

Médicaments fabriqués dans les pharmacies neuchâtelaises en 2014-2015

Décembre 2018

Catherine Armbrust, pharmacienne, collaboratrice scientifique
Dr pharm. Jean-Blaise Montandon, pharmacien cantonal
Service de la santé publique, Rue J.-L.-de-Portalès 2, 2000 Neuchâtel

Résumé

Les médicaments à formule fabriqués dans une pharmacie publique ou d'hôpital ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché octroyée par Swissmedic. Le cadre légal entourant cette catégorie de médicaments à l'entrée en vigueur en 2002 de la loi fédérale sur les produits thérapeutiques n'était pas adéquat pour en faciliter la fabrication et a été en conséquence profondément remanié en 2011. Une enquête diligentée par l'Office fédéral de la santé publique a été réalisée entre 2013 et 2014 par la société Ernst Basler and Partner afin d'évaluer l'impact des modifications législatives sur la fabrication des médicaments à formule. Ce travail, réalisé sur la base de données provenant majoritairement des hôpitaux, a montré que les changements légaux avaient eu un effet positif sur la fabrication de ces médicaments, dont l'importance dans l'arsenal thérapeutique a été reconnue dans la foulée.

L'enquête effectuée dans le canton de Neuchâtel a eu pour but d'obtenir une image la plus complète possible de la diversité des médicaments à formule fabriqués dans les pharmacies du canton dans les années 2014 et 2015. Cette enquête n'a pas porté sur les volumes produits. Avec plus de 3000 (3194) formules distinctes dénombrées, dont 86% ont été des formules magistrales réalisées sur prescriptions des médecins dans les 54 pharmacies (95% des pharmacies) qui ont pris part à l'enquête, les médicaments à formule contribuent à couvrir les besoins des patients, lorsqu'il n'existe pas de médicament industriel autorisé par Swissmedic dans un dosage ou une forme d'administration adaptés, notamment en dermatologie (30.8% des formules annoncées), pour l'appareil digestif (8.4%) et le système nerveux (6.4%).

A l'aide d'exemples choisis, ce travail souligne la nécessité de standardiser les formules et les modes opératoires les plus courants pour garantir une qualité homogène et reproductible des médicaments à formule. L'élaboration de nouvelles monographies dans la pharmacopée ou l'élaboration de formulaires à l'échelon national ou international est vivement souhaitable.

Cette enquête montre aussi que les médicaments d'aromathérapie (26% des formules annoncées) et de phytothérapie (10.7%) représentent une partie non négligeable des formules annoncées.

Table des matières

Contexte	4
Recensement des médicaments à formule dans les pharmacies neuchâteloises	5
1. Introduction.....	5
2. Objectif	5
3. Méthode.....	5
4. Résultats.....	6
4.1 Pharmacie ayant pris part à l'enquête	6
4.2 Médicaments à formule (MAF)	6
5 Discussion	12
5.1 Représentativité des résultats.....	12
5.2 Place des MAF dans l'approvisionnement en médicaments.....	12
5.3 Place des MAF dans l'arsenal thérapeutique	12
5.4 Phytothérapie et médicaments de la médecine complémentaire.....	15
5.5 Nécessité de standardisation des formules	16
6. Conclusion.....	17
Remerciements	17
Bibliographie.....	17
Annexe	18

I- Contexte

La loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPTh) entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2002 a pour objectif de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments présents sur le marché. Elle prévoit dans ce sens que les médicaments soient au bénéfice d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée par l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic). Des exceptions sont néanmoins prévues, en particulier pour les médicaments dits à formule (MAF) qui peuvent être fabriqués par un établissement détenteur d'une autorisation de fabrication (pharmacie publique et hospitalière par ex.).

Il est apparu dans un nombre important et croissant de cas que les médicaments autorisés ne pouvaient pas à eux seuls couvrir les besoins thérapeutiques de la population, en particulier en milieu hospitalier, soit par manque de médicament autorisé pour une thérapie précise ou lorsqu'il n'existe pas de forme galénique ou de dosage autorisé adaptés à la thérapie (par ex. formes galéniques et dosages pédiatriques).

En 2010, une révision urgente et anticipée de la loi sur les produits thérapeutiques s'est avérée nécessaire et est entrée en vigueur en 2011. Cette révision vise essentiellement à étendre les possibilités de fabrication des médicaments dits à formule (art. 9, al. 2. Lettres a – cbis LPTh) afin de répondre à l'approvisionnement de la population sans menacer l'aspect qualité.

A la demande de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP), une évaluation des conséquences de cette révision anticipée a été réalisée entre 2013-2014 par une société externe, Ernst Basler + Partner, afin de connaître l'impact des dispositions prises s'appliquant aux MAF. Cette évaluation a été réalisée principalement en milieu hospitalier (1).

Cette évaluation a permis, pour la première fois, de montrer l'importance et le volume des MAF en Suisse, soulignant par là même leur nécessité pour un approvisionnement adéquat des patients. En effet, pour les 20 pharmacies d'hôpital qui ont pris part à l'enquête, plus de 2700 MAF ont été fabriqués ou remis en 2013, faisant intervenir pas moins de 400 principes actifs distincts.

Elle a aussi souligné que le besoin en MAF augmentera à l'avenir pour répondre aux besoins des patients en raison des retraits de médicaments non rentables et de la demande de produits de niche, comme par exemple en pédiatrie ou dans le domaine de la médecine complémentaire.

D'autre part, cette évaluation révèle que le cadre juridique prévu pour l'exécution et le contrôle de ces MAF est, dans une large mesure, adéquat. Elle fait ressortir, cependant, la nécessité d'en renforcer l'exécution par les cantons.

Même si cette enquête a permis d'améliorer la qualité des données, malgré les difficultés rencontrées par Ernst Basler + Partner pour leur récolte, il n'en demeure pas moins que celles-ci ne sont toujours pas complètes en ce qui concerne le type et la quantité de MAF fabriqués et remis sur l'ensemble du territoire. Ainsi, afin de combler ces lacunes et dans un but d'amélioration permanente de la qualité et de la sécurité, l'OFSP souligne la nécessité de recenser au niveau national les MAF.

II- Recensement des médicaments à formules dans les pharmacies neuchâteloises

1- Introduction

Les conclusions du travail d'Ernst Basler + Partner qui relèvent l'importance des MAF dans l'approvisionnement du marché, reposent presque exclusivement sur des données récoltées auprès de pharmacies hospitalières. Aussi, afin d'obtenir une vue d'ensemble plus large, illustrant la diversité des médicaments non soumis à autorisation de mise sur le marché (AMM), un recensement de ces médicaments auprès de toutes les pharmacies du canton, à savoir pharmacies publiques et d'hôpitaux, a été effectué.

Ce recensement a englobé tous les groupes de MAF, c'est-à-dire les formules magistrales, les formules officinales, les formules propres, les formules hospitalières et les fabrications médicamenteuses personnalisées, conformément à l'article 9, al. 2, lettre a à c bis de la LPTH et à l'article 27 du règlement sur les produits thérapeutiques, les pharmacies et les drogueries (RSN 804.10).

Toutes les pharmacies publiques ou d'hôpital qui fabriquent en sous-traitance des MAF pour une autre pharmacie devaient annoncer, en plus, les noms et adresses des établissements pour lesquels elles fabriquent. Elles devaient aussi indiquer pour chaque produit les quantités fabriquées annuellement pour leur propre clientèle, d'une part, et pour leurs mandants d'autre part.

Cette récolte de données a été réalisée sur la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015, et a permis de répertorier les MAF fabriqués dans les pharmacies du canton de Neuchâtel.

La pharmacie de l'Hôpital Neuchâtelois (HNe) n'a pas fourni une liste exhaustive des médicaments à formule destinés aux patients de l'hôpital (absence des préparations oncologiques préparés *ad hoc* pour les patients hospitalisés ou ambulatoires). Pour cette raison, il a été décidé de poursuivre l'évaluation des données récoltées en ne prenant en compte que celles fournies par les pharmacies publiques. Cette décision se justifie également par le fait que les résultats obtenus dans l'enquête réalisée par Ernst Basler + Partner concernaient les pharmacies d'hôpitaux répartis dans toute la Suisse et étaient suffisamment représentatifs.

2- Objectif

Le recensement des MAF fabriqués dans le canton, par ou pour les pharmacies publiques, a pour but d'obtenir une image la plus complète possible de la répartition des fabrications par pharmacie, et de la diversité des médicaments fabriqués déterminée par la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Les volumes de fabrication n'ont pas fait l'objet de ce travail.

3- Méthode

Le recensement des MAF a été effectué au moyen de "l'outil pour la réalisation de l'évaluation du risque lors de la fabrication des médicaments visés à l'art. 9, al. 2, let. a à cbis, LPTH" (fichier Excel en annexe) mis à disposition par l'OFSP et qui correspond au tableau de calcul de risque de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd) que chaque pharmacie a l'obligation de réaliser et de tenir à jour.

Médicaments fabriqués dans les pharmacies neuchâteloises en 2014-2015

La déclaration quantitative des principes actifs de chaque formule annoncée était demandée. En revanche, les excipients n'avaient pas à être déclarés.

Pour les formes solides, la déclaration quantitative des principes actifs devait se faire par unité (en milligrammes) et pour les formes liquides et semi-solides, la déclaration des principes actifs était faite par rapport à leur quantité totale contenue dans le produit (en mg, en ml, etc..) permettant ainsi de calculer le pourcentage de principe actif contenu dans le produit fini. Une procédure simplifiée pour l'annonce des médicaments de médecine alternative a été établie. En effet, pour les médicaments à formule spagyriques et d'oligothérapie, il n'était pas demandé de remplir le fichier Excel. Il suffisait d'adresser la liste complète des principes actifs utilisés dans la pharmacie avec leur dénomination correcte (selon la liste SHA de Swissmedic pour la spagyrie) et leurs dilutions. Les médicaments homéopathiques n'ont, volontairement, pas été pris en considération dans cette enquête pour des raisons de faisabilité et de délai.

Les pharmacies disposaient de 6 mois (octobre 2015 à mars 2016) pour envoyer leur tableau de calcul de risque mis à jour. Des demandes d'explication ou de compléments d'information ont fait que la récolte des données s'est poursuivie jusqu'à fin 2017, date à laquelle elle a été clôturée.

Ces données, une fois récoltées auprès des pharmacies du canton, ont été compilées dans un tableau Excel qui permet de lister chaque médicament, les principes actifs de chaque médicament, la forme pharmaceutique, le type de formule, le nom du fabricant et le code ATC.

4- Résultats

4.1- Pharmacies ayant pris part à l'enquête

Parmi les 57 pharmacies publiques autorisées dans le canton de Neuchâtel, 54 (95%) ont adressé jusqu'à fin 2017 les listes des médicaments à formule fabriqués entre 2014 et 2015 dans leur établissement ou en sous-traitance pour leur clientèle. Trois pharmacies n'ont pas pris part à l'enquête faute d'avoir envoyé leur documentation dans les délais impartis. Compte-tenu de ces éléments, le taux de réponse peut être considéré comme excellent et représentatif de l'ensemble du canton.

4.2- Médicaments à formule (MAF)

4.2.1 Nombre de formules différentes

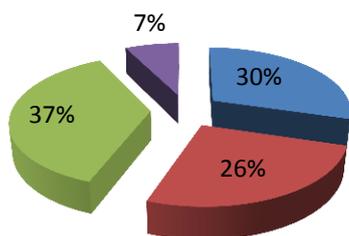
Les 54 pharmacies publiques ayant pris part à l'enquête ont fabriqué ou fait fabriquer en sous-traitance un total de 5798 MAF entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015.

Après soustraction des formules de MAF qui se retrouvent dans plusieurs pharmacies, 3194 formules distinctes ont été dénombrées.

La répartition du nombre de formules par pharmacie a été déterminée. Les valeurs extrêmes du nombre de formules par pharmacie vont de 8 pour la pharmacie qui en a annoncé le moins à 667 pour celle qui en a annoncé le plus. Seize pharmacies (30%) ont annoncé de 1 à 50 formules, 14 pharmacies (26%) de 51 à 100 formules, 20 pharmacies (37%) de 101 à 250 formules et 4 pharmacies (7%) plus de 250 formules (figure 1).

Figure 1 : répartition du nombre de formules différentes par pharmacie

■ 1-50 ■ 51-100 ■ 101-250 ■ 251-700



La valeur médiane du nombre de formules annoncées par pharmacie est de 85.

Quatre pharmacies (7%) fabriquent ou font fabriquer à elles seules plus de 250 formules. Les valeurs extrêmes pour ces 4 pharmacies vont de 275 formules annoncées pour la pharmacie qui en fabrique le moins à 667 pour celle qui en fabrique le plus. Ce sont des pharmacies qui traditionnellement ont toujours fabriqué de nombreuses préparations pour leur clientèle et qui, pour certaines, ont développé également une activité de sous-traitance pour les autres officines du canton.

La détermination de la valeur médiane du nombre de formules annoncées par les 50 autres pharmacies est plus représentative de l'activité de fabrication actuelle en pharmacie dans le canton. La valeur médiane pour les 50 pharmacies restantes est de 77 formules différentes. Cela signifie que 25 pharmacies du canton fabriquent plus de 77 formules différentes, en plus des 4 autres qui dépassent les 250 formules. Ces résultats illustrent la diversité importante des médicaments à formule fabriqués en pharmacie publique et tend à démontrer que ceux-ci jouent un rôle significatif dans l'approvisionnement de la population en médicament.

4.2.2 Répartition des MAF selon l'article 9, al.2, let. a à c de la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPTh)

Parmi les 3194 formules différentes de MAF répertoriées, la grande majorité, soit 2739 (86%) sont des formules magistrales (art. 9, al. 2, let. a). Les formules propres (art. 9, al. 2, let. c) fabriquées par lot ou de manière individualisée suivent avec 323 formules (10%). Les formules officinales (art. 9, al. 2, let. b) ne représentent quant à elles qu'un très faible pourcentage de MAF avec 10 formules distinctes. 122 formules déclarées (4%) n'ont pas pu être attribuées à l'une des catégories énoncées ci-dessus. Il s'agissait de produits destinés à des cabinets dentaires, des laboratoires d'analyse, et pour certains à un usage vétérinaire.

4.2.3 Formes galéniques

Les formes galéniques répertoriées couvrent en grande partie le spectre des différentes formes galéniques que l'on peut rencontrer en pharmacie et concernent tous les modes d'administration, notamment : voies orale, rectale, topique, pulmonaire, parentérale, oculaire.

Les formes galéniques rencontrées au cours de notre enquête sont représentées dans le tableau et la figure ci-dessous :

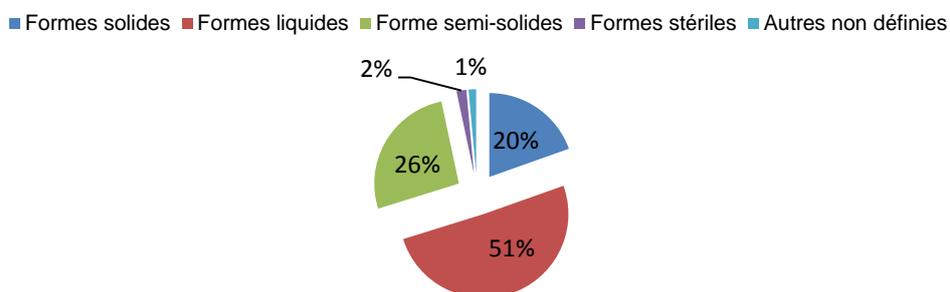
Médicaments fabriqués dans les pharmacies neuchâteloises en 2014-2015

Tableau 1 : Formes galéniques fabriquées dans les pharmacies publiques du canton de Neuchâtel

Formes solides	Capsules et comprimés oraux	386	
	Capsules et ovules vaginaux	46	
	Poudres orales	27	
	Poudres à usage externe	7	
	Suppositoires	80	
	Tisanes	78	
	Total	624	20%
Formes liquides	Solutions pour aérosols	13	
	Bains	4	
	Bains de bouche	141	
	Gouttes auriculaires	27	
	Solutions buvables (gouttes, sirop, suspensions,....)	426	
	Gouttes nasales	23	
	Solutions à usage externe	332	
	Shampoings	23	
	Solutions à base d'huiles essentielles à usage oral ou externe non déterminé	628	
	Total	1617	51%
Formes semi-solides	Crèmes, onguents, gels	847	26%
Formes stériles	Collyres	42	
	Injectables (dont 1 inj. intra-vitréenne)	10	
	Pommades ophtalmiques	8	
	Total	60	2%
Autres et non clairement définies		46	1%

Les informations recueillies pour les 46 derniers MAF mentionnés dans ce tableau ne nous ont pas permis de déterminer avec exactitude leur forme galénique.

Figure 2 : Répartition des formes galéniques fabriquées dans les pharmacies publiques du canton de Neuchâtel



4.2.4 Principes actifs

Dans la composition des 3194 formules différentes de MAF répertoriées, 1039 principes actifs distincts ont été dénombrés. Parmi eux, 473 principes actifs sont d'origine synthétique et 566 d'origine naturelle, à savoir 188 huiles essentielles (incl. les hydrolats) et 378 extraits de plantes.

4.2.5 Domaines d'utilisation thérapeutique des médicaments à formule – codes ATC

Afin de mieux cerner les domaines d'application thérapeutique des différents médicaments à formule fabriqués et recensés dans les pharmacies du canton, la classification ATC a été utilisée.

Le système ATC (Anatomique-Thérapeutique-Chimique) a été développé par l'OMS qui le recommande pour classer les médicaments. Il est très largement utilisé pour les études sur l'utilisation des médicaments.

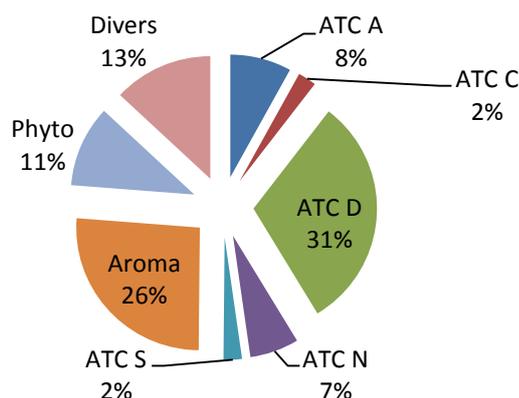
Dans cette enquête, un code ATC de niveau 2 a été attribué à chaque médicament à formule en fonction de l'organe ou du système sur lequel il agit et de son sous-groupe pharmacologique ou thérapeutique principal.

Dans un premier temps, les données sur l'organe ou le système d'organes ciblé ont été évaluées dans le tableau 2 et la figure 3 ci-dessous.

Tableau 2: Répartition des médicaments à formule par code ATC

Code ATC	Organes ou systèmes d'organes cibles	Nombre de médicaments	% du total
ATC A	Appareil digestif et métabolisme	268	8.4%
ATC B	Sang et organes hématopoïétiques	30	1%
ATC C	Système Cardio-vasculaire	76	2.4%
ATC D	Dermatologie	985	30.8%
ATC G	Système Génito-urinaire et hormones sexuelles	44	1.4%
ATC H	Préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline	28	0.9%
ATC J	Anti-infectieux à usage systémique	37	1.2%
ATC L	Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	19	0.6%
ATC M	Système musculo-squelettique	49	1.5%
ATC N	Système nerveux	204	6.4%
ATC P	Produits antiparasitaires, insecticides et révéulsifs	37	1.2%
ATC R	Système respiratoire	47	1.5%
ATC S	Organes sensoriels	78	2.4%
ATC V	Divers	30	0.9%
Aroma		834	26%
Phyto		343	10.7%
Indéfini		53	1.7%
Divers		32	1%

Figure 3 : Répartition des médicaments à formule par code ATC



Il apparaît clairement que la plus grande partie des MAF fabriqués dans le canton concernent des préparations à visée dermatologique. En effet, les produits dermatologiques, essentiellement sous forme de formules magistrales, représentent 31% des MAF fabriqués par les officines publiques. Ce résultat est en parfaite adéquation avec celui de 30% annoncé au niveau suisse (2).

Les produits d'aromathérapie se trouvent à la deuxième place et couvrent de nombreuses indications thérapeutiques, y compris dermatologiques, mais ils ne sont pas classifiables dans le code ATC car le mode d'utilisation de ces produits n'a pas été demandé.

Cependant, des huiles essentielles ou d'autres principes actifs naturels se trouvent dans les médicaments répartis dans les différents codes ATC. Plusieurs formules contiennent des principes actifs naturels associés ou non à des principes actifs synthétiques. Le tableau 3 illustre la proportion des médicaments contenant des principes actifs naturels par code ATC.

Tableau 3 : Proportion de médicaments contenant un ou plusieurs principes actifs naturels dans les codes ATC de A à V.

Code ATC	ATC A	ATC D	ATC G	ATC M	ATC N	ATC R	ATC S	ATC V
Médicaments avec principes actifs naturels	9,2%	8,9%	18,2%	24,5%	9,8%	52,1%	1,3%	3,3%

La proportion de médicaments contenant des principes actifs naturels est la plus importante dans le système respiratoire (52,1%) avec de nombreuses huiles essentielles utilisées en mélanges ou en adjonction de principes actifs synthétiques. Dans le groupe ATC M (système musculo-squelettique), la forte proportion de principes actifs naturels (24,5%) provient de la présence des essences de romarin, de thym, et de térébenthine dans différentes solutions ou émulsions à usage externe. Dans le groupe ATC G (système génito-urinaire et hormones sexuelles), plusieurs crèmes ou ovules vaginaux contiennent des huiles essentielles.

A l'intérieur du groupe ATC D (préparations à visée dermatologique), les formules se distinguent par leur utilisation thérapeutique selon le tableau ci-dessous :

Tableau 4: code ATC D répartition selon l'indication thérapeutique

Code ATC D	Indication thérapeutique	Nombre	%
D01	Antimycotiques us. dermatol.	32	3%
D02	Emollients et protecteurs	216	22%
D03	Traitement des plaies et ulcérations	7	1%
D04	Antiprurigineux, y comp. Antihistaminiques, anesthésiants	32	3%
D05	Traitement du psoriasis	18	2%
D06	Antibiotiques et agents chimiothérapeutiques us. dermatol.	44	4%
D07	Préparations dermatol. à base de corticostéroïdes	249	25%
D08	Antiseptiques et désinfectants	113	11%
D10	Anti-acnéiques	84	9%
D11	Autres préparations dermatologiques	190	19%

Deux sous-groupes thérapeutiques représentent à eux seuls 47% des MAF à visée dermatologique, le sous-groupe D2 émollissants et protecteurs cutanés et le sous-groupe D07 préparations à base de dermocorticoïdes.

4.2.6 Médecine complémentaire

Le rapport d'évaluation d'Ernst Basler + Partner soulignait que la demande de MAF allait augmenter dans le futur, suite notamment à une demande croissante de produits de niche dans le domaine de la médecine complémentaire.

Afin d'avoir une estimation globale de l'importance des médecines complémentaires dans la fabrication de MAF en officine, la détermination du nombre de pharmacies réalisant des préparations dans ce domaine a été effectuée. Les médicaments pris en compte ont été les formules à base d'huiles essentielles (aromathérapie), de plantes et/ou d'extraits de plantes (phytothérapie et gemmothérapie), d'oligoéléments (oligothérapie) et d'essences spagyriques.

Les médicaments d'aromathérapie et de phytothérapie ont été annoncés avec leur formule exacte. Pour les médicaments à base d'oligo-éléments et d'essences spagyriques, seule la liste des principes actifs a été demandée.

Les résultats obtenus sur les 54 pharmacies ayant pris part à l'enquête sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5: Répartition des différents MAF de médecine complémentaire par pharmacie

	Phytothérapie	Aromathérapie	Oligothérapie	Spagyrie
Nombre de pharmacies	33	42	30	20
% de pharmacies	61%	78%	55%	37%

La part des pharmacies ayant annoncé la fabrication de MAF d'oligothérapie et de spagyrie paraît sous-évaluée par rapport aux observations faites pendant les inspections.

5- Discussion

5.1- Représentativité des résultats

Au niveau cantonal, la prise en compte des MAF de 54 pharmacies publiques sur 57 que compte le canton, soit 95%, permet de conclure que les résultats sont clairement représentatifs de la fabrication des MAF dans le canton.

En revanche, ces résultats ne sont peut-être pas entièrement représentatifs pour la Suisse puisque le canton de Neuchâtel ne comptait que 3.21% des officines du pays, et ne représentait que 2.14% de la population fin 2015 (4). Selon le rapport d'activité 2015 de pharmaSuisse Société Suisse des Pharmaciens (3), 1774 pharmacies publiques ont été recensées en Suisse à fin 2015.

5.2- Place des MAF dans l'approvisionnement en médicaments

Le recensement des MAF auprès des pharmacies publiques du canton de Neuchâtel met en exergue que ceux-ci jouent un rôle important au sein de l'arsenal thérapeutique et de l'offre en médicaments. En effet, 54 pharmacies neuchâteloises ont fabriqué ou fait fabriquer en sous-traitance, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015, un nombre total de 5849 MAF faisant intervenir 1039 principes actifs distincts. Parmi ces 5849 MAF, diverses formules sont communes à plusieurs pharmacies (ex. : solution de Dakin, gouttes auriculaires pour plongeurs, solution de méthadone à 1%, bains de bouche). Le nombre de formules distinctes s'établit ainsi à 3194.

L'enquête réalisée par Ernst Basler + Partner auprès des pharmacies hospitalières de Suisse a montré que les MAF sont aussi importants pour l'approvisionnement des hôpitaux. En effet, cette enquête rapporte que plus de 2700 MAF ont été fabriqués en 2013, faisant intervenir plus de 400 principes actifs dans les 20 pharmacies hospitalières qui ont participé à l'enquête.

5.3- Place des MAF dans l'arsenal thérapeutique

Bien que 7593 médicaments soient autorisés par Swissmedic (5) fin 2015, les MAF trouvent leur place dans l'arsenal thérapeutique.

La majorité des formules annoncées (61%) sont classifiables dans les codes ATC de A à V et illustre la grande diversité de l'usage thérapeutique des MAF. L'enquête n'ayant pas porté sur les volumes fabriqués, il n'est pas possible de déterminer le poids respectif des différentes formules, ni leur importance quantitative sur le marché global des médicaments. Toutefois grâce aux données récoltées et aux informations complémentaires fournies par les pharmaciens, il a été possible d'avoir une image plus précise de l'utilisation des MAF. Ceux-ci n'entrent pas en concurrence avec les médicaments autorisés comme le démontre les exemples ci-dessous:

a. Ajustement de la posologie et adaptation de la forme galénique

Un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire lorsque le produit commercial disponible ne répond pas aux besoins du patient, car le traitement de ce dernier nécessite un dosage adapté en fonction de son âge et/ou de son poids ou en fonction d'une pathologie concomitante. De même, il convient parfois de modifier la forme pharmaceutique ou galénique lorsque le médicament commercialisé ne peut pas être administré en l'état. C'est le cas fréquemment rencontré en pédiatrie et en gériatrie lorsque les patients sont confrontés à des problèmes de déglutition des formes solides, c'est-à-dire comprimés ou capsules orales.

Ces cas de figure sont parfaitement illustrés avec les exemples suivants:

- Capsules orales et solutions buvables de mélatonine

Bien qu'une spécialité soit enregistrée en Suisse (AMM) sous forme de comprimés retard dosés à 2 mg de mélatonine, 38 pharmacies publiques sur les 54 ayant pris part à l'enquête, soit **70%** d'entre elles ont annoncé fabriquer ou faire fabriquer des MAF à base de mélatonine. Il s'agit de capsules dont les dosages s'échelonnent entre 0.5 mg/capsule et 10 mg/capsule (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg), ou de solutés buvables dosés à 0.1 % ou 0.3%. Cet exemple reflète le besoin et la recherche d'un traitement individualisé.

- Solution buvable d'oméprazole

Les formes galéniques de ce principe actif actuellement disponibles sont des comprimés gastro-résistants ou des capsules formées de pellets gastro-résistants dosés de 10 mg à 40 mg. Le dosage recommandé en pédiatrie est de 0.5 à 1 mg/kg/jour et la prescription est très fréquente comme l'atteste l'enquête, puisque 35 pharmacies publiques (65%) sur les 54 y ayant pris part ont annoncé fabriquer des préparations magistrales à base d'oméprazole sous forme d'une suspension orale pédiatrique à 2 mg/ml, soit à 0.2%.

C'est le cas également, mais dans une moindre mesure, avec d'autres principes actifs comme le captopril, l'amlodipine, l'azathioprine, l'énalapril, l'hydrochlorothiazide, le métronidazole, le phénobarbital, la ranitidine et la spironolactone, dont la fabrication de formes galéniques liquides a été annoncée dans le cadre de cette enquête.

b. Principe actif indisponible sous la forme galénique ou dans l'indication souhaitée

Dans les exemples ci-dessous, le MAF est fabriqué non pas à partir du produit commercialisé, mais en utilisant le principe actif pur.

L'ivermectine, substance active reconnue en Suisse uniquement dans l'indication rosacée papulopustuleuse par voie topique cutanée, est en fait un antiparasitaire largement utilisé dans d'autres pays pour le traitement de la gale sarcoptique par voie orale, chez l'adulte et chez l'enfant. Le produit commercialisé en Suisse n'est pas adapté au traitement de la gale, raison pour laquelle l'ivermectine est prescrite sous forme de capsules à avaler. Lors de l'enquête, pas moins de 22 pharmacies sur 54, soit env. 41% d'entre elles, ont annoncé qu'elles fabriquaient ou faisaient fabriquer des capsules orales d'ivermectine, à des posologies s'échelonnant de 1 à 18 mg par capsule, selon qu'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte à traiter.

La déhydroépiandrostérone (DHEA ou prastérone), principe actif androgénique commercialisé en Suisse en association au valérate d'estradiol, est indiquée dans le traitement hormonal substitutif lors notamment de la ménopause. Cette association n'est pas adaptée à tous les

patients, raison pour laquelle des MAF sont fabriqués dans 20 pharmacies (37%) à différents dosages allant de 10 mg à 50 mg.

Parmi d'autres exemples de principes actifs autorisés, mais indisponibles sous la forme galénique et/ou dans l'indication souhaitées, se trouvent des antibiotiques, des antiviraux et autres substances utilisés par voie oculaire sous forme de collyres. Dans cette enquête, plusieurs pharmacies ont annoncé des collyres à base de vancomycine, céfazoline, ceftazidime, doxycycline, voriconazole, fluconazole, mitomycine, ciclosporine, cocaïne, médroxyprogestérone, N-acétylcystéine, scopolamine et vitamine A.

c. Principe actif non disponible dans un médicament homologué en Suisse

Dans ce cas de figure, aucun médicament autorisé ne contient la substance active. Ce cas est illustré par les exemples suivants :

- natamycine, antimycotique prescrit sous forme de collyre
- benzoate d'oestradiol en crème
- dithranol sous forme de pommade

d. Solution palliative suite à un arrêt de commercialisation d'une spécialité pharmaceutique

Lorsqu'un médicament, même efficace, mais pour diverses raisons, est retiré du marché, le seul moyen d'y remédier est la fabrication de MAF.

Ce cas de figure est parfaitement illustré par les différentes associations de dihydroergotamine avec notamment de la caféine, du diazépam, de la propyphénazone, de la codéine ou encore de l'acide acétylsalicylique et de la diphénhydramine. Ces MAF remplacent les spécialités à base de dérivées de l'ergot de seigle utilisées dans la prise en charge de la crise migraineuse et qui ont été retirées du marché.

Les MAF sont aussi un recours utile lors d'arrêt de commercialisation suite à une indisponibilité temporaire d'un médicament liée par exemple à des problèmes de rupture de stock, comme cette enquête le montre pour l'aciclovir et pour la triméthoprime associée au sulfaméthoxazole.

Les MAF permettent dans ces cas d'assurer au patient un approvisionnement immédiat et pérenne de son traitement.

e. Association de plusieurs principes actifs

Les MAF permettent de combiner plusieurs principes actifs dont la synergie d'action est recherchée. Ces associations sont indisponibles sur le marché. En voici quelques exemples :

- les crèmes à base d'hydroquinone : 44 pharmacies sur les 54, soit 82%, ont déclaré fabriquer ou faire fabriquer des crèmes à base d'hydroquinone dans plus de 50 formules différentes, avec des concentrations variant de 0.1% à 8%. L'hydroquinone est utilisée seule ou en association à un ou plusieurs principes actifs, tels que l'hydrocortisone, la dexaméthasone, l'acide rétinoïque ou encore l'acide ascorbique. En Suisse, seul un médicament est autorisé à ce jour sous forme de crème dosée à 5% d'hydroquinone pour le traitement des hyperpigmentations mélaniques acquises.

- les bains de bouche à base de bicarbonate de sodium associés avec un ou plusieurs des principes actifs suivants à différentes concentrations : amphotéricine B, codéine, chlorhexidine, chlorure de sodium, dexaméthasone, diphénhydramine, lidocaïne, méthylprednisolone, nystatine, teinture d'opium safranée.
- les crèmes à base d'érythromycine combinées entre autres à de l'acide salicylique, de l'urée ou encore de l'hydrocortisone.
- Pommade nasale à base d'hormones : cette pommade est composée de 2 hormones, le benzoate d'oestradiol et la progestérone, associée à la pilocarpine et la néostigmine (2 parasymphaticomimétiques). Cette combinaison de substances actives est introuvable sous forme de spécialité et est utilisée dans le traitement de la béance tubaire afin de provoquer la fermeture de la trompe d'Eustache.

Les exemples mentionnés ci-dessus ne sont de loin pas exhaustifs. Ils démontrent que les MAF, qui sont souvent des produits de niche, représentent un soin pharmaceutique sur mesure, permettant une individualisation des traitements. Ils illustrent que dans certaines situations particulières, les spécialités pharmaceutiques ne peuvent pas être utilisées et qu'une solution alternative, la formule magistrale, est nécessaire pour apporter une solution avec une composition, une forme d'administration (galénique) et/ou un dosage adéquat pour répondre aux besoins spécifiques d'un patient.

Cette forme de thérapie sur mesure ou thérapie nominale individualisée améliore l'observance médicamenteuse des patients (2).

5.4- Phytothérapie et médicaments de la médecine complémentaire

La médecine complémentaire, par opposition à la médecine conventionnelle qui fait appel à la chimie, utilise des médicaments d'origine naturelle et a de plus en plus de succès auprès des patients.

L'enquête réalisée à Neuchâtel a montré que plus de la moitié des pharmacies fabriquent des médicaments de phytothérapie et de médecine complémentaire (voir tableau 5). La plupart de ces produits sont fabriqués à la demande des clients, comme formule propre (FP) à l'officine, ce qui montre bien l'engouement du public pour des produits d'origine naturelle.

Les principes actifs entrant dans la composition des FP de phytothérapie sont des plantes utilisées sous forme de tisanes ou d'extraits, tels que des teintures mères, des macérats glycinés, des extraits secs ou liquides de plantes, en particulier des suspensions intégrales de plantes fraîches (SIPF), et surtout des extraits fluides de plantes fraîches standardisés (EPS).

Les produits d'aromathérapie constituent à eux seuls une part non négligeable des formules annoncées (26%). Ils sont fabriqués dans la majorité des pharmacies neuchâteloises (78%). Les huiles essentielles les plus utilisées dans la fabrication de MAF sont pour les 5 premières, le thym (et ces divers chémotypes), le romarin, l'arbre à thé ou tea tree (*Melaleuca alternifolia*), la menthe poivrée et la lavande. Bien que d'usage très répandu, le ravintsara ne figure pas parmi les 10 huiles essentielles les plus utilisées.

La qualité des matières premières d'origine naturelle est essentielle pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments et la reproductibilité de leurs effets. Il est donc important d'obtenir

des garanties suffisantes de la part des fournisseurs sur la qualité des matières premières. Ils doivent notamment être en mesure de délivrer des certificats d'analyse avec des spécifications reposant sur des référentiels reconnus, et de démontrer que la production a été réalisée selon des normes de bonnes pratiques de fabrication pour médicaments.

5.5- Nécessité de standardisation des formules

Cette enquête met en évidence que plusieurs pharmacies fabriquent des formules identiques de par la forme galénique et le dosage. Cependant, en l'absence de formulaires et de monographies de pharmacopées reconnus par Swissmedic, le mode opératoire peut varier d'une pharmacie à l'autre, ce qui peut entraîner des différences conséquentes en termes de qualité, de stabilité et de biodisponibilité.

C'est le cas notamment de la suspension orale d'oméprazole, un principe actif instable en milieu acide, utilisé dans le traitement du reflux gastro-oesophagien chez l'enfant dès le plus jeune âge et aussi chez les prématurés. Actuellement, aucun médicament autorisé n'est disponible pour ces tranches d'âge. Or, comme le souligne un récent article publié dans Pharmajournal (6), la fabrication d'une suspension orale d'oméprazole peut s'avérer délicate. Les auteurs de cet article ne proposent pas moins de 6 formulations distinctes pour la réalisation d'une suspension orale dosée à 0.2%, soit 2 mg/ml. En fonction de la source d'oméprazole, substance active pure ou obtenue à partir d'un médicament autorisé, les auteurs signalent que la préparation est stable de 15 jours à 6 mois et que les conditions de conservation diffèrent également (température ambiante ou réfrigération). En outre, aucune donnée de biodisponibilité n'est disponible pour l'une ou l'autre de ces préparations.

Cet exemple illustre bien la complexité de ce type de fabrication pour laquelle une standardisation de la production, selon des normes reconnues, permettrait d'en assurer la reproductibilité et la qualité pharmaceutique. Un formulaire pédiatrique est en cours de préparation sous l'égide de la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (EDQM). L'élaboration d'une monographie de la suspension d'oméprazole y est à l'ordre du jour.

Par ailleurs, le site www.stabilis.org est une source riche de précieux renseignements sur différentes formules et leurs références scientifiques / bibliographiques.

La fabrication de capsules dans les pharmacies au moyen d'un gélulier classique peut trouver ses limites lorsqu'il s'agit d'assurer la précision des doses dans les cas où le dosage est faible ou l'écart entre 2 dosages est ténu. Classiquement cette situation est observée en addictologie, avec des capsules de méthadone. Il est courant d'observer des dosages inférieurs à 10 mg et des écarts entre différents dosages prescrits de 0.5 mg. En l'absence d'un contrôle analytique final, qui n'est pas réaliste pour la production de petits lots de capsules, il serait judicieux de publier dans un formulaire reconnu un mode opératoire validé qui permette d'obtenir un produit répondant aux exigences de la pharmacopée sur la teneur en principe actif.

6- Conclusion

L'enquête réalisée auprès des pharmacies neuchâteloises a permis de montrer que les MAF sont régulièrement fabriqués dans les pharmacies du canton puisque 3194 formules distinctes ont été dénombrées. Les préparations magistrales produites sur prescription médicale représentent 86% des formules annoncées. Elles permettent de couvrir les besoins des patients lorsqu'il n'existe pas de médicament industriel autorisé par Swissmedic dans un dosage ou une forme d'administration adaptés.

Les résultats de ce travail corroborent le constat établi par le rapport sur la révision anticipée de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) réalisé par Ernst Basler + Partner en 2014 auprès des pharmacies hospitalières de Suisse, à savoir que «les médicaments à formule (MAF) jouent un rôle fondamental» dans l'approvisionnement des patients en médicaments.

L'élaboration de monographies validées pour les formules courantes, publiées dans la pharmacopée helvétique ou dans un formulaire reconnu, permettrait de standardiser la fabrication de ces médicaments et d'en garantir la qualité pharmaceutique.

Ce travail n'étant que qualitatif, le volume de production de chaque formule n'a pas été déterminé. Le poids relatif de ces médicaments à formule dans l'arsenal thérapeutique global n'a donc pas pu être évalué. En conséquence, dans l'avenir, il s'agira de déterminer les quantités produites de certaines formules courantes pour en prioriser la standardisation.

Remerciements

Nous tenons à remercier les pharmaciens du canton de Neuchâtel pour leur excellente collaboration dans le cadre de cette étude.

Nous remercions Messieurs Dr Antoine Wildhaber, pharmacien à Neuchâtel et Dr Christian Robert, pharmacien cantonal de Genève pour leur relecture attentive et leurs critiques constructives.

Bibliographie

1. Externe Evaluation der vorgezogenen Revision des Heilmittelgesetzes. Im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Bern. Ernst Basler + Partner AG 2014
2. Deplazes C. et al. Préparations Magistrales Dermatologiques en Suisse. 3ème Ed. 2010 : 10
3. PharmaSuisse Société Suisse des Pharmaciens. Rapport d'activité 2015: 20
4. Office fédéral de la statistique. La population de la Suisse 2015. Numéro OFS 349-1500. Novembre 2016 :7
5. Swissmedic. Rapport d'activité 2015 : 20
6. Furrer P. & Laurent P. Formulation de suspensions d'oméprazole en officine. Pharmajournal 2018, 5 : 34-38

Médicaments fabriqués dans les pharmacies neuchâteloises en 2014-2015

Annexe :

Outil pour la réalisation de l'évaluation du risque lors de la fabrication des médicaments visés à l'art. 9, al. 2, let. a à c ^{bis} , LPTh (conformément à annexe 1b (art. 6, al. 1) de l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments, OAMéd)							
Calcul du risque conformément à annexe 1b (art. 6, al. 1) de l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments, OAMéd							
Déterminants sont les critères et facteurs actuels de l'annexe 1b (art. 6, al. 1) de l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments, OAMéd							
Mode d'utilisation:		Facteur	Rapport entre les médicaments fabriqués à façon et les médicaments destinés à être remis à la clientèle de l'établissement:			Facteur	
Voie parentérale		5	Fabrication exclusivement pour une commande à façon			5	
Utilisation ophtalmologique en chirurgie ou dans le cas de lésions traumatiques		4	Fabrication principalement pour une commande à façon (rapport d'environ 2:1)			4	
Inhalation		4	Répartition équilibrée (rapport de 1:1)			3	
Voie entérale ou utilisation topique avec des exigences de stérilité		4	Fabrication principalement destinée à la clientèle de l'établissement (rapport d'environ 1:2)			2	
Voie entérale		3	Fabrication exclusivement destinée à la clientèle de l'établissement			0.2	
Utilisation ophtalmologique sur l'œil sans lésion		1	Procédés de fabrication:			Facteur	
Utilisation topique		1	Fabrication aseptique			5	
Risques inhérents au principe actif*:		Facteur	Fabrication aseptique avec stérilisation finale			4	
Risque élevé		5	Dissolution et mélange			3	
Risque moyen		3	Dilution			2	
Risque faible		1	Conditionnement des formes de médicaments non stériles			1	
Production annuelle: quantité							
Médicaments sous forme liquide dans des unités d'emballage usuelles ou dans des unités d'application, en litres	Médicaments sous forme solide, nombre de pièces	Médicaments sous forme semi-solide (suppositoires), nombre de pièces	Médicaments sous forme semi-solide (pommades, crèmes), en grammes	Gouttes oculaires, en litres		Facteur	
plus de 2000	plus de 120 000	plus de 40 000	plus de 200 000	plus de 200		5	
1000 à 2000	60 000 à 120 000	20 000 à 40 000	100 000 à 200 000	100 à 200		4	
500 à 999	30 000 à 59 999	10 000 à 19 999	50 000 à 99 999	50 à 99		3	
100 à 499	10 000 à 29 999	2 000 à 9 999	10 000 à 49 999	10 à 49		2	
moins de 100	moins de 6000	moins de 2000	moins de 10 000	moins de 10		1	
*Le risque que présente un principe actif doit être évalué au moins en fonction des critères suivants: caractère cancérogène, caractère mutagène, toxicité environnementale, risque allergène, spectre thérapeutique, unité de dose, stabilité (lumière, oxygène, température, modification de la valeur du pH) et qualité pharmaceutique (conformité avec la pharmacopée).							
Calcul du risque							
L'évaluation du risque doit toujours être effectuée pour un médicament spécifique. Si la multiplication des facteurs donne une valeur inférieure à 100, une autorisation cantonale de fabrication est nécessaire en lieu et place d'une autorisation de finistitut.							
		Facteur de risque					
Médicament	Mode d'utilisation	Production annuelle: quantité	Risques inhérents au principe actif	Procédés de fabrication	Rapport entre les médicaments fabriqués à façon et les médicaments destinés à être remis à la clientèle de l'établissement	Résultat	
Exemple	Formule hospitalière: SCOPOLAMINE; sol inj 0,5 mg/ml amp; 10 x 1 ml	5	1	5	4	2	200
Exemple	Formule hospitalière: Papavérine HCl; sol inj amp 40 mg; 10 x 1ml	5	1	5	4	0.2	20
Exemple	Formule magistrale: crème us. ext. 80 g: ac. salicylique 4,0 g; d-tyrosine 4,0 g	1	1	3	3	2	18
Exemple	Formule propre: huile massage us. ext. 100 ml: HE Laurier (Laurus nobilis) 2 g; HE Gingembre (Zingiber off. rhiz.) 1 g; HE Gauthérie (Gauthieriae aeth. 1 g); HE Romarin (Rosmarinus off.) 1 g	1	1	3	3	0.2	1.8
Exemple	Formule officinale: Tisane sédative Ph. Helv. 11, 100 g: Anis fruit conc. 15 g; Oranger amer fleur 20 g; Menthe poivrée feuille 10g; Mélisse feuille 10 g; Passiflore 20 g; Valériane racine 25 g	3	1	3	3	0.2	5.4
Exemple	Formule propre: pommade nasale 25g; Camphora solutio oleosa 4 mg/g; menthae pipertiae aetherolum 2 mg/g					formule fabriquée par la pharmacie "DULAC" à Neuchâtel	
Exemple	RELPTH, art 27: poudre de talc mentholé 1%, 100g.	1	1	3	3	0.2	1.8