



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la Santé et des Sports

19 AVR. 2010

Direction générale de la santé

Sous-direction Politique des pratiques

et des produits de santé

Bureau du médicament

Monsieur Pierre LABESSE

Pharmacien inspecteur général

de santé publique

Agence régionale de santé

de Midi-Pyrénées

10, chemin du raisin

31050 TOULOUSE Cedex 9

Personne chargée du dossier : Jean-Baptiste Picot

Tel : 01 40 56 71 45

jean-baptiste.picot@sante.gouv.fr

Objet : Condition d'octroi des autorisations d'activité de sous-traitance de préparations, en particulier dangereuses

Monsieur,

Votre courrier du 25 février dernier, dans lequel vous sollicitez mon avis sur votre positionnement sur différentes questions relatives aux conditions d'octroi des autorisations d'activité de sous-traitance de préparations, en particulier dangereuses, a retenu toute mon attention. Ces questions interviennent dans le cadre de l'instruction en cours, par les inspections régionales de la pharmacie, des demandes d'autorisation des officines de pharmacie à exécuter des préparations dangereuses, le cas échéant en tant que sous-traitant pour le compte d'une autre officine.

L'autorisation d'exécution des préparations dangereuses et d'exercice de l'activité de sous-traitance de préparation, est régie par les articles L. 5125-1 et L. 5125-1-1 du code de la santé publique (CSP), dont les conditions d'application ont été précisées par le décret n°2009-1283 du 22 octobre 2009. En vertu de l'article 38 de la loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, les officines réalisant ces préparations ont jusqu'au 24 avril 2010 pour transmettre au préfet leur demande d'autorisation.

Dans un souci d'harmonisation des évaluations, vous souhaitez obtenir des clarifications sur ce qu'il faut entendre par la notion de « préparations dangereuses mentionnées à l'article L. 5132-2 » du CSP, employée à l'article L. 5125-1-1 du CSP, afin de définir précisément quels moyens, notamment en locaux et équipements, exiger des officines réalisant ce type de préparations. En outre, vous souhaitez que soit défini plus précisément le niveau d'exigence requis en fonction des catégories de substances dangereuses contenues dans les préparations.

Les questions que vous soulevez ont donné lieu, le 17 mars dernier, à des échanges entre les pharmaciens inspecteurs régionaux (PHIR), réunis au sein de la conférence des PHIR, et mes services, ainsi que ceux du bureau environnement extérieur et produits chimiques de la Direction générale de la santé (DGS) et ceux de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Le présent courrier rappelle et complète les réponses qui vous ont été apportées à cette occasion.

1. Comment interpréter la notion de « préparations dangereuses mentionnées à l'article L.5132-2 » du CSP ?

L'article L. 5125-1-1 du CSP soumet à autorisation du représentant de l'Etat dans le département « l'exécution [...] de préparations dangereuses mentionnées à l'article L. 5132-2 ».

La difficulté à appréhender la notion de « préparations dangereuses » vient du double sens que peut avoir le terme de « préparations » :

- sens 1 : préparations entendues comme médicaments réalisés en pharmacie destinés à être délivrés à des patients (préparations magistrales, officinales, ...) ;
- sens 2 : préparations définies à l'article L. 5132-1 du CSP comme les mélanges ou solutions composés de deux substances (au sens de la réglementation des produits chimiques).

Les préparations dangereuses visées à l'article L. 5125-1-1 du CSP sont des préparations destinées aux patients (sens 1) à base de substances dangereuses (sens 2). Elles correspondent, ainsi, aux préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour l'homme et pour l'environnement, qui font l'objet du chapitre 7 des bonnes pratiques de préparation (BPP) élaborées par l'AFSSAPS en novembre 2007.

La dangerosité liée à la manipulation des substances dangereuses pour la santé, que l'article L. 5132-2 du CSP classe en neuf catégories (substances classées comme très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritantes, sensibilisantes, cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction), justifie que l'exécution des préparations qui en contiennent soit soumise à autorisation. Il importe, en effet, que les autorités sanitaires puissent s'assurer que les officines de pharmacies disposent des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information adaptés, dans le respect des BPP.

Ainsi, dès lors qu'une préparation contient une ou plusieurs substances dangereuses classées dans l'une des neuf catégories visées à l'article L. 5132-2, elle doit être qualifiée de « dangereuse », au sens de l'article L. 5125-1-1, et son exécution doit être soumise à autorisation.

Comme vous le notez, dans la mesure où la grande majorité des principes actifs utilisés dans les préparations magistrales constituent des substances dangereuses au sens de l'article L.5132-2, il en résulte que la grande majorité des officines réalisant des préparations devront solliciter une autorisation, même si elles ne réalisent que ponctuellement des préparations considérées comme dangereuses.

2. Comment savoir si une substance employée dans une préparation est considérée comme dangereuse ?

2.1. Les textes en vigueur relatifs aux substances et préparations dangereuses

Dans un souci de clarification, il apparaît utile de vous rappeler les textes applicables en matière de classification des substances et préparations dangereuses :

- Les substances et préparations dangereuses sont définies par l'art. L.5132-2 du CSP. Cet art. explicite l'art. L.5132-1 CSP qui liste les catégories de substances vénéneuses :
 - substances dangereuses selon les catégories définies à l'art. L.5132-2,
 - substances stupéfiantes,
 - substances psychotropes,
 - substances inscrites sur la liste I et sur la liste II.

Il peut arriver que certaines substances soient à la fois dangereuses et liste I, notamment s'il y a manipulation dans le cadre de préparations (ex. anticancéreux, certaines substances actives sensibilisantes susceptibles de provoquer des allergies, certaines substances actives irritantes susceptibles de provoquer des réactions inflammatoires...).

A contrario, tous les médicaments de la liste I ou II ne contiennent pas nécessairement des substances dangereuses.

- L'utilisation des substances et préparations dangereuses catégorisées à l'article L. 5132-2 du CSP est régie par les articles R. 5132-45 et s du CSP.
En application de l'article R. 5132-45, a été pris l'arrêté du 7 août 1997 relatif aux limitations de mise sur le marché et d'emploi de certains produits contenant des substances dangereuses.
En application de l'article L. 5132-4, a été pris l'arrêté du 9 novembre 2004 définissant les critères de classification et les conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations dangereuses.
- En application de l'article L. 5132-3 du CSP, l'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, classe les substances dangereuses et fixe la référence des phrases types devant figurer sur l'emballage.
- Ces textes sont issus de différentes directives et règlements européens, qui seront progressivement remplacés par le règlement 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.
Le règlement du 16 décembre 2008 est lui-même la transposition de règles définies par l'Organisation des nations unies (Système général harmonisé ONU). Vous trouverez notamment sur le site internet de l'institut national de recherche et de sécurité (INRS)¹, un guide complet sur le nouvel étiquetage et la classification des produits chimiques.

2.2. Application aux préparations dangereuses utilisées réalisées par les pharmaciens d'officine

Il résulte des textes précités que c'est l'étiquetage des matières premières composant les préparations réalisées par les pharmaciens d'officine qui va déterminer si ces matières premières sont classées dans l'une des catégories de substances dangereuses mentionnées à l'article L. 5132-2.

En raison du nombre considérable de substances répertoriées, le pharmacien d'officine peut rencontrer des difficultés pour savoir si les préparations qu'il réalise relèvent ou non des préparations dangereuses. En cas de doute sur la classification ou non en substances dangereuses des matières premières, il est recommandé de faire une vérification auprès des principaux fournisseurs des matières premières utilisées dans les préparations.

3. Quelle adaptation du niveau d'exigence selon les catégories de substances utilisées dans les préparations ?

Vous souhaitez que soit plus précisément défini le niveau d'exigence requis en fonction des catégories de substances dangereuses contenues dans les préparations. Dans cette optique, vous proposez que les exigences en termes de locaux et équipements prévues dans le chapitre 7 des BPP ne soient retenues que pour les préparations à base de substances dangereuses classées dans les 7°, 8° et 9° de l'article L. 5132-2 (cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction).

¹ www.inrs.fr

Pour les autres types de préparations dangereuses, vous considérez que le niveau d'exigence peut être moindre car les risques liés à la manipulation de ces produits ne sont pas les mêmes.

J'attire votre attention sur le fait que les préparations à base de substances dangereuses, quelles qu'elles soient, nécessitent des conditions de locaux et de manipulations particulières définies par le code du travail d'une part (règles relatives à la prévention des risques chimiques), et les BPP d'autre part, notamment en termes de protection du manipulateur, de l'environnement et de la préparation, auxquelles tous les pharmaciens d'officine ne peuvent pas répondre. Le chapitre 7 des BPP a donc vocation à s'appliquer à toutes les préparations à base de substances dangereuses.

Toutefois, les points 7.3. et 7.4. des BPP prévoient une adaptation des locaux et des matériels aux risques encourus à l'occasion de l'exécution des préparations dangereuses. Ainsi, le degré d'exigence ne sera pas le même selon les produits et la nature des opérations effectuées par les pharmacies d'officine.

Il est également à noter que le décret du 22 octobre 2009 prévoit, dans le II de l'article R. 5125-33-1 du CSP, que la décision d'autorisation d'exécution de préparations dangereuses mentionne les formes pharmaceutiques et les activités autorisées. Ainsi, l'autorisation d'exécution de préparations dangereuses peut être limitée aux préparations, pour lesquelles les locaux, la formation des préparateurs et les équipements utilisés par le demandeur sont adaptés aux produits et à la nature des opérations effectuées.

4. Nécessité d'adresser au CNOP un rappel de l'obligation pour les pharmaciens d'officine de solliciter une autorisation pour la réalisation des préparations dangereuses

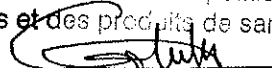
Comme relevé plus haut, dans la mesure où la grande majorité des préparations contiennent des substances dangereuses, la plupart des pharmaciens en réalisant doivent solliciter une autorisation.

Or, lors de la conférence des PHIR du 17 mars dernier, les PHIR ont indiqué n'avoir reçu, pour le moment, que très peu de demandes d'autorisation. Les pharmaciens ayant déposé un dossier réalisent des préparations dans le cadre d'une activité de sous-traitance.

Ainsi que vous l'avez suggéré lors de la conférence des PHIR, il est souhaitable de demander à l'ordre des pharmaciens qu'il sensibilise les officinaux exécutant des préparations sur leur obligation de solliciter une autorisation avant le 24 avril dès lors qu'ils réalisent des préparations qualifiées de dangereuses, même ponctuellement. Je vous informe que j'ai appelé l'attention du CNOP en ce sens.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'assurance de ma considération distinguée.

L'adjointe à la Sous-directrice politique
des pratiques et des produits de santé



Danielle GOLINELLI