

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 3 juillet 2025  
Par M. DÉPREZ Maxence**

---

**PRÉPARATIONS EN PHARMACIE D'OFFICINE :  
ENJEUX, LIMITES ET CONTRAINTES ÉCONOMIQUES**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme le Docteur en Pharmacie Hélène LEHMANN, Maître de conférences des Universités HDR en droit et économie pharmaceutique à l'Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** M. le Docteur en Pharmacie Youness KARROUT, Maître de conférences des Universités HDR en pharmacotechnie industrielle à l'Université de Lille

**Assesseur(s) :** Mme le Docteur en Pharmacie Marie HERBIN, Pharmacien titulaire à la Pharmacie Martin-Martine à Cambrai



 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie  Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 1/10

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/10

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/10

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 		LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal			Page 4/10

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/10

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/10

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/10

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/10

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/10

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEQUI	Mohamed	Chimie Organique	

 		LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal			Page 10/10

Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON- FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

#### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

## ***UFR3S-Pharmacie***

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





# Table des matières

I. Introduction.....	17
II. Histoire et législation.....	18
1. Les origines des préparations.....	18
2. Les prémices d'une réglementation.....	19
3. La pharmacie moderne.....	21
4. La réglementation actuelle.....	25
III. Enjeux et contraintes des préparations au travers des référentiels...	28
1. Assurance qualité.....	28
2. Catégories de préparations.....	30
3. Locaux et matériel.....	32
4. Précautions particulières.....	36
5. Contrôle qualité des matières premières et des préparations.....	37
IV. Étude de cas en officine.....	43
1. Méthodologie d'analyse.....	43
2. Analyse des coûts.....	44
3. Prix facturé et remboursement.....	46
4. Statistiques concernant le remboursement des préparations.....	51
5. Exemples chiffrés de préparations.....	57
6. Pistes d'améliorations, obstacles et perspectives d'évolution.....	58
7. Sous-traitance des opérations de préparation et des contrôles...	66
V. Conclusion.....	70
<b>Bibliographie.....</b>	<b>72</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>80</b>



## I. Introduction

Récemment, la profession de pharmacien d'officine connaît de nombreux changements dans sa pratique quotidienne. Bien que moins présentes suite au développement des spécialités pharmaceutiques industrielles de plus en plus nombreuses, les préparations restent un outil de l'arsenal des traitements de diverses maladies.

Souvent cantonnées à la dermatologie et à la pédiatrie, les préparations ont un rôle à jouer dans d'autres domaines. Comme ont pu nous le montrer les difficultés d'approvisionnement en antibiotiques par la mise en place de protocoles de fabrication d'amoxicilline par exemple, les préparations magistrales peuvent répondre, au moins partiellement, aux situations nécessitant une réponse rapide et adaptée.

Aussi loin que remontent les origines de la profession, cette activité de préparation a toujours été présente. En effet, le rôle premier de l'apothicaire était de préparer les remèdes pour les malades. Malgré les multiples évolutions de la profession, le pharmacien reste aujourd'hui responsable de la fabrication et de la qualité des préparations réalisées dans un but médical. Les préparations répondent à des exigences de qualité qui les placent sous la coupe du monopole pharmaceutique.

Ces exigences de qualité, bien que souhaitables et nécessaires, imposent des obligations diverses qui sont chronophages et contraignantes. Ces dernières rendent l'activité de préparation de plus en plus compliquée à pratiquer à l'officine. Ce contexte fait émerger une scission de plus en plus marquée entre l'activité du pharmacien acteur de santé, au contact du patient, et celle du pharmacien préparateur, exerçant dans des structures spécialisées. La sous-traitance de la réalisation des préparations magistrales est quasiment une obligation pour les petites officines, ce qui accentue encore ce sentiment de séparation de l'activité pharmaceutique de préparation.

Pour tenter de cerner les raisons de cette scission d'activités, pourtant aussi ancestrale que la profession, nous explorerons les enjeux, les limites et les contraintes liés à la réalisation des préparations.

## II. Histoire et législation

### 1. Les origines des préparations

L'Homme, comme de nombreux animaux, a longtemps utilisé son environnement pour soigner ses maladies. À titre d'exemple, les grands singes consomment régulièrement des plantes sans intérêts nutritionnels afin de se purger des parasites intestinaux<sup>[1]</sup>.

Avec le développement des premières civilisations humaines, on peut facilement imaginer que la mutualisation des connaissances individuelles a amené l'Homme à l'enrichissement de ses connaissances médicales, conduisant à une complexification des remèdes utilisés. Il est donc difficile d'identifier un début précis pour l'utilisation de « préparations » se différenciant de la simple substance médicinale.

Nous pouvons cependant citer, parmi les premières traces écrites retrouvées, les tablettes de Nippur. Parmi les nombreuses tablettes d'argile retrouvées sur ce site archéologique, certaines d'entre-elles regroupent ce qui est parfois qualifié comme « la plus ancienne pharmacopée du monde »<sup>[2]</sup>. Sur ces écrits datés du III<sup>e</sup> millénaire avant notre ère, nous pouvons retrouver des notions telles que la préparation d'onguents et de filtrats.

De la même manière, le papyrus Ebers est une autre preuve de l'utilisation des préparations dans la médecine antique : il s'agit d'un traité de médecine regroupant des remèdes et des incantations pour traiter diverses affections. Bien que fortement imprégné de mysticisme<sup>[3]</sup>, il atteste l'utilisation de remèdes complexes fabriqués par les médecins de l'Égypte antique à partir de plusieurs substances supposées thérapeutiques. Ce papyrus, dont la date d'écriture est estimée aux alentours du XV<sup>e</sup> siècle avant notre ère<sup>[4]</sup>, rassemble 877 « recettes »<sup>[5]</sup>, reprenant parfois des textes plus anciens<sup>[4]</sup>.

Il est donc indéniable, de par la taille de ces ouvrages et de par leurs contenus que ce type de préparations, bien que parfois archaïque et emprunt de mysticisme, était utilisé bien avant leur mention sur ces vestiges archéologiques.

Durant la période de l'antiquité gréco-romaine, les traces écrites sont plus nombreuses. Cela nous permet de distinguer plusieurs professions différentes qui se partageraient les origines de la profession de pharmacien<sup>[3]</sup>. Parmi celles-ci, il est difficile d'en distinguer une en particulier qui serait plus légitime que les autres, notamment pour ce qui concerne les préparations. Cependant, nous pouvons citer, parmi les œuvres dont nous avons des traces, celles de Dioscoride, *De materia medica* (*Περὶ ὕλης ἰατρικῆς*). En effet, ce dernier, parfois cité comme étant le père de la pharmacologie<sup>[6]</sup>, a laissé une œuvre colossale concernant cette matière. Dans ce volumineux corpus qui fut copié à maintes reprises par les moines durant le Moyen-Âge<sup>[7]</sup>, nous pouvons trouver, en plus de la description des substances et de leurs propriétés, la méthode de préparation de ladite substance. Le développement de tels ouvrages nous montre l'organisation du monde gréco-romain dans l'Antiquité : les différentes professions chargées de préparer les remèdes sont regroupées dans des lieux où les savoirs s'accroissent et se transmettent<sup>[3]</sup>. La majorité des médecins de l'époque se fournissaient en remèdes dans ces lieux, créant ainsi des liens étroits avec les professionnels y exerçant.

Au début du Moyen-Âge, avec la chute de l'empire romain d'occident, les savoirs et les connaissances médicales sont transmises et enrichies par les praticiens de l'empire byzantin, successeur de l'empire romain d'orient, puis par les praticiens des autres califats et empires du monde arabe. Nous avons alors, à partir de cette période, des traces d'un encadrement de la pratique de préparation. En effet, nous devons les premières inspections d'« officine » au calife Al-Ma'mūn qui régna sur le califat abbasside de 813 à 833<sup>[8]</sup>. Ces inspections portaient notamment sur la qualité des matières premières et des préparations puisque nous avons même des traces d'un manuel d'inspection dans lequel figurent les fraudes connues les plus courantes<sup>[3]</sup>.

## 2. Les prémices d'une réglementation

C'est dans la période du Moyen-Âge que le métier d'apothicaire prend de l'ampleur et se développe de façon à devenir le métier précurseur de la pharmacie. Lors de cette période, les apothicaires s'approprient les formules et les préparations des œuvres de l'Antiquité et des praticiens du monde arabe<sup>[3]</sup>. On peut d'ailleurs citer parmi les ouvrages de référence le *Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb* (aussi connu sous le

nom de *Qanûn* ou *Canon de la médecine* en occident) et notamment son cinquième livre, l'*Aqrabadin*, qui recense 596 formules de préparations complexes<sup>[9]</sup>. Les formules de cet ouvrage sont classées en chapitres les regroupant selon la forme galénique. Parmi ces préparations utilisées, on retrouve entre autres, des formes galéniques désuètes comme les électuaires, les thériaques et même des formes que nous aurions du mal à qualifier de pharmaceutiques aujourd'hui comme les confitures. Mais nous y retrouvons aussi des formes plus aux goûts actuels comme les sirops, les pommades, les pilules et les bains de bouche. Ces nombreuses formules nous permettent de mettre en évidence une activité d'apothicaire en pleine expansion à cette période.

C'est d'ailleurs au XIIe siècle que se forment les premières universités<sup>[3]</sup>. Bien que balbutiantes à cette époque, celles-ci ont joué un rôle majeur dans le développement de la profession puisque, avec l'élargissement de l'accès au savoir, les métiers de médecin et d'apothicaire finissent par se séparer de plus en plus distinctement. Leur développement dans les siècles suivants conduira à l'amplification de ce phénomène<sup>[10]</sup>.

De plus, nous pouvons faire remarquer que c'est à cette période que les premières réglementations de séparation de l'activité des médecins et de celle des apothicaires voient le jour. C'est en effet au XIIIe siècle que l'empereur du Saint Empire romain germanique Frédéric II, en sa qualité de Roi de Sicile<sup>[11]</sup>, fit inscrire la notion de séparation des fonctions dans la constitution de son royaume natal : la « nouvelle constitution », promulguée en 1241, complète la « constitution de Melfi », initialement promulguée en 1231, en y intégrant notamment l'édit de Salerne<sup>[12]</sup>. C'est dans cet édit, intégré à la constitution, que nous retrouvons, en plus d'une notion de qualité et de conformité des préparations<sup>[3]</sup>, cette notion de séparation des fonctions. Bien que dans un premier temps confinées dans le royaume de Sicile, la position de Frédéric II et l'influence des chefs de la chrétienté de l'époque ont permis à ces réglementations de se diffuser dans toute l'Europe occidentale<sup>[12]</sup>.

Tout ceci a joué un rôle dans la prise d'indépendance du métier d'apothicaire, responsable de la préparation à l'époque. Ce métier a d'ailleurs dans le même temps pu commencer à s'organiser en communautés. Souvent associés aux épiciers à cause d'un souci d'approvisionnement en matières premières d'origines lointaines<sup>[3]</sup>, les apothicaires se gardaient l'exclusivité de la confection des remèdes. Ces

communautés ont eu un rôle important dans le développement d'une réglementation spécifique.

C'est enfin en 1777 que le terme d'« apothicaire » cède sa place à celui de « pharmacien ». Par le décret royal du 25 avril 1777, le roi de France et de Navarre Louis XVI donne naissance à la pharmacie moderne. Dans ce décret, nous pouvons retrouver entre autres la notion de monopole pharmaceutique :

« ART. IV. - Les Maîtres en Pharmacie [...] seront tenus de se renfermer dans la confection, la préparation, manipulation et vente des drogues simples et compositions médicinales. »<sup>[13]</sup>

Ce décret nous montre que le pharmacien est le seul préposé et habilité à la préparation des remèdes, et qu'il s'agit là de son activité principale.

### 3. La pharmacie moderne

En France, c'est au XIXe siècle que se situe la période charnière de transition entre l'apothicaire et la pharmacie moderne. En effet, dans un monde qui s'industrialise de plus en plus, où les techniques de fabrications se développent, où les découvertes de la biologie permettent une meilleure compréhension du vivant<sup>[14]</sup>, et où les découvertes de la chimie modifient la prise en charge et le pronostic de certaines pathologies<sup>[15]</sup>, une législation est promulguée visant à transférer à l'État la formation de la profession pharmaceutique. La loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803 pour la correspondance avec le calendrier grégorien) réforme l'accès au diplôme de pharmacien en donnant plus de poids au cursus universitaire<sup>[16]</sup>. Cette loi nous plonge dans la période moderne de la pharmacie, en reflétant un changement de paradigme ayant débuté avec le « siècle des lumières ». Cette nouvelle vision de la santé vise à expliquer les états physiologiques et pathologiques afin de les prendre en charge plus rationnellement.

Parmi les nombreuses motivations à l'origine de cette loi, une en particulier nous intéresse concernant les préparations. La loi du 21 germinal an XI a pour objectif de lutter contre le charlatanisme<sup>[16]</sup>, qui prolifère depuis de nombreuses années et qui entache l'image de la profession. Il est en effet difficile pour un profane n'ayant aucune formation médicale (et même parfois pour des professionnels formés) de faire la différence entre une préparation réalisée dans les règles de l'art et une

préparation factice réalisée par un charlatan. Si nous rajoutons à ceci le caractère nomade de la pratique de la profession jusqu'à son développement académique, il devient quasiment impossible de s'y retrouver.

Pour atteindre son objectif, cette loi proscrit les « remèdes secrets ». Les inventeurs de ces dits remèdes se protégeaient de la copie par le secret de la composition, à une époque où le concept de brevet protégeant la propriété intellectuelle n'existait pas encore. Cependant, cela a pour effet de profiter aux charlatans qui se réfugiaient derrière ce concept pour cacher leur escroquerie. Se basant sur un principe qui relève probablement du bon sens, n'en déplaise aux propriétaires de véritables remèdes efficaces, les « remèdes secrets » sont interdits car si ces remèdes sont aussi efficaces que prétendus, il en va de la santé publique de les diffuser au maximum afin que la majorité de la population puisse en profiter. De plus, leur caractère secret empêche le médecin, ou n'importe quel professionnel de santé, de juger de leur sécurité et des risques et effets indésirables que ceux-ci peuvent engendrer<sup>[17]</sup>.

L'article XXXII de la loi du 21 germinal an XI est par ailleurs très intéressant à analyser. Il nous indique ce qui suit :

« XXXII. Les pharmaciens ne pourront livrer et débiter des préparations médicinales ou drogues composées quelconques, que d'après la prescription qui en sera faite par des Docteurs en Médecine ou en Chirurgie, ou par des Officiers de Santé, et sur leur signature. »<sup>[18]</sup>

La première partie de cet article nous montre deux choses importantes à relever. Premièrement, on remarque une séparation nette des "pouvoirs" : le médecin prescrit, le pharmacien réalise la préparation. Deuxièmement, le début de l'article nous montre que l'activité principale du pharmacien est belle et bien la préparation de remèdes. Nous pouvons en plus faire remarquer que la notion de signature mentionnée dans l'article réaffirme les bases du concept d'ordonnance médicale.

L'article XXXII se poursuit de la sorte :

« Ils ne pourront vendre aucun remède secret. »<sup>[18]</sup>

Il s'agit là du cœur de l'interdiction dont nous discutons plus haut. Cette phrase, on ne peut plus explicite, se poursuit ensuite par la fin de l'article :

« Ils se conformeront, pour les préparations et compositions qu'ils devront exécuter et tenir dans leurs officines, aux formules insérées et décrites dans les Dispensaires ou Formulaires qui ont été rédigés ou qui le seront dans la suite par les Ecoles de Médecine. »<sup>[18]</sup>

Cette partie de l'article appuie sur une nécessité de qualité des préparations. Le législateur, en mentionnant des ouvrages à venir, insiste sur la nécessité pour le pharmacien de se tenir à jour en termes de connaissances. Cela démontre également une volonté d'uniformiser la loi dans le cadre d'une propagation sur l'ensemble du territoire français.

Ces deux derniers points sont d'autant plus mis en exergue dans le dernier article de la loi du 21 germinal an XI. En effet, cet article, l'article XXXVIII, charge les écoles de Médecine et les écoles de Pharmacie de la rédaction d'un « Codex ou Formulaire »<sup>[18]</sup>. Ce dernier, qui sera contrôlé avant publication par le Gouvernement, représente un travail assez colossal. Bien qu'il existait auparavant des initiatives d'échelles locales, la loi du 21 germinal an XI cherche à établir une base nationale solide et, dans la mesure du possible, un registre aussi exhaustif que possible, comme le montre cette partie de l'article :

« Ce Formulaire devra contenir des préparations assez variées pour être appropriées à la différence du climat et des productions des diverses parties du territoire français »<sup>[18]</sup>

La rédaction de ce fameux Codex, qui a connu son lot d'affaires et de critiques en parallèle<sup>[19]</sup>, prit quinze années. Le premier Codex national français, qui vise à recenser les formules les plus courantes et les plus approuvées afin d'aider les médecins prescripteurs et d'homogénéiser la qualité des remèdes disponibles au niveau national, fut ainsi publié le 20 septembre 1818, en latin, sous le nom de *Codex medicamentarius, sive Pharmacopoea Gallica jussu Regis Optimi et ex mandato Summi Rerum Internarum regni administri, editus a Facultate Medica Parisiense anno 1818*, ou plus simplement, *Codex medicamentarius Gallicus*<sup>[19]</sup>.

Ce *Codex medicamentarius Gallicus*, le plus souvent abrégé *Codex*, permet également d'aider le pharmacien dans son travail puisqu'il recense, en principe, la majorité de ce que pouvait demander le médecin prescripteur.

Tout comme l'est aujourd'hui l'obligation pour le pharmacien d'être en possession d'un exemplaire de la pharmacopée<sup>[21]</sup>, le *Codex medicamentarius Gallicus* faisait aussi l'objet d'une obligation de possession (ce qui faisait polémique à l'époque)<sup>[20]</sup>.

Cet ouvrage, contenant tout de même 923 monographies, a ensuite été traduit en français. L'ouvrage traduit, s'intitulant sobrement *Code des médicaments, ou Pharmacopée française, publié par ordre de sa Majesté, conformément à l'ordonnance signée de son Excellence le Ministre de l'Intérieur, par la Faculté de Médecine de Paris, l'an 1818, traduit du latin en français par MM. Pavet et La Roche docteurs en médecine, revue et corrigée par MM. Hallé, Leroux, Henry et Richard, membres de la Commission nommée pour la rédaction et la publication de l'édition latine*, parut le 20 août 1819. Il est divisé en deux parties. La première partie, intitulée « Matière médicale », représente environ le premier tiers de l'ouvrage. Elle recense et regroupe, par origine d'extraction et par ordre alphabétique, les différentes substances médicales d'origine minérales, végétales et animales<sup>[22]</sup>.

La seconde partie, quant à elle, regroupe sous le sobre titre « Formules » les différentes préparations et leurs méthodes de fabrication. Cette seconde partie, qui représente approximativement deux tiers de l'ouvrage, organise les formules en fonction de leur mécanisme d'obtention et de leur forme galénique. La majorité de ces formules sont aujourd'hui désuètes. Il est cependant intéressant de souligner qu'une partie de ces formules relève en réalité plutôt de l'extraction chimique des substances et de leur préparation en conditionnements adéquats que de la réalisation de préparation au sens où nous l'entendons aujourd'hui<sup>[22]</sup>.

Pour illustrer cette remarque, nous pouvons citer quelques titres de sections comme « SECTION QUATRIÈME. Des Substances qu'on tire des Médicaments simples par la Distillation », « SECTION SEPTIÈME. Des Médicaments tirés des corps par l'analyse chimique », ou encore le plutôt explicite « SECTION HUITIÈME. Des Médicaments préparés par synthèse , ou formés d'éléments combinés ensemble par des procédés chimiques »<sup>[22]</sup>.

Au fil des années, la médecine et les connaissances évoluant, tout comme les techniques industrielles et les procédés de fabrication, les éditions du *Codex* se succédèrent pour s'adapter aux pratiques de leur temps<sup>[20]</sup>. Avec cette évolution, la part de la pharmacopée réservée aux préparations, et notamment les sections évoquées précédemment, décrut aux profits des monographies des matières

premières médicales. Aujourd'hui, le Formulaire national, qui est en quelque sorte le successeur de la partie « Formules » du *Codex*, ne comprend plus que 40 formules<sup>[23]</sup>. Si nous comparons cela aux 2497 monographies de la Pharmacopée européenne<sup>[24]</sup>, cela nous donne une idée de la tendance et de l'évolution qui a eu lieu.

En étant l'ancêtre des Pharmacopées actuelles<sup>[20]</sup>, et malgré ces différences notables, nous ne pouvons que constater que le *Codex* a servi de socle et d'élément déterminant dans notre approche des connaissances pharmaceutiques et dans notre approche de l'inventaire des préparations et des substances pharmaceutiques. Il nous montre également que le besoin de qualité et d'uniformité à l'origine de cet ouvrage, notamment en ce qui concerne les préparations, ne sont pas des préoccupations nouvelles.

#### 4. La réglementation actuelle

Après ceci, nous pouvons donc introduire quelques éléments de législation actuelle.

Dans un premier temps, il est essentiel de commencer par définir le médicament.

L'article L5111-1 du Code de la santé publique nous indique :

« I.-On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »<sup>[25]</sup>

Dans la définition même du médicament dans le Code de la santé publique, nous retrouvons la notion de composition : les préparations sont comptées, et ce dès la première phrase de l'article, comme des médicaments dès lors qu'elles poursuivent un objectif thérapeutique. Les préparations sont donc des médicaments à proprement parler, qui rentrent donc dans le cadre du monopole pharmaceutique<sup>[26]</sup> :

« Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code :

1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ; »<sup>[26]</sup>

À ce titre, il en découle plusieurs choses. Premièrement, les préparations sont par conséquent l'apanage de la profession de pharmacien. Deuxièmement, par ce statut et en la qualité de produits de santé, une exigence de qualité est requise pour les préparations, ce qui impose des règles strictes pour s'en assurer. Nous reparlerons de ceci plus tard. Enfin, une dernière chose que cela implique est la notion de prise en charge par les organismes de sécurité sociale. En effet, étant des médicaments, les préparations sont, comme tous médicaments, susceptibles d'être remboursées. Nous ne rentrerons pas dans le détail ici, cependant, nous en reparlerons brièvement plus loin.

Penchons-nous maintenant sur les différentes préparations. L'article qui va nous intéresser est l'article L5121-1 du Code de la santé publique, et plus particulièrement les trois premiers paragraphes, qui définissent respectivement les préparations magistrales, les préparations hospitalières et les préparations officinales.

Premièrement, commençons par ce qui est, probablement, le plus gros du sujet : les préparations magistrales.

L'article L5121-1 du Code de la santé publique commence par :

« On entend par :

1° Préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible, y compris du fait de l'absence de commercialisation effective, disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations ou d'un cadre de prescription compassionnelle mentionnés aux articles L. 5121-9-1, L. 5121-12 et L. 5121-12-1 , d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6 ; »<sup>[27]</sup>

Nous pouvons, dans cette définition, faire ressortir plusieurs points essentiels pour encadrer la pratique des préparations. Premièrement, pour entériner ce qui a été présenté précédemment, la préparation magistrale est un médicament. Deuxièmement, et il s'agit de la caractéristique, probablement, la plus importante de la préparation magistrale, elle est destinée à un malade déterminé. Autrement dit, il s'agit d'un médicament ciblé pour une personne donnée. Sa réalisation est soumise

à la formule du prescripteur, qui justifie son choix par l'absence de spécialité pharmaceutique adaptée à la situation. Troisièmement, et nous venons d'en parler, la préparation magistrale comble les vides dans les disponibilités des spécialités pharmaceutiques. Et il est d'autant plus intéressant de noter que les préparations magistrales peuvent parfois répondre à des problématiques d'absence de commercialisation, notamment aujourd'hui, avec les multiples et nombreuses ruptures que nous connaissons en officine, même si les préparations ne devraient pas avoir à remplir ce rôle. Enfin, le dernier point que nous soulignerons dans cette définition, est le caractère extemporané de la préparation magistrale. Bien que cela découle du fait que la préparation magistrale est adaptée à un patient précis selon la formule du prescripteur, il est néanmoins important de souligner ce point car c'est un des points clefs de la différence avec la définition que nous allons voir ensuite.

Toujours dans l'article L5121-1 du Code de la santé publique, nous pouvons lire ce qui suit :

« On entend par :

[...] 3° 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 ; »<sup>[27]</sup>

La différence majeure avec la définition des préparations magistrales se trouve dans le fait que les préparations officinales sont répertoriées au formulaire national<sup>[23]</sup> (ou à la pharmacopée européenne<sup>[28]</sup>). Il ne peut donc pas être vendu sous cette appellation n'importe quelle composition : il s'agit là d'un gage de qualité.

Bien que plus succincte, cette définition se trouve dans le même article que celle des préparations magistrales. Par ce biais, nous pouvons constater que, malgré les différentes définitions, le concept de préparations, qu'elles soient magistrales ou officinales obéit aux mêmes règles, notamment, et nous le verrons ultérieurement, en ce qui concerne leur fabrication.

### III. Enjeux et contraintes des préparations au travers des référentiels

Ensuite, nous pouvons nous attaquer aux bonnes pratiques de préparations. Tout d'abord, les bonnes pratiques de préparations constituent un référentiel opposable, et ce dans le but de garantir la qualité des préparations pharmaceutiques en décrivant les exigences à respecter<sup>[29][30]</sup>. Cet ouvrage est un support majeur décrivant les règles de cette activité et il est en quelques sortes le socle réglementaire détaillé de la fabrication des préparations. Dès l'introduction de l'ouvrage, sont annoncés les objectifs de ce référentiel :

« Afin de protéger la santé humaine, les préparations pharmaceutiques sont réalisées de façon à garantir une qualité constante, appropriée à leur usage. »<sup>[30]</sup>

#### 1. Assurance qualité

Étant un ouvrage assez volumineux, et afin d'atteindre cet objectif, les bonnes pratiques de préparations sont découpées en chapitres, le premier étant celui dédié au management du système qualité pharmaceutique.

La qualité est donc le support, le socle, la fondation de la fabrication des préparations, qu'elles soient magistrales ou officinales. Et c'est cette qualité qui doit guider notre pratique. Une partie des enjeux des préparations magistrales réside donc dans la gestion de cette qualité, dont le pharmacien est responsable<sup>[30]</sup>.

Il est donc important que le pharmacien mette en place un système de gestion de la qualité à l'officine. Ce système d'assurance qualité doit ainsi être adapté à l'officine et à son activité de préparation, et on notera parmi les obligations de ce système d'assurance qualité :

- La présence d'« un système documentaire [...] mis en place et maîtrisé »<sup>[30]</sup>. Ce système d'assurance qualité implique la présence, qu'elle soit papier ou informatisée, d'une base de procédures et de modes opératoires mises en place de telle sorte que n'importe qui au sein de l'officine puisse les consulter, notamment en cas de doute. Ceci sert donc pour homogénéiser le travail de chaque personne impliquée dans la fabrication des préparations, tout en assurant une qualité minimale satisfaisante au regard des objectifs attendus.

- La notion d'actualisation des connaissances, notamment concernant les préparations « réalisées selon l'état des connaissances scientifiques, médicales et pharmaceutiques »<sup>[30]</sup>. Ce système d'assurance qualité nécessite, pour être efficace, d'être le plus complet possible et le plus actualisé possible. Il ne faut donc pas négliger la mise à niveau de cet ensemble de documents qui servira tout au long du processus de préparation. Il ne faut pas non plus oublier l'actualisation des connaissances concernant l'intérêt clinique de ces préparations puisque le pharmacien reste responsable de sa préparation.

- La description « claire » des « procédés de préparation et de contrôle »<sup>[30]</sup>. Ce système d'assurance qualité, ceci afin d'être robuste, comporte plusieurs niveaux de vérifications. Nous détaillerons ce point un peu plus tard mais la présence d'une description sans ambiguïté des différentes étapes de contrôle est aussi importante que la description des étapes en elles-mêmes.

Ce système d'assurance qualité est donc un ensemble de documents assez complet pour être suffisamment exhaustif en ce qui concerne les différentes étapes. Il convient de noter le temps que cela peut prendre pour mettre en place ce document et le mettre à jour. Bien sûr, comme tout système d'assurance qualité, il doit pouvoir être corrigé en cas de défaut. C'est pourquoi il doit intégrer la notion d'amélioration continue par le biais de boucle de rétroaction, couramment référencée sous le nom de « roue de Deming », « cycle PDCA » (Plan-Do-Check-Act), « cycle OPDCA » (Observe-Plan-Do-Check-Adjust), ou encore « cycle de Shewhart »<sup>[31]</sup>. Ce processus est une méthode de gestion de la qualité basée sur quatre étapes simples à répéter de manière cyclique :

- « Plan » (Planifier) : Cette étape consiste à définir les objectifs à atteindre, les ressources nécessaires et les actions à réaliser.

- « Do » (Réaliser) : Cette étape consiste à mettre en application les actions planifiées précédemment afin de se rapprocher des objectifs fixés.

- « Check » (Vérifier) : Cette étape consiste à analyser le résultat obtenu et de le comparer aux objectifs attendus. Cela peut impliquer différents tests selon les paramètres examinés.

- « Act » (Agir ou Réagir) : Cette étape consiste à ajuster le processus, les ressources, les actions à réaliser ou tout autre point de la chaîne de réalisation afin

de se rapprocher au mieux des objectifs à atteindre. Ces actions peuvent être correctives ou préventives dans le but d'améliorer la qualité.

Bien que ce système d'assurance qualité soit certes nécessaire à la fabrication de préparations magistrales et officinales de qualité, il n'est pas suffisant pour autant. En effet, les bonnes pratiques de préparations impliquent également des exigences en termes de qualification et de formation du personnel, en termes de locaux et de matériel, que ce soit pour la réalisation des préparations ou pour le stockage des matières premières, en termes de traçabilité des préparations, ainsi qu'en termes d'études des non-conformités et de la mise en place de mesures correctives<sup>[30]</sup>.

## 2. Catégories de préparations

Ce niveau de qualité nécessaire est, bien évidemment, à adapter en fonction du niveau de précautions à prendre lors de la réalisation de la préparation. C'est pourquoi l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a défini dans les bonnes pratiques de préparations des catégories de préparations qui se basent sur ce principe. Cette catégorisation est obtenue en analysant la préparation selon quatre critères différents<sup>[30]</sup> que sont :

- La (ou les) substance(s) active(s) : Plusieurs aspects sont à analyser comme, par exemple, sa toxicité, son appartenance à la liste des substances vénéneuses ou ses conditions de stockages<sup>[30]</sup>.
- La forme galénique de la préparation et sa voie d'administration : Le risque n'est effectivement pas identique selon la voie d'administration ciblée et certaines voies d'administration impliquent des contraintes, implicites à celles-ci, qui requièrent une plus grande vigilance lors de la réalisation<sup>[30]</sup>. Nous pouvons citer en exemple les préparations parentérales qui, par leur absolue nécessité d'être stériles, sont d'office à risque élevé.
- Les opérations pharmaceutiques à réaliser : Certaines opérations nécessitant un équipement spécifique ou une précision spécifique lors de certaines mesures présentent par conséquent un risque plus ou moins élevé selon la difficulté de l'étape en question<sup>[30]</sup>.
- Le nombre de patient destinataire du lot de préparation : Un lot de préparations qui serait destiné à plusieurs patients présente plus de risque, par le nombre de

personnes affectées en cas de problème, qu'un lot qui ne serait destiné qu'à un unique patient<sup>[30]</sup>. Ce point est certes un peu plus anecdotique en officine car, en pratique courante, la majorité des préparations réalisées à l'officine est constituée de préparations magistrales, c'est-à-dire préparée extemporanément pour un patient donné. Cependant, restant possible dans le cadre d'une préparation officinale, il est important de le mentionner malgré tout.

En fonction de tous ces critères, la préparation à réaliser est donc classée selon trois catégories de risque : faible, moyen ou élevé. Il est important de préciser que la préparation prend la catégorie de risque de sa caractéristique qui présente le plus de risque, même si tous les autres critères la classe dans une catégorie de risque inférieur.

Premièrement, les préparations de catégorie 1, présentant un risque faible, comprennent essentiellement « des formes pharmaceutiques liquides, solides ou semi-solides ne faisant pas intervenir des techniques particulières lors de la préparation »<sup>[30]</sup>. Les préparations appartenant à cette catégorie présentent donc un risque limité lors de leur préparation. Ce sont les plus accessibles à réaliser à l'officine et les plus simples techniquement.

Ensuite, les préparations de catégorie 2, présentant un risque moyen, comprennent notamment « des formes pharmaceutiques demandant une technicité particulière comme la préparation de suppositoires ou de gélules »<sup>[30]</sup>. Ce sont des préparations qui nécessitent un peu plus de précautions que les premières, et parfois du matériel spécifique pour la réalisation.

Enfin, les préparations de catégorie 3, présentant un risque élevé, comprennent « des formes pharmaceutiques stériles et/ou contenant des substances actives reconnues CMR [Cancérogène Mutagène Reprotoxique], des préparations pédiatriques hors voie cutanée »<sup>[30]</sup>. Ce sont les préparations les plus risquées en raison des exigences élevées qui s'imposent lors de leur réalisation. Ces préparations font quasiment systématiquement appel à des équipements spécifiques comme des hottes à flux laminaire.

### 3. Locaux et matériel

Selon les prérequis de réalisation de la préparation, il faut donc s'adapter. Cela requiert notamment des locaux et du matériel adapté à la pratique et à la demande.

Premièrement, les équipements de protection, qu'ils soient individuels ou collectifs, sont essentiels afin de « garantir la protection du personnel »<sup>[30]</sup>. Ils permettent au personnel de travailler dans des conditions sûres pour leur santé en prévenant les risques liés aux tâches à réaliser<sup>[32]</sup>.

Ces protections collectives peuvent être aussi simple qu'un balisage clair et défini des zones de travail, distinguant notamment zone de préparation et zone de stockage<sup>[30]</sup>, mais peuvent nécessiter, pour certaines préparations, le recours à du matériel plus imposant comme des enceintes ventilées<sup>[30]</sup>, couramment appelées hottes aspirantes<sup>[32]</sup>.

En complément de ces mesures de protection collective, des protections individuelles sont parfois à appliquer<sup>[33]</sup>. Certaines préparations nécessitent en effet l'utilisation d'équipements de protection individuelle tels que des gants, des masques ou des lunettes de protection<sup>[30]</sup>.

Ensuite, les locaux sont aussi importants pour garantir, à la fois la sécurité du personnel, mais aussi la qualité des préparations<sup>[34]</sup>. Nous avons commencé à aborder la notion de zones de travail avec la présence de zones dédiées aux différentes tâches de la réalisation des préparations<sup>[30]</sup>. Chacune de ces zones doit être réfléchie afin de :

- Réduire le risque d'erreur. Il vaut mieux éviter, par exemple, le chevauchement d'ustensiles propres et d'ustensiles à nettoyer. Tout comme il est préférable de ne travailler que sur une seule préparation afin d'éviter les contaminations croisées ou les erreurs de mélange.
- Réduire les risques liés aux substances manipulées. Comme déjà évoqué précédemment, la réduction de ces risques passe essentiellement par les équipements de protection individuelle et collective. Mais aussi par un bon agencement des différentes zones de travail.
- Permettre une aisance de travail et une manipulation correcte. La qualité des préparations dépendant notamment de la qualité des différentes étapes nécessaires à sa réalisation, il est essentiel de laisser au personnel manipulant une aisance de

travail, une place suffisante, et un environnement de travail agréable et adapté aux différentes étapes.

- Permettre un déroulement logique et cohérent des opérations. Il est plus simple pour le personnel manipulant d'enchaîner des étapes successives si les outils et matériels nécessaires sont agencés de manière chronologique par rapport à leur temporalité d'utilisation dans la préparation par exemple. Il est important, particulièrement sur ce point, de recourir à l'expérience des utilisateurs afin de déterminer un agencement optimal pour chaque poste, tout en gardant à l'esprit la logique de l'activité.

- Séparer les activités. Une séparation des activités est importante pour éviter les contaminations et les erreurs de manipulation.

- Faciliter les opérations de nettoyage. Bien que ce ne soit pas forcément le point qui vienne en tête en premier, il reste néanmoins un des points les plus essentiels pour travailler dans de bonnes conditions et pour assurer une qualité nécessaire à l'activité de préparation. En effet, l'hygiène des zones de travail étant obligatoire pour garantir la qualité des préparations, cette étape est donc obligatoire lors de chaque préparation. Il semble donc logique d'en faciliter le nettoyage, notamment par l'utilisation de matériaux facilement nettoyables et facile à désinfecter.

Nous pouvons donc distinguer plusieurs zones, chacune avec ses caractéristiques propres.

Premièrement, la zone de préparation<sup>[30]</sup>. Elles peuvent être multiples, entre autres selon les différentes catégories de risques et selon les différents niveaux de protections nécessaires en fonction du type de préparations réalisées et de matières premières utilisées. Un espace suffisant et correctement agencé est particulièrement important pour cette zone car il s'agit du cœur de l'étape de réalisation de la préparation. Sont à considérer un accès facilité aux différents matériels et outils nécessaires à la réalisation des préparations, mais aussi un accès facilité aux équipements de protection individuelle et collective requis lors de la manipulation de certains produits ou de certaines formes pharmaceutiques. Il est donc important de réfléchir à la disposition de ces zones de préparations, en particulier afin de limiter les risques de confusion et de contamination croisée, qui peuvent être particulièrement critiques lors de cette étape. De plus, dans le but de faciliter le

nettoyage pour limiter les risques de contamination, les surfaces de travail sont « lisses, imperméables, sans fissures et [...] facilement nettoyables ».

Deuxièmement, la zone de contrôle<sup>[30]</sup>. Les bonnes pratiques de préparations recommandent, lorsque cela est possible, de privilégier l'installation de la zone de contrôle dans un local dédié, c'est-à-dire, dans une pièce fermée, séparée des autres zones. Tout comme pour les zones de préparation, un espace suffisant pour la manipulation est nécessaire et un agencement adapté à l'activité est important pour limiter les risques d'erreur.

Troisièmement, la zone de stockage<sup>[30]</sup>. Une bonne organisation est tout spécialement importante pour le stockage des produits. Il est en effet nécessaire de séparer les différentes catégories de matériels et de produits tels que les Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP), les articles de conditionnement, les préparations terminées, le matériel et les produits en quarantaine, le matériel et les produits libérés. Il est à noter que les MPUP et les articles de conditionnement peuvent être stockés dans les locaux de préparation, et que, peu importe le lieu de stockage, les conditions spécifiques de stockage (température, hygrométrie, ou autre conditions spécifiques) doivent être respectées. Enfin, une attention particulière doit être employée à éviter les confusions, notamment pour les MPUP qui sont souvent proposées dans des contenants sobres et aux formes peu spécifiques et peu différenciées les uns des autres.

Enfin, les autres zones<sup>[30]</sup>. Bien qu'un peu moins importantes, certaines zones annexes font l'objet de recommandations particulière. Parmi celles-ci, nous pouvons entre autres citer les vestiaires, qui doivent être facilement accessibles pour le personnel réalisant des activités de préparation, les zones de nettoyage du matériel, dont la taille est suffisante et le bon fonctionnement des installations est contrôlé périodiquement, ou encore les zones prévues pour l'élimination des déchets, qui permettent la manipulation de ces-derniers de manière ergonomique et adaptée à leurs conditions de stockage.

De même, un matériel de qualité est aussi nécessaire pour réaliser un travail qualitatif. Qu'ils soient de mesure, de pesée, d'enregistrement ou de contrôle, les instruments nécessaires à la production des préparations doivent être vérifiés, étalonnés et contrôlés régulièrement<sup>[30]</sup>. De plus, avant de pouvoir être utilisés, les équipements doivent être qualifiés.

Cette étape de qualification consiste à démontrer que ces équipements fonctionnent correctement et donne réellement les résultats attendus. Cette qualification se déroule en 4 phases<sup>[30]</sup> :

- La qualification de conception, qui consiste à vérifier que la conception des installations permet de répondre à l'objectif visé.
- La qualification d'installation, qui consiste à vérifier que les installations sont conformes à la conception et conformes aux recommandations du fabricant.
- La qualification opérationnelle, qui consiste à vérifier que les équipements installés fonctionnent comme prévu dans la plage de fonctionnement visée.
- La qualification de performance, qui consiste à vérifier que les équipements sont capables de fonctionner de manière efficace et reproductible, en particulier dans les conditions décrites par les procédures et modes opératoires utilisés lors de la réalisation des préparations.

Chaque instrument doit assurer une précision suffisante par rapport à la préparation à réaliser. Il est donc important de bien anticiper les différents besoins liés à l'activité de préparation.

De plus, un entretien du matériel est indispensable pour son bon fonctionnement : en plus du nettoyage, un contrôle des paramètres est à effectuer régulièrement pour s'assurer qu'il n'y ait pas de déviation des mesures.

Avant de réaliser une préparation, il est nécessaire de vérifier que les MPUP et les conditionnements utilisés soient bien de qualité pharmaceutique : il convient donc de s'en assurer par le biais de contrôles. En attendant la validation de ces contrôles, chaque MPUP doit être placée dans une zone de quarantaine définie préalablement et mentionnée dans les procédures et modes opératoires<sup>[30]</sup>. Il en est de même quant aux préparations terminées : chaque préparation doit être contrôlée et vérifiée avant de pouvoir être remise au patient (ou utilisée pour la réalisation d'une autre préparation) et celles-ci doivent être, elles aussi, stockées dans une zone de quarantaine distincte.

D'autre part, il est important de relever que les dates d'ouverture des MPUP doivent être notées, en particulier lorsque les MPUP en question voient leur durée de conservation réduite après ouverture<sup>[30]</sup>.

## 4. Précautions particulières

Enfin, de manière plus générale, il convient pour la réalisation à proprement parler de la préparation de :

- Ne réaliser qu'une seule préparation à la fois, et ce dans le but de limiter les risques d'erreurs et les contaminations croisées<sup>[30]</sup>.
- De s'assurer qu'aucun élément de la préparation précédente ne soit resté dans la zone de travail<sup>[30]</sup>.
- Confier la totalité des opérations d'un lot de préparation à une seule personne qualifiée<sup>[30]</sup>.
- Rassembler au préalable la totalité des éléments nécessaires à la réalisation de la préparation au niveau de la zone de travail<sup>[30]</sup>. Ces éléments incluent notamment les MPUP, les articles de conditionnement, les matériels et équipements et les documents à utiliser.
- Ne pas interrompre la personne en charge de la préparation pendant la réalisation de celle-ci<sup>[30]</sup>.
- Respecter l'ensemble des procédures et modes opératoires applicables à la préparation réalisée<sup>[30]</sup>.
- Vérifier les informations relatives aux MPUP<sup>[30]</sup>, à savoir la date de péremption, l'étiquetage, l'intégrité du conditionnement, ou encore les propriétés organoleptiques des MPUP utilisées qui pourraient alerter sur une dégradation (comme par exemple un déphasage, un changement de coloration, la présence d'un précipité, la présence de particules, un changement d'opacité, un changement d'état physique...).
- Relever toutes les données et tous les éléments de traçabilité dans le dossier de lot, et ce au moment où l'action est réalisée<sup>[30]</sup>.

Tous ces éléments prennent évidemment du temps qui est nécessaire afin de garantir une qualité pharmaceutique pour les préparations. En supplément de cela, des contrôles qualité sont à effectuer afin de vérifier la mise en œuvre correcte des procédés et modes opératoires, mais aussi afin d'identifier certains points de faiblesse dans les protocoles pour les corriger.

## 5. Contrôle qualité des matières premières et des préparations

Le contrôle qualité est défini comme « une succession d'opérations de contrôles destinées à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit contrôlé est conforme ou non à des exigences ou spécifications préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche ainsi que l'émission de recommandations en cas de non-conformités »<sup>[35]</sup>. Autrement dit, il « consiste en la mise en œuvre d'opérations de mesure (analyses) ou d'examen des caractéristiques [...] en comparant les résultats obtenus aux exigences spécifiées »<sup>[30]</sup>. L'objectif de cela étant de déterminer si les produits contrôlés sont conformes pour chacune de leurs caractéristiques, afin de prendre, pour produit, une décision d'acceptation ou de refus. Dans le but d'assurer la qualité du produit fini et du processus de fabrication, les produits contrôlés sont :

- les MPUP
- les articles de conditionnement
- les préparations, qu'elles soient en cours de réalisation ou terminées

Ces « exigences » mentionnées doivent être issues de référentiels reconnus. Nous pouvons citer notamment, par ordre de priorité et de préférence<sup>[30]</sup> :

- La Pharmacopée Européenne, contenant des monographies générales, des monographies spécifiques et des recommandations générales.
- La Pharmacopée Française, et en particulier le Formulaire national lorsque la préparation fait l'objet d'une monographie présente au Formulaire national.
- Les Pharmacopées et Formulaires nationaux des autres États membres de l'Union européenne.
- Les Pharmacopées et Formulaires de pays tiers, comme par exemple la Pharmacopée des États-Unis.
- Les méthodes développées en interne par l'établissement qui réalise les préparations. La mise en place de référentiels internes présente plusieurs contraintes

en termes de validation de la méthodologie des contrôles, ce qui limite son usage au sein d'une officine.

- Les méthodes des fabricants et/ou des fournisseurs.
- Les méthodes décrites dans la littérature, dont les recommandations publiées par les sociétés savantes compétentes dans le domaine.

Il est à noter que ces deux premiers référentiels, la Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée Française, sont d'application obligatoire lorsque la monographie correspondante existe.

Ces contrôles sont à réaliser, comme nous l'avons déjà vu, dans un environnement adapté à la tâche, doté d'équipements et de matériels adaptés, par du personnel compétent et formé dans le domaine, qui suit une procédure ou un mode opératoire défini.

Ces contrôles peuvent être de différents types, notamment :

- Des contrôles de recevabilité documentaire. Ceux-ci concernent entre autres les MPUP, les réactifs, les étalons de référence, et plus généralement tous les produits reçus rentrant dans l'activité du préparatoire.
- Des contrôles physico-chimiques.
- Des contrôles pharmacotechniques, c'est-à-dire concernant la synthèse et la conception des préparations<sup>[36]</sup>.
- Des contrôles microbiologiques, en particulier lors de la réalisation de préparations stériles ou à risque.
- Le cas échéant, des contrôles de radioactivité. Ce point n'est pas applicable à l'officine.
- Des contrôles de l'environnement. Nous pouvons entre autres penser à des contrôles de l'air, des surfaces ou de l'eau.
- Et tout autre contrôle jugé nécessaire.

Ce dernier point permet de ne pas fermer la possibilité d'autres contrôles. Il s'agit donc là d'une liste, bien que relativement complète, non exhaustive.

Nous pouvons également noter que les équipements utilisés pour les analyses des MPUP et des préparations font l'objet de recommandations particulières<sup>[30]</sup>. Tout

comme le reste des équipements, ceux-ci doivent être qualifiés, contrôlés et entretenus régulièrement. Mais à ces obligations générales, s'ajoutent certaines spécificités :

- Une procédure technique générale décrivant le fonctionnement de l'appareil.
- Des procédures de qualification, de maintenance préventive ou de maintenance curative si celles-ci sont effectuées en interne.
- Le contrat de qualification, de maintenance préventive ou de maintenance curative si celles-ci sont effectuées par un prestataire externe.
- Les résultats analytiques de qualification, de maintenance préventive ou de maintenance curative.
- Le cas échéant, une carte de contrôle sur laquelle sont reportés les paramètres de contrôle critiques issus de la qualification afin d'identifier les dérives instrumentales.

Tout ceci est regroupé dans un dossier de traçabilité, unique et spécifique à l'appareil en question.

Ces contrôles de qualification nécessitent l'emploi, la plupart du temps, d'un étalon de référence ou de solutions titrées. Tout d'abord, les étalons peuvent être primaires ou secondaires. Si les étalons primaires sont la référence absolue en termes de métrologie parce qu'ils sont caractérisés par leur haute pureté, leur stabilité et leur précision<sup>[37]</sup>, les étalons secondaires (c'est-à-dire établi par l'intermédiaire d'un étalonnage par rapport à un étalon primaire<sup>[37]</sup>) et les solutions titrées sont également nécessaire pour la qualification du matériel. Ces derniers permettent par exemple, par rapport aux étalons primaires, de pouvoir s'adapter aux gammes de valeurs que l'équipement est censé mesurer, tout en étant, souvent un peu moins onéreux. Cependant, leur stabilité dans le temps est parfois plus restreinte<sup>[37]</sup>, ce qui limite leur durée de vie.

Dans tous les cas, les étalons de référence et les solutions titrées doivent être enregistrés avec leur certificat d'origine ou leur fiche individuelle d'identité regroupant certaines informations dont l'identité de l'opérateur, la date de réalisation, les quantités ou volumes exacts mis en œuvre et la date limite de validité.

## **Contrôles des matières premières à usage pharmaceutique**

Selon leurs caractéristiques et leur origine, les MPUP ne présentent pas toutes le même niveau de risque, et par conséquent, le même niveau d'exigence. Trois catégories sont donc à distinguer<sup>[30]</sup>.

Tout d'abord, nous retrouvons dans cette première catégorie les MPUP émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé, mais aussi les MPUP émanant d'un établissement ayant des activités de fabrication ou de distribution de MPUP fabriquées en France ou dans l'Union Européenne, et autorisé ou déclaré soit à l'ANSM, soit auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne.

Pour rentrer dans cette catégorie, les MPUP doivent aussi justifier d'un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'ANSM ou par l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne, et disposer d'un système d'inviolabilité et du certificat d'analyse du lot correspondant.

Lorsque toutes ces conditions sont réunies, la vérification de la recevabilité de la MPUP consiste à s'assurer de :

- La concordance entre la commande et le produit reçu, muni de son système d'inviolabilité.
- La vérification de la présence d'un certificat d'analyse du lot, et de sa conformité.
- L'adéquation entre la dénomination, le numéro de lot et la date de péremption figurant sur le conditionnement de la MPUP et ceux figurant sur le certificat d'analyse.
- La présence d'une date de péremption sur le conditionnement.

Ces contrôles sont bien évidemment tracés et enregistrés.

Ensuite, la deuxième catégorie regroupe les MPUP issues de spécialités pharmaceutiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation d'importation. Lorsque l'absence de matière première adaptée nécessite l'emploi de ces spécialités, aucun contrôle n'est exigé pour qualifier la matière première. Il est cependant important de pointer le fait que le déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique doit toujours faire l'objet d'une évaluation approfondie de la faisabilité et des risques encourus. Plusieurs cas sont particulièrement à risque comme :

- Le déconditionnement de formes à libération prolongée. Bien que possible selon la technologie utilisée, il expose à des pharmacocinétiques aléatoires si la méthode utilisée pour la libération prolongée n'est pas renseignée.

- L'utilisation de suspensions ou d'émulsions. Cela peut conduire, à cause du caractère dispersé et mobile de la substance active, à un manque de stabilité de la préparation finale.

- L'emploi de forme topique ou parentérale pour en faire une forme orale. Cet emploi est à éviter car l'innocuité topique d'un excipient n'est pas forcément synonyme d'innocuité par voie orale.

- L'utilisation de formes autres que parentérales pour une forme parentérale. Cette pratique est tout simplement interdite pour ne pas engager le pronostic vital du patient à cause des risques intrinsèques à la voie parentérale.

Enfin, les autres MPUP constituent la troisième catégorie. On y retrouve notamment les MPUP issues d'établissements pharmaceutiques sans activité de fabrication, issues d'établissements distributeurs sans activité de reconditionnement, ou issues d'autres fournisseurs non déclarés à l'ANSM ou à une autre autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne.

Étant donné que la qualité de la matière première est un point essentiel de la gestion de la qualité, cette troisième catégorie est beaucoup moins susceptible d'intervenir en officine. Cependant, si une telle MPUP est utilisée, un contrôle complet est à réaliser. Deux situations sont alors possibles :

Soit la MPUP fait l'objet d'une monographie spécifique, auquel cas l'ensemble des contrôles à effectuer est détaillé dans celle-ci.

Soit la MPUP ne fait pas l'objet d'une monographie spécifique, auquel cas la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » de la Pharmacopée Européenne est à appliquer<sup>[28]</sup>, ce qui implique une justification des contrôles nécessaires pour prouver la qualité adéquate de la MPUP.

De plus, cette troisième catégorie de MPUP, lorsque utilisées pour une préparation, doit faire l'objet d'un échantillonnage pour la constitution d'une échantillothèque, dans la perspective d'éventuels contrôles supplémentaires, a posteriori, sur la matière première<sup>[30]</sup>.

## **Contrôle des préparations terminées**

Concernant le contrôle des préparations, ils est à adapter en fonction de plusieurs critères :

- Selon la catégorie de risques de la préparation : comme vu précédemment, cette catégorisation dépend elle-même de plusieurs critères.
- Selon la forme pharmaceutique de la préparation : les contrôles ne sont pas les mêmes selon les spécificités des formes employées.
- Selon la quantité ou le nombre d'unités préparés : en effet, les contrôles et les exigences peuvent varier selon les volumes mis en jeu dans la préparation.

En plus des contrôles « classiques » que sont le contrôle de l'aspect, des caractères physico-chimiques, des spécificités pharmacotechniques, ou encore d'éventuels paramètres microbiologiques, les préparations sont également soumises, pour être valides, à un contrôle de la fiche de préparation (dossier de lot), de conformité de l'étiquetage, et de concordance avec la prescription.

Ainsi, pour libérer une préparation, toutes les étapes, depuis la réception de la MPUP, jusqu'au contrôle final de la préparation terminée doivent être respectées et en adéquation avec les référentiels en vigueur. Le moindre écart est, évidemment, à remonter et à enregistrer afin de pouvoir en identifier la cause et éviter sa réapparition ultérieure.

## IV. Étude de cas en officine

Dans le but d'évaluer la pertinence économique de l'activité de préparation en officine, nous sommes amenés à bâtir une étude de rentabilité sur la base d'une estimation des charges et recettes moyennes de la réalisation des préparations courantes. Cette étude nous permettra de connaître la capacité d'un projet à dégager un excédent monétaire sur les ressources qu'il consomme<sup>[38]</sup>. En effet, si les préparations magistrales ne représentent qu'une partie de l'activité officinale, elles présentent un intérêt économique par le biais de l'aspect fidélisant du patient, de la possibilité de répondre à une demande thérapeutique réelle, et parfois, de la différenciation avec une autre officine.

### 1. Méthodologie d'analyse

L'approche adoptée repose sur une analyse différentielle : il s'agit d'évaluer si l'activité de préparation, lorsqu'elle est intégrée à l'activité officinale globale, dégage une marge brute suffisante pour compenser les charges engagées, sans perturber l'organisation de la pharmacie.

Les données mobilisées proviennent de retours d'expérience en officine, de sources professionnelles (notamment Tarex<sup>[39]</sup> et prix grossistes relevés en janvier 2025), et d'un modèle de simulation basé sur :

- Le coût unitaire moyen des matières premières et des consommables
- Le temps de préparation moyen par type de forme galénique
- Le coût horaire complet (main-d'œuvre + charges)
- Le prix moyen remboursé ou facturé
- Le volume mensuel de prescriptions observé ou estimé

## 2. Analyse des coûts

### **Matières premières :**

Les matières premières varient selon la forme galénique et les excipients utilisés. Pour les préparations les plus courantes, comme les préparations semi-solides (notamment les crèmes ou les pommades), les coûts restent modérés.

Pour illustrer ceci, nous pouvons approfondir quelques estimations de coût en matière première pour deux préparations magistrales récurrentes.

La première préparation prescrite couramment et récurrente que nous étudierons sera donc :

***Glycérolé d'amidon 35 g***

***Cold Cream Fluide 300 mL***

La deuxième préparation sera :

***Glycérolé d'amidon 20 g***

***Lipolotion qsp 200 g***

En se basant sur une moyenne de prix sur trois grossistes fréquents de notre région, nous pouvons obtenir (tarifs actualisés en janvier 2025) :

- Cold Cream Fluide 300 ml : 15€51

- Lipolotion 200 mL : 10€53

- Glycérolé d'amidon 100mL : 9€80. Sachant que la densité du produit est de 1,24<sup>[40]</sup>, cela nous donne 9€80 pour 124 g, soit 1€58 pour 20 g et 2€77 pour 35 g.

On obtient donc :

- Glycérolé d'amidon 35 g + Cold Cream Fluide 300 ml : 18€28

- Glycérolé d'amidon 20 g + Lipolotion qsp 200 g : 12€11

De plus, il est à noter que, pour ces préparations, le conditionnement de l'excipient est conçu afin de laisser de la place pour la matière première<sup>[41][42]</sup>. Cela nous permet donc d'inclure le coût du conditionnement dans le coût des matières premières.

### **Main-d'œuvre :**

En se basant sur la grille des salaires 2023, nous pouvons estimer le salaire moyen d'un préparateur en pharmacie à 2076€ brut mensuel<sup>[43]</sup>.

À ceci, se rajoute les charges et cotisations patronales qui sont estimées, toujours en 2023, à 43,7 % du salaire brut<sup>[44]</sup>.

On obtient donc :

Coût horaire complet préparateur = ( 2076 ÷ 151,67 ) x 1,437 = 19€67

Nous pouvons répéter la même opération pour un pharmacien, dont le salaire moyen s'élève, toujours en 2023, à 62200€ brut annuel, soit 5183€33 brut mensuel<sup>[45]</sup>

De même :

Coût horaire complet pharmacien = ( 5183,33 ÷ 151,67 ) x 1,437 = 49€11

Afin de prendre en compte la réalité de l'activité, nous considérerons que le préparateur, qui le plus souvent réalise la partie technique de la préparation, participe à 80 % du temps total nécessaire à la réalisation. Les 20 % restants seront attribués au pharmacien pour la validation pharmaceutique de l'ordonnance, le contrôle de la préparation et la libération de lot.

Nous obtenons donc :

Coût horaire complet = 19,67 x 0,8 + 49,11 x 0,2 = 25€55

Le coût horaire complet, comprenant le coût du préparateur et celui du pharmacien ainsi que les charges patronales sera donc estimé, pour des raisons de simplicité et de clarté, à 26€ par heure, ce qui concorde avec les estimations du Tarex<sup>[39]</sup>. En estimant le temps de travail nécessaire pour une préparation semblable à celles que nous étudions à 15 minutes de travail, nous pouvons estimer à 6€50 le coût de la main-d'œuvre pour ce type de préparations.

### **Charges indirectes :**

À ces coûts directs, s'ajoutent des charges indirectes qui sont négligées dans la plupart des situations : consommables, étiquettes, utilisation et maintenance du matériel et des équipements, utilisation et entretien des locaux, produits de nettoyage, utilisation de l'eau... À l'échelle d'une officine, ces charges représentent

environ 4 % du chiffre d'affaire<sup>[46]</sup>. Nous pouvons les estimer, environ, à 2€ par préparation afin d'en tenir compte.

#### **Coût final :**

Nous pouvons donc montrer, pour chaque préparation, le coût total estimé, incluant les matières premières, la main-d'œuvre et les charges :

- Glycérolé d'amidon 35 g + Cold Cream Fluide 300 ml : 26€78
- Glycérolé d'amidon 20 g + Lipolotion qsp 200 g : 20€61

### **3. Prix facturé et remboursement**

Tout d'abord, nous pouvons nous pencher sur la question du prix facturé au patient ou aux organismes de Sécurité sociale. Ce prix est fixé librement par le pharmacien. Bien qu'il semble évident qu'une tarification rationnelle et cohérente avec la demande soit primordiale, il n'en reste pas moins que, si le travail est réalisé correctement, le pharmacien pourra, vraisemblablement, dégager une marge. Nous analyserons donc le cas de nos préparations pour exemplifier ceci.

Nous devons donc différencier 2 cas.

D'une part, le cas où la préparation est éligible au remboursement par les organismes de Sécurité sociale.

Et d'autre part, le cas où la préparation n'est pas éligible au remboursement par les organismes de Sécurité sociale, ce qui implique, a fortiori, une facturation directe aux patients.

#### **Critères de remboursement**

Une préparation, pour être éligible au remboursement par les organismes de Sécurité sociale, doit répondre à quatre critères :

- L'objectif thérapeutique : « Seules les préparations poursuivant à titre principal une visée thérapeutique sont prises en charge, ce qui exclut les préparations à visée cosmétologique, diététique ou d'hygiène comme les préparations à base de DHEA,

de bêta-carotène, de créatine, etc. »<sup>[47]</sup>. Ce critère est centré sur la pertinence médicale de la préparation. Une préparation, pour qu'elle soit éligible au remboursement par les organismes de Sécurité sociale, doit répondre à un objectif précis d'ordre thérapeutique, c'est-à-dire d'ordre curatif ou d'ordre préventif vis à vis d'une pathologie particulière.

- L'efficacité thérapeutique : « Les préparations à base de plantes (quelle que soit leur forme : poudre, extraits secs, extrait hydro-alcoolique, etc.) et d'oligo-éléments ne sont pas prises en charge en raison d'une efficacité mal établie et d'une place mineure dans la stratégie thérapeutique. »<sup>[47]</sup>. Ce critère, en plus de poser quelques interdictions de remboursement sur certaines catégories de produits, est centré sur la notion d'efficacité de la préparation réalisée. En effet, une préparation ne pourra être éligible au remboursement par les organismes de Sécurité sociale que si celle-ci, par sa composition ou des publications, a prouvé son utilité et son efficacité.

- L'absence de spécialités ou produits équivalents : « Les préparations pour lesquelles il existe des spécialités pharmaceutiques ou produits commercialisés (remboursables ou non remboursables) et répondant au même usage thérapeutique ne sont pas prises en charge. »<sup>[47]</sup>. Ce critère est, une nouvelle fois, plutôt un critère d'interdiction. Si une spécialité pharmaceutique autorisée sur le marché français est disponible, il semble logique qu'il vaille mieux privilégier cette dernière. En effet, si une telle préparation était réalisée dans le cadre d'une préparation magistrale, cela irait à l'encontre même de la notion de préparation magistrale, censée être réalisée « en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée »<sup>[27]</sup>. De même, si une telle préparation était réalisée dans le cadre d'une préparation officinale, sa prise en charge serait refusée pour cause de doublon. Il est d'ailleurs à noter qu'un certain nombre de préparations officinales inscrites à la pharmacopée française, à la pharmacopée européenne ou au formulaire national sont déjà disponibles sur le marché sous forme de spécialités pharmaceutiques.

- L'inscription à la pharmacopée de toutes les matières premières : « Pour qu'une préparation puisse faire l'objet d'une prise en charge, toutes les matières premières entrant dans sa composition doivent être inscrites à la pharmacopée. »<sup>[47]</sup>. Enfin, ce critère, bien qu'il puisse paraître redondant avec la notion d'efficacité thérapeutique, est également présent afin d'assurer une certaine sécurité des patients. Effectivement, une préparation qui incorporerait une matière première non

référéncée à la pharmacopée serait à risque pour le patient pour plusieurs raisons. Premièrement, l'absence de référencement à la pharmacopée peut s'expliquer par un manque de recul sur l'utilisation dans le domaine médical de la matière première en question, ce qui pose question sur son innocuité à court, moyen ou long terme. Ensuite, l'absence de référencement à la pharmacopée peut aussi s'expliquer par des effets néfastes sur la santé. Certaines matières premières font l'objet de restrictions particulières ou d'interdiction pour cette raison. On peut entre autres citer en exemple les principes actifs anorexigènes, qui font l'objet d'une interdiction depuis 1995<sup>[48]</sup>. Enfin, l'absence de référencement à la pharmacopée implique aussi un manque d'information sur les contrôles qualité à effectuer pour qualifier la matière première de MPUP, impliquant in fine une incertitude quant à la sécurité de la matière première.

### **Autres conditions de remboursement**

Bien que ces quatre critères soient nécessaires pour l'éligibilité d'une préparation au remboursement par les organismes de Sécurité sociale, ils ne sont pas suffisants. En effet, seules certaines situations offrent le droit à un remboursement, et il existe évidemment des exceptions.

Pour que la préparation soit éligible au remboursement par les organismes de Sécurité sociale, en plus de répondre aux critères cités précédemment, le médecin doit avoir inscrit sur l'ordonnance la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles »<sup>[47]</sup>. Cette mention engage sa responsabilité, et lui seul « a la responsabilité d'apprécier qu'il est bien dans le cadre des maladies rares, orphelines, maladies chroniques d'une particulière gravité ou pathologies pour lesquelles certaines préparations restent remboursables »<sup>[47]</sup>.

### **Situations ouvrant droit à un remboursement**

L'assurance maladie a établi des lignes directives concernant les situations où le médecin engage sa responsabilité<sup>[47]</sup>. Nous pouvons donc citer parmi celles-ci :

- Les préparations destinées à la pédiatrie et à la gériatrie : En raison des contraintes de l'organisme durant les âges extrêmes de la vie, il peut être indispensable d'avoir recours aux préparations magistrales afin d'adapter les posologies des traitements à

ces catégories de patients très fragiles. En plus de la dose, cela passe aussi par la forme galénique, qui peut parfois être inadaptée à la personne à soigner en raison d'absence de commercialisation d'alternatives thérapeutiques.

- Les préparations dermatologiques prescrites à des patients atteints de maladies spécifiques : Sont inscrit dans cette sous-catégorie, les maladies rares, les maladies orphelines, les maladies génétiques à expression cutanée et les maladies chroniques d'une particulière gravité. Quelques exemples sont cités mais un point important est que, comme déjà évoqué plus haut, seul le médecin est à même d'apprécier si la préparation qu'il prescrit entre dans ce cadre. Il est également à noter que cette rubrique fait l'objet d'une restriction des principes actifs pris en charge. De plus, bien qu'en théorie seuls les excipients simples utilisés dans les préparations soient pris en charge, cette rubrique indique que tous les excipients, qu'ils soient simples ou composés, sont susceptibles d'être pris en charge.

- Les pathologies rénales : En présence d'organes rénaux dysfonctionnels et en raison des effets qu'un déséquilibre électrolytique chronique peuvent avoir sur l'organisme, certaines pathologies rénales nécessitent la réalisation de certaines préparations. Nous pouvons entre autres citer les gélules de bicarbonate de sodium, les gélules de chlorure de sodium ou les gélules de carbonate de calcium.

- Les maladies rares et les maladies orphelines : Certaines pathologies, qualifiées de rares ou d'orphelines, nécessitent une prise en charge adaptée spécifique à celle-ci. Sont mentionnées en exemple les gélules de bêta-carotène dans le cadre de la mucoviscidose.

- Les préparations oncologiques en bain de bouche : En raison de la nature même des traitements oncologiques, souvent assez agressifs pour l'organisme, et du contexte particulier de ces pathologies, causant très fréquemment des baisses de l'immunité, les patients sous traitements oncologiques sont particulièrement touchés par les candidoses, notamment oropharyngées. Pour cette raison, les préparations composées d'une association d'antifongiques, de bicarbonate de sodium et de bain de bouche remboursable sont éligibles au remboursement par les organismes de Sécurité sociale.

Ces situations, bien que parfois très précises, ne sont que des exemples et des directives générales à suivre. Il est possible, au cas par cas, en contactant le

pharmacien-conseil de l'Assurance Maladie, que d'autres préparations fassent l'objet d'un remboursement après analyse et examen du contexte médical.

## Exceptions

Outre ces situations pour lesquelles les conditions de prise en charge des préparations sont établies, il existe des exceptions. Nous pouvons entre autres mentionner parmi les préparations qui ne sont pas prises en charge :

- Les dilutions de corticoïdes : car d'autres spécialités ou produits répondent au même usage thérapeutique<sup>[49]</sup>.
- Les associations de corticoïdes avec des antibiotiques ou des antifongiques : car leur efficacité est mal ou non établie<sup>[49]</sup>.
- Les associations d'antibiotiques et d'antifongiques : car leur efficacité est également mal ou non établie<sup>[49]</sup>.
- Les préparations kératolytiques pour des maladies bénignes, notamment pour les verrues : car il s'agit de maladies sans caractère de gravité<sup>[49]</sup>.
- Les préparations hydratantes ou émoullientes pour la sécheresse de la peau ou pour des maladies bénignes : également car il s'agit de maladies sans caractère de gravité<sup>[49]</sup>.
- L'alcool à 70° modifié ou les autres titres d'alcool : car d'autres spécialités ou d'autres produits répondent au même usage thérapeutique<sup>[49]</sup>.
- Les gélules ou comprimés de placebo : car ils représentent une place mineure dans la stratégie thérapeutique et car leur efficacité est mal ou non établie<sup>[49]</sup>.

De plus, il est à noter, en ce contexte de ruptures fréquentes de certaines spécialités, que le ministère de la Santé et de l'accès aux soins a récemment confirmé que, tant qu'aucune recommandation de l'ANSM n'aura été publiée, et tant qu'aucun arrêté fixant le prix de remboursement n'aura été établi, aucune préparation magistrale effectuée pour pallier une rupture d'approvisionnement ne sera prise en charge.<sup>[50]</sup>

Bien que nous puissions comprendre qu'une telle préparation ne réponde pas au troisième critère d'éligibilité au remboursement par les organismes de Sécurité sociale (absence de spécialités ou produits équivalents), cela indique qu'une

absence d'accès à ces spécialités ne suffit pas, selon le ministère de la Santé et de l'accès aux soins, à justifier d'une absence de produits équivalents.

## 4. Statistiques concernant le remboursement des préparations

### Source d'information

Depuis quelques années déjà, la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) met à disposition mensuellement des bases de données complètes, nommées Open Damir, concernant les remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie<sup>[51]</sup>. Ces données, extraites par la CNAM du système national des données de santé (SNDS), sont en accès libre pour l'exploitation des données. Parmi les différentes bases de données proposées par le système Open Damir, nous nous sommes penchés sur les bases de données nationales concernant les dépenses du régime général de l'Assurance Maladie relatives aux soins de ville<sup>[52]</sup>.

### Choix de l'année

Regroupant beaucoup de données qui nous intéressent concernant le remboursement des préparations, les bases de données nationales Open Damir de l'année 2024 concernant les dépenses relatives aux soins de ville seront donc notre support. Le choix de l'année est ici tout simplement guidé par l'ancienneté des données : l'année 2024 est celle qui présente les données complètes les plus récentes.

### Sélection des données

Les données sont présentées sous forme d'un tableur mensuel qui regroupe l'ensemble des remboursements de soins de ville effectués par le régime général de l'Assurance Maladie. Chaque ligne contient les informations suivantes<sup>[52]</sup> :

- Le type de poste de dépenses
- Le type de prestation (soins et prestations en espèces)
- Le type d'exécutant (médecins par spécialité, chirurgiens-dentistes, auxiliaires médicaux, laboratoires d'analyses, pharmaciens, etc.)

- Le type de prescripteur
- La date de soins
- Le taux de remboursement
- Le type de risque couvert (maladie, maternité, accident du travail et maladie professionnelle).
- La base de remboursement de l'Assurance Maladie
- Le montant remboursé
- Les dépassements d'honoraires des professionnels de santé
- Le dénombrement des actes réalisés et des coefficients facturés

Parmi toute cette quantité de données, en réalité seules quelques lignes nous intéressent :

- « prs\_nat », la nature de la prestation : il s'agit simplement de l'encodage de la prestation en question. Ici, le code « 3326 » est celui qui nous intéresse car c'est celui qui code pour les préparations.
- « l\_prs\_nat », la nature de prestation (détaillée) : il s'agit simplement du code long de la prestation. Ici, les préparations sont encodées sous l'intitulé « PREPARATION MAGISTRALE REMBOURSABLE ».
- « rem\_mon », le montant versé/remboursé : il s'agit du montant effectif payé par l'Assurance Maladie au bénéficiaire, en fonction de la base de remboursement et du taux de remboursement.
- « rec\_mon », la base de remboursement : il s'agit du montant facturé, qui sera réglé totalement ou partiellement par l'Assurance Maladie au bénéficiaire en fonction du taux de remboursement. Dans le cas où l'Assurance Maladie règle partiellement ce montant, il est possible qu'un organisme complémentaire rembourse tout ou partie du reste à charge.
- « act\_dnb », le dénombrement : il s'agit tout simplement du nombre de fois que la prestation a été effectuée, c'est-à-dire, du nombre de préparations qui ont été remboursées par l'Assurance Maladie.

## Exploitation des données

Pour extraire les données qui nous intéressent, nous avons tout d'abord filtré les données de la catégories « prs\_nat » avec le code « 3326 » afin de ne garder que les informations concernant les préparations. Cela nous permet donc de nous concentrer sur les données numériques, que nous pouvons utiliser pour des informations mois par mois.

### Nombre de préparations remboursées :

Après avoir reporté les données filtrées de chaque mois dans un tableur, une simple analyse de la colonne « act\_dnb » nous permet de retirer les résultats suivants :

- Sur l'année 2024, 2 264 725 préparations ont été remboursées par l'Assurance Maladie.
- Cela nous donne une moyenne de 188 727 préparations remboursées mensuellement. Ce qui représente, pour donner un ordre d'idée, 6 187 préparations remboursées par jour, ou 1 préparation remboursée toutes les 14 secondes.
- Il est à noter qu'une tendance se dessine et qu'un mois sort particulièrement du lot, le mois de janvier 2024. En effet celui-ci présente de loin le plus grand nombre de préparations remboursées avec 241 027 préparations remboursées sur le mois. De même, tous les mois du premier quadrimestre de 2024 sont au dessus de la moyenne mensuelle. Il est impossible de ne pas mentionner la pénurie d'amoxicilline, en particulier pour les formes pédiatriques, qui a touché la France sur la période fin 2023 - début 2024<sup>[53]</sup>. Cette pénurie avait en effet déclenché de nombreuses vagues de préparations d'amoxicilline afin de pallier à la demande, notamment concernant les formes pédiatriques, ce qui pourrait expliquer ces moyennes élevées sur le premier quadrimestre 2024.

### Base de remboursement :

En procédant de la même façon, une analyse de la colonne « rec\_mon » nous permet de retirer ces données :

- Sur l'année 2024, le montant facturé aux organismes des préparations remboursées s'élève à 99 154 741€99. Soit presque 100 millions d'euros sur l'année.
- Cela nous donne une moyenne mensuelle de 8 262 895€17. Ce qui représente, pour donner un ordre d'idée, 270 914€60 de préparations par jour.

- Tout comme pour le nombre de préparations soumises au remboursement, le montant facturé aux organismes est supérieur à la moyenne sur tout le premier quadrimestre de 2024, avec un maximum en janvier 2024.

#### Montant remboursé par l'Assurance Maladie :

Il est à noter que nous pouvons répéter cette analyse avec la colonne « rem\_mon ». Cela nous permet d'obtenir le montant effectivement payé par l'Assurance Maladie aux bénéficiaires. Nous obtenons donc :

- 82 079 265€79 remboursés par l'Assurance Maladie aux bénéficiaires sur l'année 2024.

- 6 839 938€82 remboursés mensuellement par l'Assurance Maladie aux bénéficiaires.

#### Taux moyen de remboursement :

Le taux de remboursement des préparations est variable. En effet, plusieurs taux peuvent être effectués, en particulier les taux 65 % et 100 % qui sont les plus fréquents<sup>[47]</sup>. Le taux 100 % résulte de l'utilisation des préparations dans le cadre d'une affection de longue durée (ALD). Le taux 30 % est lui aussi possible.

Nous pouvons, avec ces deux dernières analyses, calculer le taux moyen remboursé par l'Assurance Maladie aux bénéficiaires en 2024 :

Taux moyen de remboursement =  $82\,079\,265\text{€}79 \div 99\,154\,741\text{€}99 = 82,78 \%$

Nous devons cependant nuancer ce chiffre car, dans les jeux de données utilisés, le montant effectivement remboursé par l'Assurance Maladie aux bénéficiaires ne distingue pas le régime des assurés. En effet, les valeurs extraites sont biaisées par plusieurs catégories d'assurés qui sont exonérés, et donc pour lesquels l'Assurance Maladie ne fait pas de distinction pour le remboursement. Nous pouvons notamment citer le régime d'invalidité en exemple<sup>[54]</sup>.

Pour éviter ce biais, nous nous baserons donc, pour le reste de notre analyse, sur le montant facturé aux organismes, qui lui est indépendant du taux de remboursement.

#### Prix moyen d'une préparation remboursée :

Avec ces données, nous pouvons calculer le prix moyen d'une préparation facturée à l'Assurance Maladie :

Prix moyen PMR facturé =  $99\,154\,741\text{€}99 \div 2\,264\,725 = 43\text{€}78$

En moyenne une préparation est donc facturée, sur 2024, 43€78. Il faut néanmoins préciser que ce montant est TTC (Toutes Taxes Comprises), c'est-à-dire qu'il inclut la TVA.

### **Taxe sur la Valeur Ajoutée**

La Taxe sur la Valeur Ajoutée (TVA) est un impôt indirect, c'est-à-dire collecté par le vendeur et reversé à l'État, sur la consommation<sup>[55]</sup>. Cette TVA est, sur la majorité des produits et services, fixée à 20 %<sup>[56]</sup>. Cependant, des taux plus faibles sont également en vigueur sur certaines familles de produits, dont les médicaments.

Nous avons donc deux situations :

- Soit la préparation est éligible au remboursement par les organismes de Sécurité sociale. Dans ce cas, la préparation en question répond à la législation des médicaments remboursés, ce qui implique une TVA à taux super réduit, c'est-à-dire une TVA à 2,1 %<sup>[57]</sup>.

- Soit la préparation n'est pas éligible au remboursement par les organismes de Sécurité sociale. Dans ce cas, la préparation en question répond à la législation générale des médicaments, ce qui implique une TVA à taux intermédiaire, c'est-à-dire une TVA à 10 %<sup>[58]</sup>.

En pratique, le pharmacien fixant librement le prix de la préparation, il peut donc en tenir compte lors de la détermination du prix afin de se garantir une marge constante. Cela ne nous affectera que très peu pour cette étude de cas. Ce procédé implique cependant une différence de prix selon que la préparation est ou non éligible au remboursement par les organismes de Sécurité sociale, ce qui pourrait être source d'erreurs si deux préparations de composition identique se retrouvent avec deux prix différents.

### Prix moyen d'une préparation remboursée Hors Taxes :

Puisque les préparations étudiées lors de nos analyses sont éligibles au remboursement, la TVA qui leur est appliquée est la TVA à taux super réduit, à 2,1 %. Nous pouvons donc en déduire le prix Hors Taxes (HT) moyen de ces mêmes préparations :

Prix moyen PMR HT =  $43\text{€}78 \div (1 + 0,021) = 42\text{€}88$

Il y a donc 0€90 de TVA en moyenne pour chaque préparation remboursée, ce qui nous donne 42€88 HT le prix moyen facturé pour une préparation en 2024.

Analogie avec les préparations non remboursées :

Nous allons donc poser deux hypothèses pour poursuivre notre réflexion sur les préparations non remboursées :

Premièrement, nous allons supposer que le coût de fabrication de ces préparations est similaire à celui des préparations remboursées. Il n'est pas déraisonnable de faire cette hypothèse, mais il est important de garder à l'idée qu'il peut s'agir d'un biais potentiel.

Deuxièmement, nous allons supposer que le pharmacien répercute bien la différence de TVA sur les préparations en fonction de leur remboursement ou non. Comme mentionné plus haut, ce procédé est potentiellement à risque de confusion et le pharmacien pourrait également être tenté de rogner sur sa marge pour qu'une même préparation reste au même prix peu importe son éligibilité au remboursement ou non. Ici, nous supposerons donc qu'il prenne le temps de bien différencier les prix de deux préparations identiques en fonction de la TVA.

Nous pouvons donc ainsi, avec ces deux hypothèses, estimer le prix TTC moyen facturé au patient pour les préparations non remboursées. Les préparations non éligibles au remboursement par les organismes de Sécurité sociale sont assujetties à une TVA à taux intermédiaire, c'est-à-dire à 10 %. Cela nous permet donc de calculer :

Prix moyen NR TTC =  $42\text{€}88 \times (1 + 0,10) = 47\text{€}17$

Nous pouvons donc constater en moyenne 4€29 de TVA, c'est-à-dire une différence moyenne avec une préparation remboursée de 3€39 sur le prix final facturé de la préparation.

## 5. Exemples chiffrés de préparations

### Préparations remboursées

Tout d'abord, intéressons nous aux préparations remboursées. Nous allons donc reprendre nos deux exemples dans le cadre d'une maladie chronique d'une particulière gravité avec une prescription réalisée par un médecin qui a apposé la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » sur ladite ordonnance.

Nous avons calculé le coût de ces préparations :

- Glycérolé d'amidon 35 g + Cold Cream Fluide 300 ml : 26€78

- Glycérolé d'amidon 20 g + Lipolotion qsp 200 g : 20€61

Afin d'obtenir le prix facturé, nous allons donc appliquer successivement notre marge, puis notre TVA<sup>[59]</sup>. Ici nous allons partir sur une marge de 30 %. La marge brute globale moyenne des pharmacies en 2024 étant de 28,3 %<sup>[60]</sup>, cela nous permettra d'assurer une certaine sécurité. Ensuite, nous ajouterons notre TVA à taux super réduit de 2,1 %. Nous obtenons donc :

- Glycérolé d'amidon 35 g + Cold Cream Fluide 300 ml :

Prix GCC PMR TTC = 26€78 x ( 1 + 0,30 ) x ( 1 + 0,021 ) = 35€55

- Glycérolé d'amidon 20 g + Lipolotion qsp 200 g :

Prix GL PMR TTC = 20€61 x ( 1 + 0,30 ) x ( 1 + 0,021 ) = 27€36

Ces prix obtenus sont nettement inférieurs au prix moyen des préparations remboursées en 2024 par l'Assurance Maladie. Ceci est en concordance avec les données analysées et pourrait s'expliquer par la relative simplicité de réalisation de ces préparations. Il s'agit effectivement dans les deux cas d'un mélange simple afin d'obtenir une préparation semi-solide. Il pourrait être intéressant de comparer les résultats avec des préparations plus techniques.

### Préparations non remboursées

Nous pouvons maintenant réitérer l'exemple pour des préparations non remboursées. Nous allons donc reprendre nos deux exemples, mais cette fois ci dans le cadre d'une maladie sans caractère de gravité avec une prescription réalisée

par un médecin qui n'a pas apposé la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » sur ladite ordonnance.

Afin d'obtenir le prix facturé, nous allons donc appliquer successivement notre marge de 30 %, puis notre TVA à intermédiaire de 10 %. Nous obtenons donc :

- Glycérolé d'amidon 35 g + Cold Cream Fluide 300 ml :

Prix GCC NR TTC =  $26€78 \times (1 + 0,30) \times (1 + 0,1) = 38€30$

- Glycérolé d'amidon 20 g + Lipolotion qsp 200 g :

Prix GL NR TTC =  $20€61 \times (1 + 0,30) \times (1 + 0,1) = 29€47$

Nous obtenons donc logiquement des prix facturés plus élevés, ceci s'explique par la TVA d'un montant supérieur. Cependant, comme mentionné plus haut, puisque nous fixons le prix en fonction de la TVA, cela n'affecte pas notre marge brute. Puisque cette dernière est positive, notre activité est donc intrinsèquement rentable.

## 6. Pistes d'améliorations, obstacles et perspectives d'évolution

### Contraintes liées à la gestion

Nous venons donc de voir que cette activité est bénéfique pour l'officine, mais celle-ci vient aussi avec son lot d'enjeux spécifiques. Les officines doivent ainsi gérer :

- Un temps non facturable : Le temps passé pour les opérations d'entretien du matériel, des équipements et des locaux, tout comme le temps de gestion du système d'assurance qualité, sont des temps qui ne sont pas pris en compte dans la facturation des préparations. Il faut donc s'organiser au mieux afin d'économiser du temps lorsque cela est possible, comme par exemple en regroupant plusieurs temps d'entretien en un seul temps ininterrompu.

- Une incertitude sur la fréquence des prescriptions : Il s'agit ici d'un frein à cette activité. L'esprit humain a tendance à détester l'incertitude, en particulier quand celle-ci implique une perte potentielle. On appelle cela l'aversion aux risques<sup>[61]</sup>. C'est un point d'amélioration que nous développerons après, mais en résumé, une approche collaborative au niveau local avec les prescripteurs peut aider à limiter ce risque.

- Des délais courts imposés par les patients, et par les prescripteurs : Bien que les préparations nécessitent un temps de réalisation raisonnable, très souvent, pour les

préparations magistrales, le patient ne repart pas immédiatement avec son médicament. Fréquemment, à moins que ce dernier n'attende dans l'officine un moment, ou à moins d'avoir un membre du personnel ou une équipe dédiés aux activités de préparations, il est nécessaire de faire revenir le patient plus tard dans la journée ou un autre jour. Et même dans le cas où l'officine dispose d'un personnel dédié à cette activité, il est possible que l'activité ne permette pas de commencer la préparation immédiatement. Il faut donc savoir bien gérer son temps et expliquer aux patients la raison du délai.

- La formation spécifique nécessaire au personnel : La formation, tout comme l'entretien des connaissances et leur mise à niveau est, une fois de plus, chronophage. L'utilisation du matériel et des équipements, tout comme l'actualisation des connaissances, est un processus continue qui requiert un minimum d'investissement de la part de l'équipe de l'officine.

Malgré ces contraintes, et bien que l'activité de préparation soit rentable, comme évoqué précédemment dans notre exemple, il est possible d'améliorer encore plus cette rentabilité en travaillant sur plusieurs points.

### **Pistes d'amélioration**

#### Fréquence des prescriptions :

Pour améliorer la prévisibilité des préparations, la relation avec les prescripteurs locaux, notamment les médecins généralistes, les pédiatres et les dermatologues, détermine en partie la fréquence et la régularité des prescriptions. En effet, un prescripteur qui connaît les possibilités qu'offrent les préparations sera plus enclin à en prescrire pour ses patients. Surtout s'il sait que la préparation peut être réalisée dans des délais raisonnables pour le patient.

#### Composition des préparations :

Les préparations sont souvent prescrites de manière ponctuelle pour répondre à un besoin individuel : allergie à un composé, forme galénique non disponible sur le marché, ajustement posologique ou galénique (en particulier en pédiatrie et en gériatrie)... En travaillant en collaboration avec les prescripteurs aux alentours, il est possible, en fonction des habitudes de prescription du praticien, de constater une

réurrence de certaines préparations. Il deviendra donc par exemple possible, pour entre autres améliorer la rentabilité et le délai de réalisation des préparations, de :

- Préparer par avance certaines bases récurrentes et dont les modalités de conservation ne sont pas trop contraignantes.
- Optimiser l'approvisionnement en matières premières, de façon à les avoir en stock pour accélérer la réalisation de la préparation.
- Optimiser les achats en quantité afin de réduire le coût de la matière première. Il est par ailleurs à noter que nos exemples précédents de préparations ont été réalisés avec des matières premières achetées en petits conditionnements, adaptés à une pratique très ponctuelle.
- Réduire les temps de fabrication, que ce soit par l'expérience et l'habitude, par l'organisation dédiée à l'activité de préparation ou par la mutualisation de certaines étapes.

Tout cela nous permettra donc, in fine, de gagner en rentabilité.

#### Collaboration proactive :

De manière plus globale, la collaboration entre l'officine et les prescripteurs participe à améliorer la prise en charge des patients par le biais :

- D'une certaine standardisation des formules utilisées : En effet, le temps investi dans l'actualisation des connaissances concernant les préparations permet d'en faire profiter les praticiens aux alentours. Il est possible d'informer un prescripteur d'une piste d'amélioration de la formule utilisée, comme par exemple pour limiter l'utilisation d'un principe actif plutôt irritant chez les enfants, ou pour améliorer une texture en vue de favoriser son application sur une zone difficile.
- D'une anticipation des besoins : Cette anticipation est possible, par exemple, lors d'une période hivernale, par le biais d'une augmentation des prescriptions de certaines préparations. De même, elle est également possible par le biais, dans le cadre d'un contexte géographique et médical particulier, d'une périodicité des prescriptions regroupées, comme par exemple pour un EHPAD (Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes) qui bénéficierait de visites médicales mensuelles pour ses résidents.

## Enjeux de communication concernant les préparations

Comme précisé précédemment, la communication entre le pharmacien et le prescripteur est un point essentiel de l'optimisation de l'activité. Cependant, cette relation, associée à une bonne communication avec le patient, est également un axe stratégique qui sécurise le circuit de la préparation en officine, en plus d'améliorer la rentabilité économique.

Une communication claire et structurée permet en effet de réduire les risques d'erreurs, mais aussi les pertes économiques liées à des malentendus, qui peuvent en plus être source de situations de tension avec les patients. Elle est donc essentielle au sein de l'organisation de l'activité officinale.

Une communication efficace permet donc d'éviter :

- Les erreurs d'interprétation des posologies, des excipients ou des dosages, notamment dans les cas de prescriptions manuscrites ou peu détaillées. Selon la haute autorité de santé (HAS), la prévention de ces erreurs repose notamment sur « la transmission et le partage d'informations complètes et exactes entre les membres de l'équipe de soins et le patient tout au long de son parcours »<sup>[62]</sup>.

- Les doublons avec des spécialités industrielles existantes, pouvant entraîner des surcoûts injustifiés ou des interactions médicamenteuses, dont des surdosages. L'ordre national des pharmaciens et les bonnes pratiques de préparations recommandent à cet effet une vérification systématique des spécialités disponibles avant toute fabrication<sup>[30]</sup>.

- Les incompréhensions sur les délais de fabrication ou sur le tarif d'une préparation, qui peuvent provoquer l'insatisfaction voire la colère de certains patients, en particulier lorsqu'il s'agit de préparations demandées en urgence. Une information en amont sur le délai de réalisation estimé et/ou du prix estimé, transmise clairement au patient, et si nécessaire au prescripteur, permet d'éviter ces tensions.

En plus de cela, une communication à un niveau plus élevé, comme par exemple dans le cadre de réunions de coordination pluri-professionnelle (au sein d'une Communauté Professionnelle Territoriale de Santé par exemple), permettrait également de mieux adapter l'offre officinale aux besoins des patients du territoire concerné<sup>[63]</sup>.

Cette communication permettrait ainsi de développer l'activité de préparation, souvent sous-exploitée par manque de connaissances des prescripteurs, notamment :

- En informant les prescripteurs sur les possibilités galéniques, les contraintes techniques, les délais moyens de fabrication ou les contre-indications par exemple.
- En proposant des améliorations de formules afin d'offrir une réponse adaptée aux besoins des prescripteurs et des patients.

### **Obstacles au développement des préparations**

Malgré les bénéfices potentiels de la fidélisation des patients et de l'adaptation unique de l'offre pharmaceutique à un patient donné, l'activité de préparation demeure vulnérable en raison de divers obstacles systémiques, organisationnels et réglementaires.

#### Manque de visibilité dans la tarification :

Le manque d'un cadre de valorisation explicite pour la plupart des préparations magistrales représente un obstacle significatif. Effectivement, la majorité des préparations sont soumises, en termes de tarification, à la discrétion de l'officine. Il s'agit ici d'un frein majeur pour l'engagement du pharmacien sur ce secteur, notamment à cause du manque de visibilité et de l'absence de garantie.

#### Charge administrative :

Le suivi administratif, l'adhésion aux bonnes pratiques de préparation, leur mise en place et la gestion des documents d'assurance qualité constituent une responsabilité considérable, qui peut paraître pharaonique ou effrayante. Cette tâche, prise en charge par le pharmacien responsable des préparations exige un suivi minutieux :

- Des matières premières, notamment de leurs certificats d'analyse, de leurs numéros de lot et de leurs dates de péremption.
- Des documents de production, procédés et modes opératoires nécessaires à la réalisation des préparations, le tout actualisé régulièrement.
- Des documents de vérification et de traçabilité à conserver pour chaque préparation.

- Des processus internes d'entretien, de nettoyage et d'assurance qualité, encore une fois, actualisés régulièrement.

#### Demande irrégulière et difficilement prévisible :

La caractéristique spécifique et unique des prescriptions magistrales complique toute la mise en place d'une organisation efficace. Bien que, comme évoqué plus tôt, une communication professionnelle et durable avec les prescripteurs permette de limiter cette irrégularité, cette fluctuation complique la gestion du préparatoire, en particulier la gestion des matières premières, qui doivent être vérifiées périodiquement pour prévenir leur altération.

Sans une bonne gestion du préparatoire, il peut devenir impossible d'obtenir une bonne rentabilité, ce qui rendrait certaines préparations peu intéressantes malgré leur valeur thérapeutique.

#### **Perspectives stratégiques d'évolution**

Malgré ces contraintes, diverses stratégies peuvent être considérées pour améliorer l'activité de préparation, particulièrement dans un contexte de réévaluation du rôle du pharmacien dans le parcours de soin et la prise en charge globale du patient.

#### Implication dans les soins de proximité :

Comme évoqué auparavant, avec les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS) et l'essor des parcours de soins personnalisés<sup>[64]</sup>, les préparations magistrales offrent une opportunité stratégique d'intégration dans l'offre de soins de proximité. Elles pourraient en effet s'inscrire en tant que réponse ciblée à des enjeux spécifiques de certaines populations, par le biais du renforcement du rôle du pharmacien comme maillon de l'offre de soin au niveau local.

Nous avons vu que les préparations magistrales permettent de proposer des thérapies conçues pour les personnes âgées (ou en soins palliatifs), présentant souvent une observance difficile en raison de formes galéniques inadaptées ou de posologies des spécialités peu adéquates. Les préparations permettent ainsi, dans le cadre de cette individualisation des traitements, des ajustements de dosage précis ainsi que des textures adaptées aux troubles de déglutition, et éventuellement des associations de principes actifs non disponibles sous forme de spécialités. Cette

personnalisation, dans un contexte de fragilité physique et psychique, contribue à préserver la qualité de vie du patient tout en diminuant le risque iatrogène.

D'autre part, la préparation magistrale demeure un outil d'importance pour la pédiatrie et propose un jeu de solutions particulièrement bien adaptées à la prise en charge des enfants porteurs de pathologies lourdes ou contraignantes. En effet, ces patients présentent souvent des besoins particuliers impossibles à prendre en charge par le biais de spécialités existantes, parfois en raison d'un refus des formes solides, d'intolérances de certains excipients, ou encore de besoins alimentaires particuliers. Ainsi, la confection d'une suspension buvable, d'un suppositoire ou d'une poudre à disperser représente un moyen de prise en charge thérapeutique non négligeable qui peut limiter le recours à des solutions de substitution peu ou non sécurisées.

Enfin, la personnalisation galénique permet de réaliser des formules sans excipients à effet notoire, parfois mal acceptés par des patients allergiques, intolérants ou polymédiqués. La préparation devient ainsi un élément pour assurer la tolérance, la sécurité et l'efficacité du traitement, tout en prenant en compte les particularités individuelles du patient.

#### Valorisation par la différenciation :

Dans un secteur où les marges se réduisent<sup>[60]</sup>, les préparations magistrales offrent à la pharmacie l'opportunité d'offrir un service grandement apprécié. Certaines officines qui se spécialisent dans des domaines précis réussissent à tirer leur épingle du jeu en proposant un service que peu d'autres proposent. Les préparations peuvent être une possibilité de distinction.

#### Automatisation des étapes de fabrication :

Dans le but de développer l'activité au sein de l'officine, l'acquisition d'équipements qualitatifs, précis, pratique et facile d'usage permet d'accroître l'efficacité de la fabrication, mais aussi de limiter les erreurs humaines et, pourquoi pas, de faciliter la traçabilité. Ces équipements permettent ainsi de réduire la charge de travail en le facilitant, ce qui permet de libérer du temps pour d'autres tâches, et ainsi d'augmenter le rendement du préparatoire.

### Formation des équipes :

Une équipe formée aux bonnes pratiques de préparation, et plus généralement aux activités du préparatoire de l'officine, est une garantie de sécurité. En effet, la formation du personnel, même du personnel qui ne prend pas ou très peu partie dans les activités du préparatoire, aide à diminuer le risque d'erreurs, augmente l'efficacité et améliore la qualité fournie. Cela encourage également l'appropriation et l'adhésion à la démarche qui sont incontournables pour gagner en cohérence et performance.

### Élaboration d'une grille tarifaire interne pour les préparations récurrentes :

Pour la facturation des préparations, l'absence d'un barème national précis rend indispensable la création d'une structure tarifaire interne qui soit claire, équitable et justifiable. Une grille tarifaire est un bon point de départ, notamment pour les préparations récurrentes. Cette grille doit prendre en considération le coût total (matières premières, main-d'œuvre et autres charges) afin d'éviter les discordances tarifaires qui pourraient résulter d'un manque de clarification du barème. De même, une estimation de la durée de production est une bonne information à intégrer à ce tableau afin de pouvoir plus facilement communiquer avec le patient sur le délai de réalisation. Une stratégie de tarification homogène aide par ailleurs à instaurer la confiance chez le patient en évitant la tarification aléatoire.

Il est important de noter que ce barème est à ajuster régulièrement en fonction de l'évolution, la plupart du temps à la hausse, des coûts de production.

### Regrouper certaines préparations :

En regroupant dans le temps la réalisation des préparations semblables, par exemple en enchaînant la réalisation de deux préparations semi-solides puis une fabrication de gélules plutôt qu'en intercalant au milieu la réalisation de gélules, la pharmacie est en mesure de réduire les temps de préparation. Il semble évident qu'il est plus simple de réaliser une préparation lorsque la procédure vient d'être appliquée juste avant. Il s'agit donc de perfectionner l'organisation du travail. Cela offre également la possibilité de créer un emploi du temps plus flexible pour la personne qui prépare.

## 7. Sous-traitance des opérations de préparation et des contrôles

De plus en plus répandue, la sous-traitance est devenue quasiment une obligation pour les petites officines, notamment lorsqu'il s'agit de préparations ponctuelles nécessitant du matériel parfois onéreux, et plusieurs pharmacies se spécialisent dans ce domaine sur tout le territoire<sup>[65]</sup>.

La sous-traitance est défini par l'Article L5125-1 du Code de la Santé Publique comme le fait, pour une officine, de « confier l'exécution d'une préparation, par un contrat écrit, à une autre officine »<sup>[66]</sup>. Cette définition nous permet déjà d'identifier deux aspects. Premièrement, la sous-traitance n'est possible qu'avec une autre officine. Nulle autre structure n'est, en effet, autorisée à réaliser les préparations magistrales. Deuxièmement, la notion de contrat écrit est à relever : celle-ci souligne en effet l'aspect réglementaire et engageant de cette collaboration qui est soumise à des directives strictes.

Cette définition se poursuit ainsi : « à une autre officine qui est soumise, pour l'exercice de cette activité de sous-traitance, à une autorisation préalable délivrée par le directeur général de l'agence régionale de santé »<sup>[66]</sup>. Cela renforce cette notion de cadre strict par la nécessité, pour la pharmacie prestataire, d'avoir obtenu une autorisation préalable des autorités compétentes. Si nous rajoutons que les contrats de sous-traitance sont à joindre à l'agence régionale de santé (ARS) concernée chaque année<sup>[67]</sup>, nous pourrions presque considérer le tout comme un contrat tripartite.

Ce contrat est donc établi entre :

- D'un côté le donneur d'ordre, c'est-à-dire la pharmacie qui demande la sous-traitance à une autre officine.
- D'autre part le prestataire, c'est-à-dire la pharmacie qui réalise la sous-traitance, pour le compte de la pharmacie requérante.

Ce contrat se doit d'être précis et clair afin d'éviter toute ambiguïté. Il précise notamment les responsabilités et les détails de chaque activité faisant l'objet de la sous-traitance<sup>[30]</sup>.

Il appartient bien évidemment aux deux parties de remplir leur part du marché, à savoir :

Pour le prestataire, l'exécution des activités demandées conformément au contrat et conformément au cadre réglementaire en vigueur. Le prestataire doit donc pouvoir fournir la preuve qu'il respecte les bonnes pratiques de préparations dans tous ses aspects (équipements, locaux, personnel compétent...). Il est à noter que le prestataire bénéficie d'un droit de refus de réalisation si la décision est motivée.

Pour le donneur d'ordre, la transmission de toutes les informations et connaissances nécessaires à la réalisation des activités de sous-traitance. Le donneur d'ordre est également tenu de vérifier que le prestataire possède les compétences et autorisations requises pour les activités de sous-traitance, et que ce dernier respecte les bonnes pratiques de préparations.

Dans tous les cas, le pharmacien qui dispense la préparation est responsable de la préparation qui a fait l'objet de sous-traitance<sup>[30]</sup>. Il est d'ailleurs tenu de réaliser (et de tracer) un contrôle à réception de la préparation portant notamment sur :

- Le bon étiquetage de la préparation.
- La concordance entre la préparation et la prescription ou la commande de préparations pharmaceutiques.
- L'intégrité physique du conditionnement.
- Le bon respect des conditions de conservation pendant le transport, entre autres le respect, le cas échéant, de la chaîne du froid ou de la protection vis à vis de la lumière.

Bien que la sous-traitance soit envisageable pour d'autres activités telles que la maintenance des appareils et équipement du préparatoire, la prise en charge et l'élimination des déchets, ou encore le nettoyage et la désinfection des locaux, ce sont surtout trois activités importantes qui occuperont notre réflexion :

- La sous-traitance des opérations de préparation, et ce dans leur intégralité.
- La sous-traitance des contrôles, que ce soit les contrôles des MPUP ou des préparations terminées.
- La sous-traitance du transport de la préparation

## **Sous-traitance des opérations de préparation**

Lorsque la sous-traitance concerne les opérations de préparation, seule la totalité des opérations peut être sous-traitée. Il s'agit là d'un verrou de sécurité, il semble en effet tout à fait illogique de commencer quelques étapes d'une préparation et de laisser la deuxième partie à une autre personne. Cela multiplierait inutilement le risque d'erreur, notamment lié à la communication.

Les opérations de sous-traitance réalisées par le prestataire incluent notamment la réalisation du dossier de préparation, le conditionnement de la préparation, et l'étiquetage de cette dernière. Il est évidemment cohérent, toujours dans cette démarche de qualité et de sécurité, que celui qui réalise les opérations de préparations réalise également les tâches intriquées et dépendantes de ces opérations.

Outre les points mentionnés plus haut, le contrat, lorsqu'il concerne la sous-traitance des opérations de préparation, doit également inclure et préciser<sup>[30]</sup> :

- Les modalités de commande.
- Les formes pharmaceutiques pouvant être réalisées par le prestataire.
- Les délais de réalisation. Il peut d'ailleurs être convenu de la prise en charge accélérée de préparations urgentes.
- Les conditions et délais de conservation.
- Les documents nécessaires à la réalisation du contrat.

## **Sous-traitance des contrôles**

Lorsque certains contrôles nécessitent des équipements particuliers difficilement accessibles ou une compétence particulière de l'opérateur, il peut être envisagé une sous-traitance des contrôles. La responsabilité des contrôles des MPUP ainsi que celle des préparations terminées sont clairement précisées, notamment concernant les contrôles physico-chimiques, les contrôles pharmacotechniques et, le cas échéant, les contrôles microbiologiques.

Lors de la réalisation de ce contrat, le prestataire remet au donneur d'ordre un certificat d'analyse daté et signé comprenant, outre la conclusion de conformité ou non, les éléments suivants :

- Les résultats quantitatifs et qualitatifs des contrôles réalisés.
- Les spécifications des contrôles réalisés.
- Les méthodes d'analyses utilisées.
- Les référentiels utilisés.

Cela dans le but, pour le donneur d'ordre, de pouvoir vérifier la conformité des contrôles effectués.

### **Sous-traitance du transport**

Il est important de s'assurer que le transport n'endommage pas la qualité de la préparation. C'est pourquoi le prestataire doit s'assurer que toute préparation terminée est munie d'un emballage adapté aux conditions de transport et aux conditions de conservation de la préparation. Cet emballage, que ce soit un conteneur ou un paquet, doit être clos et scellé. Il doit également mentionner clairement et lisiblement les noms et les adresses de l'expéditeur et du destinataire.

Pour codifier tout cela, le contrat qui encadre la sous-traitance du transport doit notamment préciser :

- La durée moyenne de transport.
- Le cas échéant, les conditions particulières de conservation.
- La localisation exacte du lieu de livraison.
- La localisation et les conditions de remise avec le lieu de prise en charge.
- Les lieux et délais de ruptures de charge quand ils existent, c'est-à-dire, lorsque le paquet n'est pas directement acheminé, où et pour combien de temps le paquet reste en zone de stockage.

Il est à noter que le sous-traitant assurant la responsabilité du transport est en mesure d'établir, pour chaque envoi, que les conditions particulières de conservation (température et protection de la lumière notamment) sont respectées.

## V. Conclusion

Finalement, nous pouvons donc constater que les préparations, malgré leur héritage historique aussi lointain que la profession, restent aujourd'hui parmi les enjeux d'actualité du professionnel de santé qu'est le pharmacien. Les nombreuses réglementations successives qui ont mené à l'état actuel de la législation des préparations nous montrent que cette pratique, autrefois au cœur de la profession, évolue avec son temps. Encore récemment, des ajustements de réglementations et des précisions législatives continuent de modifier la pratique courante.

Cette législation implique, avec l'avancée des connaissances, une augmentation des protections pour lutter contre les pratiques dangereuses et assurer, pour le patient et pour le professionnel, une sécurité constante. Cette démarche de sécurité ne vient malheureusement pas seule puisque, afin de garantir cette dernière, la multiplication et la redondance des vérifications et des contrôles est nécessaire. Cela implique donc de plus en plus de contraintes sur les officines, notamment en termes de qualification, de matériel ou de traçabilité administrative.

Entre autres pour ces raisons, la sous-traitance est une option qui s'est grandement développée. Et la présence d'officines spécialisées dans la réalisation des préparations sous-traitées sur tout le territoire pourrait, en soi, être considérée comme une preuve de viabilité économique.

Même sans y consacrer tout son temps, cette activité peut dégager un bénéfice, qu'il soit financier ou relationnel. Les préparations ne représentent certes pas, à l'échelle globale, le plus gros poste de dépenses en pharmacie, mais elles restent présentes et utilisées en thérapeutique et peuvent contribuer à améliorer la situation de l'officine. En effet, de nombreuses pistes peuvent être étudiées pour améliorer la rentabilité, qu'elle soit directe ou indirecte, des préparations. Parmi celles-ci, l'intégration de ces pratiques au sein d'une prise en charge dans un contexte pluri-professionnel présente, selon moi, un gros potentiel dans une France qui pousse de plus en plus à l'interprofessionnalité au niveau local par le biais des Communautés Professionnelles Territoriales de Santé et des Plateformes Territoriales d'Appui.

Enfin, le caractère historique et légitime du pharmacien dans ce domaine fait des préparations un aspect inhérent à la profession qu'il serait, selon moi, dommageable de reléguer au second plan par manque d'activité dans ce secteur.



## Bibliographie

1. HUFFMAN Michael ; *Seasonal trends in intestinal nematode infection and medicinal plant use among chimpanzees in the Mahale Mountains, Tanzania* ; Primates ; 1997 ; 38 (2) ; p111-125
2. PIERRE Julien ; *L'histoire de la pharmacie commence au IIIe millénaire avant le Christ : Samuel-Norah Kramer, L'Histoire commence à Sumer* ; Revue d'Histoire de la Pharmacie ; 1958 ; 156 ; p254-255
3. LAFONT Olivier ; *L'évolution de la législation pharmaceutique des origines à la loi de Germinal an XI* ; Revue d'Histoire de la Pharmacie ; 2003 ; 339 ; p361-376
4. BARDINET Thierry ; *Les Papyrus médicaux de l'Égypte pharaonique* ; 1995 ; p21-22
5. BONNEMAIN Henri ; *La thérapeutique dans l'ancienne Égypte : Thierry Bardinnet, Les Papyrus médicaux de l'Égypte pharaonique* ; Revue d'Histoire de la Pharmacie ; 1998 ; 319 ; p345-351
6. HAHN A. et LOBSTEIN René ; *Dioscoride latino, Materia medica, libro primo, a cura di H. Mihaescu* ; Revue d'Histoire de la Pharmacie ; 1939 ; 41-2 ; p178
7. MAGNIN-GONZE Joëlle, *Histoire de la botanique* ; 2004 ; p31-32
8. DUBOIS Christophe, *Al-Mamun (786-833)* [en ligne] ; Réseau canopé ; mai 2012 [consulté le 15 janvier 2024] ; <https://www.reseau-canope.fr/savoirscdi/societe-de-linformation/le-monde-du-livre-et-de-la-presse/histoire-du-livre-et-de-la-documentation/biographies/al-mamun-786-833.html>
9. JAZI Radhi et ASLI Farouk ; *La pharmacopée d'Avicenne* ; Revue d'Histoire de la Pharmacie ; 1998 ; 317 ; p8-28
10. DURAND Guy, DUPLANTIE Andrée, LAROCHE Yvon et al. ; *Histoire de l'éthique médicale et infirmière* ; Montréal : 2004 ; 368p
11. LAROUSSE, *Frédéric II* ; consulté [en ligne] sur [larousse.fr](http://www.larousse.fr) ; [consulté le 20 février 2024] ; [https://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Fr%C3%A9d%C3%A9ric\\_II/120272](https://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Fr%C3%A9d%C3%A9ric_II/120272)
12. JULIEN Pierre ; *750 ans de profession pharmaceutique* ; Revue d'Histoire de la Pharmacie ; 1991 ; 289 ; p155

13. DORVEAUX Paul ; *Procès-verbaux des délibérations du Collège de pharmacie de Paris* ; Revue d'Histoire de la Pharmacie ; 1935 ; 90 ; p111-119
14. FOUCAULT Michel ; *Histoire de la médicalisation* ; Hermès, La Revue ; CNRS ; 1988 ; 1988/2 (N°2) ; p11-29
15. BONNEMAIN Bruno ; *La chimie au XVIIIe siècle en France : Simon (J.), «La Pharmacie et la Chimie au XVIIIe siècle : quelles leçons pour l'histoire des sciences ? (Pharmacy and Chemistry in the Eighteenth Century. What lessons for the History of Science ?)»*, *Pharmacy in History*, 2015, 57, 1 & 2 ; Revue d'Histoire de la Pharmacie ; 2016 ; 391 ; p482-484
16. BLÉMONT Patrice ; *Mémento de droit pharmaceutique à l'usage des pharmaciens* ; Ellipses ; 2010 ; 192p ; chapitre 1, p9-16
17. DILLEMANN Georges ; *Les remèdes secrets et la réglementation de la pharmacopée française* ; Revue d'Histoire de la Pharmacie ; 1976 ; 228 ; p37-48
18. République Française ; *Loi contenant organisation des Écoles de Pharmacie. Du 21 Germinal an XI de la République française.* ; Couturier ; 1803 ; 7p
19. FLAHAUT Jean ; *La vie difficile du premier Codex national français* ; 2000 ; 327 ; p337-344
20. LEHMANN Hélène ; *1818-2018 : du Codex medicamentarius Gallicus à la Pharmacopée française* ; 2018 ; 400 ; p571-606
21. République Française ; *Article L5112-1 du Code de la santé publique modifié par Ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016* ; consulté sur legifrance [en ligne] ; [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032906637](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906637)
22. JOURDAN Antoine-Jacques-Louis ; *Code pharmaceutique, Traduction De l'Ouvrage rédigé en latin, sous le titre de Codex Medicamentarius, par MM. Leroux, Vauquelin, Deyeux, Jussieu, Richard, Percy, Hallé, Henri, Vallée, Bouillon-Lagrange et Chéradame ; et publié, conformément à l'Ordonnance royale du 8 août 1816, par la Faculté de Médecine de Paris* ; Paris : Guillaume et Cie ; 1821 ; 656p
23. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ; *Pharmacopée française 11ème édition* ; consulté sur le site de l'ANSM [en ligne] ; <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>

24. Direction européenne de la qualité du médicament et soin de santé (DEQM) ; *European Pharmacopoeia Online* ; 11ème édition, 4ème supplément (édition 11.4) ; consulté sur le site de la pharmacopée européenne de la DEQM [en ligne] ; <https://pheur.edqm.eu/home>
25. République Française ; Article L5111-1 du Code de la santé publique modifié par Ordonnance n°2022-414 du 23 mars 2022 - art. 1 ; consulté sur legifrance [en ligne] ; [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922)
26. République Française ; Article L4211-1 du Code de la santé publique modifié par LOI n°2023-171 du 9 mars 2023 - art. 24 (V) ; consulté sur legifrance [en ligne] ; [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000047293602](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047293602)
27. République Française ; Article L5121-1 du Code de la santé publique modifié par LOI n°2023-1250 du 26 décembre 2023 - art. 29 (V), modifié par LOI n°2023-1250 du 26 décembre 2023 - art. 71 et modifié par LOI n°2023-1250 du 26 décembre 2023 - art. 78 ; consulté sur legifrance [en ligne] ; [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000029719721](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721)
28. Direction européenne de la qualité du médicament et soin de santé (DEQM) ; *European Paediatric Formulary* ; mis à jour en février 2024 ; consulté sur le site de la pharmacopée européenne de la DEQM [en ligne] ; <https://paedform.edqm.eu/home>
29. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ; *Document de référence : Bonnes pratiques de préparation* ; consulté sur [ansm.sante.fr](https://ansm.sante.fr) [en ligne] ; <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
30. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ; *Bonnes pratiques de préparation* ; édition du 2 août 2023 ; consulté sur le site de l'ANSM [en ligne] ; <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
31. Certification QSE (C-QSE) ; *Cycle PDCA / La roue de Deming* ; publié le 6 novembre 2016 ; consulté sur le site du C-QSE [en ligne] ; <https://www.certification-qse.com/cycle-pdca-roue-de-deming/>
32. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) ; *Protection collective* ; mis à jour le 12 octobre 2022 ; consulté sur le site de l'INRS [en ligne] ; <https://www.inrs.fr/demarche/protection-collective/ce-qu-il-faut-retenir.html>

33. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) ; *La protection individuelle*; mis à jour le 17 février 2022 ; consulté sur le site de l'INRS [en ligne] ; <https://www.inrs.fr/demarche/protection-individuelle/ce-qu-il-faut-retenir.html>
34. Ordre National des Pharmaciens ; *Locaux de l'officine* ; publié le 13 octobre 2022 ; consulté sur le site de l'Ordre National des Pharmaciens [en ligne] ; <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/locaux-de-l-officine>
35. Union des Industries et Métiers de la Métallurgie (UIMM) ; *Qualification professionnelle : Agent de Contrôle Qualité dans l'Industrie* ; mis à jour le 24 septembre 2024 ; consulté sur le site de l'UIMM [en ligne] ; <https://www.formation-industries-isere.fr/fiche-formation/post/cqpm-agent-de-controle-qualite-dans-l-industrie>
36. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales (CNRTL) ; *Pharmacotechnie* ; consulté sur le site du CNRTL [en ligne] ; <https://www.cnrtl.fr/definition/pharmacotechnie>
37. TIRADO Xènia ; *Étalons primaires et secondaires* ; publié le 22 avril 2022 ; consulté sur le site de Cymit Quimica [en ligne] ; [https://cymitquimica.com/fr/actualites/33/primary-and-secondary-standards/?srsltid=AfmBOorOrv3L7bqHYFfIOKkOCfeTVQmKE27mstXqfk2TWTt\\_4wJMq7M3](https://cymitquimica.com/fr/actualites/33/primary-and-secondary-standards/?srsltid=AfmBOorOrv3L7bqHYFfIOKkOCfeTVQmKE27mstXqfk2TWTt_4wJMq7M3)
38. QUIRY Pascal, LE FUR Yann, et VERNIMMEN Pierre ; *Chapitre 9 LE DIAGNOSTIC FINANCIER : Introduction au diagnostic financier* ; consulté sur le site vernimmen.net [en ligne] ; [https://www.vernimmen.net/Vernimmen/Resumes/Partie\\_1\\_Le\\_diagnostic\\_financier/Chapitre\\_9\\_Introduction\\_au\\_diagnostic\\_financier.html](https://www.vernimmen.net/Vernimmen/Resumes/Partie_1_Le_diagnostic_financier/Chapitre_9_Introduction_au_diagnostic_financier.html)
39. VIDAL ; *VIDAL Tarex 2019* ; 2019 ; p519-528
40. Codexial ; *Codexial Glycérolé d'Amidon* ; consulté sur le site de Codexial [en ligne] ; <https://www.codexial.com/produit/codexial-glycerole-damidon/>
41. Codexial ; *Codexial Cold Cream Fluide* ; consulté sur le site de Codexial [en ligne] ; <https://www.codexial.com/produit/codexial-cold-cream-fluide/>
42. Excipial ; *Excipial Lipolotion* ; consulté sur le site de Excipial [en ligne] ; <https://www.excipial.fr/ficheprod.asp?id=3>

43. Jobteaser ; *Salaire de préparateur en pharmacie : tout savoir sur sa rémunération* ; consulté sur le site de Jobteaser [en ligne] ; <https://www.jobteaser.com/fr/job-roles/salary/preparateur-en-pharmacie>
44. TAVERNIER Jean-Luc et al. ; *Les entreprises en France - INSEE Références Édition 2023* ; publié le 06 décembre 2023 ; consulté sur le site de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) [en ligne] ; <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7678548?sommaire=7681078>
45. Jobteaser ; *Salaire pharmacien : tout savoir sur sa rémunération* ; consulté sur le site de Jobteaser [en ligne] ; <https://www.jobteaser.com/fr/job-roles/salary/pharmacien>
46. VINDIOLET Déborha ; *Pharmacie : agir sur la performance de son officine* ; mis à jour le 22 janvier 2025 ; consulté sur le site l-expert-comptable.com [en ligne] ; <https://www.l-expert-comptable.com/a/51920-agir-sur-la-performance-de-son-officine.html>
47. Assurance Maladie ; *Préparations magistrales et officinales* ; mis à jour le 26 février 2025 ; consulté sur le site de l'Assurance Maladie [en ligne] ; <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/delivrance-preparations-magistrales-officinales>
48. République Française ; *Arrêté du 25 octobre 1995 portant interdiction d'exécution et de délivrance de certaines préparations magistrales* ; consulté sur legifrance [en ligne] ; <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000020689904/2025-05-01/>
49. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) ; *CIRCULAIRE CIR-58/2008* ; publié le 5 novembre 2008 ; consulté sur le site de l'Assurance Maladie [en ligne] ; [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5312/document/circulaire-cnamts-58-2008\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5312/document/circulaire-cnamts-58-2008_assurance-maladie.pdf)
50. Union des Syndicat de Pharmaciens d'Officine (USPO) ; *Point sur la non prise en charge des préparations magistrales* ; publié le 22 avril 2025 ; consulté sur le site de l'USPO [en ligne] ; <https://uspo.fr/point-sur-la-non-prise-en-charge-des-preparations/>
51. Assurance Maladie ; *Open Damir : base complète sur les dépenses d'assurance maladie - 2009 à 2024* ; mis à jour le 10 février 2025 ; consulté sur le site de

- l'Assurance Maladie [en ligne] ; <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-damir-depenses-sante-interregimes>
52. Assurance Maladie ; *Données nationales sur les dépenses d'assurance maladie relatives aux soins de ville - 2010 à 2024* ; mis à jour le 16 janvier 2025 ; consulté sur le site de l'Assurance Maladie [en ligne] ; <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-data-depenses-sante-soins-ville>
53. LE HEN Solenne ; *Pénurie de médicaments : des difficultés touchent l'approvisionnement de l'amoxicilline, alerte l'ANSM* ; publié le 26 décembre 2023 ; consulté sur le site francebleu.fr [en ligne] ; <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/penurie-de-medicaments-des-difficultes-touchent-l-approvisionnement-de-l-amoxicilline-alerte-l-an-sm-4396915>
54. Assurance Maladie ; *Invalidité : demande de pension et facturation des actes* ; mis à jour le 30 avril 2025 ; consulté sur le site de l'Assurance Maladie [en ligne] ; <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/regles-de-prescription-et-formalites/prescription-invalidite>
55. Ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique ; *Tout savoir sur la TVA* ; mis à jour le 28 mars 2019 ; consulté sur le site du Ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique (economie.gouv.fr) [en ligne] ; <https://www.economie.gouv.fr/facileco/tva-taxe-valeur-ajoutee-definition>
56. Ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique ; *La TVA, qu'est-ce que c'est ?* ; consulté sur le site du Ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique (economie.gouv.fr) [en ligne] ; <https://www.economie.gouv.fr/facileco/tva-taxe-valeur-ajoutee-taux-collecte>
57. République Française ; *Article 281 octies du Code général des impôts modifié par LOI n°2021-1900 du 30 décembre 2021 - art. 30* ; consulté sur legifrance [en ligne] ; [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044983676/2025-05-01/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044983676/2025-05-01/)
58. République Française ; *Article 278 quater du Code général des impôts modifié par LOI n°2020-1721 du 29 décembre 2020 - art. 44* ; consulté sur legifrance [en

- ligne] ; [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042910083/2025-05-01/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042910083/2025-05-01/)
59. Lefebvre Dalloz ; *Marge brute* ; consulté sur le site Lefebvre Dalloz Compétences [en ligne] ; <https://formation.lefebvre-dalloz.fr/glossaire/glossaire-comptabilite/marge-brute>
60. TORREGROSA Stéphane ; *Chiffres clés des Pharmacies 2025 : évolution, défis et perspectives* ; publié le 10 mars 2025 ; consulté sur le site extencia.fr [en ligne] ; <https://www.extencia.fr/chiffres-cles-pharmacies-2025>
61. ANDRIES Marianne ; *L'aversion au risque, composante essentielle du prix du risque, est-elle stable dans le temps ?* ; Revue d'économie financière ; 2019/1 N°133 ; p45-59
62. Haute Autorité de Santé (HAS) ; *Conciliation des traitements médicamenteux – Prévenir les erreurs ; mis à jour le 12 juin 2019* ; consulté sur le site de la HAS [en ligne] ; [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974294/fr/conciliation-des-traitements-medicamenteux-prevenir-les-erreurs](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974294/fr/conciliation-des-traitements-medicamenteux-prevenir-les-erreurs)
63. Agence Régionale de Santé (ARS) ; *Les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS)* ; mis à jour le 21 août 2024 ; consulté sur le site de l'ARS [en ligne] ; <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/les-communautes-professionnelles-territoriales-de-sante-cpts-en-ile-de-france>
64. Haute Autorité de Santé (HAS) ; *Promouvoir les parcours de soins personnalisés pour les malades chroniques* ; mis à jour le 15 mai 2012 ; consulté sur le site de la HAS [en ligne] ; [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1247611/fr/promouvoir-les-parcours-de-soins-personnalises-pour-les-malades-chroniques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1247611/fr/promouvoir-les-parcours-de-soins-personnalises-pour-les-malades-chroniques)
65. Pharmaciens des Préparatoires de France (PREF) ; *Qui sont les PREF : Pharmaciens des Préparatoires de France ?* ; consulté sur le site lespref.fr [en ligne] ; <https://www.lespref.fr/presentation-sotp.php>
66. République Française ; *Article L5125-1 du Code de la Santé Publique modifié par LOI n°2019-774 du 24 juillet 2019 - art. 29* ; consulté sur legifrance [en ligne] ; [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886701/2025-05-04/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886701/2025-05-04/)
67. Ordre National des Pharmaciens ; *L'activité de sous-traitance de préparations par une pharmacie d'officine à une pharmacie d'officine* ; publié le 1er février 2023 ;

consulté sur le site de l'Ordre National des Pharmaciens [en ligne] ;  
<https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/l-activite-de-sous-traitance-de-preparations-par-une-pharmacie-d-officine-a-une-pharmacie-d-officine>

## **Annexes**

### Listes des annexes :

Annexe I - Fragment d'une des tablettes de Nippur

Annexe II - Papyrus Ebers, colonne n°1 à 3

Annexe III - Première page de la Loi du 21 Germinal an XI

Annexe IV - Début de la table des matières du *Codex medicamentarius Gallicus* en Français (édition 1821)

Annexe V - Tableau récapitulatif des catégories de risques des préparations pharmaceutiques

Annexe VI - Liste des principes actifs anorexigènes faisant l'objet d'une interdiction

Annexe VII - Exemples de pathologies dermatologiques spécifiques ouvrant droit à une prise en charge des préparations et Liste des principes actifs pris en charge dans ces préparations dermatologiques spécifiques

Annexe I - Fragment d'une des tablettes de Nippur

Source : exposé au Museu da Farmacia (Musée de la pharmacie), à Lisbonne



© 2015 Museu da Farmacia (Musée de la pharmacie)

Annexe II - Papyrus Ebers, colonne n°1 à 3

Publié dans "Science in Ancient Egypt" en 2020

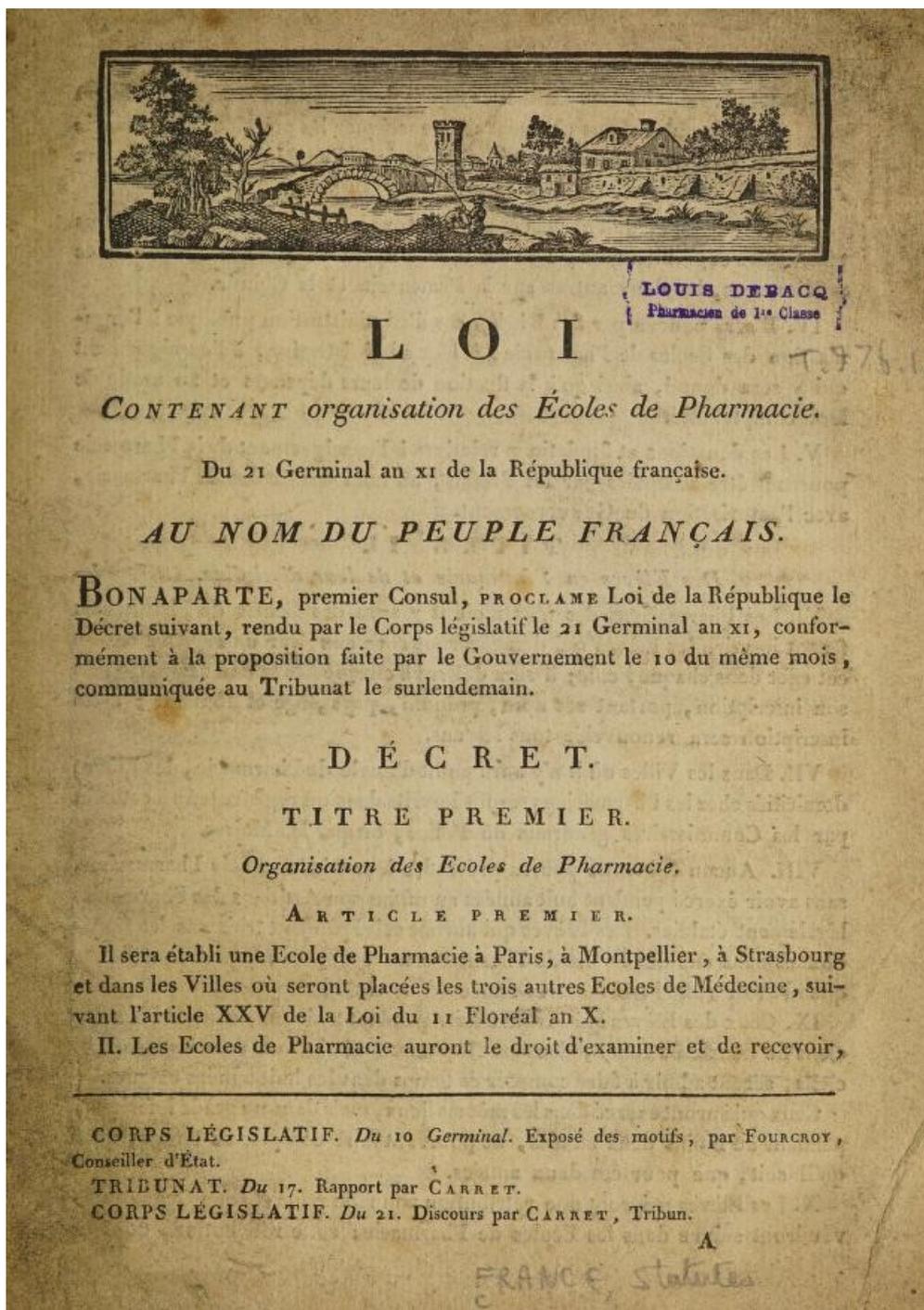
Source : Conservé par Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig  
(Académie des sciences de Saxe de Leipzig)



Numérisation et traduction disponible sur le site de l'Académie des sciences de Saxe de Leipzig

Annexe III - Première page de la Loi du 21 Germinal an XI

Source : "Loi contenant organisation des Écoles de Pharmacie. Du 21 Germinal an XI de la République française.", archives nationales, numérisation de 2020 ; République Française



Annexe IV - Début de la table des matières du Codex medicamentarius Gallicus en Français (édition 1821)

Source : JOURDAN Antoine-Jacques-Louis ; *Code pharmaceutique, Traduction De l'Ouvrage rédigé en latin, sous le titre de Codex Medicamentarius, par MM. Leroux, Vauquelin, Deyeux, Jussieu, Richard, Percy, Hallé, Henri, Vallée, Bouillon-Lagrange et Chéradame ; et publié, conformément à l'Ordonnance royale du 8 août 1816, par la Faculté de Médecine de Paris ; Paris : Guillaume et Cie ; 1821 ; p11*

---



**TABLE.**

---

**P**REMIÈRE PARTIE. — MATIÈRE MÉDICALE. . . . . Page 1

SECTION PREMIÈRE. Des Substances tirées du règne minéral. *ib.*

SECTION DEUXIÈME. Des Substances tirées du règne végétal. 24

SECTION TROISIÈME. Des Substances tirées du règne animal. 182

SECTION QUATRIÈME. De la manière d'établir les proportions des Médicamens dans les Formules. . . . . 194

ARTICLE PREMIER. Des Poids et des Mesures. . . . . *ib.*

ARTICLE DEUXIÈME. Des Densités et de l'Aréomètre. . . . 197

ARTICLE TROISIÈME. Du degré de Chaleur et du Thermomètre. . . . . 200

ARTICLE QUATRIÈME. De l'estimation du Poids pour les Substances qu'on a coutume de mesurer par gouttes, cuillerées, poignées, pincées, etc. . . . . 202

**S**ECONDE PARTIE. — FORMULES. . . . . 207

SECTION PREMIÈRE. De la Préparation des Médicamens simples, et des précautions qu'ils exigent de la part du Pharmacien. . . . . *ib.*

ARTICLE PREMIER. De l'Élection et de la Récolte. . . . . 203

ARTICLE DEUXIÈME. De la Dessiccation. . . . . 211

ARTICLE TROISIÈME. De la Conservation et du Renouvellement. . . . . 214

ARTICLE QUATRIÈME. De la Purification et de la Modification. . . . . 215

ARTICLE CINQUIÈME. De l'Aptation aux usages Médicinaux. 218

ARTICLE SIXIÈME. De la Pulvérisation. . . . . 219

1. Poudre de Racine de Guimauve. . . . . 222

2. Poudre de Racine de Jalap. . . . . *ib.*

3. Poudre de Racine d'Ipécacuanha. . . . . *ib.*

4. Poudre d'Écorce de Quinquina. . . . . 223

5. Poudre d'Écorce de Cannellier. . . . . *ib.*

6. Poudre de Gayac. . . . . *ib.*

7. Poudre de Feuilles de Plantes. . . . . 224

8. Poudre de Racines d'Orchis, appelée Salep. . . . . *ib.*

9. Poudre des Fruits de Vanille. . . . . *ib.*

10. Poudre de Cantharides . . . . . 225

*a*

## Annexe V - Tableau récapitulatif des catégories de risques des préparations

### pharmaceutiques

Source : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ; *Bonnes pratiques de préparation* ; édition du 2 août 2023 ; consulté sur le site de l'ANSM [en ligne]

Catégories de préparations pharmaceutiques				
RISQUES		Catégorie 1 : risque faible	Catégorie 2 : risque moyen	Catégorie 3 : risque élevé
Substance active	Référentiel Qualité	Spécialité autorisée	Substance inscrite à la Pharmacopée	Substance non inscrite à la Pharmacopée
	Toxicité	ni en catégorie 2 - ni en catégorie 3	produits allergisants, produits irritants	Cancérigène - Mutagène - Reprotoxique
	Stockage	Pas de condition particulière de stockage	Condition particulière de stockage	Non applicable
	Inscrite sur la liste des substances vénéneuses	NON OUI : voie cutanée uniquement	OUI: Liste II, enfant > 12 ans hors voie cutanée	OUI : Liste I, stupéfiant et toute substance vénéneuse destiné aux enfants < 12 ans hors voie cutanée
Voies d'administration	Cutanée	Préparation semi-solide, préparation liquide, préparation solide (poudre)	Non applicable	Préparation stérile semi-solide, liquide, solide
	Buccale	Préparation liquide (gargarisme, bain de bouche...), pâte	Non applicable	Non applicable
	Orale	Préparation liquide, préparation solide (poudre orale)	Suspension buvable, émulsion, gélule	Non applicable
	Nasale	Préparation liquide	Préparation semi-solide	Non applicable
	Auriculaire	Préparation liquide	Préparation semi-solide (pommade, crème)	Nécessitant une stérilité
	Vaginale	Préparation liquide	Ovule	Non applicable
	Rectale	Préparation liquide	Suppositoire, mousse, émulsion	Non applicable
	Ophthalmique	Non applicable	Non applicable	Préparation stérile liquide, semi-solide
	Parentérale	Non applicable	Non applicable	Préparation injectable (solution, émulsion, suspension) et préparation pour perfusion (solution et émulsion)
Opérations pharmaceutiques	Mesure ou pesée des MPUP	de l'ordre du décigramme ou du décilitre près (0,1)	de l'ordre du centigramme ou du centilitre près (0,01)	au milligramme ou millilitre près (0,001)
	Broyage	Non applicable	Mortier pilon	Autre(s) équipement(s)
	Stérilisation	Non applicable	Non applicable	toutes opérations
Nombre de patient destinataire d'un lot de préparation		lot destiné à 1 patient	lot destiné à plusieurs patients	lot destiné à plusieurs patients

## Annexe VI - Liste des principes actifs anorexigènes faisant l'objet d'une interdiction

Source : République Française ; Arrêté du 25 octobre 1995 portant interdiction d'exécution et de délivrance de certaines préparations magistrales ; (consultable sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000020689904/>)

acidorex  
amfécloral  
amfépentorex  
aminorex  
amphétamine  
benfluorex  
benzphétamine  
chlorphentermine  
cloforex  
clominorex  
clotermine  
dexamphétamine  
difémétorex  
étilamfétamine  
étolorex  
fénétylline  
fénisorex  
fénosolone  
flucétorex  
fludorex  
fluminorex  
formétorex  
furfénorex  
indanorex  
levamphétamine  
mazindol  
métamfépramone  
métamphétamine  
morforex  
norpseudoéphédrine  
ortétamine

oxifentorex  
pentorex  
phenbutrazine (fenbutrazate)  
phendimétrazine  
phenmétrazine  
phentermine  
picilorex  
propylhexedrine  
triflorex

Annexe VII - Exemples de pathologies dermatologiques spécifiques ouvrant droit à une prise en charge des préparations et Liste des principes actifs pris en charge dans ces préparations dermatologiques spécifiques

Source : Assurance Maladie ; *Préparations magistrales et officinales* ; mis à jour le 26 février 2025 ; consulté sur le site de l'Assurance Maladie [en ligne]

Pathologies (liste non exhaustives) citées en exemple :

épidermiolyse bulleuse  
maladie de Darier  
psoriasis étendu ou grave  
dermatite atopique généralisée  
dermatite atopique de l'adulte  
ichtyose  
kératodermie  
kératodermie-palmoplantaire

Principes actifs concernés :

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



Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2024/2025

**Nom : DÉPREZ**  
**Prénom : Maxence**

**Titre de la thèse :**  
**Préparations en pharmacie d'officine :  
enjeux, limites et contraintes économiques**

**Mots-clés :**  
Préparation / Législation / Fabrication / Officine / Qualité / Sécurité / Rentabilité /  
Efficacité

---

**Résumé :**  
Depuis les origines de la profession de pharmacien, les préparations font partie intégrante de ses compétences. Avec les nombreuses modifications de plusieurs aspects de la pratique du pharmacien en officine, les préparations sont de plus en plus délaissées et sous-traitées auprès de pharmaciens qui se spécialisent dans ce domaine.  
Dans cette thèse, nous étudierons, au travers des référentiels et d'études de cas en officine, les enjeux, les limites et les aspects économiques de la réalisation des préparations afin d'identifier des pistes d'améliorations et des perspectives d'évolution.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme le Docteur en Pharmacie Hélène LEHMANN, Maître de conférences des Universités HDR en droit et économie pharmaceutique à l'Université de Lille

**Assesseur(s) :** M. le Docteur en Pharmacie Youness KARROUT, Maître de conférences des Universités HDR en pharmacotechnie industrielle à l'Université de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme le Docteur en Pharmacie Marie HERBIN, Pharmacien titulaire à la Pharmacie Martin-Martine à Cambrai