

# SÉNAT

SECONDE SESSION ORDINAIRE DE 1979-1980

Annexe au procès-verbal de la séance du 22 mai 1980.

## RAPPORT

FAIT

*au nom de la Commission des Affaires sociales (1) sur la proposition de loi de M. Bernard Talon relative à l'innocuité des médicaments et à l'usage des substances vénéneuses,*

PRÉSENTÉE

Par M. Bernard TALON,

Sénateur.

---

(1) Cette commission est composée de : MM. Robert Schwint, *président* ; René Touzet, Jacques Henriët, Bernard Lemarié, Hector Viron, *vice-présidents* ; Hubert d'Andigné, Roland du Luart, Jean Mézard, André Rabineau, *secrétaires* ; Jean Amelin, Hamadou Barkat Gourat, Mme Marie-Claude Beaudeau, MM. Jean Béranger, Noël Berrier, Jacques Bialski, André Bohl, Louis Boyer, Jean-Pierre Cantegrit, Jean Chérioux, Michel Crucis, Georges Dagonia, Jean Desmarets, Guy Durbec, Charles Ferrant, Pierre Gamboa, Marcel Gargar, Mme Cécile Goldet, MM. Jean Gravier, André Jouany, Michel Labèguerie, Edouard Le Jeune, Roger Lise, Pierre Louvot, André Méric, Henri Moreau, Michel Moreigne, Jean Natali, Bernard Pellarin, Guy Robert, Victor Robini, Pierre Sallenave, Albert Sirgue, Marcel Souquet, Bernard Talon, Georges Treille, Jean Varlet, Jacques Verneuil.

Voir le numéro :

Sénat : 356 (1978-1979).

## SOMMAIRE

---

|  | Pages.    |
|--|-----------|
| <b>PRÉSENTATION DE LA PROPOSITION : le souci de renforcer la protection de la santé publique .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>I. — L'ARTICLE PREMIER : la consécration légale de la pharmacovigilance ....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>a) La nécessité d'une information sur les effets des médicaments après leur mise sur le marché (A. M. M.) .....</b>                           | <b>5</b>  |
| 1. — Les étapes préalables à l'A. M. M. ....   | 5         |
| L'intérêt d'une surveillance attentive de l'effet des nouveaux médicaments après A. M. M. ....   | 6         |
| 2. — La nécessité d'une bonne connaissance des effets adverses et inattendus des médicaments .....   | 6         |
| <b>b) La reconnaissance légale de la pharmacovigilance .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>c) L'opportunité d'une rédaction plus précise .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>II. — L'ARTICLE 2 : interdiction de la prescription de certaines préparations magistrales effectuées à partir de mélanges dangereux .....</b> | <b>11</b> |
| A. — Les dangers des mélanges atypiques .....  | 12        |
| B. — L'insuffisance du droit .....   | 13        |
| C. — La rédaction proposée .....   | 13        |
| <b>Conclusion et proposition de loi .....</b>  | <b>14</b> |
| <b>Travaux de la commission .....</b>  | <b>16</b> |
| <b>Tableau comparatif .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>Annexes :</b>   |           |
| ANNEXE 1. — Organisation actuelle de la pharmacovigilance (arrêté du 10 avril 1980) .....  | 23        |
| ANNEXE 2. — Fiche d'observation de pharmacovigilance .....   | 27        |
| ANNEXE 3. — Recommandations des conseils de l'ordre des médecins et des pharmaciens quant aux mélanges de spécialités....                        | 29        |

---

Mesdames, Messieurs,

Lorsqu'il déposait, en juin 1979, sa proposition de loi « relative à l'innocuité des médicaments et à l'usage des substances vénéneuses » (1), le souci essentiel de votre rapporteur était **d'améliorer encore la protection de la santé publique.**

Il rejoignait en ce sens une des orientations essentielles de la politique actuelle du médicament menée par le Gouvernement, qui tend d'une façon générale à accroître le contrôle technique portant sur les produits et leur utilisation.

On se souvient qu'un certain nombre de commissions ont été constituées ou rameunies à cet effet : Commission d'autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques (décret du 9 février 1978), Commission nationale de pharmacopée (décret du 17 avril 1943 et décret du 9 mars 1973), Commission de contrôle de la publicité (décret du 24 août 1976), Commission chargée de proposer l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (décret du 5 juin 1967), devenue depuis peu « Commission de la transparence », Commission technique de pharmacovigilance (arrêté du 2 décembre 1976 et du 10 avril 1980), et plus récemment encore, Commission de la coordination de toxico-pharmacovigilance, Commission de révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques (arrêté du 26 mai 1976), Commission interministérielle des stupéfiants (décret du 24 décembre 1945).

Par ailleurs, un contrôle approfondi de la publicité et de l'information médicale est pratiqué depuis 1977. De même un effort de réflexion sur le bon usage des médicaments s'est récemment développé.

C'est dans cette orientation que se situe la proposition n° 396. Elle s'inspire d'ailleurs d'une initiative gouvernementale amorcée lors de la discussion de la proposition « Delaneau » (2) que votre rapporteur avait estimée alors trop importante pour être examinée rapidement.

\*  
\*\*

---

(1) N° 396, seconde session 1978-1979.

(2) Devenue la loi n° 78-699 du 6 juillet 1978 modifiant certaines dispositions du Livre V du Code de la santé publique.

Souhaitant reprendre plus attentivement l'étude de cette question, votre rapporteur, dans sa proposition de loi précitée, envisage deux dispositions nouvelles, apparemment sans lien logique entre elles.

L'une tend à compléter l'article L. 605 du Code de la santé publique pour intégrer dans notre droit un régime, existant dans d'autres pays notamment européens, de **surveillance des effets adverses et inattendus des médicaments, après leur autorisation de mise sur le marché**. L'autre vise à modifier l'article L. 626 du même code afin d'**interdire la prescription de certaines préparations magistrales effectuées à partir de mélanges dangereux**, souvent après déconditionnement de spécialités, et destinées à provoquer l'amaigrissement.

En fait, pour dissemblables qu'elles paraissent, ces dispositions se rejoignent **dans un même but de renforcement de la sécurité des malades et de recherche d'un meilleur usage des médicaments**.

Afin d'approfondir son examen de la portée et des implications possibles de ces deux mesures, votre rapporteur a procédé à de nombreuses consultations, tant des services du Ministère de la Santé que des ordres des médecins et des pharmaciens, et des représentants de l'industrie pharmaceutique.

Il a pu mesurer, à cet égard, combien l'édition dans la loi de notions trop générales et imprécises, voire même une formulation insuffisamment rigoureuse de l'exposé des motifs, pouvaient, sans doute à juste titre, soulever une grande inquiétude dans les milieux concernés.

La distinction, regrettable là encore, du domaine de la loi et du règlement, empêche le législateur de décrire avec netteté les modalités du dispositif envisagé, ce qui pourrait seul apaiser les doutes semés dans les esprits. La mention de principes trop généraux peut aisément se lire comme un blanc-seing donné à l'administration.

Votre rapporteur, suivi par votre commission, n'en a pas moins tenté de préciser le plus complètement possible les objectifs qui lui paraissent acceptables par tous.

## I. — L'ARTICLE PREMIER :

### **la consécration légale de la pharmacovigilance.**

Pour bien comprendre l'intérêt de donner aux autorités compétentes les moyens d'être informées des effets des médicaments après leur autorisation de mise sur le marché, il importe de résumer brièvement quelques notions essentielles.

a) LA NÉCESSITÉ D'UNE INFORMATION SUR LES EFFETS  
DES MÉDICAMENTS APRÈS LEUR MISE SUR LE MARCHÉ

1. — *Les étapes préalables*  
à l'autorisation de mise sur le marché (A. M. M.).

Le médicament est, on le sait, un produit strictement contrôlé par les pouvoirs publics. Aucune spécialité ne peut être vendue sans avoir obtenu préalablement du Ministère de la Santé, une « autorisation de mise sur le marché », dont les conditions viennent d'être récemment renforcées (décret n° 78-988 du 20 septembre 1978).

D'après l'article L. 601 du Code de la santé, cette autorisation peut être assortie de conditions adéquates. Elle n'est accordée que lorsque le fabricant justifie :

1° Qu'il a fait procéder à la *vérification de l'innocuité* du produit dans des conditions normales d'emploi et de son intérêt *thérapeutique*, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative ;

2° Qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication de série.

L'autorisation est délivrée, sur avis et après examen de la commission spécifiquement désignée à cet effet, pour une durée de cinq ans. Elle est renouvelable pour la même période. Elle peut être suspendue ou supprimée sur décision ministérielle.

Les conditions des expertises nécessaires pour vérifier les propriétés requises des médicaments, les documents, formalités et précisions exigés pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché, sont définis avec précision par les articles R. 5117 à R. 5144 du Code de la santé.

On retiendra essentiellement que le fabricant doit faire faire des essais de quatre types par des experts choisis par lui sur une liste arrêtée par le Ministère : *expertise analytique*, précisant la composition quantitative et qualitative du produit ; *expertise de toxicologie* aiguë et chronique, *expertise pharmacologique* montrant l'efficacité du produit sur l'animal, et enfin *expertises cliniques* avec comparaison d'activité avec un placebo.

Notons qu'il s'écoule de huit à dix ans entre la découverte d'un principe actif nouveau et sa commercialisation.

De l'avis de toutes les autorités consultées par votre rapporteur, cette réglementation conforme aux normes européennes appa-

rait en droit et en pratique satisfaisante et permet aux pouvoirs publics d'acquérir une bonne connaissance de la qualité et de l'efficacité des médicaments *antérieurement à leur mise sur le marché.*

Mais chacun s'accorde pour reconnaître « qu'en dépit de toutes les études préalables à la décision administrative d'autorisation et des limites dont cette autorisation peut être assortie (limitation de prescription, précautions d'emploi, contre-indications) par voie réglementaire ou informative, **l'usage des médicaments peut conduire à une appréciation différente du bilan efficacité thérapeutique-incidences indésirables, qui aurait été établi avant le stade de la commercialisation** » (1).

Comme le souligne en conséquence le rapport de M. Legrain, président de la Commission d'A.M.M. sur l'activité de cette commission en 1977-1978 « *la surveillance attentive de l'effet des nouveaux médicaments après octroi de l'A.M.M. revêt une importance capitale. Elle seule peut offrir les garanties de sécurité qui proviennent de l'analyse des résultats obtenus lors d'une très large prescription d'un nouveau médicament par les praticiens* ».

## 2. — *La nécessité d'une bonne connaissance des effets adverses et inattendus des médicaments.*

Les médicaments sont aujourd'hui de plus en plus actifs et il n'y a sans doute pas de médicament actif qui ne soit dangereux (2).

Il est admis que le renforcement des exigences de la réglementation précédant la mise sur le marché ne permettrait pas de s'assurer de l'innocuité réelle d'un produit.

L'expérimentation animale aussi poussée soit-elle de même que l'expérimentation clinique traditionnelle en milieu hospitalier, ne donnent jamais qu'une connaissance imparfaite des effets secondaires et même de la totalité des indications d'une molécule. Divers éléments peuvent contribuer à l'expliquer :

— l'expérimentation animale en premier lieu, apporte des éléments significatifs mais nullement absolus quant aux effets sur l'être humain. Les essais cliniques sur l'homme s'avèrent donc indispensables pour prendre la mesure exacte d'un produit ;

— par ailleurs, les conditions de vie en hôpital et en milieu ordinaire diffèrent profondément, ne serait-ce qu'en ce qui concerne la quantité et la qualité de l'alimentation ou l'état de repos ou d'activité du malade. Le fait que ce dernier soit couché ou debout,

---

(1) Rapport de M. le professeur Gaultier, président de la Commission technique de pharmacovigilance 1977-1978.

(2) Concours médical, 31 mars 1979, Pharmacovigilance : passer à l'acte, Marilise Ouvrard-Pascaud.

qu'il soit soumis à des degrés variables de luminosité ou à des conditions atmosphériques spécifiques, qu'il associe, avec ou sans contrôle, d'autres médicaments, n'est pas non plus sans influencer sur l'effet des produits pharmaceutiques absorbés ;

— enfin, l'expertise clinique initiale, d'une durée limitée dans le temps et portant sur un échantillonnage nécessairement restreint, ne peut suffire à dépister certains incidents secondaires qui peuvent n'apparaître qu'une fois sur 10 000 et après un long temps de latence.

*Certaines réactions, en effet, peuvent ne se produire qu'à la fréquence de un malade traité sur 5 000. La plupart des pharmacologues estiment qu'il faut étudier de 25 000 à 40 000 malades pour avoir une chance de les observer.*

Il peut donc sembler inutile médicalement et économiquement (puisqu'elles peuvent alourdir les coûts et freiner la recherche) de multiplier les expérimentations cliniques précédant la mise sur le marché, si les études de toxicologie, de pharmacodynamie et pharmacocinétique ont été rigoureusement menées.

Quelle que soit la rigueur des travaux précédant la mise sur le marché, la véritable étude d'un médicament semble donc ne pouvoir se faire en définitive que dans les conditions courantes de la pratique médicale.

Soulignons que les effets à rechercher ne sont pas nécessairement les effets *négatifs* mais également les effets *imprévisibles*, pouvant conduire à modifier ou préciser les conditions d'emploi et de posologie des produits.

Une bonne connaissance du « suivi » du médicament apparaît donc nécessaire et souhaitable, ne serait-ce qu'en vue d'une meilleure utilisation de celui-ci.

Dans les faits, cette surveillance s'est progressivement organisée en un système appelé « pharmacovigilance » qui semble globalement satisfaisant ; mais il lui manque « l'ancrage législatif » qui permettrait de consacrer ses moyens en même temps que d'inciter à son développement.

#### **b) LA RECONNAISSANCE LÉGALE DE LA PHARMACOVIGILANCE**

La prise de conscience à l'échelon international et national de la nécessité de peser rigoureusement l'efficacité et les risques potentiels d'un médicament, a conduit en effet au développement, d'abord très empirique, puis de plus en plus systématique, d'une branche nouvelle de la médecine : la pharmacovigilance, dont les objectifs, selon l'O. M. S., sont de « notifier, enregistrer et évaluer systématiquement les réactions adverses des médicaments ordonnés.

Dans la plupart des pays, elle repose sur la notification *spontanée* des incidents par les professionnels de la santé, essentiellement médecins et pharmaciens, à leurs organisations professionnelles auxquelles s'ajoute la participation des hôpitaux.

Il s'y ajoute bien sûr, les informations recueillies immédiatement par les laboratoires, soit par l'intermédiaire de leurs délégués médicaux, soit directement auprès de praticiens.

Ces caractéristiques se retrouvent dans le système instauré récemment en France (1).

La première étape a été la création en 1974, par l'Ordre des médecins, l'Ordre des pharmaciens, le groupement des centres anti-poisons et le syndicat national de l'industrie pharmaceutique du *Centre national de pharmacovigilance*, sous forme d'une association de la loi de 1901 (modifié le 10 avril 1980 (J. O. du 10 mai 1980) (2).

Un arrêté du 2 décembre 1976 est venu préciser, mais sans base législative réelle, l'organisation ainsi constituée, en créant des centres de pharmacovigilance hospitalière (3), et en prévoyant une *commission spécifique auprès du Ministre de la Santé*.

Le système mis en place est le suivant :

Le Centre national a pour but de rassembler et de centraliser les informations sur les effets *adverses ou imprévus* des médicaments qui lui sont communiquées par les autorités sanitaires, les ordres de médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sages-femmes, les centres anti-poisons, les fabricants de produits pharmaceutiques, les centres de pharmacovigilance hospitalière et toutes personnes physiques ou morales.

Concrètement, les praticiens adressent leurs observations sur des fiches incluses dans les bulletins de l'ordre, directement à leur ordre (4). Ceux-ci, si le praticien le désire, rendent la fiche anonyme et la transmettent au C. N. P.

Ce centre communique la fiche à la commission technique qui évalue le degré de validité des informations reçues et transmises et procède aux vérifications jugées nécessaires. Elle informe le Centre des résultats de ces travaux et recherches, propose au ministre les informations qu'il lui paraît nécessaire de diffuser auprès du corps médical et du corps pharmaceutique par le canal des ordres ou par tout moyen jugé opportun en raison des circons-

---

(1) De la pharmacovigilance à la pharmacosurveillance, Marilise Ouvrard-Pascaud, concours médical, 8 décembre 1979.

(2) Cf. annexe 1.

(3) Ils sont une quinzaine.

(4) Cf. annexe 2.



tances. La véritable autorité appartient donc à la commission technique, même si le Centre national exerce un rôle de « tampon » indispensable.

Soulignons que le Centre national de pharmacovigilance est administré par un conseil composé de membres élus par l'assemblée générale dudit centre, de membres de droit et de membres nommés par le Ministre de la Santé. Parmi les membres de droit, figurent les présidents des conseils de l'Ordre des médecins et des pharmaciens, un représentant du groupement des centres de lutte contre les intoxications, le président du syndicat national de l'industrie pharmaceutique.

Quant à la commission technique, y participent de droit les directeurs des trois services ministériels compétents et dix-sept membres nommés par le Ministre, parmi des cliniciens, des toxicologues, des pharmacologues, etc. Son secrétariat est assuré par la direction de la pharmacie et du médicament.

Tels sont donc les principaux organismes en place et qui semblent de plus en plus sollicités.

En 1978, le Centre national a enregistré un peu plus de 500 fiches d'alerte adressées essentiellement par des médecins (258) et des pharmaciens (218). Globalement, le centre reçoit 20 % de fiches supplémentaires chaque année : la pharmacovigilance « progresse », mais elle pourrait le faire plus encore.

Les fabricants, des particuliers adressent également des observations. Lorsque plusieurs fiches convergent, la commission technique instruit le dossier et alerte les centres hospitaliers. Elle s'entoure du maximum de précautions scientifiques, faisant appel, si nécessaire, à des experts nationaux ou étrangers.

Ces résultats sont, certes, positifs, mais ils pourraient sans doute être améliorés si les praticiens *étaient mieux informés*, non seulement du fonctionnement du système français de pharmacovigilance, mais encore du caractère fondamental de leur collaboration, et étaient incités à y participer. Sans doute un effort de formation et d'information spécifique est-il nécessaire à cet effet.

Interrogés par votre rapporteur, les représentants du Conseil de l'Ordre des médecins et des pharmaciens, et du syndicat national de l'industrie pharmaceutique, ont témoigné leur satisfaction du fonctionnement d'une organisation qu'ils ont largement contribué à mettre en place.

Mais ils paraissent également soucieux de ne pas aller au-delà du système existant, notamment par l'introduction d'une « phase IV » imposée avant mise sur le marché ou d'un suivi systématique après

A. M. M., susceptibles l'une et l'autre d'alourdir les coûts et de conférer à l'autorisation de commercialisation un caractère provisoire et incertain.

C'est en partageant ce souci que votre rapporteur suggère de préciser davantage la rédaction proposée par son texte initial pour l'alinéa 10° de l'article L. 605 du Code de la santé, tout en maintenant son souhait de donner une base légale au système actuel de pharmacovigilance.

### c) L'OPPORTUNITÉ D'UNE RÉDACTION PLUS PRÉCISE

S'il apparaît indispensable de faire passer dans les mœurs médicales le réflexe de pharmacovigilance, on peut en effet légitimement s'interroger sur l'opportunité d'aller plus loin en imposant par exemple une surveillance systématique de certains produits nouveaux après mise sur le marché, par le biais d'expérimentations en milieu ambulatoire.

Certes, on peut valablement soutenir que le besoin peut se faire sentir, pour certaines substances actives tout à fait nouvelles, d'une étude systématique intensive et programmée dans les conditions de prescriptions en pratique courante. Et cela non seulement pour dépister les effets adverses, mais pour mieux cerner les indications cliniques, les conditions d'emploi, les posologies, les interactions éventuelles avec d'autres produits.

Sous réserve d'une grande rigueur dans les protocoles convenus avec les fabricants, ces recherches qui ne concerneraient que les molécules nouvelles, pourraient être relativement rapidement exploitables (dans un délai de six mois à un an).

La pharmacovigilance pourrait se transformer ainsi en « phar-maco-surveillance » inspirée de la « post marketing survey » anglaise ou de la « phase IV » américaine.

Votre rapporteur a pu constater à quel point cette surveillance supplémentaire inquiétait. Elle inquiète le Conseil de l'Ordre des médecins d'abord, qui redoute les implications déontologiques du procédé et conteste la qualification des médecins pour procéder à une analyse sérieuse des effets secondaires. Il ajoute qu'une telle procédure jetterait un doute sur la valeur de l'A. M. M., de même que sur celle des essais précédemment effectués et qu'en outre se poseraient des problèmes déontologiques.

Il en est de même du Conseil de l'Ordre des pharmaciens, enfin des industriels qui redoutent les charges nouvelles et le caractère devenu éventuellement suspensif de l'A. M. M. Tous ont exprimé de semblables réticences.

Il est de fait que le système en Grande-Bretagne n'a pas apporté des résultats pleinement satisfaisants.

Cette nouvelle étape paraît donc insuffisamment acceptée dans notre pays pour pouvoir valablement être introduite dans le code.

En outre, de nombreux problèmes paraissent difficilement résolubles ; on n'en évoquera que quelques-uns :

— celui des rapports entre l'A. M. M. et la pharmacovigilance, tant en ce qui touche l'initiative de la surveillance que ses conséquences ;

— celui de la prise en charge du coût des études et de ses répercussions ;

— celui des atteintes à la déontologie médicale, puisque les médecins participant à l'enquête se verraient incités à prescrire le médicament en cause, en même temps que se poserait le problème de leur rémunération ;

— celui des risques d'une utilisation promotionnelle des résultats obtenus, etc.

Votre rapporteur vous propose en conséquence, afin d'apaiser les inquiétudes soulevées de part et d'autre, de se borner à préciser quelque peu la rédaction de l'adjonction à l'article L. 605.

En mentionnant expressément le terme de « pharmacovigilance » de préférence à « surveillance », il entend seulement donner une consécration légale au système mis en place qui permettra, le cas échéant, aux autorités réglementaires de définir les moyens de l'efficacité de son action.

Votre commission a approuvé la proposition ainsi faite par son rapporteur.

## **II. — L'ARTICLE 2 : interdiction de la prescription de certaines préparations magistrales effectuées à partir de mélanges dangereux.**

L'article 2 de la proposition de loi vise un problème très spécifique, celui de la réglementation, dans un sens restrictif, des mélanges, soit de principes actifs inscrits au tableau des substances vénéneuses, soit de spécialités pharmaceutiques, après déconditionnement, opérées sur prescription médicale dans le but de provoquer l'amaigrissement. Chacun connaît les abus en la matière et a en mémoire les accidents parfois mortels intervenus. Ces mélanges, en effet, présentent des dangers très notables auxquels notre droit n'est pas, jusqu'alors, en mesure de s'opposer.

En conséquence, l'article 2 de la présente proposition tend à donner au Ministère de la Santé les moyens nécessaires pour

contrôler, voire interdire, ces pratiques. Il élargit, pour ce faire, la portée de l'article L. 626 du Code de la santé concernant les substances vénéneuses.

Rappelons que le texte en vigueur prévoit des sanctions pénales à l'encontre de ceux qui contreviennent à la réglementation concernant le transport, l'importation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition, l'emploi des substances classées comme vénéneuses.

#### A. — LES DANGERS DES MÉLANGES ATYPIQUES

Un rapport du docteur Rivemale, de juin 1977, pour le Haut Comité médical de la Sécurité sociale, sur les associations médicamenteuses, souligne les risques que présentent ces prescriptions anormales.

Certes, elles demeurent relativement rares, mais elles sont de plus en plus ingénieuses ; elles restent le fait d'un petit nombre de gros prescripteurs géographiquement bien localisés, mais dont le nombre est en progression. Cette multiplication des prescripteurs a abouti à la spécialisation de certaines pharmacies, voire à des compérages, réparables certes, mais difficiles à appréhender sur le plan disciplinaire ou répressif.

Nous ne ferons que résumer les risques que font courir ces prescriptions atypiques.

Les spécialités pharmaceutiques contiennent un principe actif qui n'est généralement pas isolé, mais accompagné d'adjuvants. Or, comme le souligne le rapport précité, on ne connaît ni leur influence ni leur activité et les interactions après l'intégration de principes actifs dans une composition hétérogène. La composition d'une préparation magistrale à base de spécialités pharmaceutiques déconditionnées, en association ou non avec les principes actifs, fait pénétrer dans un monde inconnu, susceptible d'être dangereux.

Les études des pharmacocinétiques ne permettent pas d'appréhender les interactions de plusieurs principes actifs. Certes, une telle méconnaissance ne doit pas entraîner la condamnation de toutes les associations médicamenteuses, mais l'utilisation de celles-ci ne saurait être admise qu'après avoir obtenu la preuve de leur innocuité et efficacité.

Les principes actifs mis sur le marché, quant à eux, peuvent également être dangereux, car leur qualité est variable et leur contrôle difficile.

Ajoutons que les associations médicamenteuses multiples de principes actifs ou de spécialités déconditionnées ne sont pas seulement dangereuses ; elles ont également une incidence financière sur le budget de l'assurance maladie.

Si l'on considère les exigences en matière d'études analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques préalables à l'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique et l'attention portée ultérieurement à ses effets, il est aberrant que la finalité de toutes ces études et réglementations soit détournée de son but par le déconditionnement en vue de préparations médicamenteuses.

### B. — L'INSUFFISANCE DU DROIT

Certes, des initiatives ont déjà été prises pour lutter contre ces prescriptions dangereuses ; des recommandations des conseils nationaux de l'Ordre des pharmaciens et des médecins ont été notamment formulées en avril et mai 1975 (1). Elles se sont révélées, en pratique, insuffisantes ; une modification du droit a semblé s'imposer. Une commission d'étude au Ministère de la Santé, en juin 1976, a été chargée de proposer un certain nombre de solutions (commission Plat 1976). Elle avait pour objectif de donner un fondement juridique à l'interdiction du déconditionnement des spécialités, d'exiger des pharmaciens le contrôle de qualité des principes actifs ne figurant pas à la pharmacopée et même de limiter l'usage des principes actifs à ceux qui sont inscrits à la pharmacopée.

C'est dans un sens comparable que s'est orienté le rapport de M. Rivemale, mais il y ajoute une réglementation non seulement de la délivrance, mais encore de la prescription, dont la base légale serait l'article L. 626 du Code de la santé publique.

En droit et en fait, il semble toutefois qu'une modification préalable de cet article soit nécessaire pour permettre précisément cette réglementation qui relèvera d'un décret.

### C. — LA RÉDACTION PROPOSÉE

Ne peut s'avérer efficace, en effet, qu'une limite apportée à la liberté de prescription et de délivrance des médicaments. Elle ne saurait valablement s'asseoir que sur une base légale. Elle soulève évidemment de nombreuses réticences.

---

(1) Cf. annexe 3.

La *liberté de prescription*, qui porte en corollaire l'exécution par le pharmacien des prescriptions correctement formulées, est, en effet, un principe fondamental dont les limites sont délicates à cerner. Elle ne saurait être absolue, mais toute réduction théorique demeure difficile à mesurer.

Certes, cette liberté connaît déjà des atteintes expresses s'agissant de substances inscrites au tableau B, puisque l'article R. 5201 du Code de la santé stipule qu'il est interdit de prescrire et d'exécuter des ordonnances en comportant.

Votre rapporteur n'est donc pas hostile à une limitation semblable de la liberté de prescription pour ce qui est de mélanges dangereux pour la santé, ne serait-ce que parce qu'elle commande l'interdiction faite aux pharmaciens d'opérer ces mélanges.

Toutefois, il a souhaité préciser certains points :

*L'avis technique des académies de médecine et de pharmacie.*

Il ne s'agit pas de proscrire tout mélange de principes actifs, certains restant nécessaires en dermatologie, psychiatrie, etc. Seuls devaient être prohibés ceux qui associent anorexigènes, diurétiques et bloquants et qui constituent la base de toutes préparations amaigrissantes. Un décret devrait donc énumérer les principes actifs des substances vénéneuses dont les associations sont condamnées.

Il apparaît souhaitable de subordonner cette réglementation à l'avis technique des académies de médecine et de pharmacie.

*L'avis déontologique des conseils de l'ordre.*

A cet avis technique, devrait s'ajouter un avis déontologique, puisque atteinte sera portée à une liberté essentielle de l'art médical.

Nul doute que les conseils qui avaient déjà formulé, mais sans qu'elles soient suivies d'effet, des recommandations en ce sens, comprendront l'intérêt qu'ils ont de s'opposer à des pratiques qui dénaturent la profession médicale.

Tel est le sens des modifications qu'il propose à la rédaction de l'article 2 et auxquelles votre commission s'est ralliée.

\*  
\*\*

C'est sous réserve de ces observations, et après un large débat, que votre Commission des Affaires sociales vous propose d'adopter la proposition de loi dans la rédaction suivante.

## PROPOSITION DE LOI

*complétant l'article L. 605 et modifiant l'article L. 626 du Code de la santé publique et relative à l'innocuité des médicaments et à l'usage des substances vénéneuses.*

### Article premier.

L'article L. 605 du Code de la santé publique est complété comme suit :

« 10° Les règles applicables à la *pharmacovigilance exercée sur les médicaments* postérieurement à la délivrance de l'autorisation administrative de mise sur le marché. »

### Art. 2.

Le second alinéa de l'article L. 626 du Code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

« Les règlements prévus au présent article pourront également prohiber toutes opérations relatives à ces plantes et substances ; ils pourront notamment, après avis des académies nationales de médecine et de pharmacie, interdire la prescription et l'incorporation dans des préparations de certaines de ces plantes et substances ou des spécialités qui en contiennent.

« Les conditions de prescription et de délivrance de telles préparations sont fixées après avis des conseils nationaux de l'Ordre des médecins et de l'Ordre des pharmaciens. »

## TRAVAUX DE LA COMMISSION

C'est dans sa réunion du 21 mai que la commission a examiné le rapport de M. Talon.

Après avoir entendu le rapporteur, elle a entamé un large débat.

Mme Cécile Goldet a insisté sur l'intérêt d'une surveillance de l'utilisation des médicaments ; mais M. Jean Mézard, tout comme le rapporteur, a souligné les difficultés de concrétiser celle-ci et de l'introduire dans la loi.

Après que l'article premier eût été adopté, M. Jacques Henriot a exprimé ses craintes quant aux risques médicaux et génétiques que présente l'utilisation des contraceptifs chimiques oraux. Il a proposé, en conséquence, de compléter la rédaction proposée par le rapporteur pour l'article 2 par un amendement tendant à interdire la prescription de médicaments ou produits dont l'innocuité vis-à-vis de l'appareil génétique n'est pas prouvée.

M. Pierre Louvot a fait remarquer que, si de tels risques apparaissaient, la réglementation actuelle permettrait de prévoir le retrait de ces médicaments.

Mme Cécile Goldet, pour sa part, a émis le souhait qu'un débat puisse un jour s'engager au sein de la commission entre médecins sur cette question, mais elle a observé que le texte n'en fournissait ni le cadre ni l'occasion.

M. Jean Mézard, revenant sur le problème de la pharmacovigilance, a déclaré ne pas très bien comprendre les motivations du texte et en craindre les répercussions pour la responsabilité médicale qui risque sans cesse d'être mise en jeu. Le problème, à ses yeux, est davantage celui des fabricants de médicaments.

M. Hector Viron s'est, de même, interrogé sur l'intérêt de bâtir un système de surveillance, alors que les garanties présentées par l'autorisation de mise sur le marché sont satisfaisantes.

M. Victor Robini a émis des observations dans le même sens et exprimé son scepticisme quant à l'applicabilité du projet.

Le président, soutenant le rapporteur, a rappelé qu'il ne s'agissait pas de créer un système nouveau, mais de donner une base légale à une organisation déjà existante et qui fonctionne à la satisfaction de toutes les parties prenantes.



M. Bernard Talon a insisté sur les consultations qu'il a effectuées et la concertation qui a présidé à son rapport. C'est avec l'accord des services de la santé, des ordres professionnels et du syndicat des fabricants qu'il propose le texte soumis à l'examen de la commission.

En ce qui concerne l'amendement de M. Henriet, en tant que rapporteur, il ne peut qu'en souligner les difficultés d'application et émettre le souhait que les médecins se réunissent pour faire le point des données connues sur les risques existants.

L'amendement, par sept voix contre, cinq pour et cinq abstentions, n'est pas adopté.

L'article 2 de la proposition de loi, ainsi que son nouvel intitulé, sont adoptés. L'ensemble de la proposition ainsi amendée est adopté à l'unanimité, deux commissaires s'abstenant.

## TABLEAU COMPARATIF

| Texte en vigueur.  | Proposition de loi.   | Conclusions de la commission.   |
|--|---|---|
| <p>Art. L. 605. — Des décrets en Conseil d'Etat précisent les conditions d'application des articles L. 601 à L. 604 cidessus, et notamment :</p>   | <p>Article premier.<br/>L'article L. 605 du Code de la santé publique est complété comme suit :</p> | <p>Article premier.<br/>L'article L. 605 du Code de la santé publique est complété comme suit :</p> |
| <p>1° Les règles concernant la présentation et la dénomination des spécialités pharmaceutiques ;</p>   |   |   |
| <p>2° Les justifications, y compris celles relatives à l'étiquetage des spécialités, qui doivent être fournies à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché et qui comprennent obligatoirement la vérification, par des experts agréés ou désignés par le Ministre des Affaires sociales, de l'existence des propriétés définies à l'article L. 601 ci-dessus ;</p> |   |   |
| <p>3° Les conditions dans lesquelles interviennent les décisions accordant, renouvelant, suspendant ou supprimant une autorisation de mise sur le marché ainsi que les règles de procédure applicables aux recours ouverts contre lesdites décisions ;</p>   |   |   |
| <p>4° Les règles applicables aux demandes de brevets spéciaux et aux modalités de la coopération des Ministères chargés de la Santé publique et de la Propriété industrielle, pour l'établissement des avis documentaires prévus à l'article L. 603 ;</p>  |   |   |
| <p>5° Les règles relatives à la fixation par l'administration de la rémunération prévue à l'article L. 604 ci-dessus en cas d'octroi d'une licence obligatoire. Les litiges concernant cette rémunération relèvent des tribunaux judiciaires ;</p>   |   |   |
| <p>6° Les règles applicables à l'expérimentation des médicaments ;</p>   |   |   |
| <p>7° Les restrictions qui peuvent être apportées dans l'intérêt de la santé publique à la délivrance de certains médicaments.</p>   |   |   |
| <p>8° Les règles applicables en cas de changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;</p>   |   |   |
| <p>9° Les conditions d'application des articles L. 602 à L. 602-4 relatifs à la taxe annuelle des spécialités pharmaceutiques.</p>   |   |   |

Texte en vigueur.

Proposition de loi.

Conclusions de la commission.

« 10° Les règles applicables à la surveillance des médicaments postérieurement à la délivrance de l'autorisation administrative de mise sur le marché. »

« 10° Les règles applicables à la *pharmaco-vigilance exercée sur les médicaments* postérieurement à la délivrance de l'autorisation administrative de mise sur le marché. »

Art. 2.

Art. 2.

L'alinéa 2 de l'article L. 626 est remplacé par les dispositions suivantes :

Le second alinéa de l'article L. 626 du Code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

*Art. L. 626.* — Seront punis d'un emprisonnement de deux mois à deux ans et d'une amende de 2 000 F à 20 000 F, ou de l'une de ces deux peines seulement, ceux qui auront contrevenu aux dispositions des règlements d'administration publique concernant la production, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi des substances ou plantes ou la culture des plantes classées comme vénéneuses par voie réglementaire, ainsi que tout acte se rapportant à ces opérations.

Les règlements visés ci-dessus pourront également prohiber toutes les opérations relatives à ces plantes et substances.

« Les règlements prévus au présent article pourront également prohiber toutes les opérations relatives à ces plantes et substances, et notamment la prescription et l'incorporation dans des préparations de certaines de ces plantes et substances et des spécialités qui en contiennent. »

« Les règlements prévus au présent article pourront également prohiber toutes opérations relatives à ces plantes et substances ; *ils pourront notamment, après avis des académies nationales de médecine et de pharmacie, interdire la prescription et l'incorporation dans des préparations de certaines de ces plantes et substances ou des spécialités qui en contiennent.*

« Les conditions de prescription et de délivrance de telles préparations sont fixées après avis des conseils nationaux de l'Ordre des médecins et de l'Ordre des pharmaciens. »

Dans tous les cas prévus au présent article, les tribunaux pourront, en outre, ordonner la confiscation des substances ou des plantes saisies.

Intitulé de la proposition.

Intitulé de la proposition.

*Proposition de loi relative à l'innocuité des médicaments et à l'usage des substances vénéneuses.*

*Proposition de loi complétant l'article L. 605 et modifiant l'article L. 626 du Code de la santé publique et relative à l'innocuité des médicaments et à l'usage des substances vénéneuses.*

# ANNEXES



## ANNEXE N° 1

ARRETE DU 10 AVRIL 1980

(Journal officiel du 10 mai 1980.)

### Organisation de la pharmacovigilance et de la toxicovigilance.

Le Ministre de la Santé et de la Sécurité sociale.

Vu le Code de la santé publique, et notamment ses livres I et V,

Arrête :

#### A. — Organisation de la pharmacovigilance.

*Article premier.* — Il est institué une organisation de la pharmacovigilance comportant :

Des centres de pharmacovigilance hospitalière ;

Un centre national de pharmacovigilance, qui fonctionne sous le régime de la loi 1901 ;

Une Commission de pharmacovigilance.

*Article 2.* — Les centres de pharmacovigilance hospitalière sont organisés, à la demande du Ministre chargé de la Santé, dans les centres hospitaliers régionaux faisant partie des centres hospitaliers et universitaires auprès d'un service de pharmacologie clinique ou de pharmacologie ou d'un centre antipoisons.

Ils ont notamment pour mission :

— de recueillir systématiquement dans le plus grand nombre possible de services hospitaliers, notamment auprès des centres de toxicovigilance et des centres antipoisons, des informations sur tous les accidents graves apparemment liés à l'emploi de produits pharmaceutiques et sur tous les incidents et accidents dont on est en droit de soupçonner qu'ils peuvent être en relation avec l'emploi d'un produit pharmaceutique ;

— de mettre en place et de suivre localement les enquêtes décidées sur le plan national.

*Article 3.* — Le Centre national de pharmacovigilance a pour but de rassembler et centraliser les informations sur les effets adverses ou imprévus des médicaments qui lui sont communiqués par :

- les autorités sanitaires ;
- les ordres des médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sages-femmes ;
- les centres antipoisons ;
- les fabricants de produits pharmaceutiques ;
- les centres de pharmacovigilance visés à l'article 2 ;
- toutes personnes physiques ou morales.

Le Centre national de pharmacovigilance transmet les informations recueillies à la Commission de pharmacovigilance instituée par l'article 6 du présent arrêté.

*Article 4.* — Le Centre national de pharmacovigilance est administré par un conseil composé de membres élus par l'assemblée générale dudit centre, de membres de droit et de membres nommés par le Ministre chargé de la Santé.

Sont membres de droit du conseil d'administration :

- le président du conseil national de l'ordre des médecins ;
- le président du conseil national de l'ordre des pharmaciens ;
- un représentant du groupement des centres de lutte contre les intoxications ;
- le président du Syndicat national de l'industrie pharmaceutique.

Est nommé par le Ministre chargé de la Santé :

- un représentant des centres de pharmacovigilance hospitalière.

*Article 5.* — Deux représentants du Ministre chargé de la Santé assistent en qualité de commissaires du Gouvernement aux séances du conseil d'administration du Centre national.

*Article 6.* — La Commission de pharmacovigilance instituée auprès du Ministre chargé de la Santé a pour mission :

1° D'évaluer le degré de validité des informations reçues et transmises par le centre national de pharmacovigilance ;

2° De procéder aux vérifications jugées nécessaires.

Les vérifications sont confiées à un ou plusieurs membres de la commission ou à des rapporteurs ou à des consultants extérieurs à ladite commission. Les rapporteurs et consultants sont nommés par arrêté du Ministre chargé de la Santé.

*Article 7.* — La Commission de pharmacovigilance est composée comme suit :

Trois membres de droit :

— le directeur général de la santé ou son représentant ;

— le directeur de la pharmacie et du médicament ou son représentant ;

— le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou son représentant.

Vingt-deux membres nommés par le Ministre chargé de la Santé pour une durée de deux ans :

— huit membres, dont au moins quatre cliniciens proposés par le Centre national de pharmacovigilance :

— neuf toxicologues ou pharmacologues ;

— deux pharmaciens hospitaliers ;

— trois cliniciens.

Le président est désigné par le Ministre chargé de la Santé parmi les membres de la commission de pharmacovigilance pour une durée d'un an.

Le vice-président est désigné par le Ministre chargé de la Santé parmi les membres de la Commission de pharmacovigilance pour une durée d'un an.

En cas d'absence du président et du vice-président, le Ministre chargé de la Santé nomme un président de séance.

Le secrétariat de la Commission de pharmacovigilance est assuré par la direction de la pharmacie et du médicament.

La Commission de pharmacovigilance informe le Centre national de pharmacovigilance des résultats des travaux et des recherches de la commission et lui transmet le compte rendu des réunions : elle donne lorsqu'il y a lieu un avis au Ministre chargé de la Santé.

#### B. — Organisation de la toxicovigilance.

*Article 8.* — Il est institué une organisation de toxicovigilance comportant :

— des centres antipoisons ;

— des centres de toxicovigilance ;

— une commission de toxicovigilance.

*Article 9.* — Les centres de toxicovigilance sont organisés à la demande du Ministre chargé de la Santé dans les centres hospitaliers et universitaires à partir d'un centre antipoisons.

*Article 10.* — Les centres antipoisons et les centres de toxicovigilance ont notamment pour mission :

— d'assurer une permanence téléphonique vingt-quatre heures sur vingt-quatre pour répondre aux appels concernant les problèmes d'ordre toxicologique ;

— de recueillir systématiquement auprès de toute structure amenée à traiter des intoxications aiguës ou chroniques, des informations cliniques sur les incidents ou accidents apparemment liés à l'emploi de produits toxiques non médicamenteux ;

— de mettre en place et de suivre localement des enquêtes décidées sur le plan national.

*Article 11.* — La Commission de toxicovigilance a pour mission :

1° D'évaluer le degré de validité des informations relatives aux toxiques non médicamenteux transmises par les centres antipoisons, les centres de toxicovigilance ou tout autre organisme ;

2° De procéder aux vérifications jugées nécessaires.

Les vérifications sont confiées à un ou plusieurs membres des commissions ou à des rapporteurs ou à des consultants extérieurs à ladite commission. Les rapporteurs et consultants sont nommés par arrêté du Ministre chargé de la Santé.

*Article 12.* — La Commission de toxicovigilance est composée comme suit :

Trois membres de droit :

- le directeur général de la santé ou son représentant ;
- le directeur de la pharmacie et du médicament ou son représentant ;
- le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou son représentant.

Vingt membres nommés par le Ministre chargé de la Santé en raison de leur compétence :

- trois toxicologues cliniciens, dont un pédiatre ;
- trois représentants des centres de toxicovigilance ;
- six représentants des centres antipoisons ;
- deux médecins du travail ;
- un médecin légiste ;
- un médecin vétérinaire ;
- deux experts en toxicologie expérimentale ;
- un toxicologue analyste ;
- un spécialiste de la recherche en cancérogénèse.

Le secrétariat de la commission est assuré par la Direction générale de la santé.

Le président est nommé par le Ministre chargé de la Santé pour une durée de deux ans.

La commission informe le Conseil supérieur d'hygiène publique de France des travaux et recherches de la commission et lui transmet le compte rendu des réunions. Elle donne lorsqu'il y a lieu un avis qui est transmis au Ministre chargé de la Santé.

### C. — *Coordination des actions de pharmacovigilance et toxicovigilance.*

*Article 13.* — Il est institué une Commission de coordination de toxicopharmacovigilance. Elle a pour mission d'assurer la coordination des activités de pharmacovigilance et de toxicovigilance. Elle propose au Ministre chargé de la Santé les actions propres à assurer celle-ci.

*Article 14.* — La Commission de toxicopharmacovigilance est composée comme suit :

- le président de la Commission de pharmacovigilance ;
- le président de la Commission de toxicovigilance ;
- le directeur général de la santé ;
- le directeur de la pharmacie et du médicament ;
- le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ;
- le chef de la division Organisation et méthodes informatiques du Ministère chargé de la Santé ;
- deux membres de la Commission de pharmacovigilance désignés par celle-ci ;
- deux membres de la Commission de toxicovigilance désignés par celle-ci.

La présidence est assurée alternativement par le directeur général de la santé et le directeur de la pharmacie et du médicament.

Le secrétariat de la Commission de toxicopharmacovigilance est assuré conjointement par la Direction générale de la santé et la Direction de la pharmacie et du médicament en fonction de leurs attributions respectives.

*Article 15.* — L'arrêté du 2 décembre 1976 portant organisation de la pharmacovigilance et les arrêtés du 14 novembre 1977 et du 18 septembre 1979 qui l'ont modifié, sont abrogés.

*Article 16.* — Le directeur général de la santé et le directeur de la pharmacie et du médicament sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 10 avril 1980.

JACQUES BARROT.

## ANNEXE N° 2

### FICHE D'OBSERVATIONS FOURNIE AUX MEDECINS

(par les Bulletins de l'ordre).

et transmise par l'ordre au Centre national de pharmacovigilance  
sur les effets indésirables médicamenteux (connus ou soupçonnés).

Nom et adresse du correspondant  
(ou tampon).

..... Date : .....

.....

.....

.....

Ne rien inscrire dans ce cadre.

#### MALADE :

Nom (3 premières lettres au moins) : ....., Sexe : .....

Prénom : ....., Age : ....., Poids : ....., Taille : .....

Nouveau-né ? ....., Allaitement au sein ? ....., Médicaments pris par la mère ? .....

Code postal : ....., Profession : ....., Pays d'origine : .....

MEDICAMENTS ADMINISTRES (y compris les jours précédents) en soulignant  
les plus suspects.

| Noms (de spécialité) : | Voie adm. | Durée. | Dose 24 h. |
|------------------------|-----------|--------|------------|
| .....                  | .....     | .....  | .....      |
| .....                  | .....     | .....  | .....      |
| .....                  | .....     | .....  | .....      |
| .....                  | .....     | .....  | .....      |

Traitements non médicamenteux (R. X., régime, etc.) : .....

.....

Antécédents et maladies en cours (à bien dissocier de l'effet indésirable médicamenteux).

.....

.....

Autres facteurs éventuels : grossesse ....., alcool ....., etc. ....

.....

Où le malade a-t-il été dirigé (s'il ya lieu) : .....

.....

EFFET INDESIRABLE (avec la chronologie précise, les examens et l'évolution) :

.....

.....

Même incomplète, cette fiche peut être utile. Elle doit être adressée au Conseil national de l'ordre si le correspondant a un ordre ; sinon elle doit être adressée au Centre national de pharmacovigilance : 6, cité Vaneau, Paris (7°).  
Ces informations sont confidentielles.



## ANNEXE N° 3

---

### MISE EN GARDE DES CONSEILS DE L'ORDRE DES PHARMACIENS ET DES MEDECINS QUANT AUX DANGERS DES PREPARATIONS COMPORTANT L'INCORPORATION D'UNE OU PLUSIEURS SPECIALITES

Communiqué à la presse professionnelle.

Paris, le 30 mai 1975.

Devant les risques que présente pour les malades la prescription de préparations comportant l'incorporation d'une ou de plusieurs spécialités, la possibilité d'exécution de ces prescriptions a été réexaminée à la lumière notamment des dispositions de l'article L. 601 du Code de la santé publique et du décret du 21 novembre 1972 (art. R. 5143 nouveau du même Code).

Le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, par un communiqué du 15 avril 1975, a été amené à rappeler aux pharmaciens d'officine qu'en vertu des dispositions législatives et réglementaires en vigueur se trouvent, à son avis, interdits :

1° L'ouverture du conditionnement des spécialités pharmaceutiques (sauf le cas de celles relevant du tableau B — stupéfiants — pour une délivrance fractionnée) ;

2° Le mélange de médicaments spécialisés qui peut compromettre la stabilité des substances actives ou modifier ou altérer les propriétés thérapeutiques des spécialités incorporées alors que celles-ci ont fait l'objet d'une longue expérience dans des conditions précises d'emploi.

Dans un même souci de protection des malades le Conseil national de l'Ordre des médecins, en raison des aléas par des manipulations dont il est impossible de prévoir les effets, met en garde les médecins contre la formulation de prescriptions à base de mélanges de médicaments spécialisés, soit entre eux, soit avec d'autres substances (produits chimiques définis ou d'origine biologique ou végétale).