenbutrazine (fenbutrazate) • Phendimétrazine • Phenmétrazine • Phentermine • Picilorex • Propylhexédrine • Triflorex
---	---	---

<p><u>Commentaire(s) :</u> Une étude a mis en évidence une relation entre la survenue d'une maladie vasculaire pulmonaire grave (et souvent mortelle) et la prise prolongée de médicaments anorexigènes.</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par arrêtés du 10 mai 1995 et du 25 octobre 1995 [62,63]</p>
---	--

La dexfenfluramine a obtenu son autorisation de mise sur le marché en France en 1985 sous le nom de marque Isoméride[®], commercialisé par les laboratoires Servier[®]. C'est une molécule anorexigène de la famille des amphétamines et des phényléthylamines (mais avec un effet stimulant et un risque de dépendance réduits), qui agit directement sur les récepteurs sérotoninergiques du système nerveux central, provoquant un effet « coupe-faim ». Il a également été commercialisé dans 65 autres pays et a connu une très grande popularité notamment en France, au Canada et aux États-Unis. En 1991, plusieurs cas de survenue d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez des patients traités par Isoméride[®] et hospitalisés à l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart (situé en région parisienne) conduisent les laboratoires Servier[®] à demander de mener une étude internationale sur le sujet : l'*International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS)*. Les résultats préliminaires de cette étude furent connus (mais non publiés) le 7 mars 1995 : l'utilisation de substances anorexigènes (principalement dérivées de la fenfluramine) est associée à une augmentation du risque d'HTAP proportionnel à la durée de traitement. Ces résultats conduisent les autorités à interdire les préparations à base de substances anorexigènes par arrêtés des 10 mai et 25 octobre 1995 et à limiter l'utilisation de l'Isoméride[®] au contexte hospitalier. Après publication des résultats définitifs de l'étude le 26 juillet 1996, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été revu, limitant la durée de traitement à trois mois et modifiant l'indication (le traitement ne devait être qu'un « adjuvant » au régime alimentaire), les contre-indications et les mises en garde. L'autorisation de mise sur le marché de l'Isoméride[®] est finalement suspendue en France en 1997, puis l'ensemble des médicaments anorexigènes retirés du marché en 2000 [64–66].

	Phénolphtaléine
<p><u>Commentaire(s) :</u> Laxatif dont l'usage a été détourné à des fins amaigrissantes</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 24 août 1999 [67]</p>

La phénolphtaléine est une substance classée en tant que laxatif stimulant, utilisée dès le début des années 1900 ; classée cancérogène possible (groupe 2B)

par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) depuis 2000. L'Agence du médicament a décidé, le 2 octobre 1997, de suspendre les autorisations de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques commercialisées en France contenant de la phénothalamine au motif que leur rapport bénéfice/risque n'était plus favorable. Considérant que les préparations magistrales, officinales ou hospitalières présentaient un danger grave, identique à celui présenté par les spécialités pharmaceutiques, l'Afssaps en a interdit l'utilisation par décision du 24 août 1999.

	Phénylpropanolamine = noréphédrine	
<u>Commentaire(s) :</u> ∅		<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 31 août 2001 [68]

La phénylpropanolamine, également appelée noréphédrine, appartenant à la famille des phényléthylamines, était présente dans une vingtaine de spécialités pharmaceutiques disponibles sans ordonnance, en tant que décongestionnant des voies aériennes supérieures ainsi que dans des préparations magistrales à visée amaigrissante. Sur demande de la FDA, une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2000 a analysé le lien entre l'utilisation de produits contenant de la phénylpropanolamine et le risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) hémorragique : la prise de coupe-faim contenant de la phénylpropanolamine multiplierait par 16 le risque d'AVC hémorragique chez la femme. Considérant ce risque, ainsi qu'un rapport bénéfice-risque jugé défavorable en tant qu'anorexigène, l'Afssaps a décidé d'interdire le 31 août 2001 les préparations en contenant [69].

	Éphédrine → Voir à Éphédra	
<u>Commentaire(s) :</u> ∅		<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 8 octobre 2003 [42]

	Tiratricol (acide triiodothyroacétique)	
<u>Commentaire(s) :</u> ∅		<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 8 octobre 2003 [70]

Le tiratricol est un analogue de l'hormone thyroïdienne, utilisé dans des situations nécessitant le freinage de la sécrétion de TSH, en particulier les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes et les cancers thyroïdiens différenciés. Une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence des cas

d'atteintes hépatiques (élévation des transaminases et/ou des gamma GT, cytolyse, hépatite ictérique, hépatite chronique active), d'hyperthyroïdies et d'effets cardiovasculaires (malaise, palpitations, spasme coronaire, accident vasculaire cérébral). Dans la majorité des cas ces effets indésirables se sont produits chez des patients pour qui le tiratricol avait été prescrit dans l'indication perte de poids, c'est-à-dire dans une indication non prévue par les AMM des spécialités pharmaceutiques commercialisées. Considérant que les spécialités sur le marché permettaient de répondre au besoin thérapeutique dans le cadre de l'AMM, l'Afssaps a considéré que la réalisation de préparations magistrales à base de cette substance n'était pas justifiée, et pouvait faire encourir un risque pour la santé publique disproportionné par rapport au bénéfice escompté. Cette molécule est encore commercialisée actuellement, sous le nom de spécialité Teatrois[®], dont la prescription est réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, ou en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie [71].

	Rimonabant
<u>Commentaire(s) :</u> La spécialité Acomplia [®] a été retirée du marché en 2008	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 2 mai 2007 [72]

Le rimonabant agit en bloquant les récepteurs cannabinoïdes CB1 présents dans le cerveau, le tissu adipeux et le foie, permettant de réguler la prise alimentaire et le stockage des graisses. La spécialité Acomplia[®] a obtenu une AMM européenne en juin 2006 dans le traitement des sujets obèses ou en surpoids, avec des facteurs de risque associés (tels que le diabète de type 2 ou une dyslipidémie) en association à un régime hypocalorique et à l'exercice physique et a été disponible sur le marché français à partir du 23 mars 2007. Des effets indésirables neuropsychiques (troubles dépressifs, troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, anxiété) et digestifs (nausées, diarrhées et vomissements) ayant été observés au cours des essais cliniques, la mise sur le marché d'Acomplia[®] s'accompagnait d'un plan de gestion des risques visant à assurer le bon usage et la sécurité d'emploi du médicament, comprenant notamment, au niveau européen, la conduite de larges études épidémiologiques permettant d'évaluer tout signal de pharmacovigilance, ainsi que des mesures visant à promouvoir et évaluer le bon usage dans les conditions réelles de prescription, et à détecter un éventuel mésusage (prescriptions hors AMM). Le 2 mai 2007, considérant que les préparations magistrales n'étaient pas soumises aux mêmes obligations en matière de RCP, de notice, d'étiquetage, et à l'obligation de suivi de pharmacovigilance imposé par l'AMM d'Acomplia[®], que cette différence ne

permettait pas de garantir au patient un niveau d'information et de suivi équivalent et qu'une telle situation pourrait mettre en danger la sécurité des patients, l'Afssaps a décidé d'interdire les préparations contenant du rimonabant [73–75].

En juin 2008, une évaluation des données de pharmacovigilance a montré que le risque de survenue de troubles dépressifs apparaissait particulièrement pendant les trois premiers mois de traitement et pouvait également survenir chez des patients sans antécédent psychiatrique. L'Agence européenne a réexaminé l'ensemble des données disponibles et a confirmé que les risques d'effet indésirables psychiatriques (essentiellement des troubles dépressifs, de l'anxiété et de l'agressivité) étaient multipliés par deux chez les patients traités par rapport aux patients non traités. Ce risque avait déjà été identifié par la FDA, conduisant à un refus de commercialisation du rimonabant aux États-Unis. L'Agence européenne a estimé que le rapport bénéfice/risque du rimonabant était défavorable, et a recommandé la suspension de son AMM dans tous les pays de l'Union européenne, ce qui a été fait le 23 octobre 2008 [74,76].

	Sibutramine
<u>Commentaire(s) :</u> La spécialité Sibutral® a été retirée du marché en 2010	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 20 juillet 2007 [77]

La sibutramine est une molécule qui favorise la sensation de satiété et permet de réduire la prise alimentaire. La spécialité Sibutral® a obtenu une AMM européenne et a été commercialisée en France à partir du 13 juin 2001 dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque associés (tels que le diabète de type 2 ou une dyslipidémie), en association un régime hypocalorique et de l'exercice physique. Lors des essais cliniques, des effets indésirables cardiovasculaires (élévation de la pression sanguine et augmentation de la fréquence cardiaque) ont été observés, et ont donc été inclus dans le RCP et dans la notice. Compte tenu de ce risque, la prescription de ce médicament a été réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en endocrinologie et maladies métaboliques, en cardiologie et en médecine interne ; le RCP imposait un contrôle périodique de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant toute la durée de traitement. De plus, sa prescription était contre-indiquée en présence d'affections cardiovasculaires. Cette molécule avait également été identifiée par l'enquête de l'Afssaps de 2006, comme faisant l'objet de nombreuses prescriptions sous forme de préparations. Le 20 juillet 2007, considérant que les préparations

magistrales n'étaient pas soumises aux mêmes obligations en matière de notice, d'étiquetage, et à l'obligation de suivi imposé par le RCP de Sibutral®, que cette différence ne permettait pas de garantir au patient un niveau d'information et de suivi suffisant, notamment concernant le risque cardiovasculaire, et qu'une telle situation pourrait mettre en danger la sécurité des patients, l'Afssaps a décidé d'interdire les préparations contenant de la sibutramine [78,79].

Suite à plusieurs observations d'effets indésirables cardiovasculaires graves dont des décès, l'Agence européenne a demandé au laboratoire Abbott® la réalisation d'une étude visant à évaluer l'impact de la perte de poids induite par la sibutramine sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans une large population de patients obèses ou en surpoids présentant des facteurs de risque. Cette étude, intitulée SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes) a inclus environ 9800 patients qui ont été suivis pendant plus de cinq ans. Les résultats de l'étude indiquent que la réduction pondérale a été modeste (-3,6 kg contre -1,6 kg sous placebo) et ne s'était souvent pas maintenue après arrêt de traitement, pour un risque de complications vasculaires élevé (augmentation de 16 % du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires par rapport au groupe sous placebo). Au vu de ces nouvelles données, le Comité des Médicaments à Usage Humain a conclu que le rapport bénéfice/risque de Sibutral® devenait défavorable et a demandé à la Commission européenne de suspendre les AMM de l'ensemble des spécialités contenant de la sibutramine commercialisées en Europe, le 21 janvier 2010. L'Afssaps a demandé aux prescripteurs de ne plus initier ni renouveler de traitement par Sibutral® et à réévaluer les modalités de prise en charge des patients sous traitement, et le laboratoire a procédé au retrait de l'ensemble des lots de Sibutral® le 17 février 2010 [80,81].

	<ul style="list-style-type: none"> • Clenbutérol (anabolisant à usage vétérinaire) • Clonazépam (benzodiazépine) • Éxénatide (antidiabétique) • Liraglutide (antidiabétique) • Méprobamate (anxiolytique) • Orlistat (agent anti-obésité) • Synéphrine (issue du fruit vert de Citrus aurantium)
<u>Commentaire(s) :</u> ∅	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 12 avril 2012 [82]

En avril 2006, le ministre de la santé et des solidarités a demandé un état des lieux des pratiques concernant la prescription, la réalisation et la délivrance des préparations en officine. Une enquête a été réalisée de novembre 2006 à fin avril

2007 par les inspections régionales de la pharmacie dans des officines situées en France (DOM compris), identifiées comme ayant une activité importante de préparation. Dans le cadre de cette enquête, plus de 300 officines ont été inspectées et 900 prescriptions ont été analysées par l’Afssaps. 35 % des préparations magistrales réalisées dans ces officines étaient à visée amaigrissante, et étaient en particulier composées de l’une des molécules suivantes : clenbutérol, clonazépam, exénatide, liraglutide, méprobamate ou orlistat. N’étant pas des molécules anorexigènes, leur incorporation dans des préparations magistrales n’était pas contraire à l’arrêté de 1995. Considérant les effets indésirables graves pouvant survenir lors de la prise de ces molécules et de la synéphrine, que les prescriptions de préparations dans le cadre d’une démarche de perte de poids ont montré qu’elles étaient porteuses de risque et que les spécialités commercialisées permettaient de répondre au besoin thérapeutique, l’Afssaps a décidé d’interdire l’utilisation des molécules précitées dans les préparations [83].

	<ul style="list-style-type: none"> • Almitrine (stimulant respiratoire) • Bupropion (antidépresseur) • Chlordiazépoxyde (benzodiazépine) • Duloxétine (antidépresseur) • Naltrexone (antagoniste des opiacés) • Pirfénidone (immunosuppresseur) • Roflumilast (anti-inflammatoire des voies respiratoires) • Venlafaxine (antidépresseur)
<p><u>Commentaire(s) :</u> Décision permettant d’empêcher le détournement à visée amaigrissante, sans priver les patients pour lesquels un besoin thérapeutique est justifié</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Restriction dans les indications thérapeutiques prévues par l’AMM des spécialités en contenant, aux seules fins d’une adaptation galénique et/ou posologique spécifique aux personnes adultes souffrant de troubles de la déglutition ou dénutries par décision du 12 avril 2012 [84]</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Clorazépate dipotassique (benzodiazépine) • Diazépam (benzodiazépine) • Fluoxétine (antidépresseur) • Furosémide (diurétique) • Hydrochlorothiazide (diurétique) • Imipramine (antidépresseur) • Metformine (antidiabétique) • Méthylphénidate (psychoanaleptique) • Paroxétine (antidépresseur) • Spironolactone (diurétique) • Topiramate (antiépileptique)

<u>Commentaire(s) :</u> Décision permettant d'empêcher le détournement à visée amaigrissante, sans priver les patients pour lesquels un besoin thérapeutique est justifié	<u>Décision(s) :</u> Restriction dans les indications thérapeutiques prévues par l'AMM des spécialités en contenant, aux seules fins d'une adaptation galénique et/ou posologique spécifique à l'enfant de moins de 12 ans, aux adultes souffrant de troubles de la déglutition ou dénutries par décision du 12 avril 2012 [85]
--	--

Certaines de ces molécules ont également été retrouvées dans de nombreuses prescriptions de préparations à visée amaigrissante lors de l'enquête de l'Afssaps et/ou ont été considérées comme pouvant faire l'objet d'un usage détourné dans ce même but. Cependant, considérant qu'une adaptation galénique et/ou posologique était indispensable chez certaines catégories de patients pour des prises en charge dans le cadre de l'AMM, il n'était pas possible d'interdire totalement leur incorporation dans des préparations. L'Afssaps a donc décidé d'une restriction d'usage, afin d'empêcher le détournement à visée amaigrissante, sans pour autant priver les patients pour lesquels un besoin thérapeutique est justifié.

Molécules utilisées dans d'autres préparations :

	Préparations per os de sels de Bismuth	
<u>Commentaire(s) :</u> ∅		<u>Décision(s) :</u> Encadrement de la prescription, de l'exécution et de la dispensation des préparations magistrales renfermant des sels insolubles de bismuth et destinés à la voie orale par arrêté du 28 mars 1977 [86]

Les sels de bismuth ont été très largement utilisés dans les années 1960 et 1970 dans le traitement des ulcères gastroduodénaux et de nombreuses affections digestives. De nombreux services de neurologie ont reçu des patients présentant le même tableau clinique, associant une confusion mentale sévère et des myoclonies, sans pouvoir lui attribuer une étiologie. C'est finalement en février 1974 qu'une publication anglaise de Burns, Thomas et Baron a établi qu'il s'agissait d'encéphalopathies iatrogènes réversibles, dues à l'ingestion de sels de bismuth. L'épidémiologie des effets du bismuth a progressé en France début 1975 grâce à une vaste étude de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) basée sur 942 cas d'intoxication par ingestion de bismuth en France, dont 72 se sont conclues par le décès du patient [87–90].

Ces cas d'intoxications ont conduit le ministère de la santé français à inscrire le bismuth sur liste I en 1975, et à encadrer la prescription, l'exécution et la dispensation des spécialités pharmaceutiques et des préparations magistrales destinées à la voie orale renfermant des sels insolubles de bismuth par arrêté le 28 mars 1977. Leur prescription est limitée à quinze jours et les ordonnances portant de telles prescriptions ne sont pas renouvelables. De plus, l'auteur de l'ordonnance est tenu de la dater, de la signer, de mentionner lisiblement son nom et son adresse, le nom et l'adresse du bénéficiaire, le mode d'emploi ainsi que la posologie du médicament. Enfin, après exécution, l'ordonnance doit être revêtue du timbre de l'officine, du numéro d'enregistrement à l'ordonnancier et de la date de délivrance, et conservée pendant trois ans par le pharmacien. Une copie de la prescription est à remettre au patient. Les autorisations de mise sur le marché de toutes les spécialités contenant du bismuth ont finalement été retirées en 1983 [86,91].

Le bismuth a fait son grand retour en France en avril 2013, en association avec le métronidazole et la tétracycline dans la spécialité Pylera® indiquée, en combinaison avec l'oméprazole, pour l'éradication de *Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*. Trois points majeurs ont permis de différencier le risque des sels de bismuth utilisés dans les années 1970 de l'utilisation de Pylera®, à savoir la faible quantité de sous-citrate de bismuth potassique administrée au cours d'un traitement par Pylera® (1680 mg/j contre 5 à 20 g/j dans les cas d'encéphalopathies), la courte durée de traitement par Pylera® (10 jours contre 4 semaines à 30 ans dans les cas d'encéphalopathies) ainsi qu'un type de sel différent. Afin de surveiller les effets indésirables neurologiques pouvant évoquer une encéphalopathie au bismuth, un plan de gestion des risques comprenant notamment un programme national de surveillance renforcée a été mis en place lors de la commercialisation de la spécialité. En 2015, le Comité technique de Pharmacovigilance de l'ANSM indiquait que de nombreux effets indésirables neuropsychiatriques avaient été notifiés chez des patients traités par Pylera®, mais qu'aucun diagnostic d'encéphalopathie induite par le bismuth n'avait été posé [92–94].

	Éthers de glycol
<u>Commentaire(s) :</u> Le phénoxy-2-éthanol ne figure pas parmi les éthers de glycol interdits : il est autorisé dans les produits cosmétiques à un taux maximum de 1 % en tant que conservateur.	<u>Décision(s) :</u> Interdiction : <ul style="list-style-type: none"> • En médecine humaine par décision du 24 août 1999 [95] • En médecine vétérinaire par arrêté du 7 mars 2002, modifié par arrêté du 7 août 2003 [96,97] De certains éthers de glycol

Les éthers de glycol sont utilisés dans de nombreuses applications industrielles depuis les années 1960. Dans les années 1980, des travaux expérimentaux ont montré la toxicité de deux éthers de glycol chez l'animal, conduisant le Conseil des Communautés européennes à mettre en place une directive imposant des restrictions d'usage et de marché pour ces deux éthers de glycol et leurs acétates. Considérant la toxicité de certains éthers de glycol (notamment des effets tératogènes), la France a interdit leur utilisation dans les produits à usage domestique, dans les cosmétiques et les médicaments [98,99].

	DHEA = Dehydroépiandrostérone (prastérone)
<u>Commentaire(s) :</u> ∅	<u>Décision(s) :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Son utilisation est déconseillée dans le but de lutter contre les effets du vieillissement. • La préparation magistrale reste possible, uniquement sur ordonnance : le pharmacien a la responsabilité de refuser et/ou de dispenser une telle préparation. Par communiqué de presse du 10 janvier 2001 [100]

C'est dans les années 1980 que le potentiel thérapeutique de la DHEA a progressivement émergé, suite à la publication de recherches épidémiologiques mettant en évidence une possible corrélation entre le taux de DHEA et la mortalité / morbidité. Une étude publiée en 1990 dans une prestigieuse revue américaine d'endocrinologie clinique montre pour la première fois l'effet positif (une « amélioration du bien-être physique et psychologique ») de l'administration de la DHEA chez la femme ménopausée. Considérant cette étude suffisamment encourageante, le Pr. Baulieu, à la fois médecin et chimiste, décide, dès 1994 de tester la DHEA en France. Il faudra attendre 1998 pour que cet essai clinique intitulé « DHEAge Study » voit le jour, financé et soutenu par des nombreuses entreprises et institutions. Cet essai contrôlé en double aveugle versus placebo étudie, chez 280 hommes et femmes âgés de 60 à 79 ans, l'effet de la prise de 50 mg de DHEA

pendant un an, sur le bien-être du sujet âgé et sur d'autres critères liés au vieillissement. Concernant le critère principal de jugement (la sensation de bien-être), aucun effet positif n'a pu être observés. Des effets positifs ont été mis en évidence pour des critères secondaires (amélioration de la densité osseuse, de la libido et de l'aspect de la peau), mais avec des résultats parfois discordants et de pertinence discutable. Au total, aucune preuve formelle d'efficacité dans les pathologies associées au vieillissement n'a été établie. Pourtant, la presse annonce, dans les jours qui suivent, la grande découverte médicale ; les journaux télévisés mettent en scène des témoignages extrêmement positifs de participantes à l'essai pour illustrer l'annonce des résultats. L'évocation régulière d'une « pénurie », combinée à l'annonce publique de personnalités du monde du spectacle et des médias, comme Johnny Hallyday, qui déclarent utiliser la DHEA, a pour effet de renforcer la désirabilité de ce médicament. La DHEA n'est alors pas en vente libre, mais elle peut être prescrite par un médecin pour un patient donné et réalisée en préparation magistrale par un pharmacien. En avril 2001, l'Ordre des médecins et celui des pharmaciens prennent position dans des communiqués soulignant le manque de données probantes, les risques potentiels d'effets secondaires, et déconseillant la consommation de cette hormone. En mai 2001, l'entreprise Cooper, leader dans l'approvisionnement en matières premières des officines françaises, annonce être en capacité de fournir de grandes quantités de DHEA, afin que « des millions de gélules » puissent être produites par an ; une véritable ruée dans les pharmacies est décrite dans les médias et l'entreprise annonce avoir écoulé en seulement un mois le stock de matière première prévue pour le semestre. La création soudaine de ce marché va pousser les autorités sanitaires à réagir [101–105].

Sur demande de Bernard Kouchner, Ministre délégué à la santé à l'époque, l'Afssaps a rassemblé et étudié les données disponibles concernant les effets bénéfiques de la DHEA, les risques éventuels liés à son utilisation et son statut juridique. Le 3 juillet 2001, un groupe d'experts s'est réuni pour évaluer les données expérimentales, cliniques et épidémiologiques disponibles sur la DHEA. La DHEA est un précurseur d'hormones sexuelles masculine (testostérone) et, à moindre degré, d'hormones féminine (estradiol), sans qu'une activité pharmacologique directe puisse lui être attribuée. Les experts ont considéré que les preuves d'efficacité de la DHEA dans la lutte contre le vieillissement étaient insuffisantes et que des essais complémentaires devaient encore être menés. Deux points ont retenu l'attention des experts : l'utilisation de DHEA, même à faible dose, a entraîné une diminution du HDL-cholestérol dans plusieurs études et serait donc susceptible d'augmenter le risque de maladie cardiovasculaire, mais également, du fait de sa transformation

hormonale, pourrait favoriser ou aggraver les cancers hormonodépendants ; ces risques potentiels étant susceptibles d'être plus importants en cas d'augmentation des doses administrées ou de la durée du traitement. D'autre part, la DHEA a montré un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes et a fait l'objet d'un programme de développement clinique avancé dans le traitement du lupus [104].

Suite à cette analyse, l'Afssaps a estimé que l'utilisation de la DHEA devait être assujettie à la réglementation du médicament et qu'une information des professionnels de santé et du public devait être faite. Un communiqué de presse a donc été publié le 10 janvier 2001, déconseillant de prescrire la DHEA dans un but de lutte contre le vieillissement, quel que soit l'âge et le sexe du patient. Selon l'Afssaps, seule une prescription dans le cadre des essais thérapeutiques ou de situations cliniques très particulières à juger au cas par cas est acceptable. En l'absence de spécialité pharmaceutique titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, la préparation magistrale reste donc possible, mais délivrable uniquement sur ordonnance. De plus, l'Afssaps indiquait alors poursuivre l'évaluation de la qualité de la DHEA, notamment pour vérifier qu'elle était exempte de certaines impuretés potentiellement toxiques, dont la présence dépend du mode de production.

Le 11 janvier 2003 a été publié au Journal Officiel de la République Française (JORF) l'arrêté du 16 décembre 2002, qui ajoute (entre autres) une monographie de la DHEA à la Pharmacopée [106]. Il convient donc, en cas de réalisation de préparations à base de DHEA à l'officine, de s'assurer auprès du fournisseur de matière première, de la conformité à cette monographie.

Une estimation réalisée par l'Afssaps en 2008 annonçait près de 130 000 consommateurs actifs de DHEA, sans tenir compte des achats effectués sur Internet. Difficile de savoir combien de personnes en consomment de nos jours, mais de nombreux sites Internet continuent à en proposer à la vente, signe que le marché est encore lucratif.

	Hydrate de chloral
<p><u>Commentaire(s) :</u> Les préparations à base d'hydrate de chloral sont réservées aux PUI des établissements de santé sur prescription d'un médecin exerçant dans l'établissement. En parallèle de cette décision, toutes les spécialités à base d'hydrate de chloral ont été retirées du marché.</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction dans les officines par décision du 21 septembre 2001 [107]</p>

Dans une lettre aux professionnels de santé du 7 septembre 2001, l'Afssaps a modifié les conditions d'utilisation de l'hydrate de chloral. Cette molécule était utilisée depuis de nombreuses années en tant que sédatif, hypnotique ou analgésique. De nouvelles données confirmant un effet mutagène et cancérigène chez l'animal ont amené l'Afssaps à réévaluer la balance bénéfique/risque de ce produit. Au vu du bénéfice mineur et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, l'utilisation chez l'adulte a été arrêtée, tout comme la commercialisation dans des spécialités pharmaceutiques. En revanche, une utilisation en dose unique, pour la prémédication des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et des examens d'imagerie médicale (IRM ou scanner multi-sites) chez l'enfant âgé de 2 mois à 5 ans, restait justifiée en l'absence d'alternative disponible ou appropriée. Les préparations à base d'hydrate de chloral ont donc été réservées aux PUI des établissements de santé, uniquement sur prescription médicale émanant d'un médecin de l'établissement. La spécialité Nervifène® n'était disponible que dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives délivrées par l'ANSM. [108,109]

L'hydrate de chloral a été classé comme « probablement cancérigène » pour l'homme (groupe 2A) par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) en 2014, ce qui a amené l'ANSM à réévaluer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de l'hydrate de chloral. Par mesure de précaution et en attente des conclusions définitives, la délivrance des ATU a été suspendue le 19 mars 2015. L'ANSM a publié les conclusions de sa réévaluation dans un point d'information le 8 juillet 2015 : elle estime que la balance bénéfique/risque reste positive dans le cadre d'une utilisation strictement réservée aux cas où la réalisation d'un examen dans de bonnes conditions est indispensable au diagnostic et à la prise en charge médicale des enfants dans le cadre de pathologies graves. Elle recommande de ne plus utiliser l'hydrate de chloral avant la réalisation d'un scanner et de privilégier dans tous les cas quand cela est possible des moyens non médicamenteux pour maintenir

les enfants immobiles pendant les examens diagnostiques. À compter de ce jour, les demandes d'ATU nominatives ont de nouveau été autorisées, et l'utilisation de préparations magistrales ou hospitalières à base d'hydrate de chloral restreinte aux mêmes conditions, uniquement en milieu hospitalier [108,110].

	Antibiotiques dans les préparations ORL	
<u>Commentaire(s) :</u> Les préparations magistrales ne sont pas visées par cette décision mais le pharmacien doit tenir compte des évolutions en matière d'évaluation des médicaments lors de son étude de faisabilité		<u>Décision(s) :</u> 15 spécialités administrées par voie nasale et contenant des antibiotiques également utilisés par voie générale ne sont plus commercialisées depuis le 1 ^{er} juillet 2003 [111]

Dans une lettre aux professionnels de santé, l'Afssaps a communiqué la décision de retirer du marché 15 spécialités administrées par voie nasales contenant des antibiotiques, compte tenu de leur l'absence d'intérêt thérapeutique, d'une balance bénéfice/risque jugée négative et du risque d'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques.

	Gélules de doxycycline	
<u>Commentaire(s) :</u> Risque d'atteinte œsophagienne 13 fois plus important avec des gélules qu'avec des comprimés		<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 8 octobre 2003 [112]

En 1995, suite à la survenue d'atteintes œsophagiennes associées à la prise de doxycycline et survenant plus fréquemment avec des gélules qu'avec des comprimés (incidence treize fois plus importante), l'Agence du médicament a modifié l'information relative au mode d'administration et aux effets indésirables de cet antibiotique sous forme gélule. Malgré ces mesures, le suivi de l'enquête nationale de pharmacovigilance a montré que la fréquence des atteintes œsophagiennes (dysphagie, œsophagite, ulcération œsophagienne) restait plus importante avec la forme gélule qu'avec la forme comprimé. L'Afssaps a donc décidé le 8 février 2000 de suspendre les autorisations de mise sur le marché des quatre spécialités de doxycycline commercialisées sous forme gélule, et de maintenir sur le marché les formes comprimés et capsules molles tout en renforçant l'information sur cet effet secondaire. Considérant que la prise de gélules de doxycycline sous forme de préparations magistrales, officinales ou hospitalières était susceptible de provoquer les mêmes effets et de présenter un danger grave pour la santé humaine, l'Afssaps a

décidé le 8 octobre 2003 d'en interdire l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance [113–115].

	Antibiotiques locaux utilisés en dermatologie
<u>Commentaire(s) :</u> Les préparations magistrales ne sont pas visées par cette décision mais le pharmacien doit tenir compte des évolutions en matière d'évaluation des médicaments lors de son étude de faisabilité	<u>Décision(s) :</u> 5 spécialités dermatologiques associant deux antibiotiques ou un antibiotique et un corticoïde ou contenant uniquement de la néomycine ne sont plus commercialisées depuis le 30 novembre 2007 [116]

Dans un communiqué de presse du 28 novembre 2007, l'Afssaps a publié sa décision de retirer du marché cinq spécialités utilisées par voie locale et composées d'une association de deux antibiotiques ou d'un antibiotique et d'un corticoïde ainsi que les spécialités contenant uniquement de la néomycine en raison d'une balance bénéfique/risque jugée défavorable. En effet, l'intérêt thérapeutique de l'association de deux antibiotiques ou d'un antibiotique et d'un corticoïde n'a pas été démontrée, la néomycine a été identifiée comme provoquant des réactions cutanées et/ou allergiques en cas d'administration locale et enfin une utilisation inadaptée d'antibiotiques favorise l'apparition de bactéries résistantes.

Ces deux retraits d'autorisation de mise sur le marché s'inscrivent dans le programme d'action national et européen sur le bon usage des antibiotiques, visant à limiter l'utilisation des antibiotiques aux situations où ils ont fait la preuve de leur efficacité selon les standards scientifiques reconnus et à contribuer à maîtriser la progression des résistances bactériennes. En ce sens, il incombe au pharmacien de tenir compte de ces évolutions d'évaluation des médicaments pour la rédaction de son étude de faisabilité d'une préparation. Il peut notamment s'appuyer sur le dossier thématique « Antibiotiques » de l'ANSM¹⁶.

	Mélatonine
<u>Commentaire(s) :</u> La réalisation de préparations à base de mélatonine est à réserver aux patients ne pouvant recevoir la spécialité Circadin® dans le cadre de son AMM ou dans le cadre de la RTU	<u>Décision(s) :</u> Inscription sur liste II des substances vénéneuses par arrêté du 23 septembre 2011 [117]

¹⁶ Le dossier thématique « Antibiotiques » est disponible sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)

La mélatonine est commercialisée sous forme de médicament depuis 2007 sous le nom de spécialité Circadin® 2 mg, soumis à prescription médicale et indiqué chez l'adulte de plus de 55 ans, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité. Elle fait également l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) chez l'enfant d'âge compris entre 6 et 18 ans pour le traitement des troubles du sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique. L'ANSM a rappelé dans un document d'information destiné aux prescripteurs et aux pharmaciens que la réalisation de préparations à base de mélatonine est à réserver aux patients ne pouvant recevoir la spécialité Circadin® dans le cadre de son AMM ou dans le cadre de la RTU [118].

	<p>Chrome hexavalent (trioxyde de chrome (dénommé acide chromique quand il est en solution), dichromate de potassium)</p>
<p><u>Commentaire(s) :</u> ∅</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction sauf pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les solutions d'acide chromique diluées au tiers, utilisées aux seules fins de cautérisation en dose unique, par tamponnement local d'un écouvillon sur une muqueuse nasale ou dans le conduit auditif externe, pendant une durée inférieure à 5 secondes, dont la prescription et l'administration sont réservées à l'usage professionnel des médecins spécialistes ORL. Elles doivent être délivrées sur commande à usage professionnel. • Les préparations homéopathiques de dilution supérieures à 5DH contenant du chrome hexavalent (notamment <i>Kalium bichromicum</i>). <p>Par décision du 5 juin 2015 [119]</p>

En 2014, un médecin d'un centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) a informé l'ANSM d'un cas d'ingestion accidentelle par un enfant d'une préparation d'acide chromique à 2 %, prescrite par un dermatologue dans le traitement d'une hypersudation. Suite à cette information, l'ANSM a entrepris une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce type de préparations, afin de caractériser le danger et de faire un état des lieux des pratiques (indications, concentrations, fréquences, etc.). Les résultats obtenus ont montré qu'à l'hôpital, le chrome hexavalent n'était utilisé qu'en tant que cautérisant ORL, dans un cadre bien particulier, mais qu'au contraire, en ville, les indications étaient multiples (antisudoripare, agent tannant, sérum anti-vives et verrucide), avec une fréquence d'utilisation plus importante que

dans le cas d'une cautérisation, des applications répétées, mais aussi que les solutions utilisées étaient de concentrations plus faibles.

Le 5 juin 2015, considérant que l'application répétée de préparations d'acide chromique pouvait présenter un risque pour la santé, que la détention de telles préparations par des particuliers pouvait être source d'intoxications, que la manipulation et l'administration non contrôlées de toute préparation contenant du chrome hexavalent pouvaient présenter des effets indésirables graves, et qu'en dehors de l'utilisation comme cautérisant ORL le rapport bénéfice/risque de telles préparations n'était pas favorable, l'ANSM a décidé que toutes les préparations contenant du chrome étaient désormais interdites. La seule exception étant les préparations d'acide chromique diluée au tiers, utilisées aux seules fins de cautérisation en dose unique, par tamponnement local d'un écouvillon sur une muqueuse nasale ou dans le conduit auditif externe, pendant une durée inférieure à cinq secondes. La prescription et l'administration de ces préparations est devenue réservée à l'usage professionnels des médecins spécialistes ORL, qui se les verront délivrer sur présentation d'une commande à usage professionnel [120].

	L-tryptophane
<u>Commentaire(s) :</u> Incorporation autorisée dans les médicaments soumis à AMM et certains aliments destinés à une alimentation particulière	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décret du 6 mai 1995 [121]

Le L-tryptophane est un acide aminé essentiel¹⁷, précurseur de sérotonine impliqué dans la régulation de l'humeur, de l'anxiété, de l'appétit et du sommeil. Au début des années 1980, la synthèse chimique de tryptophane a laissé place à un procédé de production par fermentation qui garantissait un meilleur rendement, démocratisant la commercialisation de nombreux compléments alimentaires en contenant, aux États-Unis et en Europe. En 1989 a été mis en évidence un lien entre la survenue d'un syndrome éosinophilie-myalgie (EMS) et de la consommation de produits à base de L-tryptophane. Ce syndrome se caractérise par un tableau musculaire douloureux d'apparition brutale avec hyperéosinophilie associée à une atteinte chronique musculaire nerveuse, une atteinte des fascias et de la peau. Sur une période de six mois, 1500 patients ont été atteints aux États-Unis, et plus de 30 décès ont été répertoriés. L'interdiction d'utilisation de tryptophane par la FDA a mis

¹⁷ Un acide aminé essentiel est un acide aminé qui ne peut pas être synthétisé par le corps humain et doit être apporté par l'alimentation.

fin à l'épidémie. Le gouvernement français, par un arrêté en 1990, a lui aussi interdit l'utilisation du tryptophane dans de nombreux produits, y compris dans les préparations magistrales, pour une durée d'un an. Ce même texte a été publié à nouveau le 11 mai 1991 pour prolonger l'interdiction d'une année supplémentaire. L'interdiction d'incorporer du tryptophane dans les préparations magistrales a ensuite été définitive par publication d'un décret le 6 mai 1995 ; son utilisation dans des médicaments soumis à AMM reste cependant possible. Plusieurs études ont ensuite recherché la cause de survenue de ces EMS ; tous les cas ont été reliés au même fabricant japonais ayant modifié son procédé de production de tryptophane. Cette nouvelle méthode de fermentation était à l'origine d'impuretés identifiées comme responsables de l'apparition du syndrome. Grâce à cette découverte, la FDA a décidé en 2005 de lever l'interdiction de commercialisation de tryptophane dans les compléments alimentaires. Depuis, seuls quelques rares cas de survenue de ce syndrome ont été rapportés [122–126].

4. LA RÉALISATION DES PRÉPARATIONS À L'OFFICINE

1. Les règles générales

Les BPP proposent des dispositions générales, permettant d'optimiser la qualité de la réalisation des préparations, à savoir :

- N'entreprendre qu'une seule réalisation à la fois (afin de limiter les risques de contamination et d'erreurs).
- Confier la réalisation d'une préparation à une seule personne, qui ne doit pas être interrompue jusqu'à la fin de la réalisation complète de cette préparation.
- Respecter les procédures et instructions préalablement établies.
- Compléter un dossier de lot lors de la réalisation de la préparation pour en garantir la qualité ; chaque enregistrement est à effectuer au moment où l'action est réalisée.
- Prendre des précautions pour éviter la production et la dissémination de poussières lorsque des produits secs sont utilisés.

Pour éviter d'interrompre la réalisation d'une préparation, on peut par exemple préparer une affiche à apposer sur la porte du préparatoire pendant toute la durée de préparation, comme proposée ci-dessous :



*Figure 22 : Exemple d'affiche "Ne pas déranger" pour le préparatoire
(Source de l'icône :
www.flaticon.com)*

Une étude menée sur 42 infirmiers aux États-Unis a montré que le port d'une veste présentant l'inscription « Please do not interrupt while passing medications » (merci de ne pas déranger pendant l'administration de médicaments) a permis de réduire significativement le nombre d'interruption des soignants, réduisant ainsi possiblement les erreurs médicamenteuses [127]. En transposant cette technique, recommandée par la HAS dans son guide « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments » [128], on peut espérer que la réalisation d'une préparation se fera sans interruption. La HAS attire toutefois l'attention sur le fait que, pour que cet affichage conserve son efficacité, il est impératif d'en respecter les modalités d'utilisation. Dans le cas de la pharmacie évoqué ici, il ne faudrait pas que l'affiche reste en place sur la porte du préparatoire en permanence.

2. Les opérations préliminaires à la réalisation de préparations

Avant d'entreprendre la réalisation d'une préparation, il est nécessaire de :

- Se conformer aux mesures d'habillage, d'hygiène et de sécurité propre à la réalisation de la préparation concernée (lavage des mains, port de gants, etc.). Un rappel sur la nécessité du lavage des mains avant et après chaque préparation peut être affiché dans le préparatoire.
- Préparer tous les documents nécessaires : procédures, instructions, dossier de lot, etc.
- Préparer le matériel nécessaire : matières premières, articles de conditionnement, matériel, etc. Il conviendra de vérifier la qualité, l'étiquetage et la date de péremption de chacun d'eux.

3. Les pesées et les mesures

Les méthodes de pesée (et de mesure) des quantités à mettre en œuvre est à choisir en fonction de la nature de la matière première, ainsi que de la quantité à peser (ou à mesurer). Il convient de s'assurer que tous les récipients servant à contenir ou à mesurer des matières premières sont parfaitement propres et secs. L'édition d'un ticket de pesée est recommandée.

Lors de la préparation, il faut procéder à une double vérification à la fois de la nature des matières premières mises en œuvre, mais également des mesures effectuées. Cette double vérification peut être faite :

- Soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement direct sur le contenant.
- Soit par une seconde personne (qualifiée au sens du CSP).

La mise en œuvre de cette double vérification doit faire l'objet d'une traçabilité dans le dossier de lot de la préparation.

5. LES CONDITIONNEMENTS

Les conditionnements doivent être adaptés à la préparation qu'ils sont destinés à contenir en termes de forme galénique, de quantité, de qualité et de dimensions. Une attention toute particulière sera portée à l'état et à la propreté des conditionnements utilisés.

Les opérations de conditionnement doivent être menées en respectant des instructions de conditionnement préalablement rédigées. Selon l'annexe A7 des BPP, ces instructions doivent comporter les éléments suivants :

- La dénomination de la préparation.
- La description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage en substance(s) active(s).
- La présentation exprimée en termes de nombre d'unités ou de poids ou de volume de la préparation dans le récipient final.
- Une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article.
- Le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où sont apposés le numéro de lot et la date de péremption des préparations.
- Les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger au conditionnement.
- Une description des opérations de conditionnement et du matériel à utiliser.

6. L'ÉTIQUETAGE

1. Le cadre réglementaire

Le décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques [129], entré en vigueur le 1^{er} avril 2013, précise que le conditionnement primaire des préparations (et le conditionnement extérieur s'il existe) doit porter, sur fond blanc, de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles, certaines mentions relatives à l'identification de la préparation, au numéro de lot et à la traçabilité.

Afin de faciliter la réalisation d'étiquetages conformes aux dispositions de ce décret et afin de garantir la sécurité des préparations, l'ANSM a publié des précisions et recommandations destinées à l'étiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières, ainsi que des modèles d'étiquettes et listes des mentions requises pour chaque situation [130].

L'ANSM recommande :

- D'éditer une étiquette de la plus grande dimension possible au regard de celle du conditionnement primaire. Pour les préparations liquides, la dimension de l'étiquetage doit permettre au patient de s'assurer de la limpidité de la solution et de l'absence de particules.
- D'éditer une étiquette dont le fond est blanc.
- De faire figurer les mentions requises en caractères noirs, dans une police d'écriture la plus lisible possible, en privilégiant les caractères minuscules (sauf cas particulier des préparations injectables).
- De laisser sur l'étiquette un espace suffisant pour pouvoir y inscrire, au moment de la dispensation, le numéro d'enregistrement de la préparation (figurant sur le livre registre ou dans le système informatique de la pharmacie).

L'ANSM a également établi 4 logigrammes (disponibles sur son site internet) permettant d'accéder à des modèles d'étiquettes et aux listes des mentions obligatoires correspondantes, en fonction des différents types de préparation :

- Le logigramme A pour les préparations destinées à être administrées directement aux patients, pour le cas général.

- Le logigramme B pour les préparations destinées à être administrées directement aux patients, pour le cas particulier des préparations se présentant sous la forme d'ampoules ou autres petits conditionnements primaires.
- Le logigramme C pour les préparations non destinées à être administrées directement aux patients et utilisées pour la réalisation d'autres préparations, pour le cas général.
- Le logigramme D pour les préparations non destinées à être administrées directement aux patients et utilisées pour la réalisation d'autres préparations, pour le cas particulier des préparations se présentant sous la forme d'ampoules ou autres petits conditionnements primaires.

2. En pratique

Les préparations les plus communément réalisées au sein des officines sont traitées dans le logigramme A de l'ANSM [131]. Il est donc recommandé de rendre accessible ce logigramme dans le préparatoire, soit en format papier, soit par un accès rapide sur ordinateur.

La réalisation des étiquettes peut se faire grâce à une étiqueteuse reliée à un logiciel de création d'étiquettes. Par exemple, la marque Brother propose une gamme d'étiqueteuses thermiques pour la réalisation d'étiquettes personnalisées grâce un logiciel (P-touch editor). Certains modèles, comme l'étiqueteuse QL-800, offrent la possibilité d'imprimer simultanément en noir et en rouge, pratique pour la mention « Ne pas avaler ». De telles imprimantes ont un coût généralement inférieur à 120 €, et nécessitent l'achat régulier de rubans autocollants (environ 25 € le rouleau). Les BPP recommandent en effet d'éviter autant que possible les données manuscrites, et précisent que les mentions imprimées ou inscrites sur les conditionnements doivent être lisibles, et ne pas s'effacer ni se décolorer avec le temps.



Figure 23 : Exemple d'étiqueteuse pour préparations (Source : www.bureau-vallee.fr)

La date limite d'utilisation des préparations doit être fixée au moyen de recherches bibliographiques et/ou d'essais de stabilité. Si de telles études ne sont pas réalisées, la date limite d'utilisation ne peut pas excéder un mois.

3. Exemples d'étiquetages de préparations courantes

A. L'étiquetage de gélules (Étiquette modèle A12)

Considérons ici la préparation de gélules contenant une substance vénéneuse, ainsi qu'un excipient à effet notoire. S'agissant d'une préparation administrée directement au patient, destinée à être administrée par voie orale, il convient de se baser sur le modèle d'étiquette A12 du logigramme A.

<p>Gélule de « substance active » 25 mg Gélule - Voie orale</p> <p>Substance active.....25 mg Excipients.....qsp une gélule Excipients à effet notoire : excipient 1</p> <p>Boîte de 30 gélules</p> <p>Respecter les doses prescrites</p> <p>Uniquement sur ordonnance</p>	<p>Lot 00F000 EXP. 00/0000 Numéro d'enregistrement</p>	<p>Pharmacie de l'ANSM 143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p>
---	--	--

Figure 24 : Modèle d'étiquette A12 (Source : ANSM)

Les mentions suivantes doivent figurer sur l'étiquette :

- Le nom de la préparation.
- Le dosage.
- La forme pharmaceutique.
- Le cas échéant : la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants », « adultes », ou toute catégorie de patients dont les caractéristiques nécessitent une mention particulière).
- La composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise, ou selon la forme d'administration, pour un volume (ou une masse) déterminé, en utilisant, le cas échéant, les dénominations communes.
- Le contenu en masse, en volume, ou en unités de prise.
- Les excipients à effet notoire.
- La voie d'administration.
- Le mode d'administration si nécessaire.
- Le numéro de lot.

- Le numéro d'enregistrement (attribué lors de la dispensation de la préparation).
- La date limite d'utilisation.
- Les précautions de conservation si nécessaire.
- Le nom et l'adresse de la pharmacie ayant réalisé et dispensé la préparation.
- Pour les préparations contenant des substances vénéneuses : les mentions « Respecter les doses prescrites » en caractère gras sur fond rouge, et « Uniquement sur ordonnance »

B. L'étiquetage d'une pommade (Étiquette modèle A13)

Considérons ici la préparation d'une pommade contenant une substance active non listée, dosée à 20 %, et de vaseline. S'agissant d'une préparation non liquide non administrée par voie orale, sublinguale ou perlinguale, administrée directement au patient, il convient de se baser sur le modèle d'étiquette A13 du logigramme A.

<p>Pommade de « substance active » 20%</p> <p>Pommade pour application cutanée</p> <p>Substance active.....20 g Vaseline blanche.....qsp 100 g</p> <p>Tube de 100 g</p> <p style="text-align: center;">Ne pas avaler</p>	<p>Pharmacie de l'ANSM 143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Lot 00F000 EXP. 00/0000 Numero d'enregistrement</p>
--	---

Figure 25 : Modèle d'étiquette A13 (Source : ANSM)

Les mentions suivantes doivent figurer sur l'étiquette :

- Le nom de la préparation.
- Le dosage.
- La forme pharmaceutique.
- Le cas échéant : la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants », « adultes », ou toute catégorie de patients dont les caractéristiques nécessitent une mention particulière).

- La composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise, ou selon la forme d'administration, pour un volume (ou une masse) déterminé, en utilisant, le cas échéant, les dénominations communes.
- Le contenu en masse, en volume, ou en unités de prise.
- **Tous les excipients sont mentionnés s'il s'agit d'une préparation injectable, topique ou collyre** (même s'ils ne sont pas caractérisés comme excipients à effet notoire).
- La voie d'administration.
- Le mode d'administration si nécessaire.
- La mention « Ne pas avaler » en caractères gras sur fond rouge.
- Le numéro de lot.
- Le numéro d'enregistrement (attribué lors de la dispensation de la préparation).
- La date limite d'utilisation.
- Les précautions de conservation, si nécessaire.
- Le nom et l'adresse de la pharmacie ayant réalisé et dispensé la préparation
- Pour les préparations contenant des substances vénéneuses : les mentions « Respecter les doses prescrites » en caractère gras sur fond rouge, et « Uniquement sur ordonnance »

C. L'étiquetage d'une émulsion (Étiquette modèle A9)

Considérons ici la préparation d'un liniment calcaire (émulsion pour application cutanée). S'agissant d'une préparation administrée directement au patient, liquide, topique, il convient de se baser sur le modèle d'étiquette A9 du logigramme A.

<p>Liniment calcaire</p> <p>Emulsion pour application cutanée</p> <p>Solution d'hydroxyde de calcium50 g Huile d'olive vierge.....qsp 100 g</p> <p>Flacon de 100 g</p> <p style="text-align: center;">Ne pas avaler</p>	<p>Pharmacie de l'ANSM 143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Lot : 00F000 EXP : 00/0000 Numéro d'enregistrement</p>
--	--

Figure 26 : Modèle d'étiquette A9 (Source : ANSM)

Les mentions suivantes doivent figurer sur l'étiquette :

- Le nom de la préparation.
- Le dosage = la concentration (en unités de masse par volume).
- La quantité totale de chaque substance active dans le volume total de solution.
- La forme pharmaceutique.
- Le cas échéant : la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants », « adultes », ou toute catégorie de patients dont les caractéristiques nécessitent une mention particulière).
- **Tous les excipients.**
- La voie d'administration.
- Le mode d'administration si nécessaire.
- La mention « Ne pas avaler » en caractère gras sur fond rouge.
- Le numéro de lot.
- Le numéro d'enregistrement (attribué lors de la dispensation de la préparation).
- La date limite d'utilisation.
- Les précautions de conservation si nécessaire.
- Le nom et l'adresse de la pharmacie ayant réalisé et dispensé la préparation.

- Pour les préparations contenant des substances vénéneuses : les mentions « Respecter les doses prescrites » en caractère gras sur fond rouge, et « Uniquement sur ordonnance ».

7. LES CONTRÔLES ET LA LIBÉRATION

1. Le stockage des préparations terminées en attente de contrôles

Il convient de définir des zones distinctes et clairement identifiées pour isoler les préparations qui sont en attente de contrôle, des préparations acceptées et de celles refusées.

2. Le contrôle des préparations terminées

Le contrôle des préparations terminées doit tenir compte notamment du contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, des conditions de préparation, de l'examen des documents de préparation et de la conformité aux spécifications de la préparation terminée. Des procédures détaillant les méthodes, les spécifications et l'appareillage à utiliser pour réaliser le contrôle des préparations terminées doivent être établies. Si l'effectif de l'officine le permet, le contrôle d'une préparation terminée doit être effectué par une personne différente de celle l'ayant préparée.

Les contrôles effectués doivent être rédigés, datés et signés pour être inclus dans le dossier de lot de la préparation ; ils sont de différents types en fonction des préparations :

- Des contrôles physico-chimiques.
- Les contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées (par exemple essai d'uniformité de masse pour les gélules).
- Tout autre contrôle possible, rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s).
- Le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage de la préparation terminée.

Le contrôle de la préparation terminée comprend également une analyse critique des anomalies par rapport aux procédures établies. Le relevé des anomalies doit être intégré au dossier de lot de la préparation terminée, et doit permettre au pharmacien de proposer des solutions pour empêcher la survenue desdites anomalies.

3. L'échantillonnage des préparations terminées

Un échantillon de chaque lot de préparation terminée dont la quantité permet de réaliser au moins une analyse complète doit être conservé pendant une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation majorée d'un an, en respectant les mêmes règles que celles de l'échantillonnage des matières premières (cf. [Partie 2.2.2.C. L'échantillonnage des matières premières et échantillothèque](#)).

Les préparations magistrales réalisées pour un seul patient n'étant pas concernées par cette obligation d'échantillonnage, il est conseillé de ne réaliser que ce type de préparation à l'officine et de sous-traiter les autres, afin d'alléger la gestion du préparatoire.

4. La libération des préparations terminées

Seul un pharmacien de l'officine est autorisé à procéder à la libération des préparations terminées, en analysant tout particulièrement les matières premières utilisées, les calculs effectués et les résultats des contrôles effectués. L'acceptation ou le refus d'une préparation doit faire l'objet d'un compte-rendu inclus dans le dossier de lot de la préparation. Dans son guide de stage officinal d'initiation, le Collège des pharmaciens Conseillers et Maîtres de stage intègre les contrôles et la décision d'acceptation ou de refus à sa fiche de préparation, permettant ainsi de limiter le nombre de documents à remplir [2].

5. Le stockage des préparations libérées

Après libération par un pharmacien, les préparations terminées acceptées seront stockées selon la réglementation en vigueur et dans des conditions assurant leur stabilité. Les préparations faisant l'objet d'un refus par le pharmacien doivent être clairement identifiées comme telles et isolées en attente de leur destruction.

8. LA DISPENSATION

Selon l'article R.5125-45 du CSP, toutes les préparations dispensées au sein d'une officine doivent faire l'objet d'une transcription à l'ordonnancier (papier ou informatique). Cet enregistrement est à différencier de l'inscription au registre des préparations, bien que les mentions à retranscrire se ressemblent fortement. Le registre des préparations est complété lors de la réalisation de la préparation, tandis que l'enregistrement à l'ordonnancier intervient lors de la dispensation de la préparation.

9. LES ENREGISTREMENTS

Les différents enregistrements, mis en œuvre au cours des étapes de préparation, contrôle et dispensation, permettent de s'assurer de la conformité aux exigences spécifiées, ainsi que d'assurer la traçabilité du lot. Il est donc indispensable que ceux-ci soient réalisés au moment où chaque action est entreprise, et non a posteriori.

1. Le dossier de lot de la préparation

Le dossier de lot, élément essentiel en termes d'assurance qualité et de traçabilité de la préparation réalisée, contient toutes les informations et documents relatifs à la préparation :

- La fiche de préparation, d'étiquetage et de contrôle, qui doit faire figurer :
 - La dénomination, le dosage en substance(s) active(s) et la forme pharmaceutique de la préparation.
 - Le numéro de lot de la préparation.
 - La date de réalisation de la préparation.
 - Le nom de la personne ayant réalisé la préparation (si la préparation a été sous-traitée : le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante).
 - La date de péremption.
 - Les matières premières utilisées : leur dénomination et leur numéro de lot (ou le nom et le numéro de lot de la spécialité pharmaceutique utilisée).
 - Les quantités ou volumes théoriques préparés.
 - Les quantités pesées ou volumes mesurés (avec traçabilité de la double vérification, cf. [Partie 2.4.3. Les pesées et les mesures](#)).
 - Le type de conditionnement
 - Le nombre d'unités conditionnées
 - Un exemplaire de l'étiquette (et de la contre-étiquette) de la préparation est collé sur la fiche de préparation.
 - Les résultats datés et signés des contrôles physico-chimiques, galéniques, et/ ou microbiologiques (ou autre s'il y a lieu).

- La décision et la date de libération du lot, le nom et la signature du pharmacien qui libère le lot de la préparation.

Tous les calculs doivent figurer sur la fiche de préparation, notamment les calculs des rendements de préparation (poids obtenu / poids théorique) et de conditionnement (quantité conditionnée / quantité théorique) ainsi que leurs limites, qui participent à la décision d'acceptation ou de refus du lot.

Un exemple de fiche de préparation, d'étiquetage et de contrôle comprenant toutes les mentions obligatoires est disponible [en annexe](#). Pour gagner du temps lors de la réalisation des préparations les plus courantes, il est conseillé de pré-remplir des fiches (dénomination de la préparation, dénomination des matières premières, quantités à peser, ...).

Dans le dossier de lot doivent également figurer :

- Les tickets de pesée et autres enregistrements relatifs à la préparation.
- Le relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours de la préparation.
- Tout autre document de contrôle nécessaire à la libération du lot.
- Les copies des prescriptions où figure le numéro d'ordonnancier correspondant à la dispensation effectuée.
- La documentation relative aux réclamations.
- Le certificat de destruction (éventuellement).

En pratique, on peut conserver, dans un classeur par ordre chronologique, les différents documents relatifs à une préparation, agrafés ensemble pour former le dossier de lot.

2. Le registre des préparations

Toute réalisation de préparation (magistrale ou officinale) doit faire l'objet d'une transcription au registre des préparations (informatique ou papier). Chaque enregistrement doit comporter un numéro d'ordre différent et chronologique, ainsi que les mentions suivantes, définies par l'article R.5125-45 du CSP :

- La date de réalisation de la préparation.
- Le nom et l'adresse du prescripteur (pour les préparations magistrales).

- Le nom et l'adresse du patient.
- La composition qualitative et quantitative complète (avec indication du numéro de lot de chaque matière première et du nom du fournisseur).
- La quantité réalisée (avec indication de la masse, du volume, et du nombre d'unités de prise pour les formes unitaires).
- L'identification de la personne ayant réalisé la préparation (Si la préparation a été sous-traitée : le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante).

3. L'ordonnancier

Toute dispensation de préparation terminée doit faire l'objet d'une transcription à l'ordonnancier (informatique ou papier). Chaque enregistrement doit comporter un numéro d'ordre différent et chronologique, ainsi que les mentions suivantes définies par l'article R.5125-45 du CSP :

- La date de délivrance de la préparation.
- Le nom et l'adresse du prescripteur (pour les préparations magistrales).
- Le nom et l'adresse du patient.
- La composition qualitative et quantitative complète (avec indication du numéro de lot de chaque matière première et du nom du fournisseur).
- La quantité délivrée (avec indication de la masse, du volume, et du nombre d'unités de prise pour les formes unitaires).
- L'identification de la personne ayant réalisé la préparation (Si la préparation a été sous-traitée : le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante).

Lors de l'enregistrement de la délivrance d'une préparation officinale, la composition sera remplacée par le numéro d'ordre de réalisation.

4. L'archivage des documents

L'article R.5125-45 du CSP impose que les systèmes d'enregistrement choisis par le pharmacien doivent permettre, à la demande de toute autorité de contrôle, une édition immédiate du registre et de l'ordonnancier des préparations, comportant, sur chaque page, le nom et l'adresse de l'officine. Après validation et enregistrement, les

données ne doivent faire l'objet d'aucune modification. La duplication des archives est obligatoire sur deux supports distincts : l'un pour la consultation, l'autre en réserve sur un support de stockage ineffaçable. L'enregistrement informatique des données est possible, à condition que leur accès soit protégé, et que les archives soient conservées par des techniques garantissant leur confidentialité, leur pérennité et leur intégrité.

L'ordonnancier et le registre des préparations devront être conservés durant au moins 10 ans, tandis que le dossier de lot comprenant la fiche de préparation et de contrôle devra être archivé pendant une durée d'au moins un an après la date de péremption du lot concerné.

PARTIE 3 :
LE CAS PARTICULIER DE LA SOUS-TRAITANCE

1. LA SOUS-TRAITANCE

Dans son enquête menée de novembre 2006 à fin avril 2007 sur plus de 300 officines identifiées comme ayant une activité de préparation importante, l'Afssaps a constaté que 69 % d'entre elles avaient recours à la sous-traitance de préparations [83]. L'enquête menée dans le cadre de cette thèse a montré que 93,9 % des personnes participantes avaient recours à la sous-traitance de certaines préparations (cf. [Annexe](#)). Un coût important, une non-possession de l'autorisation de l'ARS pour la réalisation de préparations pouvant présenter un risque pour la santé et le sentiment que la réglementation encadrant les préparations est trop lourde sont les principales raisons qui poussent les pharmacies à faire réaliser leurs préparations par d'autres pharmacies. En effet, le nombre croissant de spécialités pharmaceutiques disponibles permettant de répondre aux besoins thérapeutiques raréfie la prescription de préparations, ce qui limite la possibilité de les réaliser soi-même à l'officine, faute de matières premières ou d'équipements spécifiques disponibles.

Quand on parle de sous-traitance en pharmacie, on pense directement à la sous-traitance de préparations car c'est la plus pratiquée, mais il existe également une possibilité de sous-traitance des contrôles.

1. La sous-traitance des contrôles

Si une pharmacie ne dispose pas des équipements nécessaires à la réalisation de certains contrôles (de matières premières ou de préparations terminées), elle peut en sous-traiter l'exécution. Même si certains contrôles sont sous-traités, le pharmacien reste responsable de la qualité des matières premières entrant dans la composition des préparations qu'il réalise au sein de son officine.

2. La sous-traitance des préparations

L'article L.5125-1 du CSP autorise une officine à confier l'exécution d'une préparation à une autre officine, dans la mesure où un contrat écrit de sous-traitance est établi entre elles, et que la pharmacie sous-traitante est titulaire d'une autorisation délivrée par le directeur général de l'ARS. La sous-traitance de l'exécution d'une préparation doit se faire en accord avec les BPP, elle n'exonère pas le pharmacien « donneur d'ordre » de ses responsabilités et n'est envisageable que pour l'ensemble des opérations de préparation (y compris le conditionnement primaire).

La sous-traitance des préparations, contrairement à celle des contrôles, n'est pas limitée aux préparations qui ne seraient pas réalisables au sein de la pharmacie. Le pharmacien peut décider de n'effectuer aucune préparation au sein de sa pharmacie, même s'il dispose de tous les équipements nécessaires.

2. LES DOCUMENTS NÉCESSAIRES À LA SOUS-TRAITANCE

1. Les autorisations de l'Agence Régionale de Santé

A. L'autorisation d'exercer l'activité de sous-traitance

L'article L.5125-1 du CSP impose à une officine souhaitant exercer une activité de sous-traitance d'être en possession d'une autorisation préalable, délivrée par l'Agence Régionale de Santé territorialement compétente.

B. L'autorisation d'exécution de préparations pouvant présenter un risque pour la santé

L'article R.5125-33-1 du CSP impose à une officine souhaitant réaliser des préparations pouvant présenter un risque pour la santé d'être en possession d'une autorisation préalable, délivrée par l'Agence Régionale de Santé territorialement compétente.

C. Les modalités d'obtention des autorisations de l'ARS

Tout pharmacien souhaitant exercer une activité de sous-traitance et/ou exécuter des préparations pouvant présenter un risque pour la santé doit adresser sa demande à l'ARS territorialement compétente, accompagnée d'un dossier comportant [132] :

- Une photocopie de la carte professionnelle de l'année en cours.
- La liste des formes pharmaceutiques envisagées.
- Le plan des locaux de l'officine où sont exécutées les préparations, avec indications des différentes zones et leurs superficies.
- Le nombre et la qualification des personnels affectés à l'exécution des préparations.
- Les matériels, équipements et installations de préparation.
- La description des systèmes informatisés dédiés à cette activité.

- Une notice d'information décrivant l'organisation générale, les moyens et les procédures mis en œuvre pour respecter les BPP.
- Une évaluation quantitative du nombre de préparations réalisées ou projetées (par formes pharmaceutiques).

Pour les préparations pouvant présenter un risque pour la santé, le dossier doit mentionner explicitement la liste des principes actifs concernés, ainsi que la catégorie de classification des substances dangereuses.

Lorsque l'officine est gérée par plusieurs co-titulaires, la demande doit être signée par chacun des associés. L'étude de la demande est effectuée par un pharmacien inspecteur de santé publique. L'absence de réponse de l'ARS dans un délai de quatre mois à compter de la réception du dossier complet vaut autorisation tacite. La décision d'autorisation de l'ARS indique les formes pharmaceutiques et les catégories de préparations pour lesquelles l'autorisation est délivrée (cf. [Annexe : Autorisation de sous-traitance de préparations magistrales par la pharmacie Delpech à Paris](#)).

Le titulaire de l'autorisation d'exécuter des préparations pouvant présenter un risque pour la santé doit réaliser chaque année, avant le 31 mars de l'année suivante, un bilan quantitatif annuel des préparations pouvant présenter un risque pour la santé, classées par formes pharmaceutiques et par catégories, ayant été fabriquées dans son officine. Ce bilan doit être mis à disposition du directeur général de l'ARS à sa demande. Une enquête peut être réalisée à tout moment par un inspecteur de santé publique pour vérifier qu'une officine titulaire d'une autorisation respecte le champ de l'autorisation, respecte les BPP, réalise son bilan annuel, etc. En cas de manquement, le titulaire de l'officine est mis en demeure de présenter, sous un mois, ses observations sur les faits, de nature à justifier la décision. Le retrait ou la suspension de l'autorisation, totale ou partielle, pourra alors être prononcé par le directeur général de l'ARS, et sera notifié par lettre recommandée avec avis de réception.

2. Le contrat de sous-traitance

Un contrat de sous-traitance doit être établi et signé par les deux parties ; ce contrat précise les rôles respectifs du « sous-traitant » et du « donneur d'ordre ». Le contrat doit être accompagné d'une annexe technique indiquant par exemple les délais de réalisation, les formes pharmaceutiques réalisées, les conditions d'acheminement, etc. (cf. [Annexe : contrat de sous-traitance de la pharmacie](#)

[Delpech à Paris](#) et [Annexe : Annexe technique de sous-traitance de la pharmacie Delpech à Paris](#)).

3. Les procédures et les instructions relatives à la sous-traitance

Les procédures et les instructions relatives aux étapes de préparation, de contrôle et de transport doivent être rédigées, connues et approuvées par le donneur d'ordre et le sous-traitant. De plus, il peut être intéressant de mettre en place des procédures internes à la pharmacie, afin de définir la marche à suivre pour commander une préparation, la contrôler, la réceptionner, etc. tout en garantissant la qualité et la traçabilité de celle-ci.

4. En pratique

Il est conseillé en pratique de conserver et de mettre à disposition dans le préparatoire, dans un classeur libellé « Sous-traitance », pour chaque structure sous-traitante :

- Le contrat de sous-traitance et son annexe technique.
- L'autorisation de l'ARS de sous-traitance (et éventuellement de réaliser des préparations pouvant présenter un risque pour la santé).
- Les procédures et modes opératoires relatifs à la sous-traitance.

3. LA SOUS-TRAITANCE EN PRATIQUE (EXEMPLE DE LA PHARMACIE DELPECH À PARIS)

Fondée en 1873, la pharmacie Delpech (Paris) est aujourd'hui le plus grand préparatoire d'Europe et réalise en moyenne 1500 préparations par jour. Elle a su s'imposer comme référence en matière de préparations ; c'est la raison pour laquelle cette partie s'appuiera sur l'exemple de cette pharmacie. À quelques nuances près propres au fonctionnement de chaque structure, le principe d'organisation de la sous-traitance serait le même avec une autre pharmacie.

1. La commande d'une préparation sous-traitée

Les commandes doivent être transmises par des moyens écrits (communément par fax ou par mail) afin de limiter le risque d'erreur (Chapitre 5 des BPP), après en avoir apprécié la faisabilité réglementaire et législative. Chez Delpech, si certaines commandes sont exceptionnellement passées par téléphone, les conversations sont enregistrées pour garantir la qualité.

L'ordonnance doit être scannée puis envoyée à la pharmacie sous-traitante, en précisant la quantité souhaitée. Dans le cas d'une préparation destinée à un enfant, il conviendra de communiquer à la pharmacie sous-traitante la date de naissance, si possible le poids, le nom et le prénom de celui-ci.

Après réception de la commande et contrôle (vérification et approbation des doses), la pharmacie sous-traitante envoie un accusé de réception. Il convient alors de le contrôler, pour s'assurer qu'il n'y a pas eu d'erreur lors de la saisie de la préparation à exécuter :

- En cas d'erreur, il est nécessaire de contacter la pharmacie sous-traitante au plus vite afin de faire corriger la commande.
- Sans avis contraire, la pharmacie sous-traitante commence la réalisation de la préparation.

2. La réception d'une préparation sous-traitée

À réception d'une préparation sous-traitée, doivent être vérifiés la conformité entre la prescription et la préparation reçue, ainsi que la conformité de l'étiquetage en fonction du type de préparation. Ces vérifications doivent être enregistrées et consignées dans le dossier de lot de la préparation. Afin de faciliter le suivi des préparations sous-traitées, on pourra utiliser une fiche de ce type :

Fiche de suivi des préparations sous-traitées

Dénomination de la préparation			
Commande	<input type="checkbox"/> Mail <input type="checkbox"/> Fax	Date :	Opérateur :
Date de réception			
Contrôle de la conformité prescription / préparation reçue	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	Date :	Opérateur :
Contrôle de la conformité de l'étiquetage	<input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Non conforme	Date :	Opérateur :
Décision de libération finale	<input type="checkbox"/> Lot accepté <input type="checkbox"/> Lot refusé	Date :	Opérateur :
Copie de la contre-étiquette de dispensation			

Figure 27 : Exemple de fiche de suivi des préparations sous-traitées

Remarque : d'un point de vue réglementaire, on pourrait considérer que la préparation a déjà été libérée par un pharmacien de la pharmacie sous-traitante, et que le contrôle de la préparation reçue pourrait donc être effectué indistinctement par un préparateur ou par un pharmacien. Cependant, le contrat de sous-traitance de la pharmacie Delpech stipule qu'il relève de la responsabilité du donneur d'ordre de « prononcer la libération finale de la préparation au vu des éléments transmis par le sous-traitant et dans le contexte médical du patient ».

3. La dispensation d'une préparation sous-traitée

Lors de la dispensation d'une préparation sous-traitée, il convient d'inscrire la dispensation à l'ordonnancier, de la même façon que pour les préparations réalisées au sein de la pharmacie.

Dans son point d'information sur l'étiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières, l'ANSM recommande d'apposer sur le conditionnement primaire de la préparation sous-traitée, une contre-étiquette mentionnant les coordonnées de la pharmacie ayant dispensé ladite préparation [130]. En ce sens, on peut éditer une étiquette comportant le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, ainsi que les coordonnées de la pharmacie, comme proposée ci-dessous :

Nom de la pharmacie Adresse
N° ordonnancier : 365863

Figure 28 : Exemple de contre-étiquette à apposer sur une préparation lors de la dispensation

CONCLUSION

Le questionnaire réalisé dans le cadre de cette thèse à destination des professionnels du secteur officinal montre que l'activité de préparation au sein des officines est devenue minoritaire : la plupart des participants déclarent réaliser moins de deux préparations par semaine. À l'inverse, la très grande majorité en confie la réalisation à des officines spécialisées dans la sous-traitance. L'intérêt porté à celle-ci est expliqué par trois critères principaux : un coût trop important, la non-possession d'une autorisation d'exécution de préparations pouvant présenter un risque pour la santé, et une réglementation jugée trop lourde pour les petites structures.

La réglementation encadrant la réalisation de préparations est en effet assez complexe et nécessite de s'y intéresser longuement pour pouvoir s'y conformer. Le projet de révision des BPP ne semble pas tendre vers un allègement de celle-ci, bien au contraire : en renforçant la place des analyses de qualité des préparations et évaluation des risques, il tend vers un alourdissement de la documentation obligatoire lors de la réalisation d'une préparation. C'est d'ailleurs un point qui a été vivement critiqué par la profession lors de l'enquête publique menée en octobre 2019. À voir, lors de la publication de la nouvelle version des BPP, dont la date n'est pas encore connue, si ces remarques auront été entendues ...

La crise sanitaire du COVID-19 a toutefois révélé l'importance de conserver une activité de préparation officinale, en réalisant la production de milliers de litres de solution hydro-alcoolique à destination des professionnels de santé et du grand public par de nombreuses officines, là où la production industrielle ne permettait plus de répondre à la demande.

L'avenir de la réalisation de préparations en officine, en dehors d'une intensification du recours à la sous-traitance, semble s'orienter vers un accompagnement par des logiciels informatiques tels que EasyPrep, guidant l'équipe officinale au cours des différentes étapes de préparation afin d'assurer une conformité aux BPP et permettant de diminuer le temps dédié aux enregistrements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Afssaps. Bonnes pratiques de préparation. 2007.
2. Collège des pharmaciens conseillers et maîtres de stage. Guide de stage officinal d'initiation. 2018.
3. Code de la Santé Publique.
4. Ordre National des Pharmaciens. Préparations à l'officine : réponses aux questions que vous posez régulièrement à l'ordre. Le journal de l'Ordre national des pharmaciens. 30^e éd. nov 2013;7- 9.
5. CHU de Rouen. HeTOP (Health Terminology/Ontology Portal) [Internet]. Disponible sur: <https://www.hetop.eu/hetop/>
6. ANSM. Pharmacopée française - Formulaire national [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Formulaire-national>
7. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
8. Kassel D, Aronis H. De l'apothicaire au pharmacien d'aujourd'hui. L'écho de la timbrologie. févr 2017;(1914):54- 9.
9. Chauveau S. Les origines de l'industrialisation de la pharmacie avant la Première Guerre mondiale. Hist Économie Société. 1995;14(4):627- 42.
10. DUVAL C. Les évolutions des préparations à l'officine. Université de Rouen; 2017.
11. Ordre National des Pharmaciens. Recommandations pour l'aménagement des locaux de l'officine. 2014.
12. Arrêté du 26 mai 2004 relatif aux instruments de pesage à fonctionnement non automatique, en service.
13. Frullani Y. La qualité à l'officine : un enjeu d'avenir. Actual Pharm. nov 2014;53(540):40–45.
14. Pitet L. La qualité à l'officine. Rueil-Malmaison: Éd. Groupe Liaisons SA, Le moniteur des pharmacies et des laboratoires; 2004. 197 p. (Gérez votre officine).
15. Sartorius E. Mise en assurance qualité du préparatoire: application à la pharmacie des Béalières (Meylan, Isère).
16. Démarche qualité à l'officine [Internet]. [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.demarchequalityofficine.fr/>
17. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/>
18. EDQM. La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.). 10^e éd. 2019.

19. Décret n° 2017-20 du 9 janvier 2017 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'inspection par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et portant simplification de procédures mises en œuvre par cette agence - Article 2. janv 9, 2017.
20. WHO. The International Pharmacopoeia (Ph. Int.).
21. Lehmann H. Le Formulaire national de la Pharmacopée française, au service de la fabrication et du contrôle des préparations officinales. Actual Pharm. mars 2017;56(564):34–36.
22. ANSM. Révision des bonnes pratiques de préparation - Poster scientifique [Internet]. 2017. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/daf00b8f18cec74590756699222d5a88.pdf
23. Collège des pharmaciens conseillers et maîtres de stage. Guide du stage de pratique professionnelle en officine. 2019.
24. ARS Ile-de-France. Préparations magistrales en pharmacie d'officine : préparations faisant l'objet d'interdictions ou de restrictions. 2016.
25. Article L5132-2. Code de la santé publique.
26. Ordre National des Pharmaciens. Le Journal de l'Ordre national des pharmaciens. juin 2011;(4):12.
27. Code de l'environnement.
28. Arrêté du 29 février 2012 fixant le contenu des registres mentionnés aux articles R. 541-43 et R. 541-46 du code de l'environnement.
29. Mourad-Claviers M-C, Burde F, Dory A, Henn-Menetre S, Ancel M, Montfort P, et al. « Étude de faisabilité d'une préparation pharmaceutique » : rédaction d'un formulaire standardisé régional. Pharm Hosp Clin. 2018;(53):175- 81.
30. Arrêté du 14 novembre 2014 fixant la liste des préparations pouvant présenter un risque pour la santé mentionnées à l'article L. 5125-1-1 du code de la santé publique - Article 1.
31. Agence Régionale de Santé Nouvelle Aquitaine. Préparations magistrales et officinales [Internet]. 2016 [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-01/Officine_Pharma_2019_Preparations_Magistrales.pdf
32. Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers. déc 1, 2003.
33. ANSM. Liste des substances interdites ou soumises à restriction. 2017.
34. Les préparations magistrales à visée amaigrissante : historique des dispositions réglementaires et décisions de police sanitaire. :2.
35. Geneslay A, Derbré S. Place des compléments alimentaires à base de plantes

dans le régime amaigrissant. *Actual Pharm.* mai 2014;53(536):49- 53.

36. Arrêté du 12 mai 1992 portant interdiction d'exécution et de délivrance de préparations magistrales ou autres préparations à base de Germandrée-petit-chêne.

37. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Watelet J, Chone L, et al. Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie Clin Biol.* juin 2004;28(6- 7):540- 50.

38. Décision du 29 janvier 2001 portant interdiction de la préparation, la prescription, la délivrance et l'administration de préparations magistrales, hospitalières, officinales, y compris de préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la 12e dilution centésimale hahnemannienne, et contenant des plantes de la famille des Aristolochiaceae, d'autres plantes contenant des acides aristolochiques ou des aristolactames ainsi que des plantes pouvant être substituées par des espèces contenant des acides aristolochiques, notamment du fait de leur dénomination chinoise voisine, Mutong ou Fangji.

39. Nortier J, Pozdzik A, Roumeguere T, Vanherweghem J-L. Néphropathie aux acides aristolochiques (« néphropathie aux herbes chinoises »). *Néphrologie Thérapeutique.* déc 2015;11(7):574- 88.

40. Duneton P. Néphropathies et plantes chinoises [Internet]. 2008 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nephropathies-et-plantes-chinoises>

41. Lehmann H, Pabst J-Y. La phytovigilance : impératif médical et obligation légale. *Ann Pharm Fr.* janv 2016;74(1):49- 60.

42. Décision du 8 octobre 2003 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique y compris des préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne contenant de l'éphédrine et de l'éphédra ou Ma Huang ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme de la plante Ephédra ou Ma Huang.

43. Décision du 12 avril 2012 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris de préparations homéopathiques, composées de *Garcinia cambodgia*, de *Hoodia gordonii* ou du fruit vert de *Citrus aurantium* L. ssp *aurantium* (*Citrus aurantium* L. ssp *amara*) ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme de la plante *Garcinia cambodgia* et du fruit vert de *Citrus aurantium* L. ssp *aurantium* (*Citrus aurantium* L. ssp *amara*).

44. Jordan S, Murty M, Pilon K. Orange amère (synéphrine) : effets cardiovasculaires. *Bull Can Eff Indésirables.* oct 2004;14(4):3- 4.

45. Deleau N. *Citrus aurantium* (oranger amer ou bigaradier) : mises en garde contre une alternative à l'Ephédra dans les régimes amaigrissants, non dénuée de risques. *Bull Vigil.* juill 2005;(28):4.

46. Décision du 22 janvier 2001 fixant les conditions particulières relatives à la délivrance des préparations magistrales, des préparations hospitalières et des produits officinaux divisés, à base de millepertuis, ainsi que des préparations magistrales homéopathiques de millepertuis à des dilutions inférieures ou égales à la troisième dilution centésimale hahnemannienne et du millepertuis en vrac.
47. Prescrire. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. 2017.
48. Le Gueut D. Interactions médicamenteuses : mécanismes et analyses de cas. Le Moniteur des Pharmacies. 2017. 205 p. (Pro-Officina).
49. Décision du 13 mars 2003 portant interdiction de la mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques du kava (Kava-kava, Kawa-Kawa, Piper methysticum) et de produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la 5e dilution centésimale hahnemannienne.
50. Arrêté du 28 octobre 1998 portant interdiction de la prescription, de l'importation, de la fabrication, de la préparation, de la distribution en gros, du conditionnement, de l'exploitation, de la mise sur le marché, de la publicité, de la délivrance au détail à titre gratuit ou onéreux et de l'utilisation des médicaments homéopathiques fabriqués à partir de souches homéopathiques d'origine humaine et de ces souches elles-mêmes.
51. Décision du 20 septembre 2000 portant interdiction de l'exécution et de la délivrance de préparations magistrales ou autres préparations, y compris homéopathiques, à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine.
52. Décision du 17 juin 2002 interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou la distribution à titre gratuit ou onéreux et l'utilisation de produits cosmétiques contenant des extraits bovins, ovins et caprins non conformes à certaines conditions.
53. Arrêté du 21 novembre 2001 portant interdiction de l'exécution, la délivrance, la prescription et l'administration à des animaux des préparations extemporanées vétérinaires et des préparations magistrales vétérinaires à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine.
54. Arrêté du 18 décembre 2001 portant interdiction de la préparation, la mise sur le marché, la prescription, la délivrance et l'administration des autovaccins à usage vétérinaire destinés aux bovins, ovins ou caprins, à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine.
55. Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) ou maladies à prions [Internet]. ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire alimentation, environnement, travail). [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-enc%C3%A9phalopathies-spongiformes-transmissibles-est-ou-maladies-%C3%A0-prions>
56. Questions - Réponses sur l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/questions-reponses-sur-lencephalopathie-spongiforme-bovine-esb>

57. Décision du 10 juillet 2002 portant suspension pour une durée d'un an de la préparation, de l'importation, de l'utilisation, de la prescription et de la délivrance de préparations magistrales, officinales, hospitalières contenant des extraits de poudre de pancréas d'origine porcine, à l'exception des préparations magistrales homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la quatrième dilution centésimale hahnemannienne.
58. Décision du 17 mai 2006 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures à la deuxième dilution centésimale hahnemannienne contenant de la poudre de thyroïde, des extraits de thyroïde, des hormones thyroïdiennes ou des dérivés d'hormones thyroïdiennes.
59. Bertrand X. Intoxication par une préparation magistrale à base d'extraits thyroïdiens issue de la pharmacie Demours à Paris 17ème. 2006.
60. Blanchard S. L'élixir fatal de l'apothicaire. Le Monde. 3 nov 2006;
61. La Revue Prescrire. Préparations d'extraits thyroïdiens : des mesures bienvenues. Enfin ! juill 2006;26(274):494-6.
62. Arrêté du 10 mai 1995 portant interdiction de l'exécution et de la délivrance de préparations magistrales ou autres préparations à base de certains principes actifs.
63. Arrêté du 25 octobre 1995 portant interdiction d'exécution et de délivrance de certaines préparations magistrales.
64. Dexfenfluramine. The Lancet. juin 1991;337(8753):1315-6.
65. Lucien A, Yola M, François B, Stuart R, Jacques B, Xavier K, et al. Appetite-Suppressant Drugs and the Risk of Primary Pulmonary Hypertension. N Engl J Med. 1996;8.
66. Anorexigènes (« coupe-faims ») : les leçons des arrêts du Tribunal européen. Rev Prescrire. 15 févr 2003;23(236):103-4.
67. Décision du 24 août 1999 interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, l'utilisation, la prescription, la délivrance et l'administration de certains produits destinés à l'homme et contenant de la phénolphtaléine.
68. Décision du 31 août 2001 portant interdiction de la préparation, l'importation, l'exportation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières, définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique et contenant de la phénylpropanolamine (ou noréphédrine).
69. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the Risk of Hemorrhagic Stroke. N Engl J Med. 21 déc 2000;343(25):1826-32.
70. Décision du 8 octobre 2003 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris les préparations

homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne, contenant du tiratricol (acide triiodothyroacétique).

71. ANSM. TEATROIS 0,35 mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de donnée publique des médicaments. 2018. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63030409&typedoc=R>

72. Décision du 2 mai 2007 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures à la cinquième dilution décimale hahnemannienne, contenant du rimonabant.

73. Afssaps. Mise sur le marché d'Acomplia® - Informations sur la sécurité d'emploi - Communiqué. 2007.

74. Afssaps. Point d'information sur la suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'Acomplia® (rimonabant). 2008.

75. La Revue Prescrire. Rimonabant (Acomplia°) : symptômes suicidaires et dépressifs. Rev Prescrire. 1 sept 2007;

76. FDA. FDA Briefing Document : Zimulti (rimonabant) Tablets, 20 mg - Endocrine and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. 2007.

77. Décision du 20 juillet 2007 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures à la troisième dilution centésimale hahnemannienne, contenant de la sibutramine.

78. Afssaps. Point d'information sur la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de Sibutral® (Sibutramine). 2010.

79. Halford J, Boyland E, Cooper S, Dovey T, Huda M, Dourish C, et al. The effects of sibutramine on the microstructure of eating behaviour and energy expenditure in obese women. J Psychopharmacol (Oxf). janv 2010;24(1):99-109.

80. James P, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, et al. Effects on mortality and morbidity in overweight/obese subjects : the sibutramine cardiovascular outcomes (SCOUT) trial. J Am Coll Cardiol. mars 2010;55(10):A141.E1326.

81. Goldfarb G. Communication aux professionnels de santé : Suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché de SIBUTRAL (Sibutramine). 2010.

82. Décision du 12 avril 2012 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris de préparations homéopathiques, contenant du clenbutérol, du clonazépam, de l'exénatide, du liraglutide, du méprobamate, de l'orlistat ou de la synéphrine.

83. Afssaps. Dossier d'information : « Préparations en pharmacie d'officine Vers une meilleure qualité et plus de sécurité ». 2008.

84. Décision du 12 avril 2012 portant restriction à l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris de préparations homéopathiques, contenant l'une des substances suivantes: almitrine, bupropion, chlordiazépoxyde, duloxétine, naltrexone, pifénédone, roflumilast ou venlafaxine.
85. Décision du 12 avril 2012 portant restriction à l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris de préparations homéopathiques, contenant l'une des substances suivantes : clorzébate dipotassique, diazépam, fluoxétine, furosémide, hydrochlorothiazide, imipramine, metformine, méthylphénidate, paroxétine, spironolactone ou topiramate.
86. Arrêté du 28 mars 1977 relatif à la réglementation applicable aux médicaments renfermant des sels de bismuth.
87. Ulcère gastroduodéal lié à H. Pylori : éviter le bismuth. Rev Precrire. 1 févr 2013;
88. Loiseau P, Henry P. Encéphalopathies myocloniques iatrogènes aux sels de bismuth. :11.
89. Martin-bouyer G, Foulon G, Guerbois H, Barin C. Epidemiological Study of Encephalopathies Following Bismuth Administration per Os. Characteristics of Intoxicated Subjects: Comparison with a Control Group. Clin Toxicol. janv 1981;18(11):1277-83.
90. Burns R, Thomas DW, Barron VJ. Reversible Encephalopathy Possibly Associated with Bismuth Subgallate Ingestion. BMJ. 9 févr 1974;1(5901):220-3.
91. Retraits d'autorisations de mise sur le marché et de visas de spécialités pharmaceutiques. sept 20, 1983.
92. Afssaps. Commission d'AMM du 1er décembre 2011. 2011.
93. Godefroy C, Chauvière G. Informations importantes de pharmacovigilance- Mise sur le marché de PYLERA® (sous- citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline) 140/125/125 mg, gélule. 2013.
94. ANSM. Compte rendu de séance - Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance CT012015093. 2015.
95. Décision du 24 août 1999 interdisant la fabrication, le conditionnement, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit et l'utilisation de certains produits cosmétiques contenant certains éthers de glycol.
96. Arrêté du 7 mars 2002 portant interdiction de la fabrication, l'exécution, la prescription, la délivrance et l'administration à des animaux des préparations extemporanées vétérinaires et des autovaccins à usage vétérinaire contenant certains éthers de glycol.
97. Arrêté du 7 août 2003 modifiant l'arrêté du 7 mars 2002 portant interdiction de la fabrication, l'exécution, la prescription, la délivrance et l'administration à des animaux des préparations extemporanées vétérinaires et des autovaccins à usage

vétérinaire contenant certains éthers de glycol.

98. Hardin BD. Reproductive toxicity of the glycol ethers. Toxicology. juin 1983;27(2):91-102.
99. Ethers de glycol : quels risques pour la santé ? Paris: INSERM; 1999.
100. Afssaps. DHEA : synthèse des données disponibles. 2001.
101. Dalgalarondo S, Hauray B. Les économies de la promesse anti-âge. Le cas de la DHEA. Sci Soc Santé. 2015;33(2):5.
102. Mortola JF, Yen SSC. The Effects of Oral Dehydroepiandrosterone on Endocrine-Metabolic Parameters in Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab. sept 1990;71(3):696-704.
103. Baulieu E-E, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. Proc Natl Acad Sci. 11 avr 2000;97(8):4279-84.
104. Afssaps. Rapport sur la DHEA - Groupe ad hoc du 3 juillet 2001.
105. Halpern N. L'"hormone de jeunesse" bientôt vendue en masse dans les pharmacies françaises. Les Échos. 23 mai 2001;
106. Arrêté du 16 décembre 2002 portant additif n° 58 à la Pharmacopée.
107. Décision du 21 septembre 2001 portant d'une part restriction de la préparation, l'importation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales et de préparations hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique et contenant de l'hydrate de chloral aux établissements de santé et d'autre part interdiction de la préparation, l'importation, l'exportation, la délivrance de préparations officinales définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique et contenant de l'hydrate de chloral.
108. Duneton P. Conditions d'utilisation de l'hydrate de chloral. 2001.
109. ANSM. Utilisation de l'hydrate de chloral dans la sédation de l'enfant pour les examens à visée diagnostique - Point d'Information. 2015.
110. Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. Lancet Oncol. déc 2012;13(12):1192-3.
111. Duneton P. Maîtrise du risque de résistance bactérienne pour des antibiotiques administrés par voie nasale. 2003.
112. Décision du 8 octobre 2003 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique de gélules de doxycycline.
113. Afssaps. Information de pharmacovigilance : doxycycline [Internet]. 2000. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Information-de-pharmacovigilance>

114. Valentin JF, Delarue J, Bouyou E, Couet C, Lamisse F. Ulcérations aiguës de l'œsophage après prise de doxycycline. *Rev Médecine Interne*. nov 1991;12(6):477-8.
115. Polard E. La pharmacovigilance des antibiotiques. Exemples de quelques effets indésirables rapportés avec les bêta-lactamines, les fluoroquinolones, les macrolides et les cyclines. *Lett Pneumol*. juill 2006;9(4):7.
116. Afssaps. Réévaluation des antibiotiques locaux utilisés en dermatologie. 2007.
117. Arrêté du 23 septembre 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses.
118. ANSM. Préparations à base de mélatonine : Recommandations. 2018.
119. Décision du 5 juin 2015 portant restriction à l'importation, la préparation, la prescription, la délivrance et l'administration de préparations magistrales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris de préparations homéopathiques de dilution inférieure à 5 DH, contenant du chrome hexavalent, notamment le trioxyde de chrome (dénommé acide chromique lorsqu'il est en solution) et le dichromate de potassium (notamment Kalium bichromicum).
120. ANSM. Compte rendu de séance - Groupe de Travail Toxicovigilance des médicaments GT33201402. 2014.
121. Décret no 95-594 du 6 mai 1995 complétant le décret du 15 avril 1912 pris pour l'application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne les denrées alimentaires, et spécialement les viandes, produits de la charcuterie, fruits, légumes, poissons et conserves. mai 6, 1995.
122. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *Int J Tryptophan Res*. janv 2009;2.
123. Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, White KE, Mayeno AN, Loegering DA, et al. An Investigation of the Cause of the Eosinophilia-Myalgia Syndrome Associated with Tryptophan Use. *N Engl J Med*. 9 août 1990;323(6):357-65.
124. Allen JA, Peterson A, Sufit R, Hinchcliff ME, Mahoney JM, Wood TA, et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthritis Rheum*. nov 2011;63(11):3633-9.
125. Yeung J. Le syndrome éosinophilie-myalgies provoqué par des préparations diététiques à base de L-Tryptophane. État des connaissances en 1992. Université de Limoges; 1992.
126. Arrêté du 11 mai 1990 portant suspension de la fabrication, de l'importation, de la mise sur le marché et ordonnant le retrait du L-tryptophane et des produits contenant du L-tryptophane ajouté.
127. Craig J, Clanton F, Demeter M. Reducing interruptions during medication administration: the White Vest study. *J Res Nurs*. mai 2014;19(3):248-261.
128. HAS. L'interruption de tâche lors de l'administration des médicaments - Guide

[Internet]. 2016 [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2616990

129. Décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques. oct 29, 2012.

130. Étiquetage des préparations magistrales, officinales et hospitalières : précisions et recommandations relatives à l'application du décret n° 2012-1201- Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2013.

131. ANSM. Logigramme A - Étiquetage d'une préparation administrée directement au patient [Internet]. 2013. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/content/download/47587/613925/version/1/file/Etiquetage_LogigrammeA_Mars2013.pdf

132. ARS Nouvelle-Aquitaine. Procédure d'autorisation de sous-traitance de préparations ou de réalisation de préparations stériles ou pouvant présenter un risque pour la santé [Internet]. 2016 [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-01/Officine_Pharma_2019_Preparations_Magistrales.pdf

ANNEXES

Accueil > Publications > Pharmacopée française - Formulaire national

Formulaire national

Liste des monographies en vigueur au Formulaire national

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

Préambule

- Préambule du formulaire national (15/02/2012)  (239 ko)

Liste des monographies en vigueur au formulaire national

A

- Alcool coloré bleu patenté V (60 pour cent V/V) (2010) (15/02/2012)  (236 ko)
- Alcool iodé à 1 pour cent (2007) (15/02/2012)  (244 ko)

B

- Bâtons au nitrate d'argent à 633mg/g (2012) (15/02/2012)  (236 ko)

C

- Cérat cosmétique (2010) (15/02/2012)  (235 ko)
- Cérat de Galien (2010) (15/02/2012)  (235 ko)
- Cérat de Galien modifié (2010) (15/02/2012)  (235 ko)
- Cérat glyciné (2012) (15/02/2012)  (228 ko)
- Collodion (1994) (15/02/2012)  (240 ko)
- Comprimés placebo à usage thérapeutique (2007) (15/02/2012)  (230 ko)
- Crème oléocalcaire (2007) (15/02/2012)  (229 ko)

G

- Gélules de bicarbonate de sodium (0,125 g - 0,25 g - 0,5 g - 1g) (2007) (15/02/2012)  (236 ko)
- Gélules de carmin de cochenille (2010) (15/02/2012)  (268 ko)
- Gélules de chlorhydrate d'amiodarone (5 mg à 200 mg) (2017) (30/12/2016)  (35 ko)
- Gélules de chlorure de sodium (0,5 g - 1 g) (2007) (04/01/2019)  (44 ko)
- Gélules de spironolactone 0,5 à 25 mg (2017) (30/12/2016)  (71 ko)
- Gélules placebo à usage thérapeutique (2007) (15/02/2012)  (233 ko)
- Glycérolé à l'oxyde de zinc (2007) (15/02/2012)  (235 ko)
- Glycérolé d'amidon (2007) (15/02/2012)  (238 ko)
- Gélules de nadolol (1 mg à 50 mg) (2017) (30/12/2016)  (68 ko)

L

· Liniment calcaire (2007) (15/02/2012)  (226 ko)

M

· Mélange de bonain (2012) (07/06/2012)  (227 ko)

· Mélange pour tisanes pour préparations officinales (2013) (01/08/2013)  (129 ko)

P

· Pâte à l'oxyde de zinc (2007) (15/02/2012)  (238 ko)

· Pâte zincique à l'eau (2007) (15/02/2012)  (235 ko)

· Pommade à l'acide salicylique (2007) (15/02/2012)  (235 ko)

· Pommade à l'argent colloïdal (2007) (15/02/2012)  (264 ko)

· Pommade à l'oxyde de zinc (2007) (15/02/2012)  (234 ko)

· Pommade camphrée (10 pour cent - 20 pour cent) (2007) (15/02/2012)  (233 ko)

· Pommade cupro-zincique (2008) (15/02/2012)  (251 ko)

· Potion gommeuse (2012) (15/02/2012)  (239 ko)

· Préparation simplifiée de solutions éthanoliques de titre approprié (2007) (15/02/2012)  (226 ko)

S

· Sirop placebo à usage thérapeutique (2007) (15/02/2012)  (253 ko)

· Sirop simple (1992) (15/02/2012)  (236 ko)

· Solution d'acétate basique de plomb (2012) (15/02/2012)  (234 ko)

· Solution buvable de glycérol à 0,644 g/mL (2014) (01/07/2014)  (315 ko)

· Solution stérile de céfuroxime à 10 mg/ml pour injection intracaméculaire (2010) (15/02/2012)  (294 ko)

· Suspension à l'acétate basique de plomb pour usage vétérinaire (2012) (15/02/2012)  (235 ko)

ANSM

LINIMENT CALCAIRE

La préparation satisfait à la monographie *Préparations liquides pour application cutanée (0927)*.

DÉFINITION

Formule :

Composants	Quantité	Fonction	Référentiel
Solution d'hydroxyde de calcium	50,00 g	Agent neutralisant	Ph. Fr
Huile d'olive vierge	50,00 g	Adoucissant	Ph. Eur.

PRÉPARATION

Dans un flacon de verre teinté de 125 ml servant à la fois à la préparation et au conditionnement du liniment calcaire, introduisez la solution d'hydroxyde de calcium et l'huile d'olive vierge. Agitez énergiquement.

CARACTERES

Aspect : liquide huileux jaunâtre, se séparant en deux phases au repos.

IDENTIFICATION

- A. Après décantation, la phase aqueuse donne la réaction caractéristique du calcium (2.3.1).
- B. Après décantation, la phase aqueuse bleuit le *papier tournesol rouge R*.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique : « Agitez avant l'emploi ».

CLASSE THERAPEUTIQUE

Usage dermatologique : émollient et protecteur.

Classe ATC : D02A X (autres émollients et protecteurs).

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

Formulaire national 2007

Thèse préparations à l'officine

Bonjour à tous,

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de docteur en Pharmacie portant sur les préparations à l'officine, je vous sollicite pour répondre à un petit questionnaire, anonyme, et rapide à remplir. Je vous remercie pour votre contribution !

***Obligatoire**

1. Quelle est votre fonction au sein de l'officine ? *

Une seule réponse possible.

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Pharmacien remplaçant
- Préparateur / Préparatrice
- Étudiant en pharmacie
- Apprenti préparateur

2. Dans quelle zone se situe votre officine ? *

Une seule réponse possible.

- En ville
- À la campagne
- Dans un centre commercial

3. Dans quelle région se situe votre officine ? *

Une seule réponse possible.

- Auvergne - Rhône-Alpes
- Bourgogne - Franche-Comté
- Bretagne
- Centre - Val de Loire
- Corse
- Grand Est
- Hauts-de-France
- Île-de-France
- Normandie
- Nouvelle-Aquitaine
- Occitanie
- Pays de la Loire
- Provence - Alpes - Côte d'Azur
- DROM-COM

Préparations au sein de votre officine

4. Des préparations sont-elles réalisées au sein de votre officine ? (Sans compter les préparations que vous sous-traitez) *

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 5.*
 Non *Passez à la question 12.*

Préparations à l'officine

5. En moyenne, combien de préparations sont réalisées dans votre officine par semaine ? (Sans compter les préparations que vous sous-traitez) *

Une seule réponse possible.

- Aucune
 Moins d'1 par semaine
 1 par semaine
 2 par semaine
 3 par semaine
 4 par semaine
 5 par semaine
 6 par semaine
 7 par semaine
 8 par semaine
 9 par semaine
 10 ou + par semaine

6. Pensez-vous que vos préparations sont réalisées en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparations (gestion des matières premières, étiquetage, contrôles, etc.) ? *

Une seule réponse possible.

- Totalement
 Partiellement
 Pas vraiment
 Pas du tout

7. Êtes-vous titulaire d'une autorisation de l'ARS pour réaliser des préparations classées comme pouvant présenter un risque pour la santé ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

8. **Votre préparatoire est-il équipé d'un logiciel d'aide à la gestion des préparations ? (Ex : Easyprep) ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

9. **Procédez-vous à l'enregistrement des matières premières de votre préparatoire ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

10. **Remplissez-vous une fiche de fabrication lors de la réalisation d'une préparation dans votre officine ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

11. **Les préparations réalisées dans votre pharmacie sont-elles systématiquement contrôlées par un pharmacien avant libération ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

Sous-traitance

12. **Sous-traitez vous la réalisation de certaines préparations ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 13.*
 Non *Arrêtez de remplir ce formulaire.*

Sous-traitance des préparations

13. **Sur 10 préparations délivrées à vos patients, combien en moyenne ont été sous-traitées ? ***

Une seule réponse possible.

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10

14. **Quelle(s) est (sont) les principales raisons qui vous font sous-traiter la réalisation de certaines préparations ? ***

Plusieurs réponses possibles.

- C'est plus pratique
- Je sous-traite les préparations pouvant présenter un risque pour la santé qui nécessitent une autorisation de l'ARS que je n'ai pas
- Elles représentent un trop gros investissement financier (matériel, matières premières, etc.)
- Elles sont trop chronophages
- Elles ne sont pas rentables
- La réglementation qui les encadre est trop lourde
- Ce n'est pas une activité que je souhaite développer dans mon officine
- Autre : _____

RÉSULTATS DU QUESTIONNAIRE GOOGLE FORM « PRÉPARATIONS À L'OFFICINE »

Julie Rogez

BASE DE DONNÉES

Le questionnaire a permis de récolter 258 réponses entre le 22 juin et le 18 août 2019. 11 réponses ont été exclues pour l'analyse des résultats car jugées incohérentes. L'analyse des réponses a donc été effectuée sur un échantillon de 247 sujets.

STATISTIQUES DESCRIPTIVES

PROFIL DÉMOGRAPHIQUE

	Échantillon total (n=247)
Fonction au sein de l'officine	
Pharmacien titulaire	28 (11,3 %)
Pharmacien adjoint	84 (34,0 %)
Pharmacien remplaçant	11 (4,5 %)
Préparateur / Préparatrice	74 (30,0 %)
Étudiant en pharmacie	47 (19,0 %)
Apprenti préparateur	3 (1,2 %)
Zone d'implantation de l'officine	
En ville	147 (59,5 %)
À la campagne	83 (33,6 %)
Dans un centre commercial	17 (6,9 %)
Situation géographique de l'officine	
Auvergne - Rhône-Alpes	15 (6,1 %)
Bourgogne – Franche-Comté	19 (7,7 %)
Bretagne	13 (5,3 %)
Centre – Val de Loire	8 (3,2 %)
Corse	1 (0,4 %)
Grand Est	25 (10,1 %)
Haut-de-France	67 (27,1 %)
Île-de-France	38 (15,4 %)
Normandie	22 (8,9 %)
Nouvelle-Aquitaine	13 (5,3 %)
Occitanie	12 (4,9 %)
Pays de la Loire	8 (3,2 %)

Provence – Alpes – Côte d'Azur	6 (2,4 %)
DROM-COM	0 (0,0 %)

PRÉPARATIONS À L'OFFICINE

		Échantillon total (n=247)
Réalisation de préparation au sein de l'officine	Oui	203 (82,2 %)
	Non	44 (17,8 %)

Réalisation de préparations au sein de l'officine

		Échantillon total (n=203)
Nombre de préparations réalisées à l'officine en moyenne		
	Moins d'1 par semaine	56 (27,6 %)
	1 par semaine	38 (18,7 %)
	2 par semaine	35 (17,2 %)
	3 par semaine	25 (12,3 %)
	4 par semaine	12 (5,9 %)
	5 par semaine	12 (5,9 %)
	6 par semaine	7 (3,4 %)
	7 par semaine	5 (2,5 %)
	8 par semaine	0 (0,0 %)
	9 par semaine	1 (0,5 %)
	10 ou plus par semaine	12 (5,9 %)
Officine titulaire d'une autorisation de l'ARS pour la réalisation de préparations pouvant présenter un risque pour la santé	Oui	17 (8,4 %)
	Non	186 (91,6 %)
Officine équipée d'un logiciel d'aide à la gestion des préparations	Oui	15 (7,4 %)
	Non	188 (92,6 %)

Évaluation subjective du respect des Bonnes Pratiques de Préparation

	Échantillon total (n=203)	
Pensez-vous que vos préparations sont réalisées en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparation ?		
Totalement	48	(23,6 %)
Partiellement	114	(56,2 %)
Pas vraiment	31	(15,3 %)
Pas du tout	10	(4,9 %)

Évaluation objective du respect des Bonnes Pratiques de Préparation

	Échantillon total (n=203)	
Procédez-vous à l'enregistrement des matières premières de votre préparatoire ?		
Oui	155	(76,4 %)
Non	48	(23,6 %)
Remplissez-vous une fiche de fabrication lors de la réalisation d'une préparation dans votre officine ?		
Oui	116	(57,1 %)
Non	87	(42,9 %)
Les préparations réalisées dans votre pharmacie sont-elles systématiquement contrôlées par un pharmacien avant libération ?		
Oui	73	(36,0 %)
Non	130	(64,0 %)

SOUS-TRAITANCE

	Échantillon total (n=247)	
Recours à la sous-traitance	Oui	232 (93,9 %)
	Non	15 (6,1 %)

Sous-traitance de préparations

	Échantillon total (n=232)	
Sur 10 préparations délivrées à vos patients, combien en moyenne ont été sous-traitées ?	0	0 (0,0 %)
	1	9 (3,9 %)
	2	14 (6,0 %)
	3	19 (8,2 %)
	4	8 (3,4 %)
	5	19 (8,2 %)
	6	11 (4,7 %)
	7	26 (11,2 %)
	8	39 (16,8 %)
	9	45 (19,4 %)
	10	42 (18,1 %)
Quelle(s) est (sont) la (les) principale(s) raison(s) qui vous font sous-traiter la réalisation de certaines préparations ? *		
C'est plus pratique		102 (44,0 %)
Je sous-traite les préparations pouvant présenter un risque pour la santé qui nécessitent une autorisation de l'ARS que je n'ai pas		133 (57,3 %)
Elles représentent un trop gros investissement financier (matériel, matières premières, etc.)		163 (70,3 %)
Elles sont trop chronophages		76 (32,8 %)
Elles ne sont pas rentables		39 (16,8 %)
La réglementation qui les encadre est trop lourde		109 (47,0 %)
Ce n'est pas une activité que je souhaite développer dans mon officine		28 (12,1 %)
Autre		5 (2,2 %)

* Le total est > 100 % car il était possible de cocher plusieurs réponses.

Registre des échantillons

Registre d'entrées et sorties des échantillons de l'échantillothèque
tenu en suivant les bonnes pratiques de préparation de l'AFSSAPS.

Le présent registre contient 52 pages numérotées de 01 à 52

Renseignements administratifs

Nom

Adresse

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Copyright by GUILLARD 2008
ISBN - 2-910833-37-2

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41 d'une part, que les copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé d'un copiste et non destinées à une utilisation collective et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayant cause est illicite (alinéa 1^{er} de l'article 40).

Achévé d'imprimer le 15 décembre 2008 sur les presses de l'Imprimerie de la Rance - 22100 Dinan-Quévert
Dépôt légal : 4^{ème} trimestre 2008

ENTREES/SORTIES DES ECHANTILLONS

N° Ordre à indiquer sur l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué la mise en échantillothèque	Dénomination de l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué le prélèvement en échantillothèque	Raisons du prélèvement
Date d'entrée de l'échantillon				
Date de l'échantillonnage	Nombre d'unités entrées	N° de lot	Nombre d'échantillons prélevés	Date de sortie du prélèvement
N° Ordre à indiquer sur l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué la mise en échantillothèque	Dénomination de l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué le prélèvement en échantillothèque	Raisons du prélèvement
Date d'entrée de l'échantillon				
Date de l'échantillonnage	Nombre d'unités entrées	N° de lot	Nombre d'échantillons prélevés	Date de sortie du prélèvement
N° Ordre à indiquer sur l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué la mise en échantillothèque	Dénomination de l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué le prélèvement en échantillothèque	Raisons du prélèvement
Date d'entrée de l'échantillon				
Date de l'échantillonnage	Nombre d'unités entrées	N° de lot	Nombre d'échantillons prélevés	Date de sortie du prélèvement
N° Ordre à indiquer sur l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué la mise en échantillothèque	Dénomination de l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué le prélèvement en échantillothèque	Raisons du prélèvement
Date d'entrée de l'échantillon				
Date de l'échantillonnage	Nombre d'unités entrées	N° de lot	Nombre d'échantillons prélevés	Date de sortie du prélèvement
N° Ordre à indiquer sur l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué la mise en échantillothèque	Dénomination de l'échantillon	Nom de la personne ayant effectué le prélèvement en échantillothèque	Raisons du prélèvement
Date d'entrée de l'échantillon				
Date de l'échantillonnage	Nombre d'unités entrées	N° de lot	Nombre d'échantillons prélevés	Date de sortie du prélèvement

REGISTRE DES DÉCHETS SORTANTS

Nom de l'établissement _____

Registre commencé le _____

Registre terminé le _____

ELVE  Réf. 46008
LEBON & VERNAY
marques / modèles déposés
tous droits réservés

RÉGLEMENTATION SUR LES DÉCHETS SORTANTS

Nomenclature sur la nature des déchets du présent registre en conformité avec l'Annexe II de l'article R. 541-8 du Code de l'Environnement.

Article L541-2 du Code de l'Environnement

Toute personne qui produit ou détient des déchets dans des conditions de nature à produire des effets nocifs sur le sol, la flore et la faune, à dégrader les sites ou les paysages, à polluer l'air ou les eaux, à engendrer des bruits et des odeurs et, d'une façon générale, à porter atteinte à la santé de l'homme et à l'environnement, est tenue d'en assurer ou d'en faire assurer l'élimination conformément aux dispositions du présent chapitre, dans des conditions propres à éviter lesdits effets.

L'élimination des déchets comporte les opérations de collecte, transport, stockage, tri et traitement nécessaires à la récupération des éléments et matériaux réutilisables ou de l'énergie, ainsi qu'au dépôt ou au rejet dans le milieu naturel de tous autres produits dans des conditions propres à éviter les nuisances mentionnées à l'alinéa précédent.

Arrêté du 29 février 2012 fixant le contenu des registres mentionnés aux articles R. 541-43 et R. 541-46 du code de l'environnement

Article 2

Les exploitants des établissements produisant ou expédiant des déchets tiennent à jour un registre chronologique où sont consignés tous les déchets sortants.

Le registre des déchets sortants contient au moins, pour chaque flux de déchets sortants, les informations suivantes :

- la date de l'expédition du déchet ;
- la nature du déchet sortant (code du déchet au regard de la nomenclature définie à l'annexe II de l'article R. 541-8 du code de l'environnement) ;
- la quantité du déchet sortant ;
- le nom et l'adresse de l'installation vers laquelle le déchet est expédié ;
- le nom et l'adresse du ou des transporteurs qui prennent en charge le déchet, ainsi que leur numéro de récépissé mentionné à l'article R. 541-53 du code de l'environnement ;
- le cas échéant, le numéro du ou des bordereaux de suivi de déchets ;
- le cas échéant, le numéro du document prévu à l'annexe VII du règlement susvisé ;
- le code du traitement qui va être opéré dans l'installation vers laquelle le déchet est expédié, selon les annexes I et II de la directive susvisée ;
- la qualification du traitement final vis-à-vis de la hiérarchie des modes de traitement définie à l'article L. 541-1 du code de l'environnement.

Tableau A : Nomenclature des types de DÉCHETS (Annexe II de l'article R541-8 du Code de l'environnement)
(code à reprendre colonne 3)

CODE	
01	Déchets provenant de l'exploration et de l'exploitation des mines et des carrières ainsi que du traitement physique et chimique des minéraux
02	Déchets provenant de l'agriculture, de l'horticulture, de l'aquaculture, de la chasse et de la pêche, ainsi que de la préparation et de la transformation des aliments
03	Déchets provenant de la transformation du bois et de la production de panneaux et de meubles, de pâte à papier et de carton
04	Déchets provenant des industries du cuir, de la fourrure et du textile
05	Déchets provenant du raffinage du pétrole, de la purification du gaz naturel et du traitement pyrolytique du charbon
06	Déchets des procédés de la chimie minérale
07	Déchets des procédés de la chimie organique
08	Déchets provenant de la fabrication, de la formulation, de la distribution et de l'utilisation (FFDU) de produits de revêtement (peintures, vernis et émaux vitrifiés), mastics et encres d'impression
09	Déchets provenant de l'industrie photographique
10	Déchets provenant de procédés thermiques
11	Déchets provenant du traitement chimique de surface et du revêtement des métaux et autres matériaux, et de l'hydrométallurgie des métaux non ferreux
12	Déchets provenant de la mise en forme et du traitement physique et mécanique de surface des métaux et matières plastiques
13	Huiles et combustibles liquides usagés (sauf huiles alimentaires et huiles figurant aux chapitres 5, 12 et 19)
14	Déchets de solvants organiques, d'agents réfrigérants et propulseurs (sauf chapitres 7 et 8)
15	Emballages et déchets d'emballage, absorbants, chiffons d'essuyage, matériaux filtrants et vêtements de protection non spécifiés ailleurs
16	Déchets non inscrits ailleurs dans la liste
17	Déchets de construction et de démolition (y compris provenant de sites contaminés)
18	Déchets provenant des soins médicaux ou vétérinaires et/ou de la recherche associée (sauf déchets de cuisine et de restauration ne provenant pas directement de soins médicaux)
19	Déchets provenant des installations de gestion de déchets, des stations d'épuration des eaux usées hors site et de la préparation d'eau destinée à la consommation humaine et d'eau à usage industriel
20	Déchets municipaux (déchets ménagers et déchets assimilés provenant des commerces, des industries et des administrations) y compris les fractions collectées séparément

PICTOGRAMMES DES DANGERS POUR LES PRODUITS CHIMIQUES



H1 : Produits pouvant exploser au contact d'une flamme, d'une étincelle, d'un choc, sous l'effet de la chaleur, d'électricité statique...



H3A - H3B : Produits pouvant s'enflammer selon le cas au contact d'une flamme, sous l'effet de la chaleur, au contact de l'air, au contact de l'eau...



H2 : Produits pouvant provoquer ou aggraver un incendie, ou même provoquer une explosion s'ils sont en présence de produits inflammables.



H8 : Produits corrosifs pouvant, selon le cas, attaquer ou détruire les métaux, ronger la peau et/ou les yeux par contact.



H7-H10-H11 : Produits pouvant, selon le cas, provoquer des cancers, des mutations génétiques, être toxiques pour la reproduction, modifier le fonctionnement de certains organes, provoquer des allergies respiratoires.



H6 : Produits empoisonnant rapidement, même à faible dose. Ils peuvent provoquer divers effets : nausées, maux de têtes, perte de connaissance ou autres troubles plus importants entraînant la mort.



H4-H5-H13 : Produits pouvant, selon le cas, entraîner les effets suivants : empoisonnement, irritation, allergies cutanées, somnolence, vertiges.



H14 : Produits provoquant des effets néfastes sur les organismes du milieu aquatique.

Tableau B : nomenclature des déchets DANGEREUX (Annexe III de la directive 2008/98/CE relative aux déchets du Code de l'Environnement)
(code à reprendre colonne 4)

CODE	
H1	«Explosif » : substances et préparations pouvant exploser sous l'effet de la flamme ou qui sont plus sensibles aux chocs et aux frottements que le dinitrobenzène
H2	«Comburant» : substances et préparations qui, au contact d'autres substances, notamment de substances inflammables, présentent une réaction fortement exothermique
H3-A	«Facilement inflammable» : - substances et préparations à l'état liquide (y compris les liquides extrêmement inflammables) dont le point d'éclair est inférieur à 21°C, ou - substances et préparations pouvant s'échauffer au point de s'enflammer à l'air à température ambiante sans apport d'énergie, ou - substances et préparations à l'état solide qui peuvent s'enflammer facilement par une brève action d'une source d'inflammation et qui continuent à brûler ou à se consumer après l'éloignement de la source d'inflammation, ou - substances et préparations à l'état gazeux qui sont inflammables à l'air à une pression normale, ou - substances et préparations qui, au contact de l'eau ou de l'air humide, produisent des gaz facilement inflammables en quantités dangereuses.
H3-B	«Inflammable» : substances et préparations liquides dont le point d'éclair est égal ou supérieur à 21°C et inférieur ou égal à 55°C
H4	«Irritant» : substances et préparations non corrosives qui, par contact immédiat, prolongé ou répété avec la peau ou les muqueuses, peuvent provoquer une réaction inflammatoire
H5	«Nocif» : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner des risques de gravité limitée
H6	«Toxique» : substances et préparations (y compris les substances et préparations très toxiques) qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner des risques graves, aigus ou chroniques, voire la mort
H7	«Cancérogène» : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire un cancer ou en augmenter la fréquence
H8	«Corrosif» : substances et préparations qui, au contact des tissus vivants, peuvent exercer une action destructrice sur ces derniers
H9	«Infectieux» : substances et préparations contenant des micro-organismes viables ou leurs toxines, dont on sait ou dont on a de bonnes raisons de croire qu'ils causent la maladie chez l'homme ou chez d'autres organismes vivants
H10	«Toxiques pour la reproduction» : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire des malformations congénitales non héréditaires ou en augmenter la fréquence
H11	«Mutagène» : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence
H12	Déchets qui, au contact de l'eau, de l'air ou d'un acide, dégagent un gaz toxique ou très toxique
H13	(*) «Sensibilisant» : substances et préparations qui, par inhalation ou pénétration cutanée, peuvent donner lieu à une réaction d'hypersensibilisation telle qu'une nouvelle exposition à la substance ou à la préparation produit des effets néfastes caractéristiques
H14	«Ecotoxique» : déchets qui présentent ou peuvent présenter des risques immédiats ou différés pour une ou plusieurs composantes de l'environnement
H15	Déchets susceptibles, après élimination, de donner naissance, par quelque moyen que ce soit, à une autre substance, par exemple un produit de lixiviation, qui possède l'une des caractéristiques énumérées ci-dessus

(*) Pour autant que les méthodes d'essai soient disponibles

Tableau C : Nomenclature du traitement des déchets : Opérations d'ÉLIMINATION (Annexe I de la directive n° 2008/98/CE du Code de l'Environnement) (code à reprendre colonne 12)	
CODE	
D1	Dépôt sur ou dans le sol (mise en décharge)
D2	Traitement en milieu terrestre (biodégradation de déchets liquides ou de boues dans les sols)
D3	Injection en profondeur (injection de déchets pompables dans des puits, des dômes de sel ou des failles géologiques naturelles)
D4	Lagunage (déversement de déchets liquides ou de boues dans des puits, des étangs ou des bassins)
D5	Mise en décharge spécialement aménagée (placement dans les alvéoles étanches séparées, recouvertes et isolées les unes des autres et de l'environnement)
D6	Rejet dans le milieu aquatique, sauf immersion
D7	Immersion, y compris enfouissement dans le sous-sol marin
D8	Traitement biologique non spécifié ailleurs dans la présente annexe, aboutissant à des composés ou à des mélanges qui sont éliminés selon un des procédés D1 à D12
D9	Traitement physico-chimique non spécifié ailleurs dans la présente annexe, aboutissant à des composés ou à des mélanges qui sont éliminés selon l'un des procédés D1 à D12 (évaporation, séchage, calcination)
D10	Incinération à terre
D11	Incinération en mer (*)
D12	Stockage permanent (placement de conteneurs dans une mine)
D13	Regroupement ou mélange préalablement à l'une des opérations D1 à D12 (**)
D14	Reconditionnement préalablement à l'une des opérations numérotées D1 à D13
D15	Stockage préalablement à l'une des opérations D1 à D14 (sauf stockage temporaire, avant collecte, sur le site de production des déchets) (***)

(*) Cette opération est interdite par le droit de l'Union Européenne et les conventions internationales

(**) S'il n'existe aucun autre code D approprié, cette opération peut couvrir les opérations préalables à l'élimination, y compris le prétraitement, à savoir notamment le triage, le concassage, le compactage, l'agglomération, le séchage, le broyage, le conditionnement ou la séparation, avant l'exécution des opérations numérotées D1 à D12

(***) Par «stockage temporaire», on entend le stockage préliminaire au sens de l'article 3, point 10

Tableau D : Nomenclature du traitement des déchets : Opérations de VALORISATION (Annexe II de la directive n° 2008/98/CE du Code de l'Environnement)
(code à reprendre colonne 12)

CODE	
R1	Utilisation principale comme combustible ou autre moyen de produire de l'énergie (*)
R2	Récupération ou régénération des solvants
R3	Recyclage ou récupération des substances organiques qui ne sont pas utilisées comme solvants (y compris les opérations de compostage et autres transformations biologiques) (**)
R4	Recyclage ou récupération des métaux et des composés métalliques
R5	Recyclage ou récupération d'autres matières inorganiques (***)
R6	Régénération des acides ou des bases
R7	Récupération des produits servant à capter les polluants
R8	Récupération des produits provenant des catalyseurs
R9	Régénération ou autres réemplois des huiles
R10	Epannage sur le sol au profit de l'agriculture ou de l'écologie
R11	Utilisation de déchets résiduels obtenus à partir de l'une des opérations R1 à R10 (****)
R12	Echange de déchets en vue de les soumettre à l'une des opérations R1 à R11
R13	Stockage de déchets préalablement à l'une des opérations R1 à R12 (sauf stockage temporaire, avant collecte, sur le site de production des déchets) (*****)

(*) Cette opération inclut les installations d'incinération dont l'activité principale consiste à traiter les déchets municipaux solides pour autant que leur rendement énergétique soit égal ou supérieur :

- à 0,60 pour les installations en fonctionnement et autorisées conformément à la législation communautaire applicable avant le 1^{er} janvier 2009 ;

- à 0,65 pour les installations autorisées après le 31 décembre 2008, calculé selon la formule suivante : rendement énergétique = $(Ep - (Ef + Ei)) / (0,97 \times (Ew + Ef))$, où, Ep représente la production annuelle d'énergie sous forme de chaleur ou d'électricité ; elle est calculée en multipliant par 2,6 l'énergie produite sous forme d'électricité et par 1,1 l'énergie produite sous forme de chaleur pour une exploitation commerciale (GJ/an) ; Ef représente l'apport énergétique annuel du système en combustibles servant à la production de vapeur (GJ/an) ; Ew représente la quantité annuelle d'énergie contenue dans les déchets traités, calculée sur la base du pouvoir calorifique inférieur des déchets (GJ/an) ; Ei représente la quantité annuelle d'énergie importée, hors Ew et Ef (GJ/an) ; 0,97 est un coefficient prenant en compte les déperditions d'énergie dues aux mâchefers d'incinération et au rayonnement. Cette formule est appliquée conformément au document de référence sur les meilleures techniques disponibles en matière d'incinération de déchets (BREF Incinération)

(**) Cette opération comprend la gazéification et la pyrolyse utilisant les produits comme produits chimiques

(***) Cette opération comprend le nettoyage des sols à des fins de valorisation, ainsi que le recyclage des matériaux de constructions inorganiques

(****) S'il n'existe aucun autre code R approprié, cette opération peut couvrir les opérations préalables à la valorisation, y compris le pré-traitement, à savoir notamment le démantèlement, le triage, le concassage, le compactage, l'agglomération, le séchage, le broyage, le conditionnement, le reconditionnement, la séparation, le regroupement ou le mélange, avant l'exécution des opérations numérotées R1 à R11

(*****) Par «stockage temporaire», on entend le stockage préliminaire au sens de l'article 3, point 10

**Bordereau de suivi des déchets (suite)**

N° du bordereau de rattachement :

- À REMPLIR EN CAS D'ENTREPOSAGE PROVISOIRE OU DE RECONDITIONNEMENT -

13. Réception dans l'installation d'entreposage ou de reconditionnement N° SIRET : [] NOM : Adresse : Quantité présentée : <input type="checkbox"/> réelle <input type="checkbox"/> estimée tonne(s) Date de présentation : / / Lot accepté : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Motif de refus : Date : / / Signature et cachet :		14. Installation de destination prévue N° SIRET : [] NOM : Adresse : Tél. : Fax : Mél : Personne à contacter : N° de CAP (le cas échéant) : Opération d'élimination / valorisation prévue (code D/R) : Cadre 14 rempli par : <input type="checkbox"/> Émetteur du bordereau (cf cadre 1) <input type="checkbox"/> Installation d'entreposage ou de reconditionnement (cf cadre 13)	
15. Mentions au titre des règlements ADR, RID, ADN, IMDG (le cas échéant) : (à remplir en cas de reconditionnement uniquement)			
16. Conditionnement : <input type="checkbox"/> benne <input type="checkbox"/> citerne <input type="checkbox"/> GRV <input type="checkbox"/> fût <input type="checkbox"/> autre (préciser)		Nombre de colis :	
17. Quantité <input type="checkbox"/> réelle <input type="checkbox"/> estimée tonne(s) (à remplir en cas de reconditionnement uniquement)			
18. Collecteur-transporteur après entreposage ou reconditionnement N° SIREN : [] NOM : Adresse : Tél. : Fax : Mél : Personne à contacter :		Récépissé n° : Limite de validité : Mode de transport : Date de la prise en charge : / / Signature : <input type="checkbox"/> Transport multimodal (Cadres 20 et 21 à remplir)	
19. Déclaration de l'exploitant du site d'entreposage ou de reconditionnement : Je soussigné certifie que les renseignements portés ci-dessus sont exacts et établis de bonne foi. NOM : Date : / / Signature et cachet :			

- À REMPLIR EN CAS DE TRANSPORT MULTIMODAL -

20. Collecteur-transporteur n° N° SIREN : [] NOM : Adresse : Tél. : Fax : Mél : Personne à contacter :		Récépissé N° : Limite de validité : Mode de transport : Date de prise en charge : / / Signature :	
21. Collecteur-transporteur n° N° SIREN : [] NOM : Adresse : Tél. : Fax : Mél : Personne à contacter :		Récépissé N° : Limite de validité : Mode de transport : Date de prise en charge : / / Signature :	

Ce feuillet n'est à joindre que lorsqu'une des cases est remplie.

PRÉPARATIONS FAISANT L'OBJET D'INTERDICTIONS OU DE RESTRICTIONS

 = substance dont l'incorporation dans des préparations est **interdite**.

 = substance dont l'incorporation dans des préparations est soumise à **restriction**.

PRÉPARATIONS CONTENANT CERTAINES PLANTES :

	<ul style="list-style-type: none"> • Aristolochia clematitis • Asarum europaeum • Stephania tetrandra • Aristolochia fangchi <p>Mais aussi :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Toutes les plantes de la famille des Aristolochiaceae 2. Les plantes contenant des acides aristolochiques et des aristolactames : <ul style="list-style-type: none"> • Saururus cernuus (Saruraceae) • Schefferomitra subaequalis (Annoceae) • Goniolothalamus sesquipedalis (Menispermaceae) • Stephania cepharantha (Menispermaceae) • Piper longum (Piperaceae), toutes les parties de la plante à l'exception du fruit • Piper boehmerifolium (Piperaceae) • Piper hamiltonii (Piperaceae) • Doryphora sassafras (Monimiaceae) 3. Les plantes pouvant être substituées par des espèces contenant de l'acide aristolochique, notamment du fait de leur dénomination chinoise voisine, Mutong ou Fangji : <ul style="list-style-type: none"> • Akebia quinata (Lardizabalaceae) • Akebia trifoliata (Lardizabalaceae) • Clematis armandii (Ranunculaceae) • Clematis montana (Ranunculaceae) • Cocculus laurifolius (Menispermaceae) • Cocculus orbiculatus (Menispermaceae) • Cocculus trilobus (Menispermaceae) 	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Acide aristolochique ou aristolactame	<u>Risque(s) :</u> Néphrotoxique, cancérigène et mutagène	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 29 janvier 2001
	Fruit vert de Citrus aurantium L. spp aurantium (Citrus aurantium L. ssp amara) = Bigaradier = Oranger amer = Oranger de Séville	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Synéphrine	<u>Risque(s) :</u> Troubles cardiovasculaires	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 12 avril 2012

	Éphédra ou Ma Huang	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Éphédrine	<u>Risque(s) :</u> Troubles cardiovasculaires et troubles neurologiques	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 8 octobre 2003
	Garcinia cambodgia	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Acide hydroxycitrique	<u>Risque(s) :</u> Cas d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 12 avril 2012
	Germandrée-Petit Chêne (Teucrium chamaedrys)	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Diterpénoïdes lactoniques	<u>Risque(s) :</u> Hépatotoxique	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par arrêté du 12 mai 1992
	Hoodia gordonii	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Substance P57	<u>Risque(s) :</u> Cas d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 12 avril 2012
	Kava (Kava-kava, Kawa-kawa, Piper methysticum)	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Kavalactones	<u>Risque(s) :</u> Hépatotoxique	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 13 mars 2003
	Millepertuis (Hypericum perforatum)	
<u>Molécule(s) incriminée(s) :</u> Plante entière	<u>Risque(s) :</u> Inducteur enzymatique : diminution de l'efficacité de certains médicaments	<u>Décision(s) :</u> Obligation de mise en garde sur le conditionnement par décision du 22 janvier 2001

PRÉPARATIONS CONTENANT CERTAINS PRODUITS BIOLOGIQUES :

	Médicaments homéopathiques fabriqués à partir de souches homéopathiques d'origine humaine et ces souches elles-mêmes
<u>Risque(s) :</u> Risque de transmission de virus conventionnels et d'agents transmissibles non conventionnels	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par arrêté du 28 octobre 1998

	Poudre de pancréas d'origine porcine
<u>Risque(s) :</u> Risque de contamination virale	<u>Décision(s) :</u> Interdiction pendant une durée d'un an par décision du 10 juillet 2002

	Produits d'origine bovine, ovine ou caprine
<u>Risque(s) :</u> Risque de transmission à l'homme des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) d'origine animale	<u>Décision(s) :</u> <ul style="list-style-type: none">• Interdiction en médecine humaine (sauf excipients répondant aux exigences d'une monographie de la Pharmacopée) par décision du 20 septembre 2000• Interdiction en cosmétologie si non conforme à certaines conditions par décision du 17 juin 2002• Interdiction en médecine vétérinaire sauf si conforme aux exigences de la monographie de la Pharmacopée sur les EST par arrêtés du 21 novembre 2001 et du 18 décembre 2001

	Poudre et extraits de thyroïde
<u>Risque(s) :</u> Hyperthyroïdie, thyrotoxicose	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 17 mai 2006

PRÉPARATIONS CONTENANT CERTAINES SUBSTANCES CHIMIQUES :

→ Substances anorexigènes :

	<ul style="list-style-type: none"> • Acridorex • Amfécloral • Amfépentorex • Amfépramone • Aminorex • Amphétamine • Benfluorex • Benzphétamine • Chlorphentermine • Clobenzorex • Cloforex • Clominorex • Clotermine • Dexamphétamine • Dexfenfluramine • Difémétorex • Étilamfétamine • Étolorex • Fénétylline • Fenfluramine • Fésinorex • Fénosolone • Fenproporex 	<ul style="list-style-type: none"> • Flucétorex • Fludorex • Fluminorex • Formétorex • Furfénorex • Indanorex • Levamphétamine • Mazindol • Méfénorex • Métamfépramone • Métamphétamine • Morforex • Norpseudoéphédrine • Ortétamine • Oxifentorex • Pentorex • Phenbutrazine (fenbutrazate) • Phendimétrazine • Phenmétrazine • Phentermine • Picilorex • Propylhexédrine • Triflorex
<p><u>Commentaire(s) :</u> Une étude a mis en évidence une relation entre la survenue d'une maladie vasculaire pulmonaire grave (et souvent mortelle) et la prise prolongée de médicaments anorexigènes.</p>		<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par arrêtés du 10 mai 1995 et du 25 octobre 1995</p>
	Éphédrine → Voir à Éphédra	
<p><u>Commentaire(s) :</u> ∅</p>		<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 8 octobre 2003</p>
	Phénolphtaléine	
<p><u>Commentaire(s) :</u> Laxatif dont l'usage a été détourné à des fins amaigrissantes</p>		<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 24 août 1999</p>

	Phénylpropanolamine = noréphédrine
<u>Commentaire(s) :</u> ∅	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 31 août 2001

	<ul style="list-style-type: none"> • Clenbutérol (anabolisant à usage vétérinaire) • Clonazépam (benzodiazépine) • Éxénatide (antidiabétique) • Liraglutide (antidiabétique) • Méprobamate (anxiolytique) • Orlistat (agent anti-obésité) • Synéphrine (issue du fruit vert de Citrus aurantium)
<u>Commentaire(s) :</u> ∅	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 12 avril 2012

	<ul style="list-style-type: none"> • Almitrine (stimulant respiratoire) • Bupropion (antidépresseur) • Chlordiazépoxyde (benzodiazépine) • Duloxétine (antidépresseur) • Naltrexone (antagoniste des opiacés) • Pirfénidone (immunosuppresseur) • Roflumilast (anti-inflammatoire des voies respiratoires) • Venlafaxine (antidépresseur)
<u>Commentaire(s) :</u> Décision permettant d'empêcher le détournement à visée amaigrissante, sans priver les patients pour lesquels un besoin thérapeutique est justifié	<u>Décision(s) :</u> Restriction dans les indications thérapeutiques prévues par l'AMM des spécialités en contenant, aux seules fins d'une adaptation galénique et/ou posologique spécifique aux personnes adultes souffrant de troubles de la déglutition ou dénutries par décision du 12 avril 2012

	<ul style="list-style-type: none"> • Clorzépate dipotassique (benzodiazépine) • Diazépam (benzodiazépine) • Fluoxétine (antidépresseur) • Furosémide (diurétique) • Hydrochlorothiazide (diurétique) • Imipramine (antidépresseur) • Metformine (antidiabétique) • Méthylphénidate (psychoanaleptique) • Paroxétine (antidépresseur) • Spironolactone (diurétique) • Topiramate (antiépileptique)
<p><u>Commentaire(s) :</u> Décision permettant d'empêcher le détournement à visée amaigrissante, sans priver les patients pour lesquels un besoin thérapeutique est justifié</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Restriction dans les indications thérapeutiques prévues par l'AMM des spécialités en contenant, aux seules fins d'une adaptation galénique et/ou posologique spécifique à l'enfant de moins de 12 ans, aux adultes souffrant de troubles de la déglutition ou dénutries par décision du 12 avril 2012</p>
<p> Rimonabant</p>	
<p><u>Commentaire(s) :</u> La spécialité Acomplia® a été retirée du marché en 2008</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 2 mai 2007</p>
<p> Sibutramine</p>	
<p><u>Commentaire(s) :</u> La spécialité Sibutral® a été retirée du marché en 2010</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 20 juillet 2007</p>
<p> Tiratricol (acide triiodothyroacétique)</p>	
<p><u>Commentaire(s) :</u> ∅</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 8 octobre 2003</p>

→ Autres substances :

	Antibiotiques dans les préparations ORL
<u>Commentaire(s) :</u> Les préparations magistrales ne sont pas visées par cette décision mais le pharmacien doit tenir compte des évolutions en matière d'évaluation des médicaments lors de son étude de faisabilité	<u>Décision(s) :</u> 15 spécialités administrées par voie nasale et contenant des antibiotiques également utilisés par voie générale ne sont plus commercialisées depuis le 1 ^{er} juillet 2003
	Antibiotiques locaux utilisés en dermatologie
<u>Commentaire(s) :</u> Les préparations magistrales ne sont pas visées par cette décision mais le pharmacien doit tenir compte des évolutions en matière d'évaluation des médicaments lors de son étude de faisabilité	<u>Décision(s) :</u> 5 spécialités dermatologiques associant deux antibiotiques ou un antibiotique et un corticoïde ou contenant uniquement de la néomycine ne sont plus commercialisées depuis le 30 novembre 2007
	Préparations per os de sels de Bismuth
<u>Commentaire(s) :</u> ∅	<u>Décision(s) :</u> Encadrement de la prescription, de l'exécution et de la dispensation des préparations magistrales renfermant des sels insolubles de bismuth et destinés à la voie orale par arrêté du 28 mars 1977
	Hydrate de chloral
<u>Commentaire(s) :</u> Les préparations à base d'hydrate de chloral sont réservées aux PUI des établissements de santé sur prescription d'un médecin exerçant dans l'établissement. En parallèle de cette décision, toutes les spécialités à base d'hydrate de chloral ont été retirées du marché.	<u>Décision(s) :</u> Interdiction dans les officines par décision du 21 septembre 2001

	Chrome hexavalent (trioxyde de chrome (dénommé acide chromique quand il est en solution), dichromate de potassium)
<u>Commentaire(s) :</u> ∅	<u>Décision(s) :</u> Interdiction sauf pour : <ul style="list-style-type: none"> • Les solutions d'acide chromique diluées au tiers, utilisées aux seules fins de cautérisation en dose unique, par tamponnement local d'un écouvillon sur une muqueuse nasale ou dans le conduit auditif externe, pendant une durée inférieure à 5 secondes, dont la prescription et l'administration sont réservées à l'usage professionnel des médecins spécialistes ORL. Elles doivent être délivrées sur commande à usage professionnel. • Les préparations homéopathiques de dilution supérieures à 5DH contenant du chrome hexavalent (notamment <i>Kalium bichromicum</i>). Par décision du 5 juin 2015

	DHEA (prastérone)
<u>Commentaire(s) :</u> ∅	<u>Décision(s) :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Son utilisation est déconseillée dans le but de lutter contre les effets du vieillissement. • La préparation magistrale reste possible, uniquement sur ordonnance : le pharmacien a la responsabilité de refuser et/ou de dispenser une telle préparation. Par communiqué de presse du 10 janvier 2001

	Gélules de doxycycline
<u>Commentaire(s) :</u> Risque d'atteinte œsophagienne 13 fois plus important avec des gélules qu'avec des comprimés	<u>Décision(s) :</u> Interdiction par décision du 8 octobre 2003

	Éthers de glycol
<u>Commentaire(s) :</u> Le phénoxy-2-éthanol ne figure pas parmi les éthers de glycol interdits : il est autorisé dans les produits cosmétiques à un taux maximum de 1 % en tant que conservateur, mais peut être utilisé à d'autres concentrations pour d'autres utilisations.	<u>Décision(s) :</u> Interdiction : <ul style="list-style-type: none"> • En médecine humaine par décision du 24 août 1999 • En médecine vétérinaire par arrêté du 7 mars 2002, complété par arrêté du 7 août 2003 De certains éthers de glycol

	Mélatonine	
<p><u>Commentaire(s) :</u> La réalisation de préparations à base de mélatonine est à réserver aux patients ne pouvant recevoir la spécialité Circadin® dans le cadre de son AMM ou dans le cadre de la RTU</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Inscription sur liste II des substances vénéneuses par arrêté du 23 septembre 2011</p>	
	L-tryptophane	
<p><u>Commentaire(s) :</u> Incorporation autorisée dans les médicaments soumis à AMM et certains aliments destinés à une alimentation particulière</p>	<p><u>Décision(s) :</u> Interdiction par décret du 6 mai 1995</p>	

NOM ET ADRESSE DE L'OFFICINE					
DÉNOMINATION ET DOSAGE EN SUBSTANCE ACTIVE	QUANTITÉ	FORME GALÉNIQUE	NUMÉRO DE LOT	DATE DE RÉALISATION	PRÉPARÉ PAR
MATIÈRES PREMIÈRES			PESÉES ou VOLUMES		NOMBRE D'UNITÉS CONDITIONNÉES
FABRICANT	NUMÉRO DE LOT ET DATE DE PÉREMPTION	DÉNOMINATION	FORMULE UNITAIRE ou CENTÉSIMALE	Théorique	
CONTRÔLES EFFECTUÉS ET RENDEMENTS			LIBÉRATION PAR LE PHARMACIEN		ÉTIQUETTE
NOTES (calculs, problèmes rencontrés, etc.)			LOT ACCEPTÉ	LOT REFUSÉ	
			Date : Initiales et signature :		

Considérant les engagements pris par les associés de la PHARMACIE DELPECH, en date du 18 septembre 2010 ;

Considérant que les moyens en personnel, locaux, équipements et systèmes d'information ainsi que l'organisation générale proposés par les titulaires de la PHARMACIE DELPECH, pour exercer l'activité sollicitée sont satisfaisants au regard des bonnes pratiques de préparation ;

Sur proposition de la déléguée territoriale ;

ARRETE

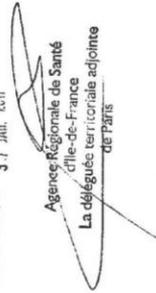
ARTICLE 1^{er} : Les associés de la PHARMACIE DELPECH sont autorisés à effectuer la sous-traitance de préparations :

- non stériles ;
- concernant le cas échéant des substances dangereuses mentionnées à l'article L5132-2 du code de la santé publique y compris des substances des catégories 7-8-9 (substance CMTR : cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction) ;
- présentées sous les formes pharmaceutiques suivantes :
 - formes solides,
 - formes liquides à usage interne et externe,
 - formes pâteuses et semi-solides,
 - mélanges de plantes

ARTICLE 2 : Tout recours contre le présent arrêté doit parvenir au tribunal administratif de Paris 7 rue de Joly 75181 PARIS CEDEX 04, dans le délai de deux mois, à compter de sa notification pour les personnes auxquelles il a été notifié ou de sa publication au recueil des actes administratifs de la préfecture de la région d'Ile de France, préfecture de Paris et de la préfecture de police accessible sur le site internet de la préfecture de Paris : www.paris.pref.gouv.fr, pour les autres personnes.

ARTICLE 3 : Le directeur général de l'agence régionale de santé d'Ile-de-France est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Paris, le 31 JAN. 2011


Agence Régionale de Santé
Ile-de-France
La déléguée territoriale adjointe
de PARIS

Catherine BERNARD

Médecins I
35 rue de la Gare 75015 PARIS CEDEX 19
Standard : 01 44 02 09 30
www.ars.iledefrance.sante.fr



Délégation Territoriale PARIS
OFFRE DE SOINS ET MEDICO-SOCIALE
Territoire Nord

ARRETE N° 2011/D175/ 24

AUTORISANT LA SOUS-TRAITANCE DE PREPARATIONS MAGISTRALES PAR LA PHARMACIE DELPECH

Le Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé d'Ile-de-France

Vu le Code de Santé Publique, notamment les articles L5125-1, L5132-2, R5125-33 ;

Vu la décision de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation,

Vu la décision du directeur général de l'agence régionale de santé d'Ile-de-France, en date du 29/11/2010, portant délégation de signature à Mme Hélène JUNQUA, déléguée territoriale et à certains collaborateurs de sa délégation ;

Vu la demande d'autorisation de sous-traitance de préparations magistrales, en date du 24 mars 2010, présentée par madame Annie-France EYRAUD épouse BRUNO et monsieur Fabien BRUNO exerçant au sein de la PHARMACIE DELPECH 5 rue Danton à Paris 6ème ;

Vu le rapport d'enquête du département contrôle et sécurité sanitaires des produits et des services de santé de l'Agence Régionale de Santé, relatif à l'activité de sous-traitance de préparations magistrales au sein de la PHARMACIE DELPECH en date du 4 octobre 2010 ;

Vu la conclusion définitive du rapport d'enquête du département contrôle et sécurité sanitaires des produits et des services de santé de l'Agence Régionale de Santé suite à la demande d'autorisation de sous-traitance de préparations magistrales par les titulaires de la PHARMACIE DELPECH, en date du 25 octobre 2010 ;

.../...

Médecins I
35 rue de la Gare 75015 PARIS CEDEX 19
Standard : 01 44 02 09 30
www.ars.iledefrance.sante.fr

	<p align="center">Contrat de sous-traitance pour la réalisation de préparations magistrales</p>	Date de création 12 février 2015
		Version 4
		Page 1/1

Entre
Et la pharmacie Delpech, 5 rue Danton, 75006 Paris

Appelé « donneur d'ordre »
Appelé « sous-traitant »

1. Objet

Les deux parties sont conjointement soumises aux exigences des Bonnes Pratiques de Préparations (BPP), cet accord précise les rôles et responsabilités de chacun dans la réalisation et la dispensation des préparations magistrales réalisées par le sous-traitant à la demande du donneur d'ordre.

Il est conclu sans limite de durée et s'applique à chaque commande transmise par le donneur d'ordre.

Ce contrat est complété par une annexe technique disponible sur le site internet de la pharmacie Delpech Paris. Le donneur d'ordre s'engage à consulter cette annexe technique.

2. Commande

Le donneur d'ordre s'engage à transmettre sa commande par courrier, télécopie ou courriel, incluant l'ordonnance (copie, fax ou image, et dans le cas des pédiatriques l'identité de l'enfant avec son âge et son poids). Le donneur d'ordre doit disposer d'un fax ou d'un courriel en vue de la réception d'une confirmation de commande. Le fax doit être initialisé au numéro de la pharmacie (10 chiffres sans espace)

3. Réalisation des préparations

Le sous-traitant s'engage à réaliser les préparations dans le respect des BPP, notamment en ce qui concerne :

- l'utilisation de locaux adaptés et réservés à cet usage ;
- l'utilisation de matériels de mesure régulièrement entretenus et vérifiés ;
- l'emploi de personnels dûment qualifiés et formés ;
- l'utilisation de matières premières contrôlées et tracées ;
- l'étiquetage des préparations comportant l'identification du sous-traitant, le numéro d'ordre de la préparation, la date de fabrication, la formule quantitative et la forme pharmaceutique ;
- la livraison des préparations par tout moyen compatible avec la sécurité et la conservation du médicament et assurant une délivrance rapide.

4. Responsabilité du sous-traitant

Le sous-traitant est responsable :

- d'apprécier la faisabilité de la préparation en termes de réalisation technique et de conformité aux textes en vigueur, à ces titres il pourra refuser la réalisation d'une commande ;
- de délivrer une préparation dont le contenu est conforme aux documents qui l'accompagnent et dont la durée d'utilisation est compatible avec le traitement objet de la prescription ;
- de la qualité et de la conformité des matières premières utilisées ;
- de la libération pharmaceutique de la préparation à la vue du dossier de lot ;
- de l'acheminement des préparations ;
- de l'archivage du dossier de lot, et de façon générale d'assurer la traçabilité de la préparation. ;
- de la transmission d'éléments relatifs à la préparation délivrée.

5. Responsabilité du donneur d'ordre

De façon générale le donneur d'ordre est responsable de la dispensation de la préparation et en particulier :

- de valider la prescription dans le contexte médical du patient, c'est lui qui prend la décision de réalisation ;
- de vérifier la formule à réception du fax de confirmation de commande et de recontacter Delpech au plus tôt en cas d'erreur sur cette confirmation ;
- de vérifier à réception la conformité entre la prescription et les éléments reçus ;
- d'assurer la traçabilité de la dispensation, notamment en tenant un registre de préparation, le donneur d'ordre enregistre le nom et l'adresse du patient et du prescripteur ;
- d'ajouter sur le produit son propre numéro d'ordre et les éventuelles consignes d'utilisation, posologie et mode d'emploi. Le donneur d'ordre s'assure en final que l'ensemble de l'étiquetage est conforme à l'annexe A5 des BPP ;
- de prononcer la libération finale de la préparation au vu des éléments transmis par le sous-traitant et dans le contexte médical du patient ;
- de présenter ou non cette préparation au remboursement par la caisse maladie.

6. Audit

Le sous-traitant doit laisser la possibilité au donneur d'ordre de s'assurer que les conditions de l'accord sont respectées, dans le respect du code de déontologie des pharmaciens.

Fait à Paris le..... en 2 exemplaires originaux

Pour le donneur d'ordre (Nom, qualité, cachet et téléphone)

Pour le sous-traitant
Fabien BRUNO, pharmacien titulaire

1 exemplaire à conserver

1 exemplaire à retourner par courrier

	Annexe technique	Date de création 01 01 2012	Date de révision 10/10/2021
		Version 5	Page 1 / 9

1 Autorisation de sous-traitance.

Le préparatoire Delpech est autorisé (arrêté n°2011/dt75/24) à effectuer la sous-traitance de préparations :

- ✓ Non stériles ;
- ✓ Concernant le cas échéant des substances dangereuses mentionnées à l'article L5132-2 du Code de la Santé Publique modifiée par l'article L1342-2 (en date du 12 février 2015) y compris des substances définies aux paragraphes 12, 13 et 14 (substances CMR : cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction) ;
- ✓ Les préparations destinées aux enfants de moins de 12 ans et contenant une ou plusieurs substances vénéneuses mentionnées à l'article L. 5132-1 du CSP ;
- ✓ Présentées sous les formes pharmaceutiques suivantes :
 - Formes solides ;
 - Formes liquides à usage interne et externe ;
 - Formes pâteuses et semi-solides.

Le préparatoire est certifié ISO 9001:2008 par le bureau Veritas depuis le 02/11/2010, et certifié ISO 9001:2015 depuis le 15/05/2018.

2 Préparations réalisées.

Conformément à notre autorisation, nous honorons vos commandes à l'exclusion des formes suivantes :

- ✓ Collyres, formes injectables et toute forme stérile ;
- ✓ Formes homéopathiques ;
- ✓ Tisanes.

3 Faisabilité de la préparation.

Nous considérons que l'envoi du fax de commande vaut validation de votre part concernant la faisabilité réglementaire et législative de la prescription.

Cependant, nous nous réservons le droit de refuser la réalisation d'une préparation au vu de sa composition (par exemple problème de stabilité, solubilité ou concentration d'un principe actif...). Nous nous réservons la possibilité de modifier la formule après rapprochement avec le prescripteur et accord de votre part.

Concernant les prescriptions de gélules contenant des spécialités listées :

- ✓ Si le principe actif est disponible : utilisation de la matière première ;

	Annexe technique	Date de création 01 01 2012	Date de révision 10/10/2021
		Version 5	Page 2 / 9

- ✔ Si le principe actif n'est disponible qu'en spécialité : déconditionnement de la spécialité avec obligation pour les prescriptions chez l'adulte et l'enfant de plus de six ans, d'un intérêt thérapeutique et/ou pour l'observance du traitement (par exemple, adaptation de posologie, intérêt d'une administration sous forme de sirop ou gélules plutôt qu'en comprimés), de problèmes de dénutrition et/ou de déglutition.

PS : Nous sommes susceptibles d'utiliser un générique si celui-ci est disponible (sauf mention expresse du prescripteur ou du donneur d'ordre).

Préparations disponibles sous forme de spécialités :

Une attention particulière doit être portée aux demandes de préparations sous forme de gélules ou sirop pour lesquelles des spécialités existent sous forme de comprimés : il nous est interdit de les réaliser pour les enfants de plus de six ans sauf volonté explicite du prescripteur et/ou pour des raisons valables (amélioration de l'observance car refus d'avaler des comprimés, troubles de la déglutition et/ou de la dénutrition, adaptation de la posologie).

Attestation pour troubles de la déglutition et/ou dénutrition :

Un modèle d'attestation peut vous être fourni sur simple demande et est accessible sur notre site internet.

Concernant les préparations pédiatriques (enfants <15ans) :

Nous vous demandons, pour honorer votre commande, de faxer l'ordonnance mentionnant la date de naissance (et si possible le poids), le nom et le prénom de l'enfant afin de réaliser les contrôles adéquats et de créer une fiche patient.

Si vous n'êtes pas en possession de l'ordonnance, une fiche de renseignements pédiatriques (document disponible sur le site internet) sera remplie par vos soins.

4 Dates de validité.

La réglementation en vigueur nous oblige à inscrire une date de péremption sur chaque préparation. Les B.P.P préconisent (Cf. chap. 1.5.2) :

« 1.5.2. Date limite d'utilisation

La date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité. A défaut, la date limite d'utilisation ne peut dépasser un mois. Cette limite peut être réduite en fonction de la stabilité de la préparation ».

Le préparatoire Delpech, après recherches* ou études de stabilité, a fixé les dates de péremption suivantes dans des conditions de conservation normales :

*Ref biblio: Bereiden Van Geneesmiddelen in de Apotheek Tweede herziene druk de G.J.H. LIPPERTS, M. LUDWIG- HALLIE, J. TAMMES-GROEN)

- ✔ Gélules, → 3 mois ;
- ✔ Liquides (voie orale) → 2 mois ;

	<h2>Annexe technique</h2>	Date de création 01 01 2012	Date de révision 10/10/2021
		Version 5	Page 3 / 9

- ✓ Liquides pédiatriques (voie orale) → 15 jours avec ajout d'une contre-étiquette « DLU 7 jours après ouverture » (sauf pour certaines préparations type Lugol, mélanges de phytothérapie, EPS, Extraits-fluides, HE..., et en dehors des liquides complexes pédiatriques*)

* cas des liquides complexes et liquides complexes pédiatriques : il s'agit de liquides dont la stabilité et l'homogénéité ont été testées avec différents excipients. En fonction des résultats et du dosage demandé, la stabilité peut varier. Elle est par défaut de 1 mois mais peut être réduite.

Un réajustement de ces dates est possible en fonction des publications trouvées.

- ✓ Gouttes auriculaires → 35 jours ;
- ✓ Gouttes nasales → 15 jours ;
- ✓ Collutoires → 40 jours ;
- ✓ Ampoules buvables 2 mois ;
- ✓ Lotions (usage externe) → 2 mois ;
- ✓ Pommades → 2 mois ;
- ✓ Dentifrices → 2 mois ;
- ✓ Bains de bouche → 15 jours avec ajout d'une contre-étiquette « DLU 7 jours après ouverture (sauf mélanges de plantes, EPS, Extraits-fluides HE..) ;
- ✓ Suppositoires, ovules → 35 jours ;
- ✓ Paquets → 3 mois ;
- ✓ Poudres composées → 3 mois.

Après des études de stabilité réalisées en interne, et dans la limite des dates de péremption des matières premières utilisées :

- ✓ Gélules de DHEA (Prasterone) → 1 an ;
- ✓ Gélules de pilocarpine → 1 an ;
- ✓ Gélules de mélatonine → 1 an ;

Le préparatoire Delpesch ne peut s'engager au-delà de ces dates. Nous vous recommandons donc d'être prudents quant à la durée de traitement commandée (plusieurs mois de traitement, départ à l'étranger...). Nous ne pouvons modifier ces dates ni vous assurer la stabilité de votre préparation au-delà.

5 Détails de fabrication.

- ✓ Chaque étape est effectuée par du personnel habilité et formé ;
- ✓ Nous apportons un soin particulier aux préparations pédiatriques : des contrôles supplémentaires sont mis en place et le personnel affecté est régulièrement formé et testé ;
- ✓ Nos matières premières proviennent principalement de laboratoires agréés B.P.F. ;

	<h2>Annexe technique</h2>	Date de création 01 01 2012	Date de révision 10/10/2021
		Version 5	Page 4 / 9

- ✓ La traçabilité informatique concerne toutes les étapes de la préparation, du personnel, des matières premières et du matériel utilisé ;
- ✓ Un service d'assurance qualité assure les contrôles des matières premières, du matériel et des préparations effectuées ;
- ✓ Nous mettons à votre disposition un espace client sur notre site internet www.pharmaciedelpech.fr sur lequel vous pouvez vous connecter pour consulter vos préparations, suivre leur avancement, vérifier leur composition, consulter vos devis, les valider, renouveler vos préparations, consulter vos factures, choisir votre logo...
- ✓ Nous vous proposons de personnaliser vos étiquettes à l'aide d'un un logo, de votre officine ou de votre groupement. Ce logo peut être choisi ou importé via l'espace client.

Préparation (adulte, vétérinaire)		Préparation pédiatrique	
Étape	Incidence qualité	Étape	Incidence qualité
Réception du fax ou du mail	Archivage informatique	Réception du fax ou du mail	Archivage informatique
Saisie	Validation de la cohérence de la demande. Le pdf est relié à la préparation.	Saisie	Vérification de la cohérence de la demande et des doses avec documentation interne. Le pdf est relié à la préparation.
Contrôle	Vérification et approbation des doses. La validation vous envoie l'accusé de réception (par mail ou par fax).	Contrôle 1	Vérification et approbation des doses.
		+ Contrôle 2	Double vérification et approbation des doses. La validation vous envoie un accusé réception (par mail ou fax).
Fabrication	Traçabilité informatique de l'opérateur, des matières premières, des pesées et des balances.	Fabrication	Vérification des doses. Traçabilité informatique de l'opérateur, des matières premières, des pesées et des balances.

Annexe technique. Version 5

	Annexe technique	Date de création 01 01 2012	Date de révision 10/10/2021
		Version 5	Page 5 / 9

Contrôle qualité	Contrôles aléatoires (uniformités de masse et de teneur, comptage, etc...) Contrôle du rendement sur les formes externes et liquides.	Contrôle qualité	Contrôles d'uniformité de masse et contrôle aléatoire de teneur, comptage des gélules. Contrôle du rendement sur les formes externes et liquides.
Libération	Vérification pharmaceutique de la préparation. Impression d'une feuille de libération et d'une notice (pour certaines molécules).	Libération	Vérification pharmaceutique de la préparation. Impression d'une feuille de libération et d'une notice (pour certaines molécules).
Expédition	Création d'un listing fourni au grossiste (outil de tracking des paquets avec les grossistes) Les caisses de transport sont scellées.	Expédition	Création d'un listing fourni au grossiste (outil de tracking des paquets avec les grossistes). Les caisses de transport sont scellées.

6 Délais de fabrication et de livraison.

6.1 Prise de commande.

Toute commande doit être passée impérativement par fax au 01.46.33.31.74 ou par mail à commande@labodelpech.com (ou renouvellement via l'espace client). Un accusé de réception par fax ou par mail vous garantit la prise en compte de votre commande. Cet accusé de réception doit impérativement être contrôlé par un membre de votre équipe. En cas de discordance avec la prescription vous devez nous en informer au plus vite.

Un devis peut vous être envoyé sur simple demande. La réponse vous est retournée par fax ou par mail selon votre choix elle est aussi consultable et validable sur l'espace client.

6.2 Délai de fabrication.

Dès la validation de la préparation (étape contrôle), celle-ci est acheminée dans le service approprié pour sa fabrication.

En fonction du type de préparation et du volume de travail à ce poste, le délai peut être variable.

Une préparation est fabriquée dans un délai maximum de 48h (par rapport à la saisie), sauf le samedi. En moyenne, 95% des préparations sont fabriquées dans les 24h suivant leur saisie. En cas de rupture de matière première ou de problème de

	<h2>Annexe technique</h2>	Date de création 01 01 2012	Date de révision 10/10/2021
		Version 5	Page 6 / 9

faisabilité galénique, vous serez informés du retard et votre nom sera noté pour confirmer la mise en attente.

6.3 Délai de livraison.

Pour les grossistes de la région parisienne, nous avons deux départs par jour. Les colis sont acheminés chez les grossistes, par la société :

Package 9, rue du Douaire 95570 Villaines/Bois

✔ Le matin à 10h30 vers :

- ✔ Alliance Santé Gennevilliers (transit d'Amiens, Chartres et Rouen) ;
- ✔ Alliance Santé Pantin ;
- ✔ Alliance Santé Longjumeau ;
- ✔ CERP Paris-Sud ; (transit de toutes les agences Cerp Rouen de France)
- ✔ CERP Laigneville ;
- ✔ OCP Saint-Ouen (transit de Caen et Rouen-Le Havre) ;
- ✔ Plateforme OCP pms de Roissy (qui livre tous les OCP de France) ;
- ✔ OCP Plessis-Robinson ;
- ✔ OCP Créteil ;
- ✔ Phoenix Créteil (transit de toutes les agences Phoenix de France).

✔ Le soir à 17h30 vers :

- ✔ Alliance Santé Gennevilliers (transit d'Amiens, Chartres et Rouen) ;
- ✔ Alliance Santé Pantin ;
- ✔ Alliance Santé Longjumeau ;
- ✔ CERP Paris-Sud ; (transit de toutes les agences Cerp Rouen de France)
- ✔ CERP Meaux ;
- ✔ OCP Saint-Ouen (transit de Caen et Rouen-Le Havre) ;
- ✔ Plateforme OCP pms de Roissy (qui livre tous les OCP de France) ;
- ✔ OCP Plessis-Robinson ;
- ✔ OCP Créteil ;
- ✔ Phoenix Créteil (transit de toutes les agences Phoenix de France).

Certaines agences font transiter des paquets vers la province.

Pour les grossistes des Hauts de France, les colis sont acheminés tous les soirs et sont récupérés le lendemain matin par la société :

	<h2>Annexe technique</h2>	Date de création 01 01 2012	Date de révision 10/10/2021
		Version 5	Page 7 / 9

Medicar 1, rue Louis Pasteur 62790 Leforest 03.21.77.65.42

Cette société distribue les paquets chez les différents grossistes locaux en direct ou via une agence de transit.

- ✓ CERP Abbeville (via Lille) ;
- ✓ CERP Boulogne-sur-Mer (via Lille) ;
- ✓ CERP Chalons en champagne (via Lille) ;
- ✓ CERP Liévin (via Lille) ;
- ✓ CERP Lille ;
- ✓ CERP Maubeuge (via Lille) ;
- ✓ CERP Pont à Mousson (via lille) ;
- ✓ CERP Saint-Quentin (via Lille) ;
- ✓ Alliance Santé Lille ;
- ✓ OCP Boulogne sur Mer (via Lille)
- ✓ OCP Lille (Villeneuve D'Ascq) ;
- ✓ OCP Péronne (via Lille) ;

Pour les agences CERP Bretagne, deux paquets Chronopost sont envoyés chaque soir vers :

- ✓ Niort ;
- ✓ Saint-Jean-D'Angély (via Niort) ;
- ✓ Angoulême (via Niort) ;
- ✓ Châteauroux (via Niort) ;
- ✓ Angers ;
- ✓ Ferté-Bernard (via Angers) ;
- ✓ Aizenay (via Angers).

Les paquets sont livrés aux agences de Niort et d'Angers le lendemain matin, qui font transiter les paquets sur les autres agences.

Pour les pharmacies livrées par Chronopost, les colis sont enlevés à 14h30 et 18h00 du lundi au vendredi et sont livrés le lendemain matin avant 13h00. Le samedi, l'enlèvement des colis a lieu à 11h et la livraison s'effectue le lundi matin avant 13h.

Pour les pharmacies des DOM-TOM, le transport s'effectue par Chronopost. Le délai d'acheminement est variable en fonction du lieu de livraison, la fiche détaillée est consultable sur <https://www.chronopost.fr/fr/professionnel/fiches-pays#&xtmc=fiche>

Une préparation est considérée perdue 48h après son expédition pour les grossistes de la région parisienne et 72h pour les autres modes d'acheminement (sauf DOM-TOM).

Pour faire partir une nouvelle préparation, une demande écrite est exigée.

	Annexe technique	Date de création 01 01 2012	Date de révision 10/10/2021
		Version 5	Page 8 / 9

7 Retraits et vigilance.

Dans l'hypothèse d'un retrait de lot, ou d'un quelconque problème sur une préparation, vous devez conserver les différents documents que nous vous envoyons.

Dans le dossier de lot, conservez :

- ✓ L'accusé de réception de la commande ;
- ✓ La feuille de libération ;
- ✓ Le visa de libération d'un pharmacien interne à votre officine.

Dans l'ordonnancier, collez la partie ordonnancier que nous vous fournissons. Vous devez y joindre votre propre numéro d'ordonnancier (à reporter sur l'étiquetage de la préparation). Le dossier de lot est conservé cinq ans, l'ordonnancier dix ans.

8 Frais de port.

Une participation aux frais de port vous est répercutée selon le mode de livraison. Ces tarifs peuvent changer. Vous pouvez les consulter sur notre site internet. Au 10/03/2019 les tarifs sont :

- ✓ Chronopost :
 - 4,50€ HT par paquet pour la métropole ;
 - 32€ HT par paquet pour la zone 8 (Martinique, Guadeloupe, Réunion...)
 - 40€ HT par paquet pour la zone 9 (Guyane, Mayotte, Saint Pierre et Miquelon...).
- ✓ OCP (région parisienne) = 1,20€ HT par préparation ;
- ✓ OCP pms (agences de province) = 2,30€ HT par préparation ;
- ✓ Phoenix Créteil, Val de Seine, Lille = 1,20€ HT par préparation ;
- ✓ Phoenix Via France (Province) = 1,50€ HT par préparation ;
- ✓ Alliance Région parisienne = 1,20€ HT par préparation ;
- ✓ Alliance Province = 1,50€ HT par préparation ;
- ✓ CERP Bretagne = 1,20€ HT par préparation ;
- ✓ CERP Rouen (toutes agences) = 1 € HT par préparation.

9 Politique des retours.

Toute préparation retournée doit être accompagnée d'une motivation écrite permettant son annulation.

Les retours ne peuvent s'effectuer que dans un délai de six mois.

Attention chaque passage de fax de votre part engendre la réalisation d'autant de préparations. En cas de doublon, le préparatoire se réserve le droit de ne pas mettre la totalité de la préparation en avoir.

	Annexe technique	Date de création 01 01 2012	Date de révision 10/10/2021
		Version 5	Page 9 / 9

10 Facturation.

Les préparations sont facturées en fin de mois, le délai de paiement est en fonction de votre mode de paiement.

Dans le cas d'une préparation contenant une spécialité vignettée, la remise est calculée sur toute la préparation à l'exception du produit vignetté. Ces préparations sont mises en évidence sur la facture par la présence d'un astérisque.

Vous pouvez contacter le service comptabilité au 01.46.33.53.63 ou par mail compta@labodelpech.com.

11 T.V.A

D'une manière générale, la ventilation des taux de t.v.a est comme suit :

- 20% les produits vétérinaires
- 10% les produits pour usage humain
- 2.1% les préparations remboursées

12 Services.

En cas de besoin renseignement complémentaire, un service d'accueil téléphonique est à votre écoute du lundi au vendredi de 9h à 17h30 au 01.43.25.93.00.

Dans le cadre de notre démarche qualité, les communications téléphoniques sont enregistrées.

Nous mettons tout en œuvre pour répondre à vos questions dans les plus brefs délais.

Nous sommes à votre disposition pour vous faire visiter le préparatoire.

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ROGÉZ Julie.....INE : 0905041370V.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le |1|7| |0|7| |2|0|2|0| à ..17..h..00.. Amphithéâtre ou salle : ..Visioconférence.....
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : 

Avis du directeur de thèse

Nom : Cuny..... Prénom : Damien.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :.....

Date : Le 22/06/2020

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : Cuny..... Prénom : Damien.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :.....

Date : Le 22/06/2020

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

le 8 juillet 2020

Le Doyen 



B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : ROGEZ (épouse BRASSART)

Prénom : Julie

Titre de la thèse :

Préparations à l'officine : état des lieux des bonnes pratiques en 2020

Mots-clés :

Préparatoire, préparation, bonnes pratiques de préparation, officine, matière première, contrôle, libération, sous-traitance, réglementation

Résumé :

La publication des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) en 2007 a permis d'encadrer la réalisation des préparations afin d'en améliorer la qualité et la traçabilité. Elle a cependant également entraîné une hausse de la charge administrative liée à cette activité de moins en moins régulièrement mise en œuvre. Ce paradoxe a modifié l'importance du préparatoire dans les officines : certaines se sont spécialisées dans la sous-traitance, la majorité des autres n'ayant pas investi dans l'équipement et les infrastructures devenues obligatoires.

Cette thèse a pour but de réunir l'ensemble des informations nécessaires à la réalisation de préparations en conformité avec la réglementation, notamment : l'aménagement du préparatoire, la gestion des matières premières, la traçabilité et la sous-traitance.

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse :

Monsieur CUNY Damien,
Professeur des Universités en Sciences de l'Environnement, Université de Lille

Assesseure :

Madame STANDAERT Annie, Docteur en Pharmacie,
Maître de Conférences en Parasitologie, Université de Lille

Assesseur :

Monsieur LANNOY Damien, Docteur en Pharmacie,
Maître de Conférences en Pharmacie Galénique, Université de Lille
Praticien Hospitalier, CHRU de Lille

Membre extérieur :

Monsieur SAUVAGE Fabien, Docteur en Pharmacie,
Pharmacien adjoint, Aulnoy-lez-Valenciennes