

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 4 juin 2018

par

Céline LEGRIS

née le 11 août 1992, à Limoges

**GESTION A L'OFFICINE DES RUPTURES DE STOCK
ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT
EN MEDICAMENTS**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Luc DUROUX
M^{me} Anne-Catherine JAMBUT, maître de conférences
M^{me} Claire FILLoux, docteur en pharmacie
M. Pierre COGNARD, docteur en pharmacie
M. Jean-Jacques DUPRE, docteur en pharmacie

Président
Directrice
Co-directrice
Juge
Membre invité



Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 4 juin 2018

par

Céline LEGRIS

née le 11 août 1992, à Limoges

**GESTION A L'OFFICINE DES RUPTURES DE STOCK
ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT
EN MEDICAMENTS**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Luc DUROUX

M^{me} Anne-Catherine JAMBUT, maître de conférences

M^{me} Claire FILLOUX, docteur en pharmacie

M. Pierre COGNARD, docteur en pharmacie

M. Jean-Jacques DUPRE, docteur en pharmacie

Président

Directrice

Co-directrice

Juge

Membre invité



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE



MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
LAVERDET Betty	(1.09.2016 au 31.08.2017) PHARMACIE GALENIQUE
PHAM Thanh Nhat	(1.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX,
Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury.

A Madame Anne-Catherine JAMBUT,
Pour avoir accepté de diriger cette thèse,
Pour la qualité de vos enseignements au cours de mon cursus universitaire,
Veuillez trouver l'expression de mes remerciements.

A Madame Claire FILLoux,
Pour avoir accepté de co-diriger cette thèse et pour le temps que vous avez consacré à m'aider dans sa construction,
Pour votre implication dans mon travail de thèse mais aussi tout au long de ces années d'études que ce soit lors des enseignements ou de l'encadrement en pharmacovigilance,
Recevez mes remerciements et ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pierre COGNARD,
Pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de mon jury,
Pour ce stage enrichissant que j'ai passé à vos côtés, pour votre soutien et la confiance que vous m'avez donnée pour mon futur exercice,
Je tiens à vous témoigner mon profond respect et mes remerciements sincères.

A Monsieur le Docteur Jean-Jacques DUPRE,
Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury,
Pour le plaisir que j'éprouve à travailler à vos côtés, pour les connaissances que vous me transmettez chaque jour, votre dynamisme et la confiance que vous m'accordez,
Je tiens très sincèrement à vous remercier et à vous témoigner mon profond respect.



A Madame Anne ORTEGA,

Pour m'avoir reçue dans vos locaux de la CERP Rouen à Limoges et m'avoir donné de précieux conseils.

A mes parents,

Maman, Papa, pour l'amour que l'on se porte, pour le soutien indéfectible que vous m'avez apporté et la fierté que je lis dans vos yeux,

Recevez ma gratitude, ma réussite est la votre.

A ma sœur Muriel, mon tonton Denis, mes grands-parents, et toute ma famille,

Je pense à chacun de vous et vous remercie de votre soutien, de votre présence.

A Bénédicte, Marine, Mylène, Aurélie et Ludivine,

Parce que le temps, la vie peuvent nous éloigner mais les amies ne se perdent pas,

Merci d'avoir été à mes côtés, de m'accepter comme je suis et de m'avoir encouragée durant ces longues années,

A nos futurs vacances, raclettes, randos, peu m'importe du moment que l'on soit ensemble.

A Marion, Sophie, Kévin, Aurélien, Lubna, Lora, et Elodie,

Merci pour ces années de fac, pour les bons moments partagés, pour avoir supporté mon caractère et m'avoir soutenue,

Dans l'attente de nos prochaines rencontres pour les anectodes, les repas, l'amitié.

Aux Ptites Bogues (Angie, Taty, Béné, Millou, la Trick, Eva, Amandine)

Une équipe au top, on en a bavé ensemble, mais quelle joie de gagner à vos côtés. Je partirai à la guerre avec vous sans hésiter.

Merci à tous.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AES : Accident d'exposition au sang

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

AFU : Association Française d'Urologie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANP : Académie Nationale de Pharmacie

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

APSI : Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

AVK : Anti-vitamines K

bCG : bacille de Calmette et Guérin

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CeGIDD : Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles

CERP : Coopérative d'Exploitation et de Répartition pharmaceutiques

CIP : Code Identifiant de Présentation

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination commune internationale

DDCSPP : Direction Départementale de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations

DGS : Direction Générale de la Santé

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DP : Dossier Pharmaceutique

eQo : Evaluation de la qualité à l'officine

EMA : European Medicines Agency



FDA : Foods and Drugs Administration

FIP : International Pharmaceutical Federation

GPIP / SFP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

INCa : Institut National du Cancer

MEDDISPAR : Médicaments à Dispensation Particulière à l'officine

MITM : Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur

MMTE : Médicaments à marge thérapeutique étroite

ONP : Ordre National des Pharmaciens

PIH : Prescription initiale hospitalière

PUI : Pharmacie à usage intérieur

PMI : Protection maternelle et infantile

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

RTUV : Résection trans-urétrale de tumeur de la vessie

Sfar : Société française d'anesthésie et réanimation

SFP : Société Française de Pédiatrie

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TVIM : Tumeur vésicale infiltrante du muscle

TVNIM : Tumeur vésicale non infiltrante du muscle

TSH : Hormone thyroïdienne

UI/L ou UI/mL : Unité Internationale par litre ou millilitre



Table des matières

Introduction.....	17
I. Circuit du médicament	19
I.1. Fabrication	20
I.2. Distribution en gros du médicament	21
I.3. Dispensation Officine / Hôpital	24
I.4. Patients et pharmacovigilance	25
I.5. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)	26
II. Incidents pouvant survenir depuis la fabrication jusqu'à la dispensation et l'administration au patient.....	29
II.1. Tension d'approvisionnement	29
II.2. Rupture de stock	30
II.3. Arrêt de commercialisation.....	30
II.4. Origines identifiées dans les ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments	31
II.4.1. Pénuries ou abandons de la production de certaines matières actives encore utiles à la santé publique.....	31
II.4.2. Ruptures par défauts de qualité des matières premières importées.....	32
II.4.3. Pénuries de médicaments par abandon de production de certaines formes pharmaceutiques de faible rentabilité.....	33
II.4.4. Ruptures de stock de médicaments liées à un défaut de qualité de fabrication ou à la politique en matière de fabrication et de gestion des stocks industriels.....	33
II.4.5. Ruptures d'approvisionnement liées au circuit de distribution	35
II.4.6. Difficultés particulières rencontrées au niveau de la pharmacie d'officine.....	36

III. Conséquences de ces ruptures d'approvisionnement en médicaments	39
III.1. Continuité thérapeutique	39
III.1.1. Médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE)	40
III.1.2. Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.....	40
III.1.3. Médicaments « indispensables », « essentiels ».....	41
III.2. Recommandations face aux ruptures pour les professionnels de santé	41
III.2.1. Par les instances de santé	41
III.2.1.1. Cas des vaccins contre l'hépatite B.....	42
III.2.1.2. Calendrier vaccinal 2018.....	45
III.2.2. Par les sociétés savantes.....	45
III.3. Conséquences sur le marché du médicament	50
III.3.1. Report de prescription : cas du LEVOTHYROX®.....	50
III.3.2. Contingentement : cas des vaccins	54
III.3.3. Arrêt de commercialisation	55
III.3.3.1 Cas du Thiopental	55
III.3.3.2 Suspension temporaire de production et de distribution des produits STALLERGENES.....	56
III.3.3.3 Arrêt de commercialisation à la suite d'un effet indésirable grave	58
 IV. Modalités de communication des alertes imposées aux différents acteurs du circuit du médicament.....	 60
IV.1. Laboratoires	60
IV.2. Distributeurs	61
IV.3. Officines et DP-Ruptures	63
IV.4. ANSM.....	66
IV.5. Ordre des pharmaciens.....	67



V. Pharmacovigilance	69
V.1. Rupture temporaire d'approvisionnement en Stagid® 700 mg comprimé sécable	69
V.2. Effets indésirables sous Phénergan® dans un contexte de difficulté d'approvisionnement en Polaramine®	70
V.3. Erreur médicamenteuse : cas du Furosémide Téva® 40 mg / Zopiclone Téva®	71
VI. Solutions à l'officine face aux ruptures d'approvisionnement et arrêts de commercialisation	74
VI.1. Gestion des tensions d'approvisionnement et risques de ruptures des médicaments	74
VI.1.1. Gestion des manquants dans une démarche d'assurance qualité	74
VI.1.2. Gestion administrative sur le modèle des protocoles proposés par le site eQo (évaluation de la Qualité à l'officine)	79
VI.1.3. Gestion thérapeutique	80
VI.1.4. Gestion face aux patients et stratégies de remplacement établies pour les ruptures	82
VI.1.4.1. La substitution générique	82
VI.1.4.2. Recherche de solutions alternatives	83
VI.1.4.3. Contact avec le prescripteur	85
VI.2. Liste des ruptures et des tensions d'approvisionnement de l'ANSM au 4 Janvier 2018 pour les médicaments dispensés en officine	85
VII. Le patient face aux ruptures d'approvisionnement	101
Conclusion	102
Références bibliographiques	103
Annexes	108
Serment de Galien	159



Table des illustrations

Figure 1 : Schéma du circuit du médicament	19
Figure 2 : Illustration de la fabrication du médicament.....	20
Figure 3 : Le marché des acteurs de la répartition pharmaceutique.....	22
Figure 4 : Aperçu de la répartition de la distribution du médicament.....	23
Figure 5 : Diagramme de répartition des causes de ruptures de stock des médicaments essentiels selon l'ANSM.....	31
Figure 6 : Principales causes de rupture d'approvisionnement des médicaments.....	35
Figure 7 : Représentation de la fenêtre thérapeutique d'un MMTE.....	40
Figure 8 : Algorithme décisionnel en période de tension en vaccin contre l'hépatite B pour les étudiants et professionnels de santé (en application de l'arrêté du 2 août 2013).....	44
Figure 9 : Représentation de tumeurs vésicales (infiltrantes et non infiltrantes).....	46
Figure 10 : Représentation de la paroi vésicale.....	47
Figure 11 : Composition des spécialités LEVOTHYROX® NF comprimé et L-THYROXINE SERB® solution buvable en gouttes	53
Figure 12 : Les activités de production et de distribution du laboratoire Stallergenes sont temporairement suspendues.....	58
Figure 13 : Organigramme de fonctionnement du DP-Ruptures.....	64
Figure 14 : Classes thérapeutiques touchées et taux de rupture.....	65
Figure 15 : Durées médianes des ruptures.....	66
Figure 16 : Processus de gestion des ruptures d'approvisionnement.....	78

Table des tableaux

Tableau 1 : Spécialités du laboratoire Stallergenes concernées par les rappels de lots.....	57
Tableau 2 : Quantités de metformine base dans les spécialités Stagid® et Glucophage®.....	69
Tableau 3 : Les différentes spécialités d'estradiol sous forme de gel commercialisées en France.....	81
Tableau 4 : Spécialités rencontrant des difficultés d'approvisionnement d'après le site de l'ANSM et solutions apportées.....	85



Introduction

L'exercice officinal se compose de la dispensation correspondant à l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, si elle existe, avec la préparation éventuelle des doses à administrer, la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament. Mais au-delà de la définition juridique, l'exercice se révèle au quotidien plus complexe, notamment lorsqu'il faut gérer les ruptures et les tensions d'approvisionnement. En effet, selon l'Académie Nationale de Pharmacie (séance du 20 mars 2013), 5% des médicaments commandés chaque jour par les pharmacies françaises sont en rupture. La responsabilité du pharmacien est alors d'assurer la continuité thérapeutique chez les patients et d'apporter des solutions concrètes pour renforcer leur observance et éviter qu'ils ne se détournent du parcours de soins. Ainsi, ce sujet s'est imposé à moi lorsque le médicament DEPAMIDE® (valpromide) est venu à manquer au cours de l'été 2017. Après avoir épuisé les stocks de l'officine, avoir été dans l'impossibilité de se réapprovisionner chez les grossistes et sans date de retour annoncée, il a fallu trouver une solution pour les patients très dépendants de ce médicament, indiqué dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. J'ai alors fait appel au Centre régional de pharmacovigilance sous la forme d'une demande de renseignement pour rechercher une possible équivalence thérapeutique à soumettre au prescripteur. Dès lors, j'ai engagé un travail de recherche sur les solutions à apporter lors de ruptures d'approvisionnement à l'officine et je vais aborder cette problématique sous trois aspects.

Dans un premier temps, il faut définir les causes de ces ruptures à l'officine et pour cela s'intéresser à la chaîne de production des médicaments et aux aléas qui peuvent y survenir. De fait, seront abordés les risques à l'origine des tensions, ruptures d'approvisionnement et arrêts de commercialisation. Dans un esprit de continuité, il est nécessaire d'évoquer la communication des alertes à propos de ces ruptures d'approvisionnement aux différents acteurs du circuit du médicament que ce soit à l'échelle des laboratoires, des grossistes-répartiteurs ou des officines. Je vais m'attarder sur la gestion des alertes par les grossistes-répartiteurs, après un entretien avec la directrice du site de Limoges de la CERP Rouen, ainsi que par les pharmaciens d'officine.

Dans un second temps, seront abordées les conséquences de cette problématique sur la continuité thérapeutique, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, les médicaments dits « essentiels » et les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Je vais également m'intéresser aux recommandations pour les médecins face aux ruptures en approfondissant le cas de l'IMMUCYST® (BCG atténué). Le report de prescription, qui impacte sur la disponibilité des médicaments, sera évoqué avec le cas du LEVOTHYROX® (lévothyroxine).

Enfin, dans un troisième temps, les solutions envisageables au niveau de l'officine face à une rupture de médicaments constitueront la dernière partie de ce travail. D'une part, je proposerai un protocole applicable face à la prise en compte de l'alerte d'une rupture, sa communication aux patients et la recherche d'une solution qu'elle soit dans la substitution ou la recherche d'une équivalence thérapeutique. Et d'autre part, nous appliquerons ce protocole pour les produits inscrits sur la liste de ruptures et de tensions d'approvisionnements publiée par l'ANSM, arrêtée à la date du 4 Janvier 2018.



I. Circuit du médicament

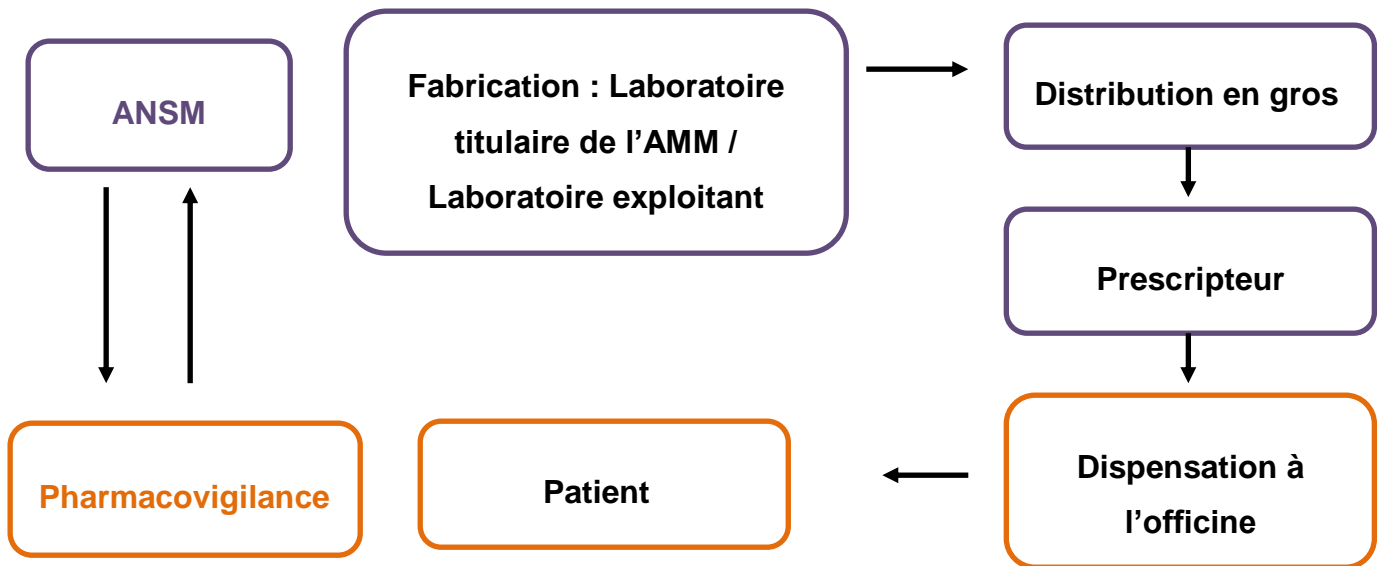


Figure 1 : Schéma du circuit du médicament

Référence [1]

Notre problématique de gestion des ruptures d'approvisionnement à l'officine nécessite d'approfondir le circuit du médicament. En premier lieu, on s'intéresse au parcours du médicament depuis sa fabrication jusqu'à sa distribution en gros. Sur ce point, un entretien avec la directrice de la CERP Rouen à Limoges, nous éclairera sur le rôle des grossistes-répartiteurs dans la gestion des ruptures et tensions d'approvisionnement. Ce circuit se poursuit à l'officine et/ou à l'hôpital et la boucle se referme au niveau du patient. Intervient alors la pharmacovigilance qui recense et analyse les effets indésirables des médicaments rapportés par les déclarations des patients et/ ou les professionnels de santé. Pour ces derniers il s'agit d'une obligation légale. L'article L.5121-22 du code de la Santé Publique stipule que la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits de santé mentionnés à l'article L.5121-1. L'article L.5121-25 précise que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L.5121-1 dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients peuvent également les signaler. L'ANSM joue alors un rôle primordial

dans le circuit du médicament, notamment pour ce qui est de la centralisation des informations concernant le médicament (effets indésirables, risques de pénurie des médicaments) et par la suite dans la diffusion de ces informations que ce soit par le biais d'alertes ou en les communiquant sur son site internet.

I.1. Fabrication

Référence [2]

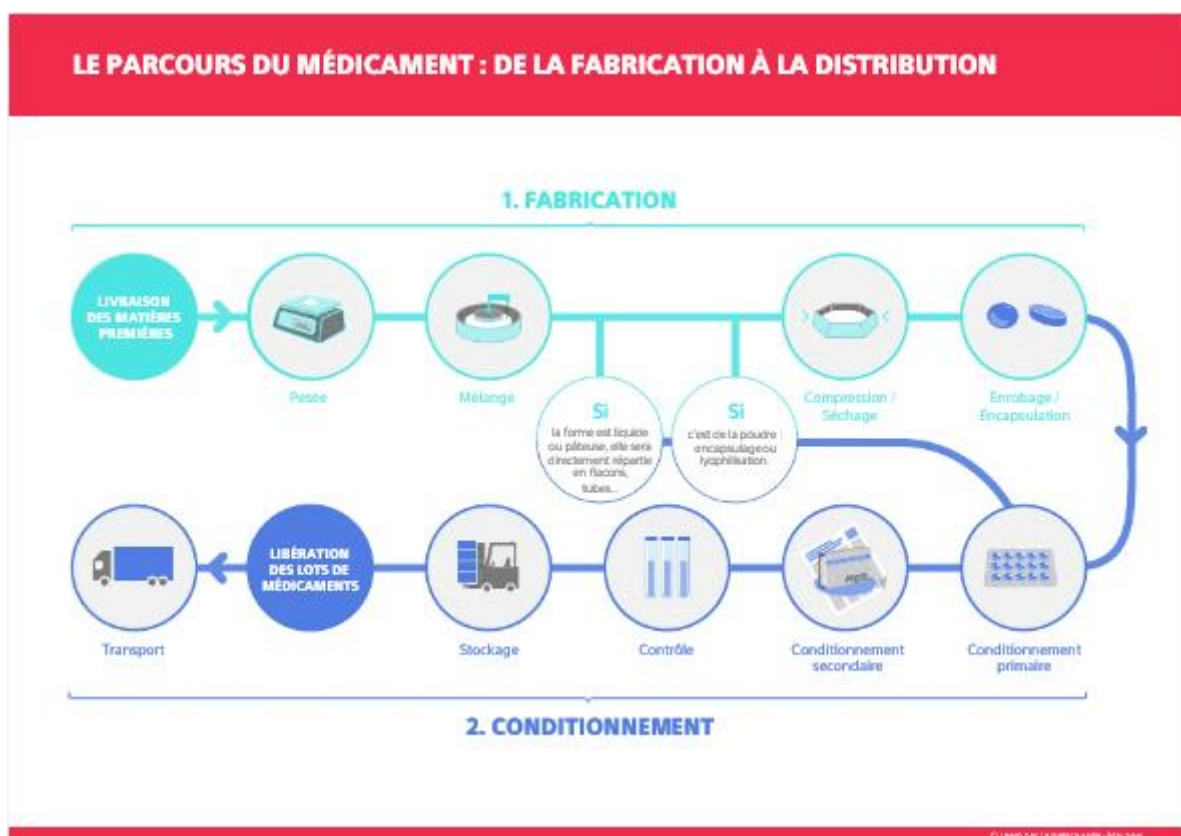


Figure 2 : Illustration de la fabrication du médicament

Afin de retracer le circuit du médicament, il faut s'attarder sur les étapes de la fabrication conduisant à la production d'un médicament prêt à la distribution. Une interruption sur la chaîne de fabrication peut être due à un incident survenant à l'une des étapes que nous

allons voir plus en détail et être alors à l'origine d'un retard ou d'un arrêt de production du médicament.

Au départ de cette chaîne il y a l'approvisionnement en matières premières dont la provenance a été exposée dans le dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché) lors des phases de recherche sur le médicament ainsi que les critères de qualité auxquels ces matières premières doivent répondre selon des contrôles bien définis. S'en suivent les étapes de la pesée et du mélange. Puis, en fonction de la forme, soit il y a conditionnement direct, comme pour les liquides et semi-liquides, soit la mise en conditionnement primaire est précédée par les étapes de compression / séchage ou d'enrobage / encapsulation voire lyophilisation pour les formes sèches. Pour terminer cette chaîne de fabrication, la mise en conditionnement secondaire est suivie du stockage. Toutefois, des étapes de contrôles sont présentes à chaque maillon de cette chaîne et jouent un rôle déterminant, suivant les résultats, dans l'avancement ou l'arrêt de la chaîne. La libération des lots de médicaments se fait alors sous l'autorité du pharmacien responsable pour attester de leur conformité aux objectifs de qualité. Les exigences de sécurité, de qualité et d'efficacité du médicament expliquent en partie les contraintes qui peuvent ralentir la fabrication du médicament mais également la distribution en gros de celui-ci.

I.2. Distribution en gros du médicament

Références [3], [4], [5], [6]

Les grossistes-répartiteurs effectuent l'achat et le stockage de médicaments, à l'exception de ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, afin de les distribuer en gros. Ils disposent d'environ deux cents agences en France qui approvisionnent l'ensemble du réseau pharmaceutique officinal grâce à leur livraison biquotidienne. Ils sont propriétaires de leur stock et sont fournis par les laboratoires pharmaceutiques ou leurs dépositaires. 1,7 milliard de boîtes de médicaments remboursables sont distribués chaque année et plus de vingt-cinq mille références de médicaments et de produits de santé y sont gérées. Ces répartiteurs traitent avec environ cinq cents laboratoires et commercialisent plus de douze mille références de médicaments, ils gèrent également plus de huit cents millions de lignes de commande par an.

En France, la répartition à partir des établissements pharmaceutiques se fait à :

- 57.9% vers les grossistes répartiteurs qui comprennent sept grands acteurs nationaux et multirégionaux et quelques microsociétés (représentants 2.8% du marché de la distribution) ;

- 14.3% directement aux pharmacies d'officine ;

- 27.8% aux établissements hospitaliers.

Quant aux pharmacies d'officine, elles s'approvisionnent en médicaments à plus de 80% via leurs grossistes-répartiteurs (contre 1% pour les pharmacies à usage intérieur des établissements de soins). Les principaux grossistes-répartiteurs sont représentés dans le diagramme ci-dessous suivant leur part dans le marché de la distribution pharmaceutique.

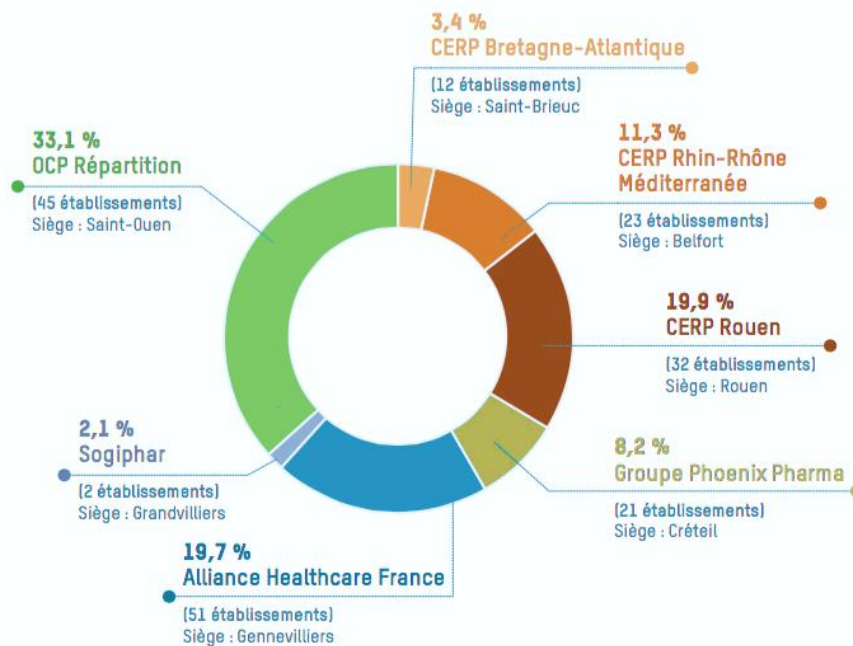


Figure 3 : Le marché des acteurs de la répartition pharmaceutique

On peut noter également que les acteurs du marché français de la distribution en gros du médicament représentent les deux tiers du marché européen dans ce domaine d'activité ce qui peut être à l'origine de tensions d'approvisionnement au travers des exportations de médicaments comme nous le développerons plus tard.

Les grossistes-répartiteurs veillent à respecter des obligations de service public en plus de leurs bonnes pratiques de distribution. Ainsi, ils sont dans l'obligation de desservir toute pharmacie qui en fait la demande sur leur secteur d'activité. De plus, ils doivent répondre à 3 exigences, à savoir :

- Référencer au moins 9/10 des présentations des médicaments exploitées en France auxquelles s'ajoutent les accessoires médicaux ;
- Avoir un stock permettant de satisfaire au moins deux semaines de consommation ;
- Livrer tout médicament du stock dans les 24 heures suivant la réception de la commande.

Les grossistes-répartiteurs sont donc des intermédiaires privilégiés entre les établissements pharmaceutiques, producteurs de médicaments et les officines de pharmacie comme le représente le schéma ci-dessous sur la répartition de la distribution du médicament. Chaque établissement pharmaceutique de distribution est sous la responsabilité d'un pharmacien responsable. Ces établissements sont sous l'égide de l'ANSM qui les soumet à des contrôles.

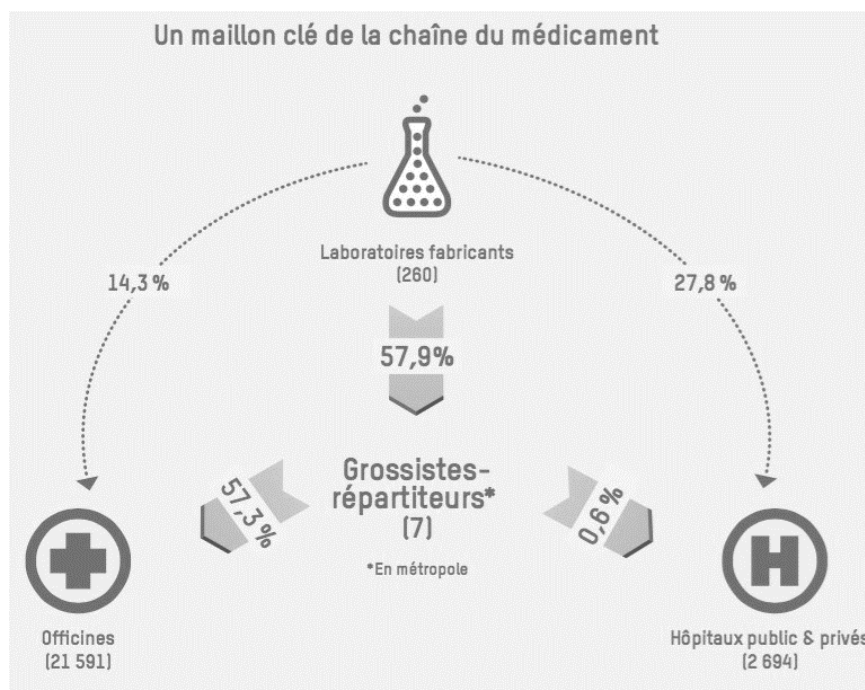


Figure 4 : Aperçu de la répartition de la distribution du médicament d'après LEEM 2016 (les entreprises du médicament)

Nota bene : au 1^{er} janvier 2018, la France compte 21791 officines sur son territoire d'après l'Ordre National des Pharmaciens.

I.3. Dispensation Officine / Hôpital

Référence [1]

Le circuit du médicament passe alors par l'officine (ou l'hôpital), où le médicament y est stocké en vue de sa délivrance aux patients. Comme nous l'avons vu, la pharmacie d'officine se fournit essentiellement auprès des grossistes-répartiteurs et dans une moindre mesure directement auprès des fabricants (c'est l'inverse pour ce qui est des pharmacies à usage intérieur (PUI) à l'hôpital dont l'approvisionnement se fait par appel d'offre). Les commandes à l'officine se font de façon simplifiée et automatisée grâce à un logiciel de gestion de stock. Leurs envois automatiques nécessitent un contrôle par un employé responsable des commandes avant la confirmation manuelle et la transmission au grossiste-répartiteur. A la réception de la commande, les produits manquants pourront être « relancés » auprès du même répartiteur ou d'un autre mais leur commande peut également être différée suivant la cause de leur « manque ». Ces causes sont d'ailleurs présentées sous différentes appellations que nous allons décrypter :

- « Manque rayon » : signifie un défaut momentané chez le grossiste (au niveau de son stock), sans date précise de disponibilité ;
- « Manque fabricant » : signifie qu'il existe un défaut d'approvisionnement lié au laboratoire sans date de retour. Dans ce cas, il faut vérifier la disponibilité chez un second grossiste (par demande d'information sur le produit avec le logiciel ou directement par contact téléphonique). Si l'indisponibilité est confirmée, il faut relancer la commande jusqu'à livraison effective. Et si le manque concerne un médicament sur prescription relevant d'un caractère d'urgence ou d'importance pour la continuité d'un traitement, la solution est alors de contacter le médecin pour changer le médicament dans l'intérêt du patient ;
- « Ne se fait plus » : correspond à l'arrêt de commercialisation d'un produit, sa commande doit être abandonnée et si elle provient d'une prescription, il faut contacter le prescripteur ;

- « Code CIP inconnu » : le problème est dû à un changement de code sur le produit (il faut enregistrer le produit avec le nouveau code CIP pour pouvoir le commander).
- « Suit en interne » : cela signifie que le produit commandé est stocké dans un dépôt plus éloigné (autre que le site desservant habituellement le secteur) et la livraison se fera au plus tard dans les 24h. Il faut alors différer sa réception.

L'officine est le lieu de la dispensation du médicament au patient, elle est définie dans le Code de déontologie des pharmaciens (article R. 4235-48 du Code de la santé publique). La dispensation correspondant à l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer, et la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

I.4. Patients et pharmacovigilance

Références [7], [8]

Une fois le médicament remis au patient, c'est un autre travail qui s'engage pour suivre son parcours. Le patient fait le choix de son observance vis-à-vis du traitement ou de son mésusage. C'est au niveau de ce maillon de la chaîne du médicament, appelé vie post-AMM du médicament que le travail de la pharmacovigilance commence. En effet, la pharmacovigilance a pour missions :

- Le recueil, l'évaluation, l'enregistrement des effets indésirables, des erreurs médicamenteuses et des mésusages déclarés par les professionnels de santé et les patients ou associations de patients ;
- La mise en place d'enquêtes pour analyser les risques et le profil de sécurité d'emploi des médicaments ;
- La prise de mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, retrait du produit) ;

- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament vers les professionnels de santé et le public ;
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

C'est un système comprenant un échelon régional composé des centres régionaux de pharmacovigilance qui sont au nombre de trente et un et dont le rôle est de recueillir les déclarations d'effets indésirables et de renseigner les professionnels de santé, les patients ou associations de patients sur leur territoire d'intervention. Ce système repose sur différents acteurs, à savoir, les professionnels de santé, les patients et les entreprises du médicament. Quant à l'échelon national, l'ANSM centralise les données et décide de la prise de mesures correctives que ce soit des précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retraits du produit. De plus, elle assure la communication vers les professionnels de santé et le public.

Il existe un échelon européen avec l'EMA (European Medicines Agency).

I.5. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

Référence [9]

L'ANSM est un élément essentiel du circuit du médicament. En effet, l'agence donne les autorisations d'exercice et inspecte régulièrement les établissements pharmaceutiques fabricants des médicaments, mais également les établissements de distribution en gros qui assurent la répartition des médicaments vers les pharmacies d'officine. L'ANSM suit aussi le parcours du médicament au travers des Centres régionaux de pharmacovigilance qui enregistrent les informations sur les déclarations d'effets indésirables.

L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du Ministère des Solidarités et de la Santé, dont les missions permettent d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. Ces actions concernant les médicaments débouchent sur des :

- Autorisations de mise sur le marché (AMM), retraits ou suspensions d'AMM ;

- Autorisations d'essais cliniques ;
- Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominative d'un médicament et ATU de cohorte ;
- Recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques (RTU) ;
- Libérations de lots de vaccins et de produits dérivés du sang ;
- Retraits de produits ou de lots ;
- Interdictions de dispositifs médicaux sur le marché français ;
- Autorisations d'importation ;
- Autorisations préalables ou interdictions de publicité.

La mission de l'ANSM est d'assurer au mieux, pour le territoire national, la sécurisation de l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques ou dont l'indisponibilité peut entraîner un risque pour la santé publique, et notamment les vaccins. En fonction de chaque situation, comme une pénurie de vaccins, l'ANSM est amenée à prendre différentes mesures en lien avec le laboratoire concerné comme, par exemple : le suivi rapproché des stocks, l'aide à la mise en place d'un contingentement des stocks restants, le recours à un produit comparable initialement destiné à un autre pays, ou encore la communication auprès des professionnels de santé et/ou du public par le biais notamment de recommandations d'utilisation élaborées en concertation avec le Ministère des Solidarités et de la Santé.

Tous ces acteurs de la chaîne du médicament peuvent être à l'origine ou intervenir sur les ruptures de stock ou les tensions d'approvisionnement en médicaments comme nous allons le voir dans le chapitre suivant concernant les incidents pouvant survenir depuis la fabrication jusqu'à la dispensation au patient. En cas de prolongation de cette rupture ou de nécessité absolue du médicament pour les patients, les pouvoirs publics missionnent l'ANSM pour prendre les mesures appropriées et les communiquer aux acteurs de santé dans le but de limiter les conséquences sur la santé publique.



1^{ère} partie :

Causes des ruptures d'approvisionnement en médicaments



II. Incidents pouvant survenir depuis la fabrication jusqu'à la dispensation et l'administration au patient

Références [10], [11]

Les ruptures d'approvisionnement et les pénuries de médicaments sévissent et se sont accrues depuis plusieurs années rendant l'exercice officinal plus complexe. Chaque jour, 5% des médicaments commandés par les pharmaciens sont en rupture, dont 50% le sont pour plus de quatre jours et certains restent même indisponibles pendant plusieurs mois. Ce phénomène résulte d'une problématique polymorphe dont les origines sont diverses et les solutions multiples. L'Académie Nationale de Pharmacie s'est penchée sur ce problème et a émis des recommandations sur les ruptures de stock et ruptures d'approvisionnement le 24 avril 2013.

Dans cette partie, nous précisons la différence entre les tensions d'approvisionnement, les ruptures et les arrêts de commercialisation.

II.1. Tension d'approvisionnement

La tension d'approvisionnement correspond à une rupture dans la chaîne d'approvisionnement c'est-à-dire après la libération des lots par le fabricant. Elle peut donc survenir à la suite d'un incident lors du transport et de la distribution en gros du médicament vers les pharmacies d'officines et les hôpitaux. Il est alors momentanément impossible pour le pharmacien dispensateur de disposer du médicament en vue de la délivrance au patient. Les tensions d'approvisionnement signifient que des stocks de médicaments sont disponibles mais en quantité insuffisante pour répondre à l'ensemble des besoins.

En résumé c'est la rupture de disponibilité d'un médicament dans le réseau de distribution, pharmacie d'officine et PUI, au-delà de 72 heures (cf. décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012). Elle peut être imputable à une rupture de stock ou à une rupture dans la chaîne de distribution. Et certaines tensions d'approvisionnement peuvent être liées à un défaut de qualité. C'est le cas du BUCCOLAM® (midazolam), solution buccale en seringue

préremplie pour laquelle un défaut de qualité a été mis en évidence pouvant entraîner un potentiel risque pour le patient [annexe 1].

Le Ministère des Solidarités et de la Santé définit une rupture d'approvisionnement d'un médicament comme une incapacité pour une pharmacie d'officine ou une PUI d'un établissement de santé à dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72h.

II.2. Rupture de stock

La rupture de stock est quant à elle une interruption momentanée de disponibilité des médicaments chez le fabricant. Une rupture de stock est définie par la loi comme l'impossibilité pour un laboratoire pharmaceutique de fabriquer un médicament, avec par conséquent une rupture de l'approvisionnement des pharmacies de ville ou hospitalières qui sont dans l'incapacité de dispenser un médicament à un patient.

II.3. Arrêt de commercialisation

L'arrêt de commercialisation a lieu dans plusieurs circonstances. Lorsqu'un produit n'est plus rentable et qu'un laboratoire décide de ne plus le commercialiser en arrêtant sa production après en avoir simplement informé les autorités françaises. C'est également le cas lorsqu'un médicament va être génériqué, le laboratoire peut arrêter sa production. Un arrêt de commercialisation peut aussi être décidé à la suite de la survenue d'effets indésirables ayant entraîné une révision de l'AMM. La fin de commercialisation du CYTOTEC® (misoprostol) par le laboratoire PFIZER illustre cette possibilité puisque son utilisation hors AMM en obstétrique peut entraîner des effets indésirables graves pour la mère et l'enfant, comme la survenue d'une rupture utérine, d'hémorragies et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Enfin, quand l'ANSM considère le rapport bénéfice/risque d'un médicament défavorable cela signe le retrait de l'AMM et l'arrêt de commercialisation du médicament comme ce fût le cas en juillet 2017 pour le PROCTOLOG® crème et suppositoire (trimébutine et ruscogénines). En effet, c'est au regard des données d'efficacité et de sécurité actualisées, que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités a été jugé négatif [annexe 2]. Pour conséquence, le 6 juillet 2017 a eu lieu le retrait de l'AMM et le rappel des lots présents sur le marché [annexe 3].



II.4. Origines identifiées dans les ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments

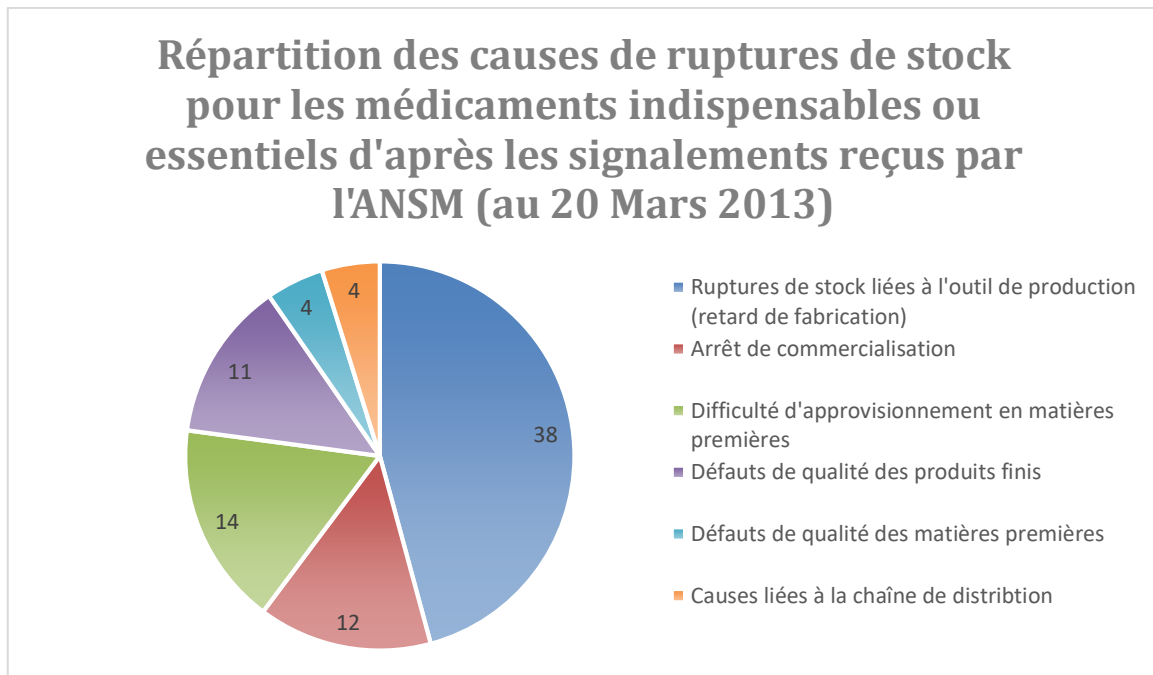


Figure 5 : Diagramme de répartition des causes de ruptures de stock des médicaments essentiels selon l'ANSM

II.4.1. Pénuries ou abandons de la production de certaines matières actives encore utiles à la santé publique

Pour aborder ce point, il faut noter que 14% des ruptures de stock de médicaments auraient pour origine une difficulté d'approvisionnement en matières premières à usage pharmaceutique. De plus, il faut noter que 60 à 80% de ces substances sont fabriquées dans des pays tiers à l'Union Européenne, majoritairement en Inde et en Asie. Dans un même temps, la mondialisation et l'augmentation des exigences réglementaires, pharmaceutiques et environnementales en Europe ont conduit à l'abandon de fabrication de matières actives à usage pharmaceutique, tombées dans le domaine public et toujours utiles à la santé publique. Il existe alors un risque de perte quasi-complète d'indépendance de l'Europe en source d'approvisionnement en matières actives pharmaceutiques ainsi qu'une éventuelle perte du

savoir-faire industriel. Il serait compliqué pour la France et même l'Europe d'être entièrement dépendantes de la bonne volonté des laboratoires pharmaceutiques et de pays comme l'Inde ou la Chine.

Une solution souhaitable serait d'une part, que l'Etat reprenne certaines licences jugées non rentables par les laboratoires car ne concernant qu'un petit nombre de malades. Et d'autre part, il serait opportun d'envisager au niveau de l'Europe certaines relocalisations de la production vis-à-vis des molécules jugées indispensables pour la santé publique. Pour mener à bien ces solutions, l'Académie Nationale de Pharmacie recommande de fixer une liste de produits actifs tombés dans le domaine public et dont la pénurie peut entraîner des problèmes de santé publique notamment en ce qui concerne les antibiotiques, antirétroviraux, anticancéreux, anesthésiques, anticoagulants, et les matières actives indispensables aux traitements d'urgence telles que les antidotes ou héparines. Cette liste tenue à jour par les autorités sanitaires telles que la HAS (Haute Autorité de Santé) et l'ANSM ferait l'objet d'une surveillance attentive pour garantir sa disponibilité.

II.4.2. Ruptures par défauts de qualité des matières premières importées

Du fait de la délocalisation de la production des matières premières pharmaceutiques dans les pays tiers, les Autorités sanitaires des Etats membres de l'Union Européenne doivent développer les inspections extérieures, ce qui représente un travail de grande ampleur et coûteux compte tenu du nombre considérable de fournisseurs asiatiques, indiens ou d'autres pays tiers à contrôler.

La solution proposée par l'Académie Nationale de Pharmacie est de mettre en place au niveau européen une réglementation semblable à celle instituée aux Etats-Unis « Generic Drug User Fee Act » qui impose aux fabricants de matières premières actives pharmaceutiques tombées dans le domaine public à se déclarer pour importer des matières actives fabriquées dans un pays tiers et à payer une redevance équivalente au montant correspondant à l'inspection régulière de leur site de fabrication par leur instance de contrôle, la FDA (Foods and Drugs Administration). Ceci permettrait à nos autorités de contrôle de dégager les moyens nécessaires aux contrôles des sites fabricants des matières actives déclarées comme importées en Europe au même titre que pour les sites installés en Europe.

II.4.3. Pénuries de médicaments par abandon de production de certaines formes pharmaceutiques de faible rentabilité

A l'heure actuelle, la fabrication de certaines formes pharmaceutiques coûteuses et peu rentables, telles que les formes destinées à la voie parentérale, tombe en désuétude, bien que ces formes soient indispensables à l'hôpital (notamment pour les classes thérapeutiques des antibiotiques et anticancéreux). Ensuite, il existe un manque d'homogénéisation entre les réglementations française et européenne. En effet, une disposition française de l'article L5124-6 du Code de la Santé Publique impose aux titulaires d'AMM de déclarer au moins un an avant, la date envisagée ou prévisible de la cessation de commercialisation ou les informations susceptibles d'entraîner la suspension ou la cessation de commercialisation d'un médicament aux Autorités. L'EMA (European Medicines Agency) n'envisage quant à elle que le signalement volontaire des titulaires d'AMM en ce qui concerne les ruptures « temporaires » ayant pour origine des défauts de qualité.

II.4.4. Ruptures de stock de médicaments liées à un défaut de qualité de fabrication ou à la politique en matière de fabrication et de gestion des stocks industriels

Un certain nombre de ruptures de stock chez le fabricant est dû à la non-conformité aux critères de qualité spécifiés dans les dossiers d'AMM où sont définis les contrôles de qualité. Les défauts de qualité peuvent toucher les matières premières pharmaceutiques, les étapes de fabrication ou encore de conditionnement. Des difficultés survenues lors de la fabrication et le contrôle des substances actives ou des produits finis peuvent entraîner des ruptures de stock. À titre d'exemple, des contrôles réalisés sur les lots en cours de production peuvent ne pas permettre de les libérer et donc de les commercialiser. Pour pallier les défauts de qualité sur les matières premières pharmaceutiques détectés à la suite des essais de non-conformité, il faudrait imposer lors de l'analyse du dossier d'AMM qu'une solution d'approvisionnement alternative ait été étudiée en ce qui concerne les matières premières « dual sourcing » ainsi que les sites de fabrication.

Les politiques de santé au niveau mondial peuvent aussi impacter sur les ruptures de stock du fait d'une capacité de production insuffisante pour répondre à la demande. Par exemple, pour le vaccin contre la coqueluche, de nombreux pays ont recommandé récemment des



vaccins combinés contenant la valence coqueluche dans leurs calendriers de vaccination. Cette forte augmentation de la demande mondiale a conduit les entreprises produisant ces vaccins combinés à adapter leur outil de production pour répondre à l'accroissement de cette demande. La production des vaccins est très complexe et le cycle de fabrication souvent long (de six à vingt-deux mois), expliquant la durée des tensions d'approvisionnement / ruptures de stock.

De plus, les laboratoires pharmaceutiques ont, pour des raisons économiques, développé une politique de rationalisation de la fabrication. Les stocks sont alors réduits au minimum avec une gestion en flux tendus à tous les niveaux de la production. De fait, en cas d'augmentation brutale des besoins, ces stocks peuvent devenir insuffisants. A cette politique de fabrication en flux tendus des stocks manufacturés s'ajoute des campagnes de fabrication programmées annuellement. L'Académie Nationale de Pharmacie recommande aux fabricants, pour garantir l'approvisionnement en médicaments, de constituer des stocks de sécurité et d'autant plus pour les médicaments sans alternative thérapeutique ou d'intérêt thérapeutique majeur. Dans un même temps, il conviendrait de maintenir un volume de production suffisant pour les médicaments dont les campagnes de production sont limitées dans l'année.

En résumé, les principales causes de ruptures de stock sont représentées dans le schéma ci-dessous. Si on retient quelques solutions à apporter pour différents échelons de la chaîne du médicament, ce serait pour les exploitants, d'enregistrer un fournisseur alternatif de matières premières et un site de production secondaire de produits finis (multi-sourcing), d'imposer aux laboratoires de détenir un stock minimum de sécurité, y compris pour les laboratoires commercialisant des génériques à hauteur de leur part de marché, bien que ces parts de marché puissent varier d'un mois à l'autre.



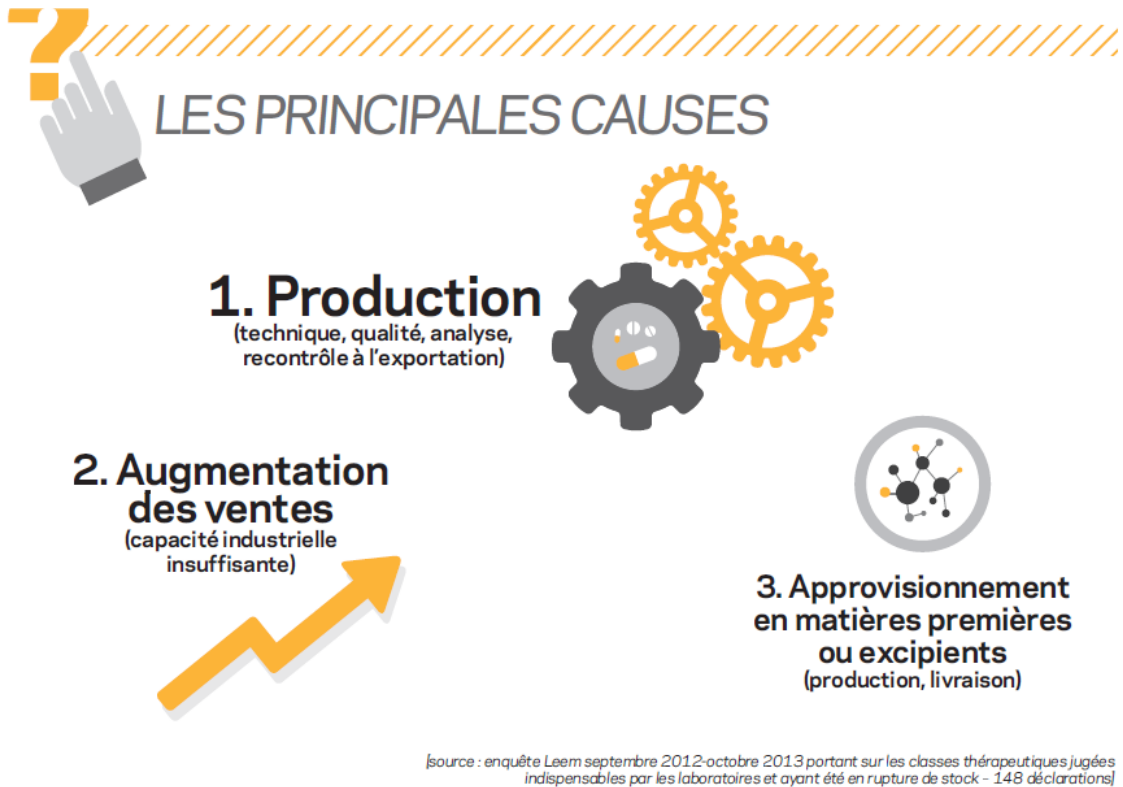


Figure 6 : Principales causes de rupture d’approvisionnement des médicaments

II.4.5. Ruptures d’approvisionnement liées au circuit de distribution

Comme nous l’avons vu précédemment, en France, le secteur de la répartition pharmaceutique comprend sept grandes entreprises de grossistes-répartiteurs avec leurs acteurs multirégionaux représentés par 183 établissements de distribution en gros des médicaments. Les grossistes-répartiteurs sont amenés à gérer un grand nombre de références. De plus, il existe actuellement une grande diversité de produits de santé commercialisés, notamment les génériques, médicaments biologiques ou biosimilaires, les médicaments à péremption courte ou dont les conditions de conservation et de transport nécessitent des températures particulières. On constate donc que la logistique du circuit de distribution est complexe et peut être à l’origine de ruptures d’approvisionnement. Et comme le marché national peut être moins rentable que les exportations, ces dernières peuvent être privilégiées au dépend des besoins nationaux.

L'Académie Nationale de Pharmacie envisage de réétudier la pertinence pour les grossistes-répartiteurs de détenir un stock de deux semaines ce qui constitue une obligation de moyens, au profit d'une obligation de résultat et de service en fonction des catégories de médicaments (médicaments de la chaîne du froid, saisonniers, de pathologies graves, ...). De plus, elle recommande d'interdire l'exportation d'un stock de médicaments correspondant au stock nécessaire aux besoins nationaux en le considérant comme préempté par les organismes payeurs.

II.4.6. Difficultés particulières rencontrées au niveau de la pharmacie d'officine

La gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments à l'officine est devenue le quotidien des pharmaciens. En effet, environ 5% des médicaments commandés chaque jour sont en rupture sur les 80% achetés aux grossistes-répartiteurs. Les pharmaciens d'officine en fin de chaîne pharmaceutique peuvent subir tous les types de ruptures d'approvisionnement vus précédemment : les ruptures de stock chez le fabricant ou sur la chaîne de distribution, tout comme les tensions du marché dues aux exportations parallèles.

L'Académie Nationale de Pharmacie recommande en ce qui concerne les ruptures d'approvisionnement liées à des tensions locales de marché de favoriser les dépannages d'urgence auprès des laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, un pharmacien d'officine, après s'être assuré de l'indisponibilité d'un médicament auprès des grossistes-répartiteurs de sa région, devrait pouvoir passer commande directement au laboratoire pour motif de dépannage via un numéro d'appel d'urgence. En ce qui concerne les ruptures de stock chez le fabricant, les recommandations sont :

- De promouvoir l'accessibilité de l'information aux prescripteurs et aux pharmaciens par l'intermédiaire de l'ANSM ;
- De mettre en place des modalités locales d'échange entre les médecins, pharmaciens et l'assurance maladie en vue du partage des solutions alternatives thérapeutiques les plus appropriées au bénéfice du patient ;
- De réfléchir à un modèle de dispensation s'inspirant du modèle québécois qui autorise le pharmacien d'officine à adapter les traitements médicaux en cas de rupture ;

- D'améliorer le système d'importation exceptionnelle et transitoire prévue pour compenser une pénurie dans un souci de service et de continuité des soins aux patients. Puis d'organiser un circuit de distribution de ces médicaments importés en impliquant les grossistes-répartiteurs dans l'approvisionnement des pharmacies d'officine.



2^{ème} partie :

Conséquences des ruptures d'approvisionnement en médicaments

III. Conséquences de ces ruptures d'approvisionnement en médicaments

C'est au travers de différents cas concrets que nous allons aborder les conséquences que peuvent avoir de telles ruptures et notamment celui du thiopental, un anesthésique très utilisé à l'hôpital ou encore le LEVOTHYROX®, un exemple très récent. Mais pour introduire ces cas nous rappellerons l'importance de la continuité thérapeutique et ferons la distinction entre les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et les médicaments « essentiels » et à marge thérapeutique étroite. Dans un même temps, nous étudierons les réactions des professionnels de santé face aux ruptures en suivant les recommandations des instances de santé et des sociétés savantes.

III.1. Continuité thérapeutique

La continuité thérapeutique consiste à favoriser la poursuite du traitement d'un patient et son observance dans des conditions optimales de qualité, d'efficacité et de sécurité. Toute interruption de traitement, même momentanée, peut avoir des incidences plus ou moins graves sur la santé du patient, et les ruptures d'approvisionnement attisent la défiance du public vis-à-vis des médicaments. On considère que ces éléments constituent une situation défavorable à l'observance du traitement. Pour encourager la continuité thérapeutique, il est nécessaire de développer davantage les échanges de proximité entre médecins, pharmaciens et Assurance Maladie, ceci afin de leur permettre de partager les solutions thérapeutiques alternatives les plus en adéquation pour le bénéfice du patient et la maîtrise des dépenses de santé.

III.1.1. Médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE)

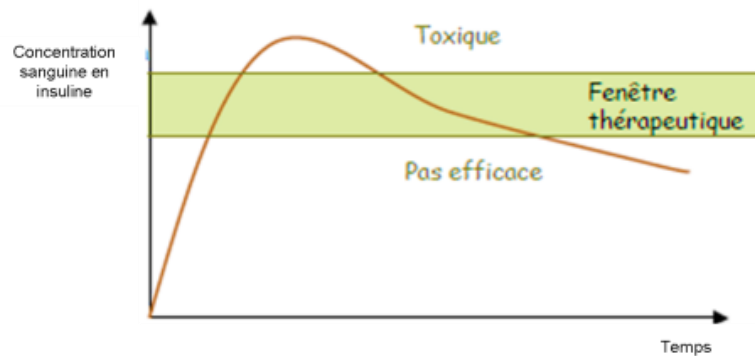


Figure 7 : Représentation de la fenêtr thérapeutique d'un MMTE

Les MMTE sont des médicaments pour lesquels de faibles variations de doses ou de concentrations entraînent un risque de différence d'efficacité ou de sécurité. Pour ces médicaments la différence entre le seuil efficace et le seuil toxique est étroite. D'ailleurs, pour les génériques des MMTE, l'intervalle de confiance d'acceptabilité de bioéquivalence est réduit à [90 – 111%] alors qu'il est classiquement de [80 – 125%]. Entrent dans cette catégorie : le lithium, les anti-vitamines K (fluidione, coumadine et acéno-coumarol), les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol), la colchicine, les anti-épileptiques, les digitaliques (digoxine), et les hormones thyroïdiennes telles que la lévothyroxine, les oestroprogestatifs et les immunosuppresseurs. Ces derniers nécessitent même des dosages pharmacocinétiques réguliers pour adapter au mieux la dose à administrer pour atteindre la fenêtr thérapeutique (entre la dose inefficace et la dose toxique).

III.1.2. Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Références [11], [12]

On entend par médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme ou de représenter une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.

L'ANSM publie une liste actualisée, sur laquelle nous reviendrons dans une prochaine partie, des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur faisant l'objet de difficulté d'approvisionnement et sans alternative thérapeutique disponible en France.

III.1.3. Médicaments « indispensables », « essentiels »

Il s'agit des médicaments placés dans une liste spécifique par les industriels pour leur caractère «indispensable». Parmi les critères retenus : la gravité de la maladie traitée, les pertes de chances potentielles des patients, le manque d'alternatives thérapeutiques, la population cible, et la spécificité de la forme pharmaceutique (notamment les fragilités inhérentes à la fabrication du médicament concerné comme l'absence de deuxième site de fabrication ou de conditionnement).

Ces médicaments sont identifiés par les exploitants et les titulaires d'AMM parmi les MITM et font l'objet d'un plan de gestion des pénuries.

III.2. Recommandations face aux ruptures pour les professionnels de santé

III.2.1. Par les instances de santé

Références [9], [13], [14], [15]

L'ANSM a un rôle primordial dans la gestion des ruptures et risques de ruptures de stock concernant les médicaments importants pour la santé publique. L'agence est chargée de proposer des mesures palliatives et de communiquer sur le problème. En effet, les laboratoires pharmaceutiques doivent déclarer à l'ANSM les ruptures de stock qui ont pour origine des difficultés liées à la production des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, dont l'interruption serait préjudiciable aux patients. L'ANSM fournit dans ce cadre un formulaire de déclaration de rupture de stock à l'attention des laboratoires [annexe 4] et met à disposition un guide pour l'élaboration des bilans trimestriels relatifs à l'approvisionnement en médicaments à usage humain à transmettre à l'ANSM. Pour la synthèse du bilan trimestriel,

les exploitants sont invités à répertorier et à expliquer à la fin de chaque bilan trimestriel les ruptures d'approvisionnement pour lesquelles l'indisponibilité transitoire d'un médicament a entraîné un problème de santé ou des difficultés dans la prise en charge thérapeutique des patients. De plus, ils peuvent fournir une analyse qualitative et quantitative vis-à-vis de la localisation, des causes de ruptures et des évolutions de tendance.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a également un rôle à jouer. Elle évalue sur le plan médical et économique les produits, actes, prestations et technologies de santé, en vue de leur remboursement. Elle définit des recommandations de bonne pratique clinique, des recommandations de santé publique, des études médico-économiques, des guides de prise en charge, à destination des professionnels et des patients. Elle rend également des avis dans le cadre de sa mission d'aide à la décision des pouvoirs publics.

L'Ordre National des Pharmaciens (ONP) rassemble les pharmaciens exerçant leur art en France, c'est-à-dire les diplômés qui exercent effectivement la pharmacie en métropole ou dans les départements et collectivités d'outre-mer. Il a été créé par une ordonnance du 5 mai 1945. Parmi ses missions concernant la profession et son exercice, l'une d'elles est de contribuer à promouvoir la santé publique et la qualité des soins, notamment la sécurité des actes professionnels. L'ONP a créé le site internet eQo (évaluation de la Qualité à l'officine) qui a été conçu pour accompagner le pharmacien dans une démarche qualité afin de sécuriser les actes pharmaceutiques dans l'intérêt du patient.

D'ailleurs, en mars 2016, l'ONP a émis un document de recommandations sur les procédures de traitement des retraits/rappels de lots de médicaments à usage humain dans une pharmacie d'officine [annexe 5].

III.2.1.1. Cas des vaccins contre l'hépatite B

Références [12], [16], [17]

Face à des tensions récurrentes d'approvisionnement en vaccins, les autorités sanitaires doivent adapter les recommandations vaccinales et définir qui doit être vacciné en

priorité et comment vacciner les personnes concernées. Ainsi nous développerons le cas des pénuries en vaccins contre l'hépatite B et les réactions des instances de santé.

ENGERIX B20® et HBVAXPRO 10® sont des vaccins utilisés dans la prévention de l'infection par le virus de l'hépatite B. Ce virus, très contagieux peut se transmettre par les relations sexuelles et par le sang. Il est responsable d'une maladie infectieuse du foie, qui bien que passant souvent inaperçue car asymptomatique, peut se manifester par un ictère, des douleurs abdominales, des nausées et vomissements, de la fièvre ou une asthénie. En France, sont disponibles deux vaccins indiqués dans la prévention de l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B chez l'adulte (à partir de 16 ans) : ENGERIX B20µg/1mL® suspension injectable en seringue préremplie et HBVAXPRO 10µg/mL® suspension injectable en seringue préremplie. Il existe également HBVAXPRO 40µg/mL® suspension injectable en seringue préremplie utilisé chez les adultes dialysés ou en attente de dialyse.

Le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) a rencontré des problèmes de production de la souche virale qui, en plus d'être complexe, nécessite un cycle de fabrication de 12 à 24 mois ce qui explique en partie la durée des tensions d'approvisionnement des vaccins. GSK a alors informé l'ANSM du risque de difficultés d'approvisionnement du marché français en ENGERIX B20® pour 2017. Le laboratoire GSK commercialise ce vaccin dans plus d'une centaine de pays, ce qui explique que ces difficultés d'approvisionnement touchent le marché mondial. Un report de prescription vers le vaccin HBVAXPRO 10® a alors été constaté et est à l'origine de difficultés d'approvisionnement par son laboratoire exploitant MSD Vaccins.

C'est dans ce contexte que le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 14 Février 2017 a publié le 02 Mars 2017 des recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B comprenant :

- La priorisation des patients dialysés ou présentant une insuffisance rénale chronique ;
- Des mesures visant à économiser les doses de vaccins dans le cadre de la vaccination obligatoire en milieu professionnel ; à savoir vacciner les professionnels de santé déjà vaccinés selon les résultats des sérologies (ne vacciner que lorsque le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 100 UI/L) et effectuer la troisième dose de vaccin après la période de pénurie (le schéma vaccinal classique étant à 0 – 1 à 2 mois – 6 mois).



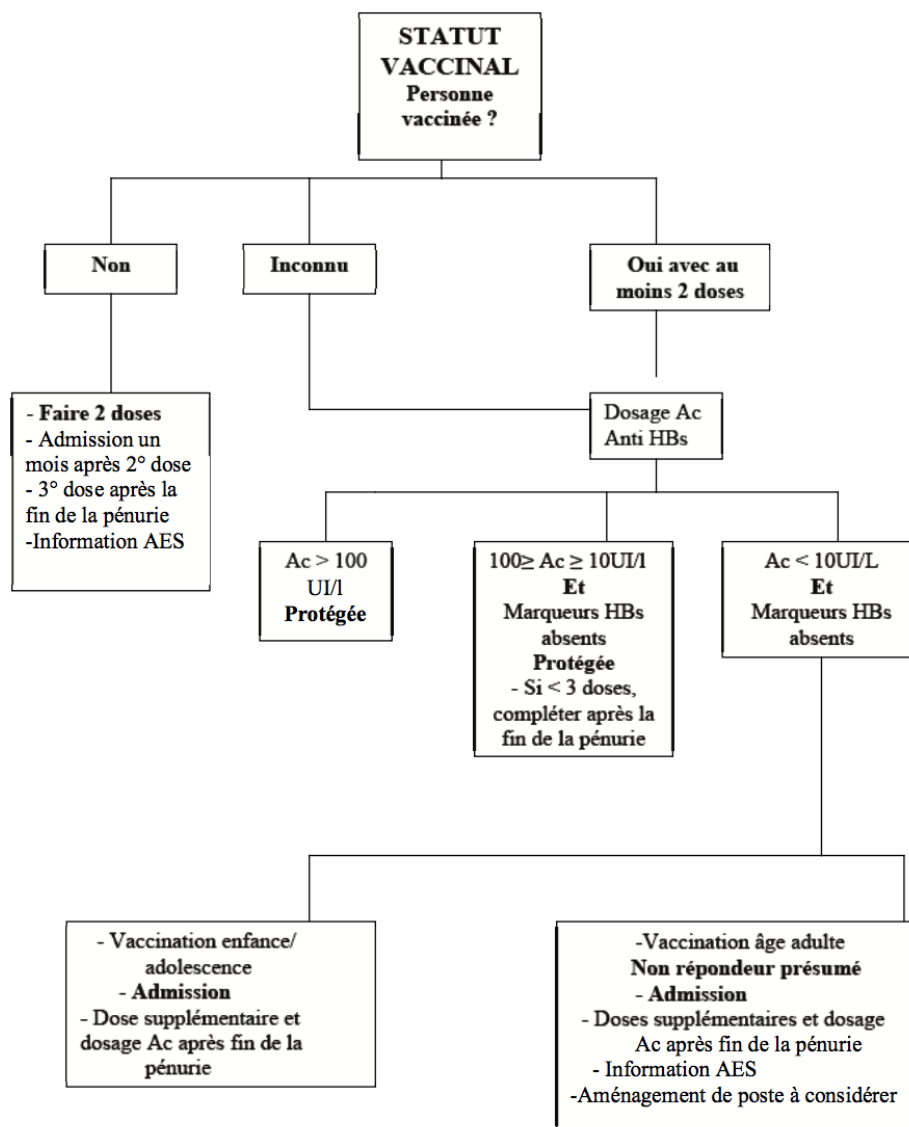


Figure 8 : Algorithme décisionnel en période de tension en vaccin contre l'hépatite B pour les étudiants et professionnels de santé (en application de l'arrêté du 2 août 2013).

Au vu de ce contexte, l'ANSM a demandé aux laboratoires GSK et MSD Vaccins d'entreprendre un contingentement des stocks et de réserver leurs distributions uniquement aux établissements de santé où les patients prioritaires non hospitalisés peuvent se voir dispenser ces doses sur présentation d'une prescription médicale (rétrocession). De plus, l'ANSM étudie des possibilités d'importation de vaccins destinés au marché européen après une analyse garantissant l'efficacité, la qualité et la sécurité pharmaceutique.

III.2.1.2. Calendrier vaccinal 2018

Références [17], [18]

Le calendrier vaccinal élaboré par le Ministère des Solidarités et de la Santé après avis de la HAS fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, et émet les recommandations vaccinales « générales » et « particulières ».

Depuis le 1^{er} janvier 2018, onze vaccinations sont obligatoires et conditionnent l'entrée en collectivité pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018. Elles comprennent la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, les infections à pneumocoque, les infections invasives à méningocoque de sérotype C, la rougeole, les oreillons et la rubéole (tous antérieurement recommandés sauf la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite déjà obligatoires).

Le site InfoVac-France liste les disponibilités des vaccins. En date du 5 mars 2018, le document [annexe 6] précisait le statut indisponible, en tension d'approvisionnement ou disponible de chaque vaccin.

III.2.2. Par les sociétés savantes

Les sociétés savantes sont des associations d'érudits, qui permettent à ces derniers de se rencontrer, d'exposer le résultat de leurs recherches, de se confronter avec leurs pairs, spécialistes du même domaine. Dans le secteur médical, les sociétés savantes spécifiques de chaque branche de la médecine se réunissent et émettent après réflexion des recommandations. Face aux ruptures de stock qui perdurent, les experts étudient et proposent des solutions alternatives. Il existe alors une vraie coopération avec les instances de santé qui de leur côté recherchent des solutions alternatives aux pénuries au niveau européen et/ ou mondial.



Cas de l'IMMUCYST® (bCG atténué ou bacille de Calmette Guérin, souche Connaught) :

Référence [19]

Le carcinome de la vessie est une tumeur maligne qui se développe dans l'urothélium (muqueuse des voies urinaires). L'incidence du carcinome vésical est à la 5^{ème} place en France et il a touché environ 12000 nouveaux cas en 2012. C'est le 7^{ème} cancer en terme de mortalité. Il touche des hommes dans huit cas sur dix. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans. Les signes cliniques de diagnostic de ces tumeurs vésicales sont une hématurie vésicale terminale, et des signes d'irritation vésicale tels que pollakiurie, impériosité mictionnelle et brûlures urinaires. La prévention de ce cancer passe par la diminution des facteurs de risque, à savoir le tabagisme et l'exposition chimique professionnelle.

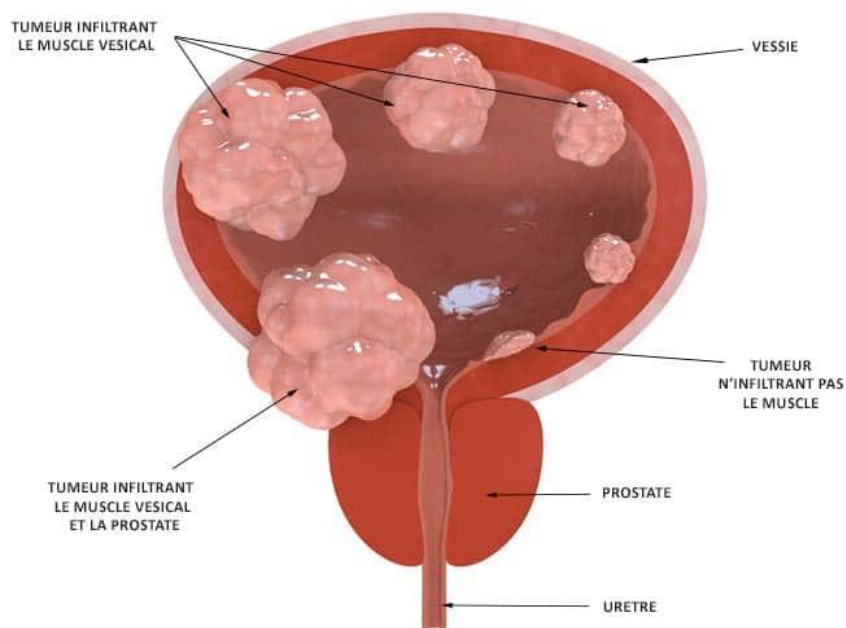


Figure 9 : Représentation de tumeurs vésicales (infiltrantes et non infiltrantes)

Les tumeurs de la vessie se subdivisent en deux groupes, les tumeurs non infiltrantes du muscle vésical (TVNIM) qui représentent 80% des cas et celles infiltrant le muscle vésical (TVIM). Pour les premières, on classe la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire en risque faible, intermédiaire ou élevé en fonction de six paramètres clinico-pathologiques qui sont le grade cellulaire, le stade tumoral, la taille de la tumeur, le délai de récurrence tumorale, la présence de carcinome in situ et le nombre de tumeurs. Le traitement des tumeurs de la vessie a fait l'objet de recommandations par la HAS et par l'Institut National

du Cancer (INCa) en Mai 2010 qui ont été mises à jour par l'Association Française d'Urologie (AFU) et sont relatives notamment aux traitements des TVNIM [annexe 7]. D'ailleurs, dans les TVNIM, le traitement se fait en plusieurs temps, le premier consiste en une résection transurétrale de la vessie (RTUV) aussi complète que possible. L'opération est à renouveler après quatre à six semaines dans certains cas. Dans un second temps, différents traitements adjuvants par instillations intra-vésicales sont envisagés selon le risque de récurrence et de progression, soit par chimiothérapie avec instillation de mitomycine C ou gemcitabine, soit par immunothérapie. L'immunothérapie se fait par instillation intra-vésicale de Bacilles Calmette Guérin – BCG quatre à six semaines après la dernière résection en traitement d'attaque (à raison de six instillations hebdomadaires puis trois après six semaines d'arrêt) et/ou en traitement d'entretien sur trois ans.

L'IMMUCYST® 81 mg poudre pour suspension intra-vésicale commercialisé par le laboratoire Sanofi-Pasteur est indiqué dans le traitement des carcinomes urothéliaux non invasifs de la vessie. Le principe actif est le BCG souche Connaught atténué qui va agir en favorisant une réaction inflammatoire et immunologique locale aiguë ainsi qu'une réaction granulomateuse suraiguë avec infiltration leucocytaire au niveau de l'*urothélium* et de la *lamina propria*.

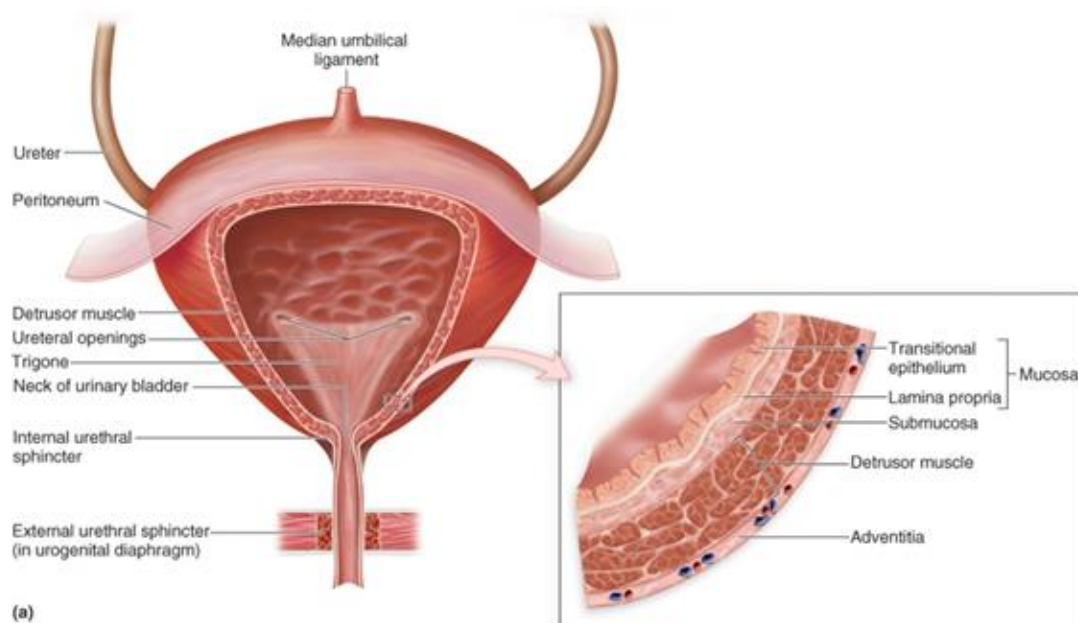
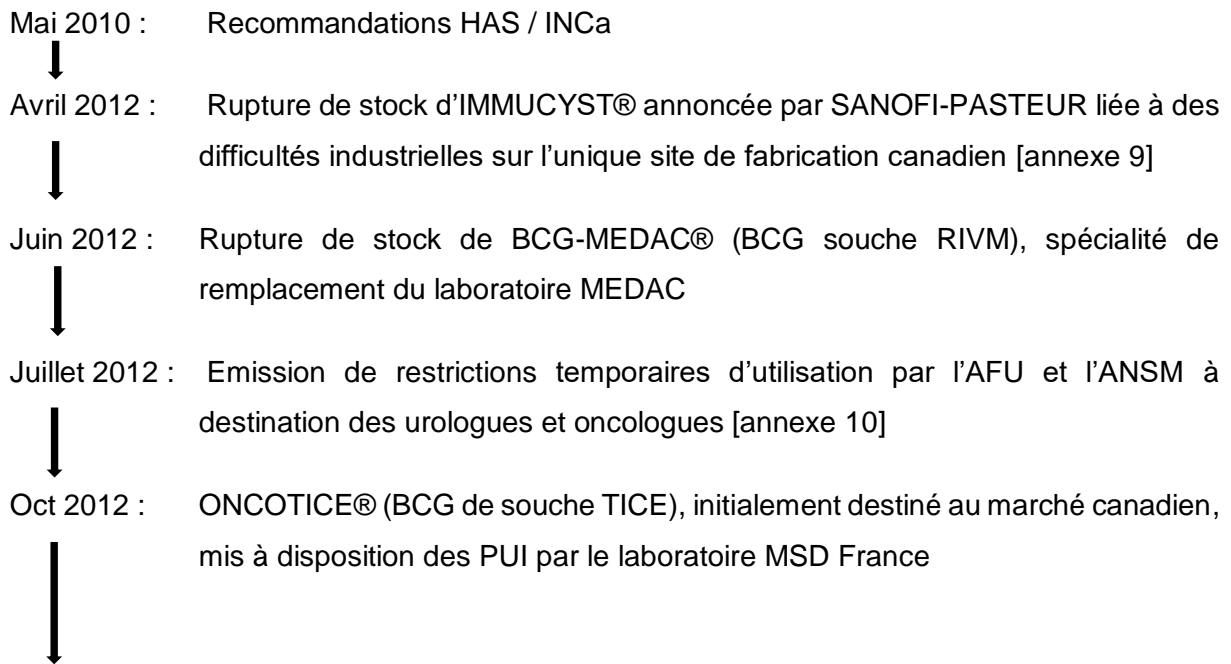


Figure 10 : Représentation de la paroi vésicale

Les effets indésirables de cette spécialité sont fréquents pour ce qui est des réactions locales au niveau de la vessie à type de dysurie, pollakiurie et hématurie et plus rares mais graves quand il s'agit de réactions systémiques avec fièvre et dysfonctionnement d'organes qui sont à surveiller. L'IMMUCYST® est contre indiqué en association avec des traitements immunosuppresseurs et chez les patients immunodéprimés, ainsi que chez les patients présentant une tuberculose active ou une maladie fébrile du fait du risque de réaction systémique au BCG. C'est un médicament à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière. L'IMMUCYST® est soumis à prescription initiale hospitalière (PIH) semestrielle. Le renouvellement est possible en ville sur prescription de spécialistes en urologie et oncologie médicale exerçant en ville ou à l'hôpital avec présentation simultanée de la PIH datant de moins de 6 mois. Sa délivrance est possible en pharmacies hospitalières et de villes. Les règles de dispensation sont consultables sur le site MEDDISPAR créé par l'ONP [annexe 8].



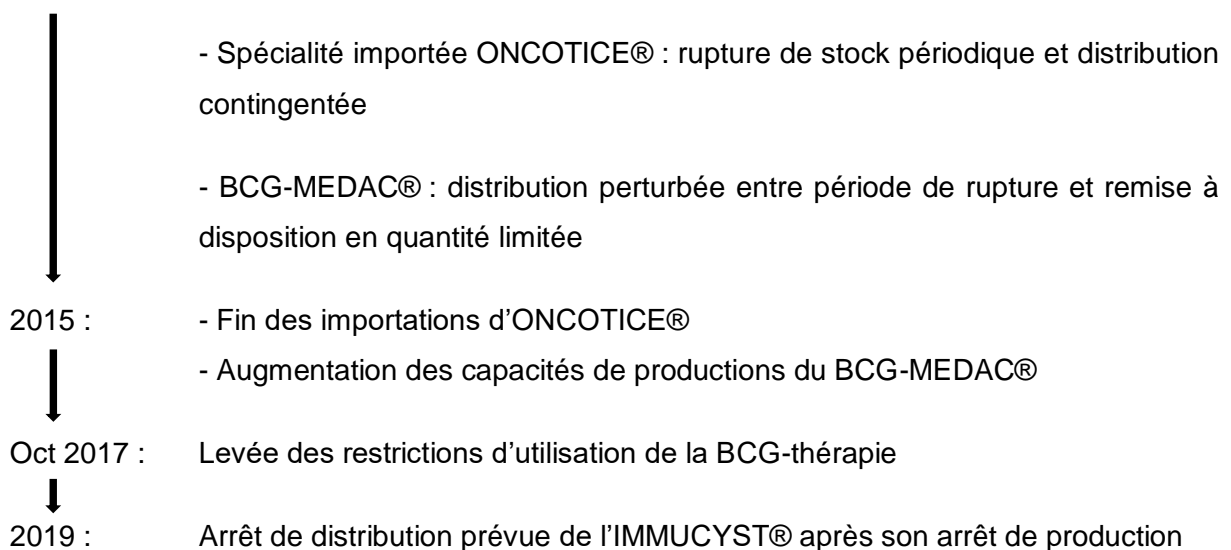
Schéma chronologique des prises de décisions à la suite des tensions d'approvisionnement en IMMUCYST®, exemple de la coopération entre l'ANSM et l'AFU :



Actions de l'ANSM :

- Obtenir l'octroi d'une AMM française pour ONCOTICE®
- Faire augmenter régulièrement les capacités de production de BCG-MEDAC®

2012 à 2015 :



Comme mentionné précédemment, le laboratoire SANOFI-PASTEUR a annoncé l'arrêt de commercialisation de l'IMMUCYST® dans le courant du premier semestre 2019 du fait des difficultés liées à la production longue et complexe d'une matière première biologique. Pour anticiper cet arrêt, le laboratoire SANOFI-PASTEUR collabore avec l'ANSM afin de maintenir la continuité des soins pour un approvisionnement du territoire national en BCG thérapie. Pour cela, le laboratoire MEDAC déploie ses efforts afin de renforcer l'approvisionnement du marché de sa spécialité BCG-MEDAC® en augmentant régulièrement ses capacités de production. Et afin de sécuriser davantage l'approvisionnement du marché français, l'ANSM a autorisé à nouveau l'importation de la spécialité ONCOTICE®, comme par le passé entre 2012 et 2015. Les premières unités de cette spécialité sont disponibles depuis octobre 2017 et une lettre d'information du laboratoire MSD FRANCE destinée aux pharmaciens hospitaliers et aux prescripteurs (urologues et oncologues) a été émise en septembre 2017. Enfin, l'ANSM échange par ailleurs avec le laboratoire MSD FRANCE pour qu'une Autorisation de Mise sur le Marché soit obtenue en France pour cette spécialité, afin de fiabiliser l'approvisionnement en BCG-thérapie en disposant d'une deuxième source d'approvisionnement pérenne en BCG intra-vésical d'ici 2019.

III.3. Conséquences sur le marché du médicament

III.3.1. Report de prescription : cas du LEVOTHYROX®

Références [20], [21], [22], [23]

Le 27 Février 2017, un changement de formule et de couleur des conditionnements secondaires du LEVOTHYROX® a été annoncé aux professionnels de santé par le biais de l'ANSM. La cause évoquée était l'amélioration de la stabilité de la teneur en principe actif tout au long de la durée de conservation du médicament par ajout d'acide citrique anhydre et de mannitol, excipients très répandus notamment dans l'agroalimentaire. L'autre cause était le retrait d'un excipient à effet notoire, le lactose. Le laboratoire MERCK a donc modifié la formule du médicament sur demande de l'ANSM.

La mise à disposition prévue des nouvelles formules le 27 Mars 2017 a été accompagnée de recommandations et mesures émises pour les patients, les pharmaciens et

les médecins. Les pharmaciens d'officine ont eu pour consigne d'écouler leur stock d'anciennes formules avant d'introduire la nouvelle et de porter une attention toute particulière aux dosages délivrés puisque les couleurs des boîtes avaient changé. Enfin pour les médecins, un contrôle de TSH (hormone thyroïdienne) six à huit semaines après le début de la prise de la nouvelle formule était recommandé chez certaines catégories de patients, à savoir :

- Les patients dont l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre ;
- Les patients souffrant d'un cancer de la thyroïde ;
- Les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme) ;
- Les enfants ;
- Les personnes âgées.

Chez les femmes enceintes, un contrôle de la TSH devait être effectué dès quatre semaines après le changement de formule.

Néanmoins, la lévothyroxine reste une hormone thyroïdienne considérée comme un médicament à marge thérapeutique étroite et face à des plaintes d'apparitions de symptômes inhabituels à la suite du changement de formule il a fallu adresser les patients à leur médecin pour qu'ils évaluent les besoins d'un dosage de la TSH.

En Mars 2017, le LEVOTHYROX® Nouvelle Formule (NF) où le lactose est remplacé par du mannitol et de l'acide citrique est arrivé dans les circuits de distribution. Ce changement est accompagné d'une enquête de pharmacovigilance pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule et l'impact sur la perturbation de l'équilibre thyroïdien.

En Août 2017, on constate des signalements en masse d'effets indésirables par les patients entraînant un élargissement de l'enquête à l'ensemble des effets indésirables rapportés.

Les résultats de l'enquête font suite à l'analyse de 5062 cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et 3890 cas rapportés par le laboratoire. On note qu'il n'y a pas de nouveaux effets indésirables avec le LEVOTHYROX® NF par rapport au LEVOTHYROX® Ancienne Formule (AF). Ces effets indésirables restent la fatigue/asthénie, les céphalées, l'insomnie, les vertiges, myalgies, arthralgies et l'alopécie mais leur fréquence de notification augmente avec la nouvelle formule.

Les études de bioéquivalences, contrôlant la quantité de lévothyroxine dans le sang et la vitesse d'absorption dans la circulation sanguine, n'apportent pas d'explication simple à cet afflux massif de notifications. Les cas identifiés d'hypo ou hyperthyroïdies sont confirmés par des valeurs de TSH hors normes attendues affectant des patients sensibles à de très faibles variations de doses. Cela avait d'ailleurs été le cas lors de la substitution de LEVOTHYROX® par les génériques en 2011, ce qui avait entraîné un monopole du LEVOTHYROX® en France. Cette étude conclut notamment que l'on peut retenir une part de responsabilité dans le manque d'information sur le changement du LEVOTHYROX® aux professionnels de santé et aux patients, dans les problèmes d'observance en résultant et dans l'influence des médias.

En Mars 2017, un document questions/ réponses (actualisé en août 2017) avait pourtant été transmis aux professionnels de santé et patients à propos d'une éventuelle survenue de déséquilibre thyroïdien dû au passage au LEVOTHYROX® NF [annexe 11].

Et le 23 Août 2017, l'ANSM avait mis en place un numéro vert d'information (0.800.97.16.53) accessible du lundi au vendredi de 9h à 19h.

Ces défiances vis-à-vis du LEVOTHYROX® NF et l'afflux des patients inquiets chez leur médecin traitant ou endocrinologue ont conduit à des pratiques inadaptées qui ont eu un impact sur d'autres spécialités. En effet, on constate dès début septembre 2017 que des tensions d'approvisionnement sont apparues pour L-THYROXINE SERB® 150µg/mL, solution buvable en gouttes par suite d'un report d'utilisation du LEVOTHYROX® comprimé NF vers cette spécialité. La L-THYROXINE SERB® est indiquée dans les hypothyroïdies d'origine haute ou basse, complète ou incomplète et les circonstances où l'on désire freiner la TSH. Elle est réservée, car indispensable, aux enfants de moins de huit ans et aux personnes présentant des troubles de la déglutition. L'ANSM rappelle donc aux médecins de prescrire la spécialité L-THYROXINE SERB® à ces populations, et aux pharmaciens d'officine de la délivrer selon ces indications car sa distribution ne sera assurée qu'à hauteur des volumes de ventes habituels. Ces dispositions de l'ANSM vis-à-vis du risque de tensions d'approvisionnement ont enrayé une rupture de disponibilité de la L-THYROXINE SERB®.

	LEVOTHYROX® comprimé NF	L-THYROXINE SERB® 150 µg/mL solution buvable en gouttes
Principe actif	Lévothyroxine sodique	Lévothyroxine sodique
Excipients	Magnésium stéarate, croscarmellose sel de Na, mannitol, amidon de maïs, acide citrique anhydre, gélatine	Propylèneglycol
Excipients à effets notoires	Néant	éthanol à 95 %, ricin huile hydrogénée polyoxyéthylénée

Figure 11 : Composition des spécialités LEVOTHYROX® NF comprimé et L-THYROXINE SERB® solution buvable en gouttes

À la suite de nombreux cas de troubles de la thyroïde et d'effets indésirables persistants en lien avec la prise de la nouvelle formule du LEVOTHYROX®, différentes solutions ont été proposées :

- De façon encadrée et en accord avec l'ANSM, le laboratoire SERB a augmenté la production du médicament L-THYROXINE SERB® solution buvable en gouttes ;

- EUTHYROX® comprimé sec, un équivalent du LEVOTHYROX® AF, produit par MERCK et commercialisé en Allemagne a été rendu temporairement disponible depuis le 2 octobre, à hauteur de 90000 boîtes avec leur notice d'utilisation traduite ;

- L-THYROXINE HENNING® comprimé sec en conditionnement trimestriel du laboratoire SANOFI a également été mis à disposition mi-octobre avec notice traduite en français remise par les pharmaciens. Cette spécialité est commercialisée en Allemagne depuis de nombreuses années et sera donc importée en attente d'une demande d'AMM en France de la part du laboratoire afin d'assurer une commercialisation durable ;

- THYROFIX® du laboratoire UNIPHARMA sera, quant à lui, disponible début décembre. C'est un générique du LEVOTHYROX® avec AMM en France depuis le 20 septembre 2017 ;

- TCAPS® capsule molle de lévothyroxine sodique du laboratoire GENEVRIER a obtenu une AMM de procédure nationale et est commercialisée depuis avril 2018 sans remboursement.

On note au travers de ce cas, l'implication de l'ANSM et sa réactivité dans l'apport d'alternatives thérapeutiques. Cette dernière a, dans un premier temps, proposé une solution transitoire avec l'importation d'EUTHYROX®. Puis, elle étudie et concrétise la mise en œuvre de solutions pérennes (demande d'AMM en France pour L-THYROXINE HENNING® et THYROFIX®).

III.3.2. Contingentement : cas des vaccins

Le contingentement est le principe par lequel une quantité d'un produit donné est fixée à l'avance pour un pays donné et pour une durée donnée. Si les besoins réels dépassent la quantité disponible, survient alors une pénurie locale. Et ce facteur explique en partie pourquoi chaque pays n'est pas touché de la même façon et au même moment par les ruptures en médicaments.

Concrètement, le contingentement correspond à l'ensemble des mesures visant à contrôler et restreindre la distribution des stocks disponibles en quantité limitée d'un médicament afin d'en optimiser l'utilisation. Il peut s'agir, comme dans le cas des vaccins contre l'hépatite B vu précédemment (voir pages 42-44), de diminuer le nombre d'unités par commandes expédiées auprès des pharmacies d'officine ou bien de favoriser l'utilisation chez les patients prioritaires ou pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

III.3.3. Arrêt de commercialisation

III.3.3.1 Cas du Thiopental

Référence [24]

Le cas du Thiopental permet de porter la réflexion sur toute une catégorie de médicaments dont l'utilisation tombe en désuétude et qui ne sont plus rentables du fait de leur large emploi passé et du passage dans le domaine public avec la sortie des génériques.

Ainsi, le Thiopental est un produit d'anesthésiologie très utilisé comme agent d'induction, dès la seconde guerre mondiale. Puis, l'arrivée du Propofol va peu à peu éclipser l'emploi du Thiopental qui ne sera utilisé que dans de rares indications et ce du fait du recul que l'on peut avoir sur sa sécurité d'utilisation.

La Société française d'anesthésie réanimation (Sfar) a réagi face à la menace d'arrêt de commercialisation du Thiopental en ouvrant la réflexion sur d'autres produits dont les tensions d'approvisionnement seraient plus critiques pour les anesthésistes. En effet, l'inquiétude est d'ordre plus pragmatique et porte sur les risques de disparition des médicaments les plus coûteux, utilisés parfois quotidiennement (comme a pu l'être par le passé le Thiopental).

Dans le cas du Thiopental, deux industriels se partageaient la production jusqu'à ce que l'un d'eux annonce la fin de sa production, suivi quelques années après par le second laboratoire. Cette cessation s'est cependant faite dans le cadre réglementaire par déclaration plusieurs mois à l'avance de la date de fin de mise à disposition et en coopérant avec l'Afssaps (Agence française de sécurité du médicament et autres produits de santé, actuellement ANSM) pour mettre en place de façon temporaire une solution alternative en important un produit allemand (dont la notice d'utilisation n'a d'ailleurs pas été traduite en français).

Une des causes évoquées à l'arrêt de commercialisation a été le faible prix de vente du produit qui associé à une utilisation de plus en plus négligeable a conduit à un nombre de flacons vendus ne compensant pas le prix de revient. Ce cas amène une réflexion sur la nécessité d'une rationalisation économique qui permettrait la compensation d'une production pérenne de produits indispensables. De plus, au travers de ce cas, on constate l'incidence des instances de santé, à savoir l'ANSM, dans la gestion des ruptures de stock. En effet, ses actions concertées avec les industriels ont mis à l'abri les professionnels d'une pénurie en

Thiopental. On constate même que ces derniers n'ont découvert le problème du Thiopental qu'à l'occasion de l'annonce sur le site de la Sfar en avril 2011 et dans les médias.

D'autres causes sont également évoquées dans les arrêts de commercialisation telles que la délocalisation industrielle qui touche aujourd'hui près de 80% des médicaments ; leur fabrication se fait alors dans les pays émergents (Inde, Chine, ...) où les coûts de production sont moindres. Il y a également les exigences réglementaires et administratives qui peuvent conduire à un arrêt de commercialisation. Quant aux produits injectables, leur production est associée à des exigences fortes en matière de qualité et de sécurité ce qui limite le nombre de fabricants et les rend vulnérables face aux aléas de la chaîne de production d'une part, et du marché d'autre part. Enfin, les chaînes de production peuvent être communes à plusieurs produits et l'arrêt d'une chaîne pour un médicament peut entraîner une pénurie pour les médicaments de la même chaîne.

III.3.3.2 Suspension temporaire de production et de distribution des produits STALLERGENES

Références [25], [26]

Le 4 décembre 2015, le laboratoire STALLEGENES fait part, dans une lettre aux professionnels de santé, de la suspension temporaire de ses activités de production et de distribution de tous ses produits de diagnostic et d'immunothérapie allergénique, en accord avec l'ANSM. La société STALLERGENES est un laboratoire français, spécialisé dans le traitement de l'allergie respiratoire et l'immunothérapie allergénique. Il exporte ses produits dans plus de 75 pays. L'arrêt provisoire de commercialisation est dû à un problème de logistique après la mise en place d'un nouveau système informatique du laboratoire le 13 août 2015, à l'origine d'erreurs dans la mise à disposition de ses produits. Et c'est une inspection de l'ANSM en novembre 2015 qui a mis en évidence des erreurs dans la composition des traitements, dans leur délivrance, et dans l'étiquetage des produits. Les produits concernés étaient les spécialités regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Spécialités du laboratoire STALLERGENES concernées par les rappels de lots

Spécialités pharmaceutiques	<p>ORALAIR®</p> <p>ALYOSTAL VENIN®</p> <p>ALYOSTAL PRICK® (témoins positif et négatif)</p> <p>Diluant physiologique phénolé</p>
Produits de diagnostic	<p>TPN®</p> <p>TPC®</p> <p>IDR®</p> <p>ALYOSTAL PRICK® (allergènes)</p>
Produits d'immunothérapie allergénique (APSI mis à disposition depuis le 13 août)	<p>STALORAL®</p> <p>ALUSTAL®</p> <p>PHOSTAL®</p>

On notera que les produits d'immunothérapie allergénique qui sont des allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI) mis à disposition depuis le 13 août ont fait l'objet d'un rappel auprès des patients. Les produits mis à disposition postérieurement au changement du système informatique ont fait l'objet de mesure de rappels de lots auprès des officines et de rappels auprès des patients pour les produits APSI. A la suite de ces problèmes, le laboratoire STALLERGENES a également créé deux numéros verts d'information, l'un pour les patients et l'autre pour les professionnels de santé. De plus, l'ANSM a suspendu l'activité du laboratoire jusqu'à remise en conformité du système informatique. Elle a rappelé que l'arrêt temporaire ou le report d'un traitement de désensibilisation ne pose pas de problèmes particuliers pour la santé des patients [annexe 12].





Figure 12 : Les activités de production et de distribution du laboratoire STALLERGENES sont temporairement suspendues

III.3.3.3 Arrêt de commercialisation à la suite d'un effet indésirable grave

Références [27], [28]

Le 21 décembre 2016, un nourrisson est décédé après avoir reçu une dose d'UVESTEROL D® (ergocalciferol). Ce médicament est indiqué dans la prévention et le traitement de la carence en vitamine D chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à cinq ans, la femme enceinte ou qui allaite, et le sujet âgé. Son mode d'administration a été mis en lien avec ce décès. En effet, l'administration d'UVESTEROL D® avec une pipette directement déposée dans la bouche du nourrisson serait probablement à l'origine de la survenue du décès, par arrêt cardiorespiratoire à son domicile. Bien que cet événement soit tragique, ce n'est pas le premier cas d'effet indésirable déclaré avec cette spécialité. Depuis

2006, des signalements de pharmacovigilance après des malaises, cyanoses, et apnées avaient conduit le laboratoire CRINEX à mettre en place des mesures de réduction des risques et à renforcer les recommandations pour éviter les risques de fausse route. Le mode d'administration d'UVESTEROL D® par pipette n'avait néanmoins pas été changé. Après le décès de ce nourrisson, le Ministère des Solidarités et de la Santé a recommandé aux parents de ne plus administrer UVESTEROL D® à leurs enfants. L'ANSM a réagi quelques jours plus tard, le 6 janvier 2017, en suspendant l'autorisation de mise sur le marché de l'UVESTEROL D® pour une durée d'un an. De plus, tous les lots disponibles sur le marché ont été retirés du circuit de distribution.

Concernant l'UVESTEROL Vitamine A.D.E.C.® dont le mode d'administration est similaire, l'ANSM a décidé de le réserver à l'usage hospitalier du fait de l'utilisation de cette spécialité chez le prématuré, ou en cas de cholestase ou d'insuffisance pancréatique. En effet, il est indiqué en cas de risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D, E et C. Et l'ANSM a également demandé le rappel de tous les lots disponibles en pharmacie d'officine.

Toutefois, les autorités de santé rappellent que la supplémentation en vitamine D reste essentielle chez les nourrissons en prévention des carences. Les professionnels de santé doivent donc reporter leurs prescriptions vers les alternatives thérapeutiques :

ADRIGYL® 10000 UI/ml (333 UI de vitamines D3 par goutte)

ZYMAD® 10000 UI/ml (300 UI de vitamines D3 par goutte)

STEROGYL® 2000000 UI/ml (400 UI de vitamines D2 par goutte)

Ce cas d'arrêt de commercialisation et de suspension d'AMM d'UVESTEROL D® est survenu en dépit des mesures de réduction des risques mises en place depuis 2006 comprenant notamment l'administration du médicament dans un biberon d'eau ou de lait. Face au manque d'application de ces mesures, l'ANSM a suspendu par mesure de précaution la commercialisation de la spécialité UVESTEROL D®.

IV. Modalités de communication des alertes imposées aux différents acteurs du circuit du médicament

Référence [30]

Les ruptures d'approvisionnement des médicaments peuvent présenter un risque pour la Santé Publique avec mise en jeu du pronostic vital et perte de chance importante pour les patients. C'est pourquoi un dispositif de prévention des ruptures a été mis en place par le Ministre chargé de la santé, notamment la publication du décret du 28 septembre 2012, relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain, en application de l'article 47 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Ce décret a renforcé les obligations de tous les acteurs de la chaîne du médicament, de l'entreprise pharmaceutique exploitant le médicament aux pharmaciens d'officine, en passant par les grossistes-répartiteurs.

IV.1. Laboratoires

Le laboratoire exploitant d'un médicament et d'autant plus d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) doit être en mesure d'anticiper un risque de rupture qui sera alors géré en collaboration avec l'ANSM. En effet, en cas de rupture d'approvisionnement anticipée ou constatée, l'exploitant :

- Déclare à l'ANSM les ruptures de stock des MITM via une fiche de déclaration de rupture [annexe 4]. Il est aussi tenu d'informer l'ANSM en cas d'anticipation d'une situation de rupture potentielle. Le pharmacien responsable du laboratoire doit également préciser à l'ANSM les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais prévisionnels de remise à disposition et, le cas échéant, l'identification de spécialités pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique manquante.
- Met en place un centre d'appel d'urgence accessible aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens hospitaliers et aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs, pour le signalement des ruptures en médicaments. Ce centre

d'appel d'urgence est donc destiné à prendre en charge à tout moment ces ruptures et à permettre la dispensation effective de la spécialité manquante par des approvisionnements en urgence des pharmaciens.

- Adresse à l'ANSM et aux Agences Régionales de Santé (ARS) des bilans trimestriels des approvisionnements en urgence et des déclarations, chronologiquement pour chaque médicament, avec mention, le cas échéant, des quantités fournies et de leurs destinataires.
- Fournit de manière appropriée et continue tous les grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de remplir leurs obligations de service public, c'est-à-dire, d'approvisionner les officines de pharmacie de leur territoire de répartition, de manière à couvrir les besoins des patients de France.

IV.2. Distributeurs

En tant qu'intermédiaire privilégié des pharmacies d'officine, le grossiste-répartiteur a un rôle crucial dans la communication des ruptures d'approvisionnement et dans la centralisation de ces informations.

C'est le service des achats de la CERP Rouen qui communique avec les laboratoires concernant les ruptures d'approvisionnement. Grâce à ces échanges le service des achats de Rouen communique à chacun de ses sites, dont le site de Limoges, un état des ruptures leur permettant de renseigner les pharmacies d'officine sur les disponibilités et les dates de retour. Trois types d'indisponibilités peuvent être distinguées :

- « Manque fabricant » signifie qu'un problème a eu lieu dans la chaîne de fabrication du médicament. Cette indisponibilité a lieu au niveau du site de l'entreprise pharmaceutique ;
- « Manque rayon » lorsqu'un médicament vient à manquer au niveau du stock du site géographique du grossiste-répartiteur, c'est un problème de gestion interne dans les commandes de leur site ;
- « Manque quota » survenait auparavant en fin d'année chez les grossistes-répartiteurs car les laboratoires suivaient une étude prévisionnelle des quantités nécessaires à produire pour couvrir les besoins d'une année. Aujourd'hui, les « manques quotas »

apparaissent très rapidement. Ceci est dû à de nouvelles politiques des laboratoires en matière de gestion de la production. En effet, les exportations et la production en flux tendus expliquent en partie cette situation.

Lorsque des spécialités pharmaceutiques sont en tension d'approvisionnement, le grossiste-répartiteur utilise un logiciel de gestion des pénuries qui répartit la distribution à chaque client (avec pour priorité les clients principaux) en fonction du chiffre d'affaires de l'officine et du nombre d'unités à distribuer. Sur une dotation des laboratoires, le grossiste-répartiteur garde une certaine quantité de la spécialité pour les demandes de dépannages particulières par téléphone pour les patients prioritaires. C'est alors la bonne foi du pharmacien qui fait loi quant à la prise en charge des patients prioritaires. En effet, les autorités de santé demandent un contingentement sur les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en tension ou en rupture d'approvisionnement. Ils définissent également les patients prioritaires pour lesquels ce contingentement est mis en place. Ces informations sont communiquées aux professionnels de santé dont la responsabilité est d'assurer la continuité thérapeutique de leurs patients qui entrent dans les critères des patients prioritaires.

Le grossiste-répartiteur doit signaler à l'exploitant toute rupture d'approvisionnement dont il n'a pas été informé par l'exploitant ou l'ANSM. De plus, il participe à un système d'astreinte inter-entreprises lui permettant d'assurer une livraison des médicaments le samedi à partir de 14h, le dimanche et les jours fériés dans les situations d'urgence. Les officines sont desservies deux fois par jour les jours ouvrables.

La loi de « modernisation de notre système de santé » du 26 janvier 2016 prévoit de mettre en vigueur une interdiction d'exportation pour les grossistes-répartiteurs si la rupture concerne un MITM. Ceci viendrait renforcer les obligations de service public que doivent déjà respecter les grossistes-répartiteurs telles que disposer de quinze jours de stock ou détenir en stock 90% de la collection des médicaments et fournir la France avant d'exporter.



IV.3. Officines et DP-Ruptures

Référence [29]

D'une part, le pharmacien d'officine a l'obligation d'informer l'exploitant des ruptures d'approvisionnement dont il n'a pas déjà été informé par l'exploitant ou l'ANSM et ce via les centres d'appel d'urgence.

D'autre part, l'Ordre National des Pharmaciens a développé un nouvel outil professionnel, le DP-Ruptures. Ce dispositif a pour but de fluidifier la transmission d'informations entre les acteurs du circuit du médicament et d'améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement. Le DP-Ruptures est expérimenté depuis mars 2013 et est en cours de généralisation dans les officines. En novembre 2016, le service était déployé dans environ 3800 officines soit près de 17.4 % des pharmacies en France.

Ce dispositif fonctionne de la manière suivante : dès lors que la pharmacie ne peut plus s'approvisionner en un médicament pendant 72 heures, une déclaration de rupture est créée automatiquement via le logiciel métier de l'officine et envoyée au laboratoire exploitant concerné (plus précisément à son pharmacien responsable) et aux autorités sanitaires dont l'ANSM. Pour les PUI, il est également possible de signaler ces ruptures d'approvisionnement dans le mode web service c'est-à-dire, en accédant au DP-Ruptures via un site internet sécurisé. En retour à leur déclaration, les déclarants ont accès aux informations relatives à l'approvisionnement en médicaments à usage humain (décret n°202-1096 du 28/09/2012) à savoir les dates de retour prévues et les médicaments alternatifs possibles.

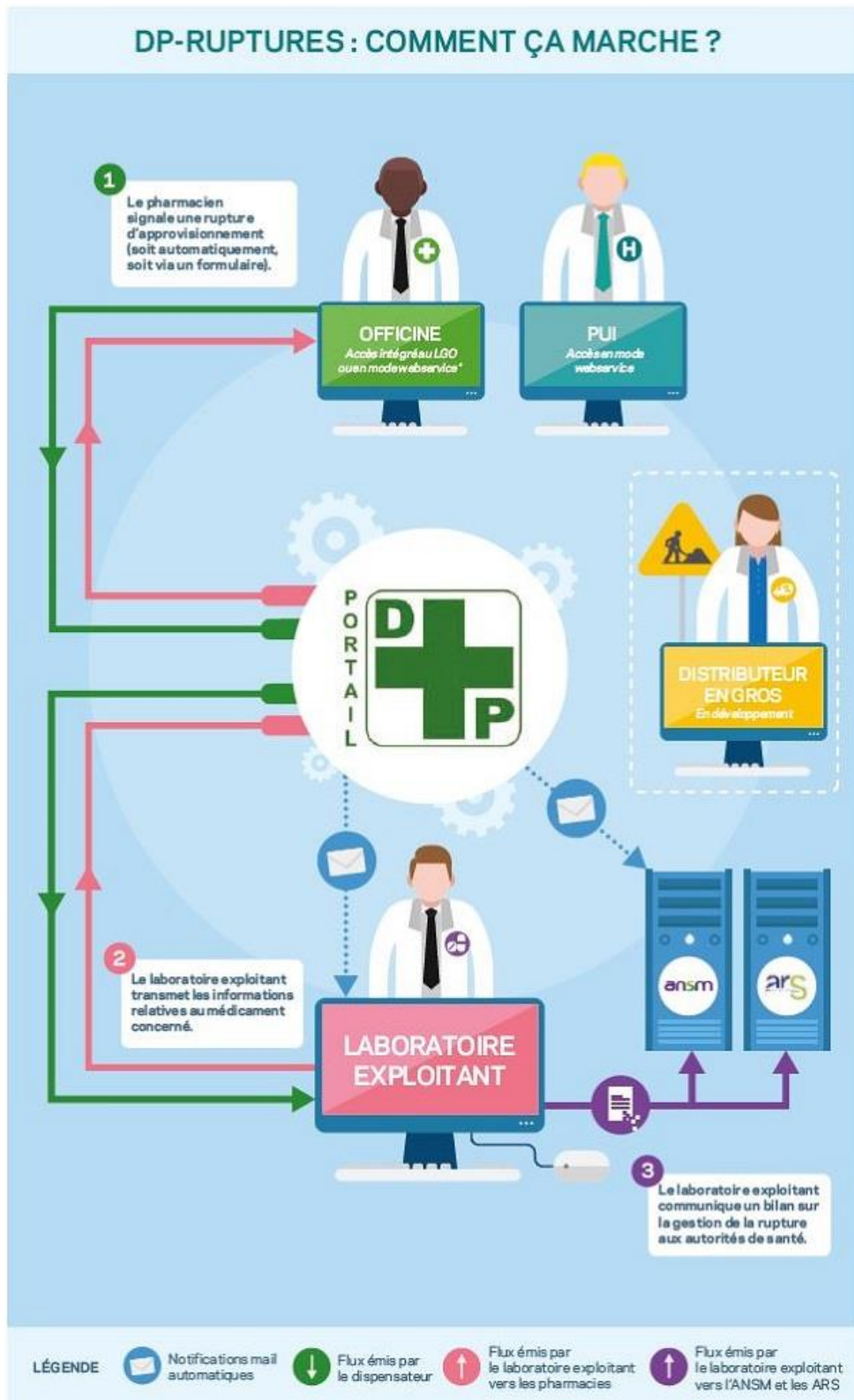


Figure 13 : Organigramme de fonctionnement du DP-Ruptures

Le DP-Ruptures permet également de quantifier les ruptures d'approvisionnement du fait des déclarations des pharmaciens dispensateurs.

Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en novembre 2017 (depuis le 1er février 2015)

Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	25	2 156	1,2%	27
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	4	584	0,7%	10
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	31	3 521	0,9%	12
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	21	604	3,5%	27
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	12	735	1,6%	21
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	3	217	1,4%	40
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	16	1 125	1,4%	66
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	-	445	0,0%	
MUSCLE ET SQUELETTE	10	610	1,6%	24
SYSTEME NERVEUX	37	2 526	1,5%	15
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	2	72	2,8%	37
SYSTEME RESPIRATOIRE	16	800	2,0%	10
ORGANES SENSORIELS	13	331	3,9%	16
DIVERS	2	852	0,2%	470
pas classe ATC	11	333	3,3%	13
Total général	203	14 911	1,4%	17
*dont Vaccins	16	63	25,4%	66,0

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées à partir du 1er février 2015. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires exploitants

(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire abonné (--> pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)

(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

Figure 14 : Classes thérapeutiques touchées et taux de rupture

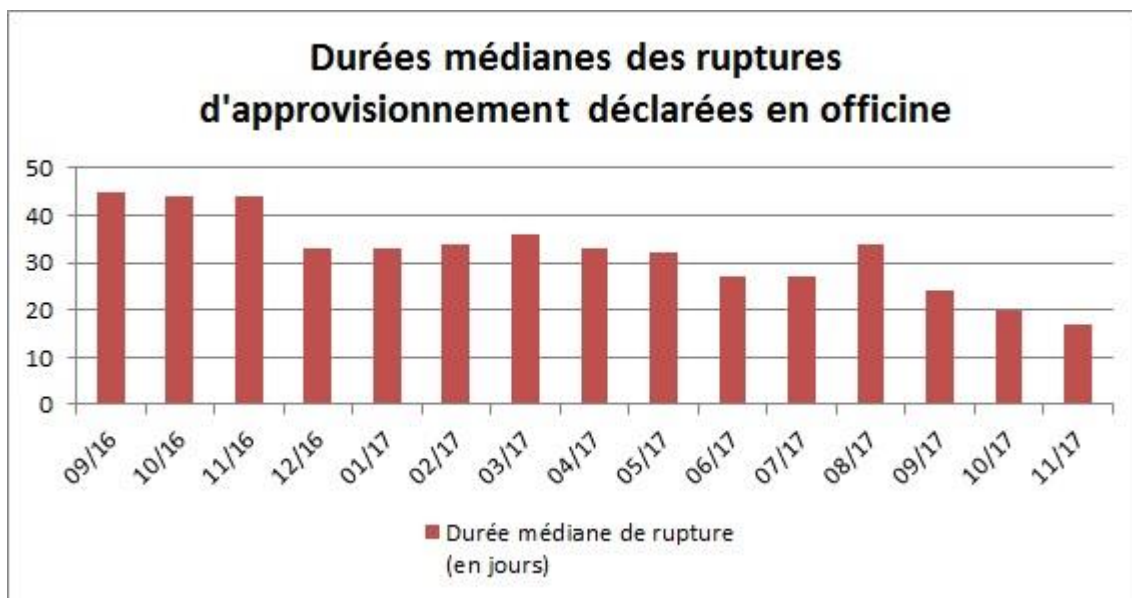


Figure 15 : Durées médianes des ruptures

IV.4. ANSM

L'ANSM gère les ruptures ou les risques de ruptures de stock (fabriquant) des MITM pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible en quantité suffisante, en lien avec les laboratoires exploitants concernés.

Les actions coordonnées par l'ANSM dans le cadre des ruptures de stock des médicaments comprennent :

- L'analyse du risque lié à l'indisponibilité du médicament et l'identification des MITM ;
- La sollicitation d'autres titulaires d'AMM pour augmenter leur capacité de production ;
- L'importation de médicaments disponibles à l'étranger mais ne disposant pas d'AMM en France après vérification de leur conformité aux exigences nationales ;
- Le contingentement qualitatif (restriction d'utilisation) et quantitatif (dotation aux grossistes-répartiteurs, constitution de stock de sécurité)
- L'information pro-active des prescripteurs et des patients ;
- La flexibilité réglementaire : examen accéléré des demandes de modifications d'AMM concernant les sites de fabrication ;
- La communication sur le site internet de l'ANSM.

Elle informe parallèlement les professionnels de santé des ruptures d'approvisionnement effectives ou anticipées et précise, s'il y a lieu, les recommandations éventuelles pour gérer cette pénurie. Ces informations sont disponibles sur le site de l'ANSM. La direction générale de l'ANSM a mis en place un comité de suivi du décret du 28/09/2012, afin que des bilans réguliers des ruptures d'approvisionnement soient effectués. Ces derniers sont utiles à l'élaboration de mesures complémentaires à prendre dans une logique de lutte contre toutes les causes de ruptures.

Son rôle est donc essentiel dans la transmission des informations, que ce soit aux professionnels de santé en envoyant ou relayant des lettres d'informations de laboratoires pharmaceutiques [annexe 12 et 16], en transmettant des points d'informations [annexe 9] et des communiqués ; ou au grand public par l'émission de documents questions/réponses sur les sujets médicaux d'actualités [annexe 11].

IV.5. Ordre des pharmaciens

Référence [39]

Dans le contexte du retrait-rappel de plusieurs références de poudres de laits infantiles en raison d'un risque de contamination par des salmonelles, l'Ordre National des Pharmaciens, en lien avec la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) et la Société Française de Pédiatrie (SFP), a informé les pharmaciens des mesures prises par le Ministre de l'Economie et des Finances [annexe 13].

L'apparition de cas de salmonellose chez des nourrissons est survenue à la suite de la contamination par *Salmonella enterica serovar Agona* de préparations infantiles. Elle a conduit le gouvernement à demander le rappel d'environ sept cents références fabriquées en France par la société LACTALIS. Le 10 Décembre 2017, une liste des références de préparations infantiles faisant l'objet de retrait et rappel de lots a été émise et actualisée le 15 Décembre 2017.

La DGS a ouvert une plateforme téléphonique accessible sept jours sur sept de 9 à 19 heures pour répondre aux questions des parents consommateurs de ces produits.

Depuis le 2 Décembre 2017, des investigations avaient été menées par la DGCCRF et la Direction Départementale de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations



(DDCSPP) de la Mayenne sur le site LACTALIS de Craon d'où sont issus les produits mis en cause. De fait, des prélèvements pour analyses ont été effectués dans l'environnement de la chaîne de fabrication. Ces résultats ont confirmé le lien de ces contaminations avec la consommation de produits de nutrition infantile issus des chaînes de production du groupe Lactalis Nutrition Santé.

De son côté, la SFP a élaboré des recommandations précisant pour chaque produit les préparations infantiles pouvant être utilisées en remplacement en tenant compte des propriétés diététiques et de leurs indications.

Ce cas sur les retraits de lots avec l'actualité récente des produits de nutrition infantile de LACTALIS nous permet de mettre en évidence l'implication d'une autre instance de santé dans la diffusion des alertes, la DGS. Cette dernière prépare la politique de santé publique et contribue à sa mise en œuvre. Son action se poursuit à travers la protection de la population des menaces sanitaires, la mobilisation et la coordination des partenaires. Pour cela, la veille et la sécurité sanitaire requièrent une vigilance et une surveillance constante. La DGS en assume la responsabilité, en garantissant la capacité du système de santé à détecter, analyser et gérer les alertes et les situations sanitaires exceptionnelles.



V. Pharmacovigilance

V.1. Rupture temporaire d'approvisionnement en STAGID® 700 mg comprimé sécable

En février 2014, le laboratoire MERCK SERONO a rencontré des problèmes de production du STAGID® 700 mg comprimé sécable (embonate de metformine) rendant difficile l'approvisionnement du marché français. Le laboratoire annonçait alors, en accord avec l'ANSM, la reprise de l'approvisionnement fin mai 2014 et un retour régulier prévu avant fin juin. De plus, des recommandations ont été émises en attente d'un retour à un approvisionnement normal :

- Pour les pharmaciens, il s'agissait d'orienter les patients vers leur médecin afin de lui permettre d'adapter leur traitement.
- Pour les prescripteurs, il s'agissait de ne pas initier de nouveaux traitements avec STAGID® et considérer pour les patients en cours de traitement une modification, dans la mesure du possible, par des alternatives thérapeutiques avec des posologies adaptées à chaque patient.

Le STAGID® est indiqué dans le traitement du diabète non insulino-dépendant ou de type 2, ou dans le diabète insulino-traité en complément de l'insuline. L'embonate de metformine est l'un des deux sels de metformine commercialisés en France. Le second est le chlorhydrate de metformine présent dans les spécialités GLUCOPHAGE® 500, 850, et 1000 mg et ses génériques. Les quantités en metformine base sont propres à chacune de ces spécialités et sont recensées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Quantités de metformine base dans les spécialités STAGID® et GLUCOPHAGE®

Spécialités	STAGID® 700 mg	GLUCOPHAGE® 500 mg	GLUCOPHAGE® 850 mg	GLUCOPHAGE® 1000 mg
Quantité en metformine base	280 mg	390 mg	662.9 mg	780 mg

L'ANSM a rappelé qu'entre ces deux sels de metformine, il n'y a pas d'équivalence de dose et qu'il est indispensable d'adapter la posologie de l'antidiabétique choisi comme alternative thérapeutique face à la rupture d'approvisionnement en STAGID®. Cette adaptation posologique avec le GLUCOPHAGE® ou ses génériques se fait en fonction de l'état clinique du patient, de son bilan biologique et de la quantité de metformine base correspondante. Et malgré ces précautions, de nombreux cas de pharmacovigilance ont été recensés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) à la suite de ce changement d'antidiabétique oral. Les effets indésirables décrits correspondaient généralement à des cas d'hypo ou d'hyperglycémie nécessitant une adaptation posologique.

V.2. Effets indésirables sous PHENERGAN® dans un contexte de difficulté d'approvisionnement en POLARAMINE®

Ce cas est intéressant dans la mesure où il montre l'implication d'une autre instance de santé. En effet, c'est le signalement en pharmacovigilance de plusieurs cas d'effets indésirables graves au niveau régional qui a amené une ARS (Agence Régionale de Santé) à diffuser des recommandations.

Le 18 août 2017, le laboratoire MSD FRANCE a fait part d'un retard de fabrication de la POLARAMINE® 5 mg/1mL, solution injectable (maléate de dexchlorphéniramine), à l'origine de nouvelles difficultés d'approvisionnement. Le problème était déjà survenu au début de l'année 2017. Le laboratoire indique aussi son intention de contingenter la spécialité au vu d'un stock résiduel très limité. Ainsi, l'approvisionnement sera restreint à l'hôpital jusqu'au retour à une situation normale annoncée pour octobre. En attendant, les alternatives thérapeutiques à privilégier sont les antihistaminiques par voie orale (tels que la cétirizine) lorsque celle-ci est possible ou les antihistaminiques par voie injectable.

La POLARAMINE® est utilisée par voie injectable, administrée par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous cutanée en prémédication avant une chimiothérapie. Face aux difficultés d'approvisionnement de cette spécialité, le PHENERGAN® (prométhazine) a été utilisé comme alternative puisque c'est un autre antihistaminique administré par voie parentérale. Toutefois, ses effets indésirables atropiniques centraux (confusion, désorientation, hallucination, agitation, ...) et sédatifs (sommolence voire coma) sont plus importants qu'avec le dexchlorphéniramine. De plus, la prométhazine, un neuroleptique dit « caché » est susceptible d'entraîner la survenue de troubles du rythme cardiaque par

allongement de l'espace QT et de troubles extrapyramidaux avec survenue de mouvements anormaux et de tremblements.

Le PHENERGAN® 2.5% en ampoule de 50 mg/2mL doit être administré par perfusion intra-veineuse lente et non en intra-veineuse directe comme la POLARAMINE® 5 mg/1mL ce qui pourrait être à l'origine d'erreurs de manipulation pouvant accroître les effets indésirables.

L'ARS a été informée d'effets indésirables graves survenus chez les patients ayant reçu une prémédication par PHENERGAN® administré en intra-veineuse avant une chimiothérapie dans un contexte de difficultés d'approvisionnement en POLARAMINE® injectable [annexes 14 et 15].

L'ANSM recommande alors de ne pas utiliser PHENERGAN® injectable en dehors de l'indication de l'AMM (traitement symptomatique de l'urticaire aiguë chez l'adulte). En janvier 2017, la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) a émis un MARS (Message d'Alerte Rapide Sanitaire) et l'ANSM a recommandé de se reporter vers des alternatives administrées par voie orale (cétirizine) en cas de rupture de stock de POLARAMINE® injectable. Lorsque la voie orale n'est pas possible, il est indispensable d'assurer une gestion de stock de la POLARAMINE® injectable afin de réserver ce médicament aux cas prioritaires pour la voie injectable.

La levée du contingentement pour la POLARAMINE® injectable est effective depuis le 7 septembre 2017. L'approvisionnement normal est désormais possible. Les services cliniques doivent organiser un retour des ampoules de PHENERGAN® vers les pharmacies à usage intérieur. Le PHENERGAN® est actuellement en cours d'une réévaluation du rapport Bénéfices/ Risques.

La POLARAMINE® 5mg/1 ml, solution injectable a récemment connu d'autres difficultés d'approvisionnement au mois de janvier 2018 comme l'annonce le laboratoire MSD FRANCE dans une lettre adressée aux professionnels de santé [annexe 16].

V.3. Erreur médicamenteuse : cas du Furosémide TEVA® 40 mg / Zopiclone TEVA®

En juin 2013, une patiente âgée a signalé à son pharmacien la présence d'un comprimé de Zopiclone dans le blister d'une plaquette de Furosémide. Le pharmacien a déclaré cet évènement au centre de pharmacovigilance du territoire. À la suite de cela, le laboratoire TEVA a rappelé et retiré du marché les lots litigieux. Néanmoins, les inspections de dizaines de milliers de boîtes de Furosémide TEVA® 40 mg rappelées par l'ANSM n'ont montré aucune

inversion avec des comprimés de Zopiclone. Par ailleurs, aucun autre cas n'a été signalé. Le laboratoire TEVA a été innocenté dans cette affaire car la thèse d'une erreur médicamenteuse commise par la patiente a été avancée. En effet, la patiente avait pour habitude de repositionner les comprimés en surplus pour son pilulier dans leur blister. Ainsi, une erreur de la patiente et la refermeture manuelle de l'opercule explique ce cas inattendu. Néanmoins, le préjudice subi par le laboratoire TEVA n'est pas négligeable du fait des rappels de lots, de la mobilisation d'inspecteurs, d'huissiers et de l'inquiétude et de la méfiance générée chez les patients à l'encontre du laboratoire et par extrapolation à l'encontre des médicaments génériques.



3^{ème} partie :

Solutions face aux ruptures d'approvisionnement en médicaments

VI. Solutions à l'officine face aux ruptures d'approvisionnement et arrêts de commercialisation

Les informations « manque rayon », « manque fabricant », « ne se fait plus », « code CIP inconnu », « suit en interne » transmises par les grossistes-répartiteurs, constituent la réponse donnée au pharmacien d'officine pour orienter son travail de gestion dans la dispensation au patient. En examinant les causes de ces problématiques, nous évoquerons les solutions à apporter pour diminuer l'impact de ces événements sur les patients.

VI.1. Gestion des tensions d'approvisionnement et risques de ruptures des médicaments

VI.1.1. Gestion des manquants dans une démarche d'assurance qualité

Références [36], [37], [38]

La démarche qualité est devenue une notion essentielle ces dernières années. C'est un mode de gestion et de management qui s'appuie sur la participation de toute l'équipe officinale dans le but de sécuriser la dispensation, d'améliorer le service proposé au patient, et de fluidifier l'organisation du travail. La norme ISO 9001 définit des exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité. Elle consiste notamment à chercher à accroître la satisfaction des clients par l'application efficace de la démarche qualité et, en particulier, mettre en œuvre un processus d'amélioration continue.

La mise en place d'une démarche d'assurance qualité dans la gestion des produits manquants passe par l'application d'une procédure visant à homogénéiser les pratiques. L'acte pharmaceutique ainsi standardisé sera reproductible par tous les employés concernés de l'officine dans le but de sécuriser les actes pharmaceutiques dans l'intérêt des patients.

En pratique, il s'agit dans un premier temps d'identifier les produits manquants :

- Les répertorier à l'aide des bons de livraisons ;
- Consulter la liste des médicaments en tensions d'approvisionnement et en ruptures de l'ANSM ;
- Etablir un ordre de priorité des manquants à traiter selon la rotation des ventes de la pharmacie, le caractère « unique » de la spécialité manquante (indication thérapeutique, voie d'administration, dosage, disponibilité ou non d'un générique, les pathologies concernées). Les médicaments prioritaires sont alors ceux à fortes rotations, les antirétroviraux, les molécules non substituables, les dus ou promis, les médicaments régulièrement pris par la patientèle de l'officine.

La gestion des tensions d'approvisionnement, des ruptures et des contingentements comprend :

- Le recueil des informations

C'est une réception multifocale visant à intercepter quel que soit son mode d'entrée le manque d'un médicament. En effet, les sources d'informations et modes de transmissions relatifs aux ruptures sont variés.

Il existe les « ruptures anticipées » donc connues et annoncées dont les supports d'informations sont les courriers ou fax du fournisseur (laboratoire exploitant) retransmis par l'ANSM, la rubrique ruptures du site web de l'ANSM, et les alertes envoyées à l'officine via le logiciel métier. Il y a aussi les « ruptures constatées » lorsque l'information doit être sollicitée par appel direct aux grossistes/répartiteurs dès qu'un retard d'approvisionnement est détecté. Par ces mêmes supports, on collecte des informations concernant la durée de la rupture et les dates de remise à disposition prévues. La rupture « anticipée » ou « constatée » est alors dite « traitée ». Si la date prévue de retour est dépassée, la rupture est « reconduite ». Et sauf arrêt de commercialisation, la fin de rupture est effective lors de la reprise d'un approvisionnement conforme, et dans ce cas la rupture est dite « clôturée ».

- Le traitement des informations relatives aux ruptures

L'objectif est de faire passer rapidement les ruptures « anticipées » ou « constatées » à l'état « traitées » et si possible « clôturées ».

Une fois les produits manquants identifiés, il s'agit :

- De relancer les manquants auprès des grossistes/répartiteurs ;
 - D'inscrire la réponse sur le cahier de liaison ;
 - En cas d'urgence, de solliciter le dépannage auprès d'un confrère.
- La mise en place de mesures palliatives des ruptures pour ne pas interrompre la continuité de prise en charge des patients

Deux solutions existent. D'une part, le contingentement lors des ruptures d'approvisionnement de courtes durées. Dans ces cas, le dépannage des confrères est suspendu, la dispensation est réservée aux patients prioritaires définis par les recommandations des instances de santé et traités selon les indications de l'AMM. D'autre part, après l'épuisement du stock contingenté de la pharmacie et des grossistes/répartiteurs, il peut être mis en place une stratégie de substitution.

Les solutions palliatives de substitution :

- Si un autre dosage de la même présentation est disponible, il est proposé en substitution sous couvert que la forme pharmaceutique permette l'adaptation de doses ;
- Si une autre spécialité du même groupe générique est accessible, elle est proposée en substitution,
- Si une autre présentation de la même spécialité est disponible et si elle permet l'adaptation de dose à biodisponibilité équivalente, elle est proposée en substitution ;
- Si une autre spécialité de la même classe thérapeutique est disponible sur le marché français et dispose des mêmes indications thérapeutiques dans l'AMM, elle est proposée en substitution ;

- S'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques, c'est l'ANSM qui recherche des solutions et communique auprès des professionnels de santé. L'ANSM est alors amenée à mettre en place une importation mais leur approvisionnement est souvent contingenté et parfois compliqué. Les traductions des notices et étiquettes sur les flacons par l'exploitant, sont des étapes qui prennent du temps et peuvent allonger le temps d'indisponibilité du médicament de substitution.

Outre la substitution générique, ces solutions palliatives de substitution sont à soumettre aux prescripteurs dont la décision doit être reportée sur l'ordonnance.

- La mise en forme et diffusion des informations relatives aux ruptures

Une liste des manquants fait l'état des ruptures et doit être mise à jour chaque semaine. Retranscrite dans le cahier de liaison pour répondre facilement aux questionnements des collaborateurs et des patients, elle mentionne :

- La date attendue de retour à la normale quand elle est connue ;
- La mesure palliative décidée en collaboration avec le pharmacien responsable de la qualité ;
- Un commentaire sur d'éventuelles précautions d'emplois avec le médicament de substitution.

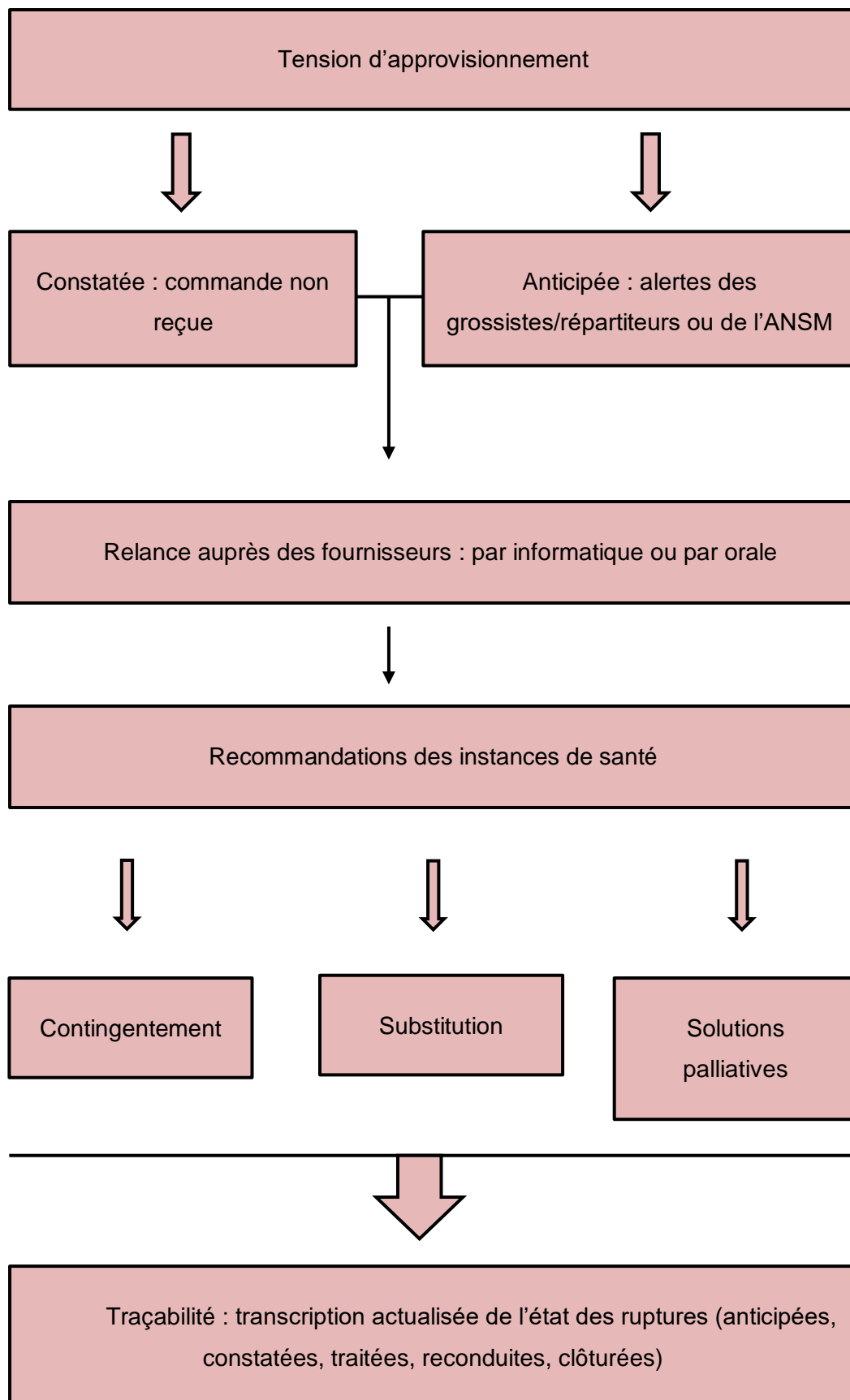


Figure 16 : Processus de gestion des ruptures d'approvisionnement

VI.1.2. Gestion administrative sur le modèle des protocoles proposés par le site eQo (évaluation de la Qualité à l'officine)

Référence [15]

Protocole de traitement des difficultés d'approvisionnement en médicaments à usage humain dans une pharmacie d'officine.

- **Objet :** La procédure vise à organiser les règles de traitement des difficultés d'approvisionnement des médicaments à usage humain à l'officine, de la réception du message, à son traitement et à sa traçabilité.
- **Champ d'application :** Cette procédure s'applique à tous les messages d'alerte reçus à l'officine qui concernent la rupture de stock d'un médicament à usage humain, susceptible d'être utilisé ou dispensé à l'officine.

On entend par rupture de stock une rupture de disponibilité chez l'exploitant et par rupture d'approvisionnement une rupture de disponibilité du médicament dans le réseau de distribution pharmaceutique au-delà de 72h.

- **Destinataires de la procédure :** Tous les membres de l'équipe officinale en charge de la dispensation et/ou de la gestion des commandes : pharmaciens titulaires, gérants, adjoints, préparateurs en pharmacie, étudiants en pharmacie, apprentis préparateurs, personnel en charge des stocks.
- **Responsabilités :** Le ou les pharmaciens sont responsables du traitement des alertes de difficultés d'approvisionnement.
- **Mode opératoire :**

Réception du message d'information sur une difficulté d'approvisionnement.

Le message est reçu dans toutes les officines ouvertes connectées au logiciel métier et affiché en message bloquant sur tous les écrans de la pharmacie. Chaque écran de chaque employé devra être débloqué individuellement par la prise en compte du message.

Le message imprimé est transmis sans délai au responsable en charge de la gestion des difficultés d'approvisionnement, ou en son absence, à son suppléant.

A noter que la liste des médicaments en ruptures ou tensions d'approvisionnement est régulièrement mise à jour sur le site de l'ANSM.

Le responsable présent prend connaissance sans délai de l'information, à savoir du médicament à usage humain concerné par la difficulté d'approvisionnement ; s'il s'agit d'une rupture totale ou partielle ; du motif ; et d'un éventuel retour à une situation d'approvisionnement normal.

La transmission et la traçabilité de l'information doit se faire sur un cahier de liaison et le pharmacien doit s'assurer de sa prise en compte par l'équipe (visa, signature).

Le pharmacien responsable recherche alors les solutions alternatives :

- Vérification du stock disponible du produit concerné ;
- Dépannage auprès des confrères ;
- Contact auprès des grossistes répartiteurs pour des dépannages patients ;
- Recherche de solutions alternatives (demande de renseignement auprès du centre de pharmacovigilance) concertées et approuvées par le médecin traitant (voir page 84).

VI.1.3. Gestion thérapeutique

Références [11], [29], [31]

L'ANSM constate que la France a connu dix fois plus de ruptures d'approvisionnement de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) en 2014 qu'en 2008.

Bien qu'il soit difficile de réagir en bout de chaîne face à une rupture de stock exploitant, l'Ordre rappelle aux pharmaciens de :

- Respecter les obligations de dispensation au détail ;
- Optimiser les quantités de médicaments délivrés en cas de ruptures, en identifiant les patients prioritaires et en favorisant l'entraide entre les pharmaciens : favoriser la notion de dépannage et bannir la constitution de stocks de précaution aggravant certaines ruptures ;
- Se fournir auprès de plusieurs fournisseurs / distributeurs en gros.

L'exemple de tensions d'approvisionnement des gels d'estradiol OESTRODOSE® et ESTREVA® permet d'illustrer la gestion thérapeutique des ruptures. En effet,

l'approvisionnement des gels d'estradiol indiqués dans la prise en charge des symptômes de la ménopause, était perturbé à la date du 6 février 2018. Une amélioration devrait avoir lieu dans les prochains mois. Néanmoins, il est rappelé aux professionnels de santé que les gels d'estradiol ne sont pas équivalents entre eux. En cas de remplacement d'un gel par un autre, il convient de tenir compte de la quantité d'estradiol délivrée par dose et d'adapter la posologie.

Le pharmacien d'officine devra tenir compte du tableau ci-dessous et des dates de retour des différentes spécialités ; et contacter le prescripteur pour proposer un éventuel remplacement du gel d'estradiol.

Tableau 3 : Les différentes spécialités d'estradiol sous forme de gel commercialisées en France

Substance active	Nom commercial	Formes et présentations	Quantité d'estradiol délivrée par dose
Estradiol hémihydrate	ESTREVA 0,1 % gel	Gel à 0,1 % Flacon-tube de 50 g avec pompe doseuse	0,5 mg
Estradiol hémihydrate	DELIDOSE 0,5 mg gel en sachet-dose	Gel pour application cutanée à 0,5 mg Sachet-dose de 0,5 mg Boîte de 28	0,5 mg
Estradiol hémihydrate	DELIDOSE 1 mg gel en sachet-dose	Gel pour application cutanée à 1 mg Sachet-dose de 1 mg Boîte de 28	1 mg
17-bêta-estradiol	OESTRODOSE 0,06 % gel pour application cutanée en flacon	Gel pour application cutanée à 0,06 % Flacon de 80 g (64 doses) avec pompe doseuse	0,75 mg



VI.1.4. Gestion face aux patients et stratégies de remplacement établies pour les ruptures

V.1.4.1. La substitution générique

Références [32], [33], [34]

Depuis 1999, le pharmacien d'officine dispose du droit de substitution. Le pharmacien peut substituer le médicament d'origine dénommé princeps par un médicament générique qui possède le même principe actif, au même dosage et disposant de la même forme pharmaceutique. Le médicament générique doit figurer au répertoire des génériques, publié par l'ANSM qui référence l'ensemble des groupes génériques.

En décembre 2017, le répertoire comprenait plus de 1000 spécialités de références et plus de 7000 spécialités génériques ainsi que 37 spécialités de médicaments à base de plantes contenues dans 9 groupes génériques. Cet outil autorise le pharmacien d'officine à substituer entre elles les spécialités inscrites dans un même groupe.

Depuis le 1^{er} janvier 2015, tout prescripteur (médecin, chirurgien-dentiste et sage-femme) a l'obligation de prescrire en dénomination commune internationale (DCI) (article R.5155-55 du Code de la Santé Publique).

Les règles de substitution fixées par le législateur précisent que :

- La spécialité dispensée par substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite ;
- Le médecin ne doit pas s'être opposé à la substitution par l'apposition de la mention manuscrite avant le nom du princeps « non substituable » ;
- La substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'Assurance Maladie.

La substitution ne s'applique pas aux médicaments biosimilaires (médicaments biologiques produits à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivés de ceux-ci).

Pour limiter le risque de confusion par le patient, le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le nom du médicament qu'il a substitué (article L.5125-23 modifié par la loi de renforcement de la sécurité sanitaire du 29 décembre 2011).

VI.1.4.2. Recherche de solutions alternatives

La recherche de solutions alternatives passe par notre connaissance des médicaments. En effet, l'exercice quotidien permet une connaissance des spécialités sur le marché. De plus, des outils sont disponibles tels que le Dorosz qui nous permet de visualiser les spécialités communes à une classe thérapeutique afin de proposer des alternatives éclairées au prescripteur en cas d'indisponibilité d'un médicament ; ou encore les recommandations de l'ANSM face aux ruptures, et les schémas thérapeutiques issus du Vidal Recos.

Un autre outil à notre disposition est le centre de pharmacovigilance de notre région qui répond aux demandes de renseignements adressées par mail, fax, appel téléphonique, sur le site internet du CRPV ou sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du site sante.gouv.fr. Ainsi, ma demande de renseignement adressée au CRPV de Limoges lors de la rupture de DEPAMIDE® (valpromide) en août 2017, est présentée ci-dessous.



Chef de service
Pr Pierre Marquet
pierre.marquet@unilim.fr
Secrétariat
Tél. : 05 55 05 60 17
karen.poole@chu-limoges.fr

Secrétariat du service
Tél. : 05 55 05 61 40
Fax : 05 55 05 61 62
labo.pharmaco@chu-limoges.fr

Pharmacologie biologique et pharmacocinétique
Dr Jean-Baptiste Woillard (Responsable)
Dr Jean Debord
Dr Christian Woloch
stp@chu-limoges.fr

Toxicologie biologique et médico-légale
Pr Franck Saint-Marcoux (Responsable)
Dr Souleiman El Balkhi
Tél. : 05 55 05 61 43
Fax : 05 55 05 61 27
toxico.med-leg@chu-limoges.fr

Toxicologie analytique environnementale
et de santé au travail
Pr Christian Moesch (Responsable)
christian.moesch@unilim.fr

Recherche clinique
en pharmacologie et toxicologie
Dr Caroline Monchaud (Responsable)
pharmatox-rc@chu-limoges.fr

Pharmacogénétique
Dr Nicolas Picard (Responsable)
Dr Jean-Baptiste Woillard
nicolas.picard@unilim.fr

Centre régional de pharmacovigilance,
de pharmacoépidémiologie et
d'information sur les médicaments
Pr Marie-Laure Laroche (Responsable)
Dr Hélène Géniaux
Dr Anne Coubret
Dr Claire Filloux
Dr Muriel Grau
Tél. : 05 55 05 67 43
Fax : 05 55 05 62 98
pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Unité de vigilance des essais cliniques
Dr Sabrina Crépin (Responsable)
Tél. : 05 55 05 67 43
sabrina.crepin@chu-limoges.fr

Assurance qualité
Pascale Raffailiac (Responsable)
pascale.raffailiac@chu-limoges.fr

Cadre de santé
Grégory Boukera
Tél. : 05 55 05 61 42
gregory.boukera@chu-limoges.fr

Inserm UMR-S850
Pr Pierre Marquet (Directeur)
Tél. : 05 19 56 42 50
Fax : 05 55 43 59 36
patricia.festa@inserm.fr



Pharmacologie,
toxicologie et
pharmacovigilance

Madame Céline LEGRIS
Pharmacie

Limoges, le 21 Août 2017

N° Réf : SD/J

DEMANDE DE RENSEIGNEMENTS N° 17-0479

Question :

Peut-on substituer DEPAMIDE (valpromide) 300 par DEPAKOTE (divalproate de Na) ou une autre spécialité ?

Réponse :

Le métabolite actif du valpromide est l'acide valproïque. Le divalproate de sodium est composé d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque. La substitution entre DEPAMIDE et DEPAKOTE est envisageable. A noter qu'un comprimé de DEPAMIDE 300 mg est équivalent à un comprimé de DEPAKOTE 250 mg.

Les deux médicaments font l'objet de la même restriction et de la même surveillance concernant les femmes en âge de procréer.

D'un point de vue pharmacologique, la substitution par du valproate de sodium (DEPAKINE) est également possible.

La posologie initiale recommandée est de **750 mg par jour de valproate correspondant à 900 mg par jour de valpromide.**

La posologie sera ensuite augmentée aussi rapidement que possible, pour atteindre la dose minimale efficace. La posologie quotidienne doit être adaptée à la réponse clinique de chaque patient pour établir la dose individuelle minimale efficace.

La posologie moyenne se situe habituellement entre 1000 et 2000 mg de valproate par jour correspondant à 1200 et 2400 mg de valpromide.

Cependant, la réglementation pour la délivrance de médicaments contenant du valproate est **réservée à certains spécialistes** selon l'indication de la spécialité. Le prescripteur initial sera un **psychiatre** pour DEPAMIDE et DEPAKOTE alors qu'il s'agira d'un **neurologue** ou d'un **pédiatre** pour DEPAKINE ou MICROPAKINE.

Il sera nécessaire de prévenir le médecin prescripteur en cas de substitution ou de changement de posologie.



VI.1.4.3. Contact avec le prescripteur

Avant toute modification de traitement face à une rupture d'approvisionnement, le pharmacien d'officine devra faire valider la proposition alternative par le prescripteur. Il devra rappeler à ce dernier, les recommandations de l'ANSM à l'intention des professionnels de santé, lui soumettre les recommandations des sociétés savantes face à une situation de rupture et les propositions thérapeutiques du centre de pharmacovigilance si elles ont été demandées.

VI.2. Liste des ruptures et des tensions d'approvisionnement de l'ANSM au 4 Janvier 2018 pour les médicaments dispensés en officine

Références [12], [35]

Tableau 4 : Spécialités rencontrant des difficultés d'approvisionnement d'après le site de l'ANSM et solutions apportées

Nom des spécialités	Date	Type de rupture	Alternatives thérapeutiques
ALKERAN® 2 mg, comprimé pelliculé	06/11/2017	Rupture de stock	ALKERAN® 2 mg comprimé en boîte de 25 (importé d'Allemagne)
ALKONATREM® 150 mg, gélule	21/12/2017	Rupture de stock	DEMECLOCYLINE HYDROCHLORIDE UPS® 150 mg comprimé pelliculé
ALTIM® 3,75 mg/1,5 ml, suspension injectable en seringue pré-remplie	15/02/2017	Rupture de stock	Distribution contingentée Infiltrations épidurales sans alternatives Injections intra-articulaires : bétaméthasone (BETNESOL®, CELESTENE®,



			<p>DIPROSTENE®) méthylprednisolone (DEPO-MEDROL®), prednisolone (HYDROCORTANCYL®), triamcinolone acétonide (KENACORT RETARD®), triamcinolone hexacétonide (HEXATRIONE®)</p>
<p>AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA® 1g/200 mg adultes, poudre pour solution injectable</p>	28/03/2017	Tension	<p>Distribution contingentée sur le marché des collectivités</p> <p>Mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire auprès des PUI d'unités d'une spécialité initialement destinée au marché libanais</p>
<p>AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA® 500 mg/50 mg nourrissons et enfants (injectable)</p>	28/03/2017	Tension	<p>[annexe 17] :</p> <p>"Amoxicilline/acide clavulanique IV: alternatives si pénurie" - Document d'aide aux prescripteurs, de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) / Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie (SFP)</p>

<p>AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA® 2 g/200 mg adulte (injectable)</p>	<p>28/03/2017</p>	<p>Tension</p>	<p>Distribution contingentée sur le marché des collectivités</p> <p>Amoxicilline /acide clavulanique 1g/200mg associé à l'amoxicilline injectable 1 g</p>
<p>AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ® 2 g/200 mg ADULTES</p>	<p>01/06/2017</p>	<p>Tension</p>	<p>Distribution de façon contingentée sur le marché des collectivités depuis le 27 mars 2017</p> <p>Voir [annexe 17]</p>
<p>AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ® 1 g/200 mg ADULTES</p>	<p>Janvier 2017</p>	<p>Tension</p>	<p>Distribution contingentée</p>
<p>AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ® 500 mg/50 mg NOURRISSONS ET ENFANTS</p>	<p>29/05/2017</p>	<p>Rupture de stock</p>	<p>Voir [annexe 17]</p>
<p>MALARONE® enfants, comprimé pelliculé Atovaquone/Proguanil® Biogaran et Zentiva 62,5 mg/25 mg comprimé pelliculé enfant</p>	<p>11/07/2017</p>	<p>Tension</p>	<p>Distribution contingentée</p>

AUGMENTIN® 500 mg/50 mg poudre pour solution injectable/pour perfusion (IV)	02/11/2017	Rupture de stock	AUGMENTIN® 500 mg/50 mg poudre pour solution injectable pour perfusion en boîte de 10 flacons, initialement destiné au marché autrichien
AUGMENTIN 1 g/200 mg ADULTES® poudre pour solution injectable/pour perfusion (IV) AUGMENTIN 2 g/200 mg ADULTES poudre pour solution pour perfusion.	02/11/2017	Tension	Mis à disposition des unités de spécialités identiques initialement destinées au marché belge : AUGMENTIN® 1 000 mg/200 mg, réservé au circuit hospitalier ; AUGMENTIN® 2 000 mg/200 mg, réservé au circuit officinal
BCG-MEDAC®, poudre et solvant pour suspension pour administration intravésicale	02/10/2017	Remise à disposition	
BENEMIDE® 500 mg comprimé sécable	21/12/2016	Arrêt de commercialisation	Importation d'une spécialité allemande : PROBENECIDE®. BIOKANOL® 500 mg comprimé sécable (rétrocession)

<p>BENZATHINE BENZYL PENICILLINE SANDOZ® 1,2 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) / BENZATHINE BENZYL PENICILLINE SANDOZ® 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable (IM)</p>	<p>24/11/2017</p>	<p>Rupture de stock</p>	<p>Contingement de la distribution dans les PUI et les CeGIDD* Mesures de restriction portant sur les conditions d'utilisation (privilégier le traitement de la syphilis)</p>
<p>BLEOMYCINE BELLON® 15 mg, poudre pour solution injectable</p>	<p>10/10/2017</p>	<p>Rupture de stock</p>	<p>Contingement de la distribution Arrêt de l'approvisionnement des pharmacies de ville Importation d'une spécialité italienne identique BLEOPRIM® 15 mg à partir du 2 août 2017 puis de spécialités allemandes BLEO CELL® 15 mg poudre pour solution injectable le 09 octobre 2017 Réservée aux traitements de la maladie de Hodgkin et des carcinomes testiculaires</p>
<p>BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 POUR CENT®, solution injectable</p>	<p>07/07/2017</p>	<p>Remise à disposition</p>	<p>Importation d'une spécialité suisse identique en PUI (rétrocession)</p>



BRISTOPEN® 1g/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV)	23/03/2017	Tension	Contingement Recommandations de la SPILF et du SFP/GPIP** (céfazoline, céphalosporine de première génération, apparaît comme l'alternative la plus acceptable)
CLASTOBAN® 800 mg comprimé pelliculé	05/01/2018	Rupture de stock	Importation des unités de la spécialité anglaise CLASTEON® 800 mg pour les PUI
CLAVENTIN®, poudre pour solution injectable (I.V.) (Ticarcilline / acide clavulanique)	22/08/2017	Rupture de stock	Contingement Mise à disposition d'une spécialité néo-zélandaise, TIMENTIN® 3.1 g poudre pour solution injectable (PUI) réservée au seul traitement curatif des patients atteints d'infections documentées à Stenotrophomonas maltophilia en l'absence d'alternatives
COLOFOAM®, mousse rectale	14/11/2017	Rupture de stock	Ne plus initier de traitement par COLOFOAM® Recours à un autre corticoïde par voie rectale BETNESOL® 5 mg/100 ml solution rectale

DEPAKOTE® 250 mg et 500 mg, comprimé gastro-résistant	23/05/2017	Tension	Distribution contingentée Equivalence : 1 comprimé de DEPAMIDE® 300 mg est équivalent à 1 comprimé de DEPAKOTE® 250 mg
DI-HYDAN® 100 mg, comprimé sécable	01/03/2017	Remise à disposition	DIPHANTOÏNE®, la spécialité importée pour pallier la rupture de stock de DI-HYDAN® reste disponible.
DODECAVIT® 0,5 mg/ml, solution injectable IM	18/03/2013	Rupture de stock	ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative de DODECAVIT® 5 mg/ml solution injectable (ampoules de 2 ml) Spécialités à base de cyanocobalamine (VITAMINE B12 LAVOISIER® 1000 µg/1 ml sol inj IM, VITAMINE B12 GERDA® 1000 µg sol buv/inj IM, VITAMINE B12 DELAGRANGE® 1000 µg/2 ml sol buv/inj IM)
DT VAX®, Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé (suspension injectable en flacon multidose)	05/05/2015	Rupture de stock	Unités d'un vaccin diphtérique et tétanique similaires initialement destinées au marché nord-américain disponibles sur demande du médecin au laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

DUKORAL®, suspension et granulés effervescents pour suspension buvable. Vaccin du choléra (inactivé, buvable)	29/12/2016	Rupture de stock	Mise à disposition des unités d'un vaccin initialement destinées aux marchés belge et néerlandais (distribué dans les PUI et centres de vaccinations internationales (CVI))
GAMMATETANOS® 250 UI/2 ml, solution injectable (IM)	28/03/2017	Remise à disposition	A partir du 3 avril 2017 dans les PUI En ville, orienter les patients vers les hôpitaux
HEXASTAT® 100mg, gélule	19/07/2012	Rupture de stock	Recherche d'une solution alternative en cours
IMMUCYST® 81 mg, poudre pour suspension intra vésicale	20/10/2017	Remise à disposition	Reprise d'une distribution normale depuis le 02 octobre 2017 - levée des restrictions d'utilisation Arrêt de commercialisation courant du 1 ^{er} semestre 2019
IMOVAX POLIO®, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin poliomyélitique (inactivé)	28/12/2017	Tension	Contingentement des doses
ISENTRESS® 100 mg, granulés pour suspension buvable	27/02/2017	Remise à disposition	Mise à disposition d'unités initialement destinées au marché allemand dans les PUI (rétrocession)

ISOPTINE® 120mg, gélule	14/08/2017	Rupture de stock	Mise à disposition transitoire et exceptionnelle, d'une spécialité comparable : ISOPTINE® 120 mg comprimé pelliculé boîte de 50 (marché belge) dans les PUI (rétrocession)
L-THYROXINE SERB® 150 microgrammes/ml, solution buvable en gouttes	01/09/2017	Tensions	L'ANSM recommande aux médecins et aux pharmaciens de réserver la prescription et la délivrance de L-THYROXINE SERB® aux patients prioritaires (enfants de moins de 8 ans, personnes ayant des troubles de la déglutition)
LEVODOPA BENSERAZIDE® (Teva) 50 mg/12,5 mg, gélule - 200 mg/50 mg, gélule - 100 mg/25 mg, gélule	31/05/2017	Rupture de stock	Il est recommandé aux prescripteurs de privilégier l'association lévodopa/carbidopa (SINEMET® et ses génériques) chez les patients en initiation de traitement dans la maladie de Parkinson

<p>MODOPAR® (Roche) gélules 125 (100 mg/25 mg) - 250 (200 mg/50 mg) - 62,5 (50 mg/12,5 mg) - MODOPAR 125 DISPERSIBLE® (100 mg/25 mg), comprimé sécable pour suspension buvable - MODOPAR L.P. 125® (100 mg/25 mg), gélule à libération prolongée</p>	<p>Fin 2017</p>	<p>Remise à disposition normale</p>	<p>Distribution contingentée en ville et dans les collectivités</p>
<p>SINEMET® 100 mg/10 mg - 250mg/25mg comprimé SINEMET LP® 200 mg/50 mg comprimé à libération prolongée</p>	<p>Décembre 2017</p>	<p>Rupture de stock</p>	
<p>LEVODOPA CARBIDOPA TEVA® 100 mg/10 mg comprimé sécable - 250 mg/25 mg comprimé sécable</p>	<p>Décembre 2017</p>	<p>Tension</p>	<p>Distribution contingentée</p>
<p>LOVENOX® 4 000 UI (40 mg) /0,4 ml solution injectable</p>	<p>24/10/2017</p>	<p>Tension</p>	<p>Mise à disposition des collectivités d'unités de LOVENOX® 4 000 UI (40 mg) /0,4 mL (boîte de 2 seringues préremplies) solution injectable initialement destinées à l'export</p>

MARSILID® 50 mg, comprimé sécable	19/04/2017	Rupture de stock	Mise à disposition de NARDIL® 15 mg comprimé pelliculé (phénelzine) sous ATU nominative
NATULAN® 50 mg, gélule	05/01/2018	Remise à disposition	NATULAN® 50 mg gélule initialement destiné au marché allemand est distribué dans les PUI (rétrocession)
NIMENRIX®, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie	09/11/2017	Remise à disposition	A nouveau disponible normalement à l'hôpital
ONCOVIN® 1 mg, solution injectable	23/05/2017	Remise à disposition	Mise à disposition d'unités d'une spécialité identique initialement destinées à l'Allemagne, CELLCRISTIN® 1 mg solution injectable dans les PUI
VINCRISTINE HOSPIRA® 2 mg/2 ml, solution injectable	25/08/2017	Remise à disposition	
VINCRISTINE TEVA 1 mg/ml, solution injectable	23/08/2017	Remise à disposition	



<p>OROKEN NOURRISSONS® 40mg/5ml poudre pour suspension</p> <p>OROKEN ENFANTS® 100mg/5ml poudre pour suspension</p>	23/06/2017	Remise à disposition	Recommandations relatives à l'utilisation du céfixime en période de pénurie dans le traitement des infections urinaires de l'enfant [annexe 18]
<p>PHOSPHORE ALKO® 750 mg, comprimé effervescent</p>	19/01/2013	Arrêt de commercialisation	
<p>PIPERACILLINE / TAZOBACTAM® 2g/250 mg et 4g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion</p>	23/03/2017	Tension	Contingentement de la distribution
<p>PNEUMOVAX® solution injectable en flacon – Vaccin pneumococcique polyosidique</p>	09/01/2018	Tension	<p>Mise à disposition d'unités de la version britannique de PNEUMOVAX® dans les PUI (avec rétrocession)</p> <p>En ville : distribution contingentée via des dotations aux grossistes</p> <p>Respecter les recommandations vaccinales en vigueur [annexe 19]</p>
<p>RIFADINE® 300 mg, gélule - RIMACTAN 300 mg, gélule</p>	09/11/2017	Remise à disposition	



SEMAP® 20 mg, comprimé	14/06/2013	Rupture de stock	Mise à disposition d'ACEMAP® 20 mg comprimé, importé des Pays-Bas et distribué dans les PUI (rétrocession)
SERECOR® 300 mg, gélule à libération prolongée	03/07/2017	Remise à disposition	
TYPHERIX®, solution injectable en seringue pré-remplie - Vaccin typhoïdique polyosidique	06/09/2017	Rupture de stock	Distribution transitoire limitée auprès des collectivités, établissements de Santé et CVI
VACCIN BCG-SSI®, poudre et solvant pour suspension injectable	30/12/2016	Rupture de stock	Importation d'un vaccin BCG initialement destiné au marché polonais distribué suivant des recommandations [annexe 20] Distribution contingentée auprès des centres de PMI, des Centres de Lutte Antituberculeuse (CLAT), des maternités et Centres de Vaccination
VACCIN RABIQUE PASTEUR® (SANOFI PASTEUR EUROPE) - RABIPUR® (GSK VACCINES GmbH)	10/01/2018	Tension	Remise à disposition contingentée sur le marché des collectivités prévue mi- février Rupture sur le marché de ville

<p>VACCIN TETANIQUE PASTEUR®, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin tétanique adsorbé</p>	<p>29/12/2017</p>	<p>Tension</p>	<p>Les doses restantes sont disponibles dans les PUI des établissements de santé et les CVI (rétrocession possible)</p>
<p>Vaccins anti-hépatite B ENGERIX B 20® microgrammes/1 ml, suspension injectable en seringue préremplie HBVAXPRO 10® microgrammes, suspension injectable en seringue préremplie</p>	<p>11/12/2017</p>	<p>Rupture de stock Tensions</p>	<p>Distribution normale sur le marché hospitalier (les patients prioritaires [annexe 21] pour la vaccination contre l'hépatite B doivent être orientés vers la pharmacie hospitalière la plus proche pour obtenir la dose de vaccin en rétrocession)</p>
<p>VACCINS COMBINES BOOSTRIXETETRA® et REPEVAX® (dTcaP)</p>	<p>13/09/2017</p>	<p>Remise à disposition</p>	<p>Reprise d'une distribution normale en ville (sous forme de dotations) Distribution normale dans les PUI</p>



<p>Vaccins combinés tetravalents (DTCaP) INFANRIXTETRA®, TETRAVAC-ACELLULAIRE® et pentavalents (DTCaP-Hib) PENTAVAC® et INFANRIXQUINTA® contenant la valence coqueluche</p>	<p>09/02/2017</p>	<p>Tension</p>	<p>Recommander chez le nourrisson, un vaccin hexavalent (DTCaP-Hib-HepB) INFANRIX HEXA® et HEXYON® afin de ne pas occasionner de retard dans le schéma vaccinal</p> <p>Distribution contingentée en ville et distribution prioritaire auprès des centres de PMI et des centres de vaccination</p> <p>Sauf l'INFANRIXTETRA® qui est en rupture de stock</p>
<p>Vaccins de l'hépatite A adultes : HAVRIX® 1440 U/1ml ADULTES, suspension injectable en seringue pré-remplie VAQTA® 50 U/1 ml, suspension injectable en seringue pré-remplie</p>	<p>21/12/2017</p>	<p>Tension</p> <p>Remise à disposition</p>	<p>Distribution de doses d'une spécialité HAVRIX® 1440 en flacon monodose, initialement destinées au marché de l'export (pas de rétrocession possible)</p> <p>Distribution contingentée en ville et à l'hôpital</p>



<p>ZOELY® 2,5 mg/1,5 mg, comprimé pelliculé</p>	<p>27/11/2017</p>	<p>Rupture de stock ponctuelle</p>	<p>Distribution contingentée pendant 3 mois</p> <p>Privilégier : les contraceptifs estroprogestatifs oraux de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel à 0,1 mg associé à de l'éthinylestradiol à 0,02 mg, qui présentent le profil de risque le plus favorable ; et un schéma de prise continue, comme ZOELY®, afin de ne pas perturber les habitudes de prise de la femme.</p>
---	-------------------	--	--

CeGIDD* (Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les IST)

SFILF et du SFP/GPIP** (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SFILF) et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie (SFP/GPIP))

Cette liste est régulièrement mise à jour sur le site internet de l'ANSM. Elle est consultable par les pharmaciens d'officine afin de connaître à l'instant T la situation réelle de chaque spécialité.

VII. Le patient face aux ruptures d'approvisionnement

Référence [11]

La fréquence des ruptures d'approvisionnement des médicaments a pour conséquence un risque de perte de chance pour les patients voire une potentielle mise en jeu du pronostic vital. Sans oublier les désagréments et l'angoisse occasionnés qui créent ou renforcent le septicisme vis-à-vis des médicaments. Ce fait est confirmé par l'Observatoire sociétal du médicament Ipsos-Leem qui révèle qu'en 2015, 29% des français déclarent avoir peur de ne pouvoir acheter leurs médicaments en raison de rupture de stock, contre 23% en 2014. Ce phénomène impacte également les pharmaciens d'officine qui sont amenés à consacrer des ressources humaines et financières à la gestion de ces ruptures et à la recherche de solutions. Ainsi, les ruptures de stock de médicaments représentent bien un enjeu de santé publique.

Selon une enquête américaine, citée lors du sommet international sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments de la Fédération Internationale pharmaceutique (FIP) en juin 2013, concernant 820 hôpitaux, il y a 17% de reports fréquents des traitements en cas de rupture, 3% de reports systématiques, 11% de substitution pour un traitement moins efficace et 11% d'absence régulière de traitement suite à une rupture. Il en résulterait des dégâts fréquents sur la santé des patients dans 3% des cas et plus rarement dans 32% des cas.

C'est le rôle du pharmacien d'officine de mettre en œuvre toutes les actions possibles pour réduire au maximum l'impact des ruptures d'approvisionnement et de stock, facteurs de déstabilisation et de démotivation des patients.



Conclusion

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments étaient depuis plusieurs années préoccupantes et sont devenues le quotidien des pharmaciens d'officine. En effet, la France a connu dix fois plus de rupture d'approvisionnement en médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en 2014 qu'en 2018 d'après un constat de l'ANSM. Le pharmacien reçoit en moyenne une alerte par jour et passe trois à quinze heures par mois à rechercher des médicaments manquants pour sa patientèle. C'est au vu de cette situation que la Fédération Internationale Pharmaceutique s'est engagée en consacrant un sommet international aux ruptures d'approvisionnement en médicaments en juin 2013.

Dans cette même optique, l'Ordre National des Pharmaciens a collaboré avec le Ministère des Solidarités et de la Santé à la mise en place du module Ruptures du Dossier Pharmaceutique (DP) pour la gestion de l'information sur les ruptures d'approvisionnement. Cet outil en cours de généralisation permet de faire passer le flux d'informations entre les acteurs de santé concernés. Ainsi, les pharmaciens d'officine peuvent signaler automatiquement les médicaments en ruptures directement depuis leur logiciel métier ; mais aussi trouver plus facilement des solutions alternatives pour le traitement des patients.

Dans cette problématique de gestion des ruptures de stock et tensions d'approvisionnement en médicaments, le rôle du pharmacien est d'assurer la continuité des soins dans l'intérêt du patient tout en conservant la confiance de la population.

Néanmoins, dans le sillage des ruptures d'approvisionnement apparaissent la mise en danger de nos concitoyens, les ruptures de soins et les reports d'opération. Sans oublier les conséquences éthiques des ruptures d'approvisionnement avec la priorisation des patients ainsi que les conséquences économiques.

Les nouvelles missions du pharmacien et notamment le bilan partagé de médication sont un moyen de mettre en lien le pharmacien et le prescripteur dans l'intérêt du patient. C'est dans notre problématique, l'occasion d'informer le médecin de ruptures qui persistent sur certaines spécialités, de leur transmettre des informations sur les arrêts de commercialisation et sur les recommandations émises par les instances de santé pour y faire face. Ces discussions pluridisciplinaires autour du patient participent à la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et au maintien de la continuité thérapeutique.

Références bibliographiques

- [1] “Code de la santé publique | Legifrance.” [Online]. Available: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180308>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [2] “Le parcours du médicament | LEEM - Les entreprises du médicament.” [Online]. Available: <http://www.leem.org/cycle-du-medicament>. [Accessed: 15-Sep-2017].
- [3] “Distribution en gros - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens.” [Online]. Available: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Distribution-en-gros>. [Accessed: 13-Oct-2017]
- [4] “Réglementation de l'activité | CSRP.” [Online]. Available: <http://www.csrp.fr/reglementation-de-lactivite>. [Accessed: 18-Oct-2017].
- [5] “Comment s'organise la distribution des médicaments ? | LEEM - Les entreprises du médicament.” [Online]. Available: <http://www.leem.org/article/comment-s-organise-distribution-des-medicaments-0>. [Accessed: 15-Sep-2017]
- [6] “Les pharmaciens - Panorama au 1er janvier 2016 - Communications - Ordre National des Pharmaciens.” [Online]. Available: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Elements-demographiques/Les-pharmaciens-Panorama-au-1er-janvier-2016>. [Accessed: 14-Jan-2017]
- [7] “Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.” [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0). [Accessed: 08-Mar-2018]
- [8] “European Medicines Agency -.” [Online]. Available: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [9] “L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.” [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0). [Accessed: 15-Sep-2017]
- [10] “Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, Recommandations « Médicaments : ruptures de stock, ruptures d'approvisionnement. »” [Online]. Available: <http://www.acadpharm.org/> (24 Avril 2013). [Accessed : 13-Oct-2017]

- [11] "Les cahiers de l'Ordre des pharmaciens, Ruptures d'approvisionnement de médicaments." [Online]. Available : http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_def.pdf. [Accessed : 26-Oct-2017]
- [12] "Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé." [Online]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>. [Accessed: 25-Sep-2017]
- [13] "Haute Autorité de Santé - HAS - Accueil." [Online]. Available: <https://www.has-sante.fr/portail/>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [14] "Qu'est-ce que l'Ordre - Qui sommes nous - Ordre National des Pharmaciens." [Online]. Available: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Qui-sommes-nous/Qu-est-ce-que-l-Ordre>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [15] [Online]. Available: <http://www.eqo.fr/>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [16] "De nouvelles recommandations pour gérer la pénurie... - MesVaccins.net." [Online]. Available: <https://www.mesvaccins.net/web/news/10415-de-nouvelles-recommandations-pour-gerer-la-penurie-en-vaccins-contre-l-hepatite-b>. [Accessed: 15-Sep-2017]
- [17] "Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018" [Online]. Available : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf [Accessed: 27-Feb-2018]
- [18] "Disponibilité des vaccins." [Online]. Available: <https://www.infovac.fr/index.php?Itemid=113>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [19] "Meddispar - 3400949252497 - IMMUCYST." [Online]. Available: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/IMMUCYST-81-B-1/\(type\)/name/\(value\)/immucyst/\(cip\)/3400949252497#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/IMMUCYST-81-B-1/(type)/name/(value)/immucyst/(cip)/3400949252497#nav-buttons). [Accessed: 08-Mar-2018]
- [20] "Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé." [Online]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique>. [Accessed: 08-Mar-2018]

- [21] “Levothyrox® (lévothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition - Lettre aux professionnels de santé - ANSM” [Online]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Levothyrox-R-levothyroxine-comprimes-secables-nouvelle-formule-suivi-des-patients-a-risque-pendant-la-periode-de-transition-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [22] “Point d’actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine : Les nouveaux résultats de l’enquête nationale de pharmacovigilance confirment les premiers résultats publiés le 10 octobre 2017 - Communiqué - ANSM” [Online]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Les-nouveaux-resultats-de-l-enquete-nationale-de-pharmacovigilance-confirment-les-premiers-resultats-publies-le-10-octobre-2017-Communiqué>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [23] “Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d’Information actualisé - ANSM” [Online]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information-actualise>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [24] Plaud,B. (2011) “Arrêt de la commercialisation du thiopental (Pentothal®) par les laboratoires Hospira™ - France : une mauvaise nouvelle qui en annonce probablement d’autres”, *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, [Online], 30 (9), Available : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765811002620#!> [Accessed :16-Nov-2017]
- [25] “Stallergènes : suspension des activités et rappel des produits délivrés depuis le 13 août 2015.” [Online]. Available: https://www.vidal.fr/actualites/18734/stallergenes_suspension_des_activites_et_rappel_d_es_produits_delivres_depuis_le_13_aout_2015/. [Accessed: 26-Jan-2018]
- [26] “Suspension de Stallergènes : précisions sur les produits rappelés et recommandations aux professionnels de santé - Actualités - VIDAL Evidal.” [Online]. Available: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/18820-suspension_de_stallergenes_precisions_sur_les_produits_rappeles_et_recommandations_aux_professionnels_de_sante.html. [Accessed: 08-Mar-2018]

- [27] "UVESTEROL D : suspension de commercialisation imminente et recommandations de substitution - Actualités - VIDAL Evidal." [Online]. Available: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/20649-uvesterol_d_suspension_de_commercialisation_imminente_et_recommandations_de_substitution.html. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [28] "Par mesure de précaution, l'ANSM suspend la commercialisation d'Uvestérol D - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé." [Online]. Available: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Par-mesure-de-precaution-l-ANSM-suspend-la-commercialisation-d-Uvesteol-D-Communique>. [Accessed: 08-Mar-2018]
- [29] "Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens." [Online]. Available: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>. [Accessed: 26-Oct-2017]
- [30] "Rupture d'approvisionnement d'un médicament," *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 13-Jun-2016. [Online]. Available: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/rupture-d-approvisionnement-d-un-medicament>. [Accessed: 25-Sep-2017]
- [31] "Ménopause : tensions d'approvisionnement des gels d'estradiol OESTRODOSE et ESTREVA." [Online]. Available: https://www.vidal.fr/actualites/22568/menopause_tensions_d_approvisionnement_des_gels_d_estradiol_oestrodose_et_estreva/. [Accessed: 01-Mar-2018]
- [32] "Règles de dispensation et de substitution des médicaments génériques." [Online]. Available: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-generiques/regle-dispensation-substitution-medicaments-generiques>. [Accessed: 09-Mar-2018]
- [33] "Le répertoire des génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé." [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/(offset)/5). [Accessed: 09-Mar-2018]

- [34] "Code de la santé publique | Legifrance." [Online]. Available: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000020890194&cidTexte=LEGITEXT000006072665>. [Accessed: 09-Mar-2018]
- [35] "Vaccins tétravalents (DTCaP et dTcaP) et pentavalents (DTCaP-Hib): tensions d'approvisionnement," *Mon Partenaire Santé*. [Online]. Available: <https://www.mon-partenaire-sante.com/actualites/14866884007014-vaccins-tetravalents-dtcap-et-dtcaP-et-pentavalents-dtcaP-hib-tensions-d-approvisionnement.html>. [Accessed: 15-Sep-2017]
- [36] "Sécurité à l'officine, adopter la démarche qualité" [Online]. Available: https://www.urps-pharmaciens-na.fr/fichiers/uploads/2018/01/Officine_Plaquette_pharmaciens_officine_10_2016.pdf. [Accessed: 28-Mar-2018]
- [37] COSTEDOAT M, CABRET P. "Fiche qualité : Gérer les ruptures d'approvisionnement." *Le moniteur des pharmacies*, juin 2013, n°2990/2991, p29.
- [38] C. David; P. Mazaud; M. Dambrine; L. Delpech; L. Bouchrim; E. Granier; V. Lermyte; I. Walbecq; P. Odou : "Gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments dans un établissement de santé" *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, Volume 52, Issue 2, June 2017, Pages 196-207
- [39] "DGS (Direction Générale de la Santé)," 31-Dec-2014. [Online]. Available: <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/organisation/directions/article/dgs-direction-generale-de-la-sante>. [Accessed: 06-Apr-2018]

Annexes

Annexe 1. Lettre aux professionnels de santé concernant un risque lié à un défaut de qualité du BUCCOLAM®.....	110
Annexe 2. Lettre du laboratoire aux professionnels de santé sur le retrait des AMM du PROCTOLOG®.....	112
Annexe 3. Rappel de lots de la spécialité PROCTOLOG® suppositoire par le laboratoire Pfizer.....	113
Annexe 4. Fiche de déclaration de rupture de stock de médicament à remplir par les laboratoires exploitants à l'attention de l'ANSM	114
Annexe 5. Recommandation de procédure de retrait / rappel de lots de médicaments dans une pharmacie d'officine	117
Annexe 6. Disponibilité des vaccins selon le site InfoVac actualisée le 5 mars 2018	123
Annexe 7. Tableau de prise en charge des tumeurs vésicales non infiltrants le muscle vésical.....	131
Annexe 8. Informations sur la dispensation de la spécialité IMMUCYST®	132
Annexe 9. Point d'information de l'ANSM et l'AFU	134
Annexe 10. Recommandations de traitements dans un contexte tendu d'approvisionnement en BCG thérapie.....	135
Annexe 11. Document Questions / Réponses de l'ANSM concernant le changement de formule du LEVOTHYROX®	137
Annexe 12. Lettre aux professionnels de santé sur la suspension temporaire de l'activité de la société Stallergenes	142
Annexe 13 Communiqué de presse sur les mesures de retrait et rappel de produits de nutrition infantile.	143
Annexe 14. Déclaration d'effets indésirables sous Phenergan® extraite de la base nationale de pharmacovigilance.....	145
Annexe 15. Observation de pharmacovigilance à la suite d'une déclaration d'effets indésirables sous PHENERGAN®.....	147
Annexe 16. Lettre du laboratoire MSD France faisant part aux professionnels de santé des difficultés d'approvisionnement de sa spécialité Polaramine® 5mg/1 ml en solution injectable.....	149
Annexe 17. Recommandations de la Société Française de Pédiatrie dans un contexte de pénurie de l'association amoxicilline/ acide clavulanique injectable	150
Annexe 18. Recommandations de la Société Française de Pédiatrie en cas de rupture de stock des spécialités à base de céfixime, sous forme de poudre pour suspension buvable, destinées aux nourrissons et aux enfants.....	152



Annexe 19. Recommandations vaccinales dans une situation de rupture de stock du vaccin Pneumovax® contre les infections pneumococciques	154
Annexe 20. Recommandation du Haut Conseil de Santé Publique pour la vaccination contre la tuberculose en situation de pénurie en vaccin BCG SSI	155
Annexe 21. Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique concernant la vaccination contre l'hépatite B en cas de tensions d'approvisionnement en vaccin contre l'hépatite B	157



Annexe 1. Lettre aux professionnels de santé concernant un risque lié à un défaut de qualité du BUCCOLAM®



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Janvier 2018

BUCCOLAM : avertissement lié au risque d'inhalation / ingestion du capuchon de seringues pré-remplies

Information destinée aux neurologues, médecins généralistes, pédiatres, médecins urgentistes, pharmaciens de ville et hospitaliers

Madame, Monsieur, Chère Conscœur, Chère Confrère,

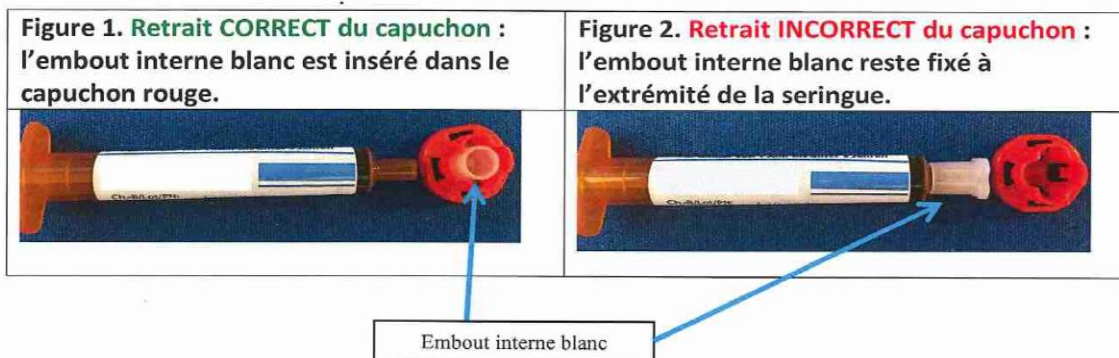
En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Shire France souhaite vous informer d'un éventuel défaut des seringues en plastique pré-remplies de BUCCOLAM (chlorhydrate de midazolam), tous dosages.

Résumé

- Dans certains cas, l'embout interne blanc, inséré dans le capuchon rouge, est resté fixé sur l'extrémité de la seringue lors du retrait du capuchon rouge, avec le risque de se détacher dans la bouche du patient et d'être inhalé ou ingéré lors de l'administration (voir les Figures 1 et 2 ci-dessous) ; deux signalements de ce type ont été rapportés ;
- Si l'embout interne reste fixé sur l'extrémité de la seringue, il est alors nécessaire de le retirer manuellement ;
- Il est demandé aux professionnels de santé d'informer les patients, leurs parents ou accompagnants, de ce risque et de la nécessité de vérifier l'embout de la seringue avant d'administrer le médicament ;
- Cette information doit être communiquée proactivement ; les instructions jointes en annexe doivent être distribuées aux patients, leurs parents et accompagnants lors de la dispensation de Buccolam. Les instructions seront attachées aux boîtes de Buccolam lors des prochaines commandes.
- Shire France va procéder à une modification du capuchon afin d'éviter toute désolidarisation entre l'embout interne blanc et le capuchon rouge.

Instructions avant l'administration

Avant d'administrer BUCCOLAM, les patients, leurs parents et leurs accompagnants doivent vérifier que l'embout interne blanc est attaché au capuchon rouge, comme le montre la Figure 1 ci-dessous. Il ne doit pas rester fixé à l'extrémité de la seringue comme le montre la Figure 2 ci-dessous. Si l'embout interne reste fixé sur la seringue, il doit être retiré manuellement avant l'administration du médicament pour éviter que l'embout ne tombe accidentellement dans la bouche du patient.



Informations complémentaires

Shire a reçu des signalements indiquant que, en retirant le capuchon rouge de la seringue, l'embout interne est resté fixé sur l'extrémité de la seringue. Cela a provoqué deux incidents au cours desquels l'embout interne blanc est tombé dans la bouche du patient pendant l'administration et a accidentellement été inhalé ou ingéré.

BUCCOLAM est indiqué dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). BUCCOLAM ne doit être utilisé par les parents/accompagnants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait. Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation.

De plus amples informations relatives à ce produit sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Déclaration des effets secondaires

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance sur : www.signalement-sante.gouv.fr

Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation de BUCCOLAM, veuillez contacter Shire France au 01 40 67 32 90 ou par e-mail à MedinfoEMEA@shire.com.

Bien cordialement,



Dr Jean DELONCA

Directeur Médical Shire France



Anne-Sylvie BRUNEL

Pharmacien Responsable Shire France



Annexe 2. Lettre du laboratoire aux professionnels de santé sur le retrait des AMM du PROCTOLOG®



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

Juillet 2017

Lettre aux professionnels de santé

PROCTOLOG®, crème rectale et PROCTOLOG®, suppositoire : retrait des autorisations de mise sur le marché

Information destinée aux médecins généralistes, médecins gastroentérologues et pharmaciens d'officine

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires Pfizer souhaitent vous informer du retrait de l'autorisation de mise sur le marché de leurs spécialités à base de l'association trimébutine / ruscogénines :

- PROCTOLOG®, crème rectale
- PROCTOLOG®, suppositoire

Résumé

- L'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque des suppositoires et crème rectale associant de la trimébutine aux ruscogénines est négatif, au regard des données actualisées d'efficacité et de sécurité.
- Le retrait de l'AMM de ces spécialités interviendra le 6 juillet 2017 avec un rappel des lots présents sur le marché à cette même date.
- Il est demandé aux médecins de ne plus prescrire de suppositoire et de crème rectale PROCTOLOG®.

Informations complémentaires

Dans les années 70, PROCTOLOG®, crème rectale et PROCTOLOG®, suppositoire ont été mis sur le marché dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, des syndromes fissuraires, en particulier dans la crise hémorroïdaire.

Dans le cadre du programme de révision du rapport bénéfice/risque des Autorisations de Mises sur le Marché antérieures à 2005, l'ANSM a évalué les données actualisées d'efficacité et de sécurité des spécialités contenant de la trimébutine associée aux ruscogénines. En l'absence de données d'efficacité de cette association dans les indications précitées, et au regard des risques immuno-allergiques, à type de dermite de contact, urticaire, eczéma, réaction œdémateuse voire choc anaphylactique, le rapport bénéfice/risque de ces spécialités est considéré comme négatif.

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, notre service d'information médicale se tient à votre disposition au numéro suivant : 01 58 07 34 40.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Florence BUSQUET
Pharmacien responsable
Pfizer PFE

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>



Annexe 3. Rappel de lots de la spécialité PROCTOLOG® suppositoire par le laboratoire Pfizer

Proctolog, suppositoire - Laboratoire Pfizer PFE France - Rappel de ... <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-...>

Accueil > S'informer > Informations de... > Proctolog, suppositoire - Laboratoire Pfizer PFE France - Rappel de lots

Proctolog, suppositoire - Laboratoire Pfizer PFE France - Rappel de lots

06/07/2017

MED 17/A032



Le laboratoire Pfizer PFE France, procède, à la demande de l'ANSM, au rappel de tous les lots actuellement sur le marché de la spécialité Proctolog, suppositoire (code CIP 34009 314 073 0 0) ; les lots sont listés ci-dessous :

Lots concernés - Date d'expiration

- Lots 2849, 2850 - Exp 07/2017
- Lots 2851, 2852 - Exp 09/2017
- Lots 2853, 2854 - Exp 10/2017
- Lot 2862 - Exp 11/2017
- Lot 2863 - Exp 12/2017
- Lot 2864 - Exp 01/2018
- Lots 2865, 2866, 2867, 2868, 2869, 2870 - Exp 02/2018
- Lots 2871, 2872, 2873, 2874 - Exp 04/2018
- Lot 2876 - Exp : 05/2018
- Lots 2877, 2878, 2879, 2880 - Exp 06/2018
- Lots 2882, 2883 - Exp 09/2018
- Lots 2884, 2885 - Exp 10/2018
- Lots 2886, 2887 - Exp 11/2018
- Lots 2888, 2889, 2890, 2891, 2892 - Exp 01/2019
- Lots 2894, 2895, 2896, 2897 - Exp 02/2019
- Lots 2898, 2899, 2900 - Exp 04/2019
- Lots 2902, 2903 - Exp 06/2019
- Lots 2904, 2905, 2906 - Exp 08/2019
- Lots 2920, 2921, 2923 - Exp 12/2019
- Lots 2942, 2943 - Exp 03/2020

Ce rappel fait suite à la décision de l'ANSM de retirer l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Proctolog, suppositoire, en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable.

Niveau de rappel :

Circuit de distribution pharmaceutique

Officines

Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à contacter notre département d'information médicale au 01.58.07.34.40.

Lire aussi

- Proctolog®, crème rectale et Proctolog®, suppositoire : retrait des autorisations de mise sur le marché - Lettre aux professionnels de santé (04/07/2017)



Annexe 4. Fiche de déclaration de rupture de stock de médicament à remplir par les laboratoires exploitants à l'attention de l'ANSM

<p>ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</p> <p>Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock de médicament dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique</p>	<p>à retourner par e-mail à l'adresse :</p> <p>Rupture-stock@ansm.sante.fr</p>
<p>Article L. 5124-6 du code de la santé publique</p>	

1 – Informations générales

- Date de déclaration par l'exploitant :
- Dénomination exacte du produit (selon l'AMM), présentation :
- DCI :

Nom et adresse de l'exploitant : (Lieu d'exercice du pharmacien responsable)	
Pharmacien responsable :	Personne en charge du dossier : (le cas échéant)
Tél :	Tél :
Tél portable :	Tél portable :
Fax :	Fax :
Mail :	Mail :
Lieu(x) de fabrication :	
Lieu(x) de conditionnement :	
Lieu(x) de libération :	

<p>Distribution en France de la spécialité</p> <p>Officine <input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> - Volume mensuel moyen de vente : - Part de marché : - Stock disponible : - date prévisible de rupture : - durée prévisible de la rupture : - date prévisible de remise à disposition : <p>Hôpital <input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> - Volume mensuel moyen de vente : - Part de marché : - Stock disponible : - date prévisible de rupture : - durée prévisible de la rupture : - date prévisible de remise à disposition :
--

Réf du dossier au Pôle contrôle du marché : 8388- RS-XXX



Distribution hors France de la spécialité

Hors UE Pays :
UE Pays :

CAUSE(S) DE LA RUPTURE

Liste de causes possibles à titre d'exemple :

- Défaut d'approvisionnement matière première
- Capacité de production insuffisante
- Défaut fonctionnement équipement
- Anomalie de production
- Défaut qualité sur le produit fini
- Problème réglementaire
- Défaut maîtrise transport
- etc.....

Préciser la (les) cause(s) de la rupture en détaillant le contexte :

2- Evaluation du risque patient

Classe ATC du produit :

Indications thérapeutiques du produit :

Problème de santé publique généré par l'indisponibilité du médicament lors de son utilisation dans les Indications de l'AMM et/ou hors AMM :

Si nécessaire, préciser les indications pour lesquelles la rupture du médicament entraîne un risque de santé publique, la population cible concernée

- Existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses

non oui

Si oui, lesquelles :

- Mise en jeu du pronostic vital : non oui

- Perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie : non oui

3 – Solutions correctives proposées

Contingentement <i>(expliciter les modalités prévues)</i>	
Report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles	
Re-mobilisation de stocks <i>(hôpitaux, grossistes-répartiteurs, export ...)</i>	
Recours à des stocks disponibles à l'étranger	
Recours à une autre spécialité disponible à l'étranger.	- spécialité identique <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui - spécialité similaire <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui - Nom de la spécialité : - Type d'AMM :
Recours à une spécialité générique	- Nom de la spécialité : - Volume de vente suffisant : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Autres	

4 – Communication

Communication prévue (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...) <i>Joindre une copie des projets de communication</i>	
--	--

Date et Signature du Pharmacien Responsable :

Annexe 5. Recommandation de procédure de retrait / rappel de lots de médicaments dans une pharmacie d'officine

RECOMMANDATION
ONP



1. OBJET

La procédure vise à organiser les règles de traitement des retraits/rappels de lots des médicaments à usage humain à l'officine, de la réception du message, à son traitement et à sa traçabilité.

2. CHAMP D'APPLICATION

Cette procédure s'applique à tous les messages d'alerte reçus à l'officine qui concernent le retrait/rappel de lot d'un médicament à usage humain, susceptible d'être utilisé ou dispensé à l'officine.

Dans le présent document, on entend par :

- ① **retrait** : action qui vise à empêcher /retirer la mise à disposition d'un médicament,
- ② **rappel** : action visant à obtenir le retour d'un médicament qui fait l'objet d'un retrait,
- ③ **retrait/rappel** : terme qui reprend l'une et/ou l'autre des deux actions ci-dessus.

3. DESTINATAIRES DE LA PROCÉDURE

Tous les membres de l'équipe officinale en charge de la dispensation et/ou de la gestion des commandes : pharmaciens titulaires, gérants, adjoints, préparateurs en pharmacie, étudiants en pharmacie, apprentis préparateurs, personnel en charge des stocks..

4. RESPONSABILITÉS

Le ou les pharmaciens titulaires de l'officine, le pharmacien remplaçant le titulaire d'officine, le pharmacien gérant d'officine après-décès, le pharmacien gérant de pharmacie mutualiste ou d'une société de secours minière, sont responsables du traitement des alertes retraits/rappels de lot de médicaments. En cas d'absence, tout pharmacien adjoint présent, qu'il soit par délégation « Pharmacien Référent Assurance Qualité » (PRAQ) ou non, est responsable du traitement des alertes de retraits/rappels de lots de médicaments. Ci-après, ce responsable sera appelé : **le responsable présent**.

5. MODE OPÉRATOIRE

— 5.1 RÉCEPTION DU MESSAGE DE RETRAITS/RAPPELS DE LOTS

Depuis la convention DP- Retraits/Rappels de Lots Médicaments à usage humain, signée entre l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP) le 3 novembre 2011, les officinaux sont avertis en temps réel des alertes de retraits/rappels de lots via le système du Dossier Pharmaceutique (DP).

Ce dispositif fonctionne 24h/24, 7 jours /7 :

- ① Le message est reçu dans toutes les officines ouvertes et connectées au DP et affiché en message bloquant sur tous les écrans de la pharmacie. Chaque écran devra être débloqué individuellement par la prise en compte du message.
- ② Les officines dont l'accès au DP n'est pas actif ou connecté, reçoivent une alerte par télécopie, reprenant le même message lors de trois salves émises pendant les 24 premières heures et ceci tant que la télécopie n'aura pas été acquittée.





- ⑤ A toute officine qui ne reçoit pas/n'acquitte pas la télécopie, une lettre en R+AR ou une lettre suivie ou relevant d'un système équivalent, comportant les mêmes informations, est envoyée sous 48 heures ouvrables.

Afin de garantir le traitement immédiat de tous les retraits/rappels, les différents canaux de réception (télécopie, portail DP, courrier) doivent toujours être fonctionnels et surveillés.

Le message imprimé est transmis sans délai au responsable en charge de la gestion des retraits/rappels de lots, ou en son absence, à son suppléant.

Pour mémoire, les retraits/rappels de lots figurent sur le site de l'ANSM

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits>

— 5.2 ANALYSE DE L'INFORMATION PAR LE RESPONSABLE PRÉSENT

Le responsable présent prend connaissance sans délai de l'information :

- ⑤ médicament à usage humain concerné par le retrait/rappel ;
- ⑤ retrait/rappel partiel (un ou plusieurs lots) ou total (tous les lots) ;
- ⑤ motif du retrait/rappel.

Il procède à l'enregistrement des différentes actions sur un support ad hoc. Une liste de contrôle qui permet de suivre le déroulement des étapes et d'enregistrer les actions au moment où elles sont effectuées est proposée dans ce document.

— 5.3 INFORMATION DE L'ÉQUIPE

De manière simultanée au retrait/rappel des médicaments, le responsable présent diffuse l'information de retrait/rappel, en précisant le motif, par tout moyen à sa disposition afin que tous les membres de l'équipe officinale, y compris les absents le jour de la diffusion de l'alerte, aient connaissance du retrait/rappel. Seront précisés : la date, le nom de la spécialité, les lots concernés, le motif de retrait/rappel.

Le responsable présent s'assurera que tous les membres de l'équipe officinale présents et absents le jour de la réception du message ont pris connaissance du retrait/rappel (visa, signature...).

— 5.4 RETRAIT/RAPPEL DES LOTS CONCERNÉS

Le responsable présent vérifie la présence (des lots) du médicament concerné, dans tous les espaces :

- ⑤ comptoir (médicament en cours de délivrance), rangement, rayonnage, présentoir, enceinte thermostatique, zone dédiée au stockage de certains médicaments (stupéfiants, oxygène à usage médical etc.), réserves...
- ⑤ préparatoire : zone de quarantaine et zone de stockage des matières premières et des préparations,
- ⑤ zone dédiée aux ordonnances en attente,
- ⑤ zone dédiée aux proms,
- ⑤ zone de livraison en attente de déballage,
- ⑤ zone de préparation des commandes en cas de fourniture en médicaments à des établissements ne disposant pas de pharmacie à usage intérieur (PUI)
- ⑤ ...

Le responsable présent retire immédiatement des stocks les lots de médicaments concernés.

Au regard du motif de retrait, le retrait/rappel des lots peut parfois être étendu aux médicaments déjà dispensés. Dans ce cas, le responsable présent :



- ① recherche et contacte les patients, les professionnels de santé (en cas de commande à usage professionnel) et les éventuels établissements (comme les EHPAD sans PUI) que la pharmacie fournit, par tous les moyens à sa disposition,
- ② en suivant les recommandations de l'ANSM, informe avec tact les patients ayant reçu les médicaments mis en cause. La rédaction d'un message type basé sur les éléments de langage de l'ANSM, à l'attention des patients, est recommandée pour les informer, les rassurer, leur indiquer la conduite à tenir,
- ③ en suivant les recommandations de l'ANSM, organise le retour à l'officine des éventuels lots rappelés.

— 5.5 MISE EN QUARANTAINE ET RETOUR AU GROSSISTE RÉPARTITEUR

Le responsable présent retire et place tous les produits rappelés dans un contenant clos identifié, lui-même stocké dans une zone dédiée, isolée et identifiée. Ils sont accompagnés des documents nécessaires à leur expédition, dont une copie est conservée et archivée avec les documents relatifs à ce retrait/rappel. Il remet l'ensemble à son grossiste répartiteur ou au laboratoire, selon les instructions fournies, dans les 15 jours maximum (selon les recommandations de l'ANSM) à compter de la réception de l'alerte.

— 5.6 SÉCURISATION DE LA DISPENSATION

Le responsable présent affiche le message d'alerte dans la zone de réception des commandes. Le cas échéant (livraison en cours.), les personnes en charge de la réception des commandes mettent le médicament en quarantaine à son arrivée. Une fois averti, le responsable présent vérifie si les lots reçus sont concernés par le retrait/rappel et en conséquence, retourne les lots concernés.

Les commandes reçues sont vérifiées après le retrait/rappel de lot (commandes en transit ou en cours de livraison au moment du retrait/rappel, par exemple prendre en compte les délais de livraisons par bateau pour l'Outre-mer).

Pour une période de sécurité à définir, le responsable présent :

- ① place un témoin visible de rappel dans la zone de stockage habituelle du produit retiré/rappelé,
- ② programme, si le logiciel le permet, l'ouverture systématique d'une fenêtre du logiciel d'aide à la dispensation (LAD) qui informe sur les lots de ce médicament qui ont fait l'objet d'un retrait.

— 5.7 ENREGISTREMENT ET ARCHIVAGE

Le responsable présent enregistre sur un document ad hoc ou, au moins, sur le message d'alerte imprimé les informations suivantes :

- ① la date de traitement de l'alerte,
- ② le nombre de boîtes en stock concernées par le retrait/rappel (=0 : si aucune) et leur n° de lot,
- ③ le nombre de boîtes retournées suite au retrait/rappel (=0 : si aucune) et leur n° de lot,
- ④ le nom de l'établissement à qui les boîtes ont été retournées,
- ⑤ l'enregistrement de l'information donnée à tous les membres de l'équipe, leur paraphe et/ou visa informatique attestant qu'ils ont reçu l'information,
- ⑥ Après avoir vérifié la présence de la signature et/ou visa informatique de tous les membres de l'équipe officinale en charge de la dispensation et/ou de la gestion des commandes, le responsable présent appose son visa ou sa signature pour valider les actions réalisées.

Le document assurant la traçabilité et le message d'alerte sont ensuite archivés sur un support garantissant leur pérennité et leur intégrité dans un dossier dédié à cet effet, selon le n° d'ordre des alertes attribuées par l'ANSM (année-MED A n° chronologique).



La durée recommandée pour l'archivage des documents visés et signés permettant de prouver la réalité du retrait/rappel est de 5 ans.

— 5.8 CONTRÔLE DE L'ABSENCE DE FACTURATION EN CAS DE RETRAIT/RAPPEL CONCERNANT L'ENSEMBLE DES LOTS MIS SUR LE MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT

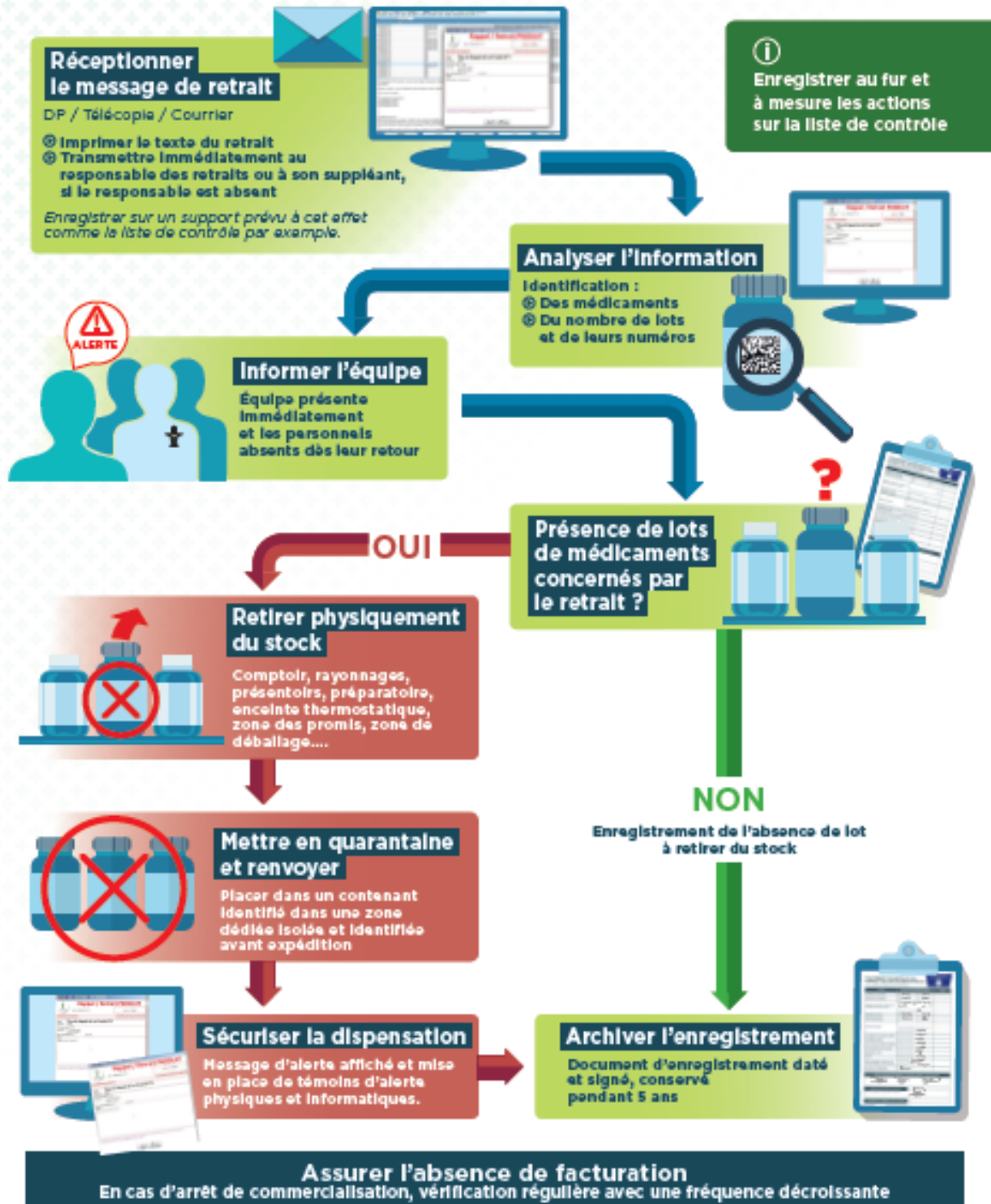
Dans le cas d'un retrait/rappel concernant l'ensemble des lots mis sur le marché d'un médicament, le responsable présent rappelle à l'ensemble des dispensateurs par tous moyens à sa disposition (messages informatiques...) que le médicament concerné ne peut plus être facturé, tant qu'il n'est plus disponible sur le marché.

Dans ce cas, régulièrement, avec une fréquence décroissante, il vérifie à l'issue du retrait/rappel, qu'aucune facturation n'est effectuée, tant que le médicament n'est plus disponible. En cas de régularisation de facture, il trace le fait que ce soit une régularisation, par tous moyens à sa disposition.



PROCÉDURE DE TRAITEMENT DES RETRAITS OU RAPPELS DE LOTS DANS UNE PHARMACIE D'OFFICINE

RECOMMANDATION ONP



TRAITEMENT DES RETRAITS OU RAPPELS DE LOTS DE MÉDICAMENTS

LISTE DE CONTRÔLE

RECOMMANDATION
ONP



ACTIONS	INFORMATIONS/ENREGISTREMENTS	VISAS
Réception du retrait/rappel	Date : Heure :	
Impression du retrait/rappel	Date : Heure :	
Analyse de l'information et identification du produit et des lots concernés	Double contrôle :	
	Nombre de lots concernés :	
Information de l'équipe	Date : Heure :	
Retrait/Rappel physique	Date : Heure :	
Rangements habituels	<ul style="list-style-type: none"> • • • Enceinte thermostatique (médicaments de la chaîne de froid) • Armoires et locaux fermant à clé (stupéfiants) Nombre de boîtes retirées :	
Zone dédiée aux ordonnances en attente	Nombre de boîtes retirées :	
Zone dédiée aux proms	Nombre de boîtes retirées :	
Zone de livraison en attente de déballage	Nombre de boîtes retirées :	
Zone de préparation des commandes	Nombre de boîtes retirées :	
Dispensations en cours	Nombre de boîtes retirées :	
Réserves	Nombre de boîtes retirées :	
Mise en quarantaine des boîtes dans un contenant identifié dans une zone dédiée	N° des lots retirés : Nombre de boîtes : Date de l'envoi au grossiste :	
Sécurisation de la dispensation	Date :	

DATE ET PARAPHE DES MEMBRES DE L'ÉQUIPE INFORMÉS DU RETRAIT/RAPPEL

--	--

ARCHIVAGE DU PRÉSENT DOCUMENT

Date :

Nom, date et signature du responsable du retrait/rappel

--	--

CONTRÔLES DE L'ABSENCE DE FACTURATION

Dates :

--	--



Disponibilité au 5 mars 2018

Rouge = indisponible Orange = tensions Vert = disponible

VACCINS DU CALENDRIER VACCINAL

BCG SSI® (tuberculose) - CIP : 3400936466425

Statut : Indisponible en ville

Mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire depuis le 29 mars 2016, d'unités de Vaccin BCG contre la tuberculose, destinées initialement au marché polonais

Les quantités limitées du nouveau vaccin et son conditionnement ont conduit la Direction Générale de la Santé à, d'une part, réserver son utilisation aux centres de vaccination publique (en fonction des possibilités d'organisation loco-régionales, se renseigner au préalable auprès des PMI, CLAT ou autres structures publiques), et d'autre part, à redéfinir les populations prioritaires, limitées maintenant aux enfants à risque supplémentaire à celui de résider dans la région parisienne ([Lien 1](#))

Hexyon® (D-T-Ca-P-Hib-HepB) - CIP : 3400927350368 : Disponible

Alternative(s) : Infanrix hexa® OU Pentavalent + Hépatite B monovalent

En cas de tension, privilégier la primo-vaccination

Infanrix Hexa® (D-T-Ca-P-Hib-HepB) - CIP : 3400935495839 : Disponible

Alternative(s) : Hexyon® OU Pentavalent + Hépatite B monovalent

En cas de tension, privilégier la primo-vaccination

Infanrix Quinta® (D-T-Ca-P-Hib) - CIP : 3400935524737 : Fortes tensions

Alternative(s) : Pentavac®

Distribution prioritaire auprès des centres de PMI et des centres de vaccination, conformément à la recommandation transitoire des autorités de santé.

Mise à disposition de 10 000 doses chaque mois sur le marché ville via les grossistes répartiteurs

Pentavac® (D-T-Ca-P-Hib) - CIP : 3400936874343 : Tensions

Alternative(s) : Infanrix Quinta®

Distribution normale sur le marché Public.

Le marché privé est régulièrement réapprovisionné dans un volume suffisant pour répondre au besoin du marché.

Vaccin Tétanique Pasteur - CIP : 3400932857241 : Disponible en collectivités et indisponible sur le marché privé

Alternative(s) : Revaxis® OU Repevax® OU Boostrixtetra®

Prevenar 13® (Pneumocoque conjugué 13 valent) - CIP : 3400939901152 : Disponible

En cas de tension, privilégier la primo-vaccination

MMR Vax Pro® (R-O-R) - CIP : 3400937328210 : Disponible

Alternative(s) : Priorix®

Priorix® (R-O-R) - CIP : 3400935137340 : Disponible

Alternative(s) : MMR Vax Pro®

En cas de tension, privilégier la primo-vaccination

Menjugate® (Meningo C conjugué) - CIP : 3400930017609 : Disponible

Alternative(s) : Neisvac®

Neisvac® (Meningo C conjugué) - CIP : 3400936277397 : Disponible



Alternative(s) : Menjugate®

Infanrix Tetra® (D-T-Ca-P) - CIP : 3400935524676 : Indisponible

Alternative(s) : Tetravac®-Acellulaire OU Boostrixtetra® OU Repevax®

En cas de rupture, ce qui est le cas actuellement, il peut être remplacé par Tetravac®-Acellulaire ou les dTcaP® (Boostrixtetra® et Repevax®). En cas d'indisponibilité de l'ensemble de ces vaccins, les injections de 6 et 11 ans peuvent être décalées de quelques semaines ou mois.

Tetravac®-Acellulaire (D-T-Ca-P) - CIP : 3400934822353 : Tensions

Alternative(s) : Infanrix tetra® OU Boostrixtetra® OU Repevax®

Distribution normale sur le marché Public

SANOFI PASTEUR EUROPE réapprovisionne régulièrement les grossistes et continuera à le faire dans la mesure de ses possibilités.

La demande reste importante, des tensions subsistent dans les pharmacies.

Boostrixtetra® (d-T-ca-P) - CIP : 3400936773875 : Disponible

Alternative(s) : Repevax®

Les vaccins dTcaP ne sont pas adaptés à la primo-vaccination, ils peuvent être utilisés pour les rappels de 6 ans (en cas d'indisponibilité des vaccins DTcaP), 11 ans, 25 ans, 45 ans, 65 ans, 75 ans

Repevax® (d-T-ca-P) - CIP : 3400936873971 : Disponible

Alternative(s) : Boostrixtetra®

Les vaccins dTcaP ne sont pas adaptés à la primo-vaccination, ils peuvent être utilisés pour les rappels de 6 ans (en cas d'indisponibilité des vaccins DTcaP), 11 ans, 25 ans, 45 ans, 65 ans, 75 ans

Revaxis® (d-T-P) - CIP : 3400936876293 : Disponible

Alternative(s) : Boostrixtetra® OU Repevax®



Cervarix® (HPV) - CIP : 3400938164237 : Disponible

Gardasil® (HPV) - CIP : 3400937713016 : Disponible

**VACCINS NON RECOMMANDES DANS LE CALENDRIER VACCINAL
DE BASE MAIS SOUVENT UTILISES**

Act-Hib® - CIP : 3400933472016 : Disponible

Engerix B10® (hépatite b enfant) - CIP : 3400935167095 : Très fortes tensions et indisponible en ville

Alternative(s) : HBVax 5®

Les hôpitaux, les collectivités, les Dom Tom sont approvisionnés normalement

Pas disponible en officine de ville durant cette période de pénurie. Le dépannage auprès des officines reste possible (1 dose)

Engerix B20® (hépatite b adulte) - CIP : 3400935166906 : Disponible en collectivités et retour progressif à la normale en ville

Distribution normale au sein des Collectivités et des Centres de vaccination.

HBVAXPRO 10 (Hépatite B à partir de 16 ans) - CIP : 3400936924642 : Retour progressif à la normale

Alternative(s) : Engerix B20®

HBVAXPRO 5 (Hépatite B jusqu'à 15 ans) - CIP : 3400936924291 : Fortes tensions

Alternative(s) : Engerix B10®

- Contingement via dotations grossistes sur le marché de ville. Prochaine dotation prévue début mars
- Distribution normale sur le marché hospitalier
- Reprise d'une distribution normale sur le marché des collectivités (autres qu'hôpitaux et cliniques) à compter du 11 décembre 2017
- Pour les besoins prioritaires, se reporter à l'avis du HCSP



HBVAXPRO 40 (Hépatite B patients dialysés ou en attente de dialyse) - CIP : 3400935676580 : Disponible

Distribué uniquement sur le marché hospitalier

Genhevac® (hépatite b) - CIP : 3400933050368 : Arrêt de commercialisation

Alternative(s) : Engerix B10® ou B20®

Rotarix® (rotavirus) - CIP : 3400939020167 : Disponible

Alternative(s) : Rotateq®. Une étude récente suggère l'interchangeabilité entre les deux vaccins

Rotateq® (rotavirus) - CIP : 3400937622363 : Disponible

Alternative(s) : Rotarix®. Une étude récente suggère l'interchangeabilité entre les deux vaccins

Menvéo® (ACYW135 conjugué) - CIP : 3400921702903 : Disponible

Alternative(s) : Nimenrix®

Nimenrix® Vaccin ACYW135 conjugué - CIP : 3400922253930 : Disponible

Alternative(s) : Menvéo®

Bexsero® Vaccin méningo B - CIP : 3400926863036 : Disponible

Varilrix® Vaccin contre la varicelle - CIP : 3400936277229 : Disponible

Alternative(s) : Varivax®



Varivax® Vaccin vivant contre la varicelle - CIP : 3400936876415 : Disponible

Alternative(s) : Varilrix®

Pneumo 23® Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque - CIP : 3400932434824 : Arrêt de la production

Alternative(s) : Pneumovax®

Pneumovax® Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque (23-valent) - CIP : 3400935528001 : Très fortes tensions

- Depuis le 11 janvier 2018, MSD Vaccins, en accord avec l'ANSM, met à disposition, de façon exceptionnelle et transitoire, des unités de vaccin PNEUMOVAX, en flacon, initialement destinées au Royaume-Uni. Ces doses sont uniquement mises à disposition des pharmacies à usage intérieur des collectivités et peuvent être rétrocédées.
- Les pharmacies de ville continuent à être approvisionnées via des dotations aux grossistes, mais les quantités de vaccin restent faibles. Une dotation a été faite semaine 5. La prochaine dotation est prévue début mars.
- Dans le contexte actuel de pénurie, la Haute Autorité de Santé a publié une recommandation vaccinale transitoire contre les infections à pneumocoque définissant les personnes prioritaires à la vaccination et le schéma vaccinal. Cette recommandation est disponible sur le site <https://www.has-sante.fr>

VACCINS DU VOYAGEURS

Avaxim 80® (hépatite A enfant) - CIP : 3400935677242 : Disponible

Alternative(s) : Havrix 720®

Cette spécialité est de nouveau disponible dans une nouvelle présentation en seringue préremplie avec aiguille

Avaxim 160® (hépatite A adulte) - CIP : 3400934166525 : Tensions importantes et Indisponible en ville

Alternative(s) : Vaqta 50® OU Havrix 1440®

Cette spécialité est indisponible sur le Marché Privé et sera à nouveau disponible sur le marché Public à partir de début Février avec une nouvelle présentation aiguille sertie (CIP 3400934166525).

Privilégier la primo-vaccination ([Lien 2](#))

Havrix 720® (hépatite A enfant) - CIP : 3400934760457 : Tensions importantes et indisponible en ville

Alternative(s) : Avaxim80®

Contingemment dans les hôpitaux, les collectivités (dont les centres de vaccination du voyageur, les Dom Tom. Le dépannage reste possible (1 dose).

Privilégier la primo-vaccination ([Lien 2](#))

Havrix 1440® (hépatite A adulte) - CIP : 3400933775155 : Tensions importantes et indisponible en ville

Alternative(s) : Vaqta 50® OU Avaxim160®

Vaqta 50® (hépatite A adulte) - CIP : 3400938309959 : Disponible

Alternative(s) : Havrix 1440® OU Avaxim160®

Remise à disposition normale depuis le 22 décembre 2017

Twinrix Enfant® (Hep B et A enfant) - CIP : 3400935676870 : Disponible

Twinrix Adulte® (Hep B et A adulte) - CIP : 3400935676870 : Disponible

Typhim Vi® (Typhoïde) - CIP : 3400936993020 : Disponible

Typherix® (Typhoïde) - CIP : 3400935080356 : Tensions

Alternative(s) : Typhim Vi®

Réapprovisionnement partiel en Septembre pour les CV et établissements de santé

Tyavax® (hépatite A+typhoïde) - CIP : 3400936077836 : Disponible



Alternative(s) : Avaxim 160® U + Typhim Vi®

Menvéo® (ACYW135 conjugué) - CIP : 3400921702903 : Disponible

Alternative(s) : Nimenrix®

Nimenrix® (ACYW135 conjugué) - CIP : 3400922253930 : Disponible

Alternative(s) : Menvéo®

Ticovac Enfant® (Vaccin contre l'encéphalite à tique) - CIP : 3400936774827 : Disponible

Ticovac Adulte® (Vaccin contre l'encéphalite à tique) - CIP : 3400936467606 : Disponible

Vaccin Rabique Pasteur - CIP : 3400933048877 : Tensions en collectivités et Indisponible sur le marché privé

Alternative(s) : Rabipur®

Cette spécialité est de nouveau disponible pour le marché Public de façon contingentée, mais reste indisponible pour le marché Privé.

En ville : contingentement médicalisé réservé aux urgences médicales

Rabipur® - CIP : 3400936276796 : Tensions et Indisponible en ville

Alternative(s) : Vaccin rabique Pasteur

La nouvelle forme commercialisée contient un flacon et une seringue pré remplie.

Contingenté à l'hôpital. Pas disponible en ville.

Dépannage possible en post exposition.



Annexe 7. Tableau de prise en charge des tumeurs vésicales non infiltrants le muscle vésical

Tableau 1. Prise en charge des TVNIM en absence de pénurie de BCG.

<p>Risque faible</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Une instillation post-opératoire précoce (IPOP) de mitomycine c (MMC) est une option thérapeutique (tumeur unifocale et de petite taille notamment), en l'absence de contre-indication. - Surveillance simple
<p>Risque intermédiaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Une IPOP de MMC est possible en l'absence de contre-indication - Instillations hebdomadaires de MMC sur 6 à 8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines) suivies ou non d'instillations mensuelles - Le BCG peut être discuté en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par la MMC.
<p>Risque élevée</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Une seconde RTUV systématique est recommandée dans un délai de 4 à 6 semaines. Toute immunothérapie par le BCG n'est efficace que si la RTUV a été complète excepté pour le CIS - Instillations endo vésicales de BCG (sauf contre-indications) après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Si les instillations de BCG sont bien supportées, intérêt d'un traitement d'entretien. - En cas d'échec du traitement par BCG, la cystectomie totale demeure le traitement de choix - Après cette nouvelle RTUV, une cystectomie d'emblée peut être discutée en RCP dans certaines formes de mauvais pronostic et chez des patients jeunes.



Annexe 8. Informations sur la dispensation de la spécialité IMMUCYST®

Meddispar - 3400949252497 - IMMUCYST

Page 1 sur 2



Médicaments à dispensation particulière à l'officine

Recherche

Accueil > Médicaments > 3400949252497 - IMMUCYST

Date de mise à jour : 05/12/2016

IMMUCYST 81 mg PDR SUSP INTRAVESIC B/1



En bref

Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle, réservée à certains spécialistes et dont le renouvellement de la prescription est restreint
Arrêt de distribution prévue à partir de début 2019

Identité

Substance active : bacilles calmette guérin souche connaught

Code CIP/ACL : 3400949252497

Conditionnement : Boîte de 1 flacon de 81 mg de poudre pour suspension intravésicale

Disponibilité : En ville

Laboratoire : Centre de spécialités pharmaceutiques

Conservation : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
Ne pas congeler

Liste : Liste 1

Prescription

Durée de validité de la prescription initiale hospitalière

6 mois

Prescription réservée à certains médecins spécialistes

- en oncologie médicale
- en urologie

Durée maximale de prescription

6 mois

Première délivrance

Support de prescription

Ordonnance hospitalière établie par certains spécialistes (voir l'onglet prescription)

Délai de présentation de l'ordonnance

3 mois

Durée de traitement délivrable

4 semaines ou 30 jours

Mentions sur l'ordonnance

[http://www.meddispar.fr/Medicaments/IMMUCYST-81-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/I/\(ci...](http://www.meddispar.fr/Medicaments/IMMUCYST-81-B-1/(type)/letter/(value)/I/(ci...) 08/02/2018



- timbre de l'officine
- numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- date d'exécution
- quantité délivrée

Transcriptions ou enregistrement

- nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la PIH
- nom, adresse et spécialité du prescripteur
- nom et adresse du patient
- date de délivrance
- dénomination du médicament
- quantité délivrée

Renouvellement

Support de prescription

Ordonnance de renouvellement de ville établie par **certaines spécialistes** (voir l'onglet prescription) avec **présentation simultanée de la PIH datant de moins de 6 mois**

Mentions sur l'ordonnance

- timbre de l'officine
- numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- date d'exécution
- quantité délivrée

Transcriptions ou enregistrement

- nom de l'établissement ou du service de santé et nom et spécialité du prescripteur dont émane la PIH
- nom, adresse et spécialité du prescripteur
- nom et adresse du patient
- date de délivrance
- dénomination du médicament
- quantités délivrées

En lien



Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

- ☞ [avis du 24/12/2010 relatif au renouvellement de l'inscription \(JORF du 24/12/2010\)](#)
- ☞ [arrêté du 24/11/2010 portant modification du libellé \(JORF du 30/11/2011\)](#)



- ☞ [fiche info médicament](#)

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- ☞ [avis de la commission de transparence](#)

[http://www.meddispar.fr/Medicaments/IMMUCYST-81-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/I/\(ci...](http://www.meddispar.fr/Medicaments/IMMUCYST-81-B-1/(type)/letter/(value)/I/(ci...) 08/02/2018

Annexe 9. Point d'information de l'ANSM et l'AFU



Point d'Information

Rupture d'approvisionnement d'Immucyst : l'ANSM et l'AFU¹ font le point sur la continuité des traitements

La spécialité pharmaceutique Immucyst, commercialisée par Sanofi-Pasteur, n'est plus disponible en France et dans le monde, depuis début mai, à la suite de problèmes industriels survenus sur l'unique site de fabrication de ce produit à Toronto, au Canada. L'ANSM et les représentants des urologues français^{1,2} travaillent ensemble pour assurer la prise en charge des patients atteints de cancer de la vessie, dans les meilleures conditions.

Immucyst 81 mg, poudre pour suspension intra-vésicale, est une immunothérapie des carcinomes urothéliaux non invasifs de la vessie par le bacille de Calmette-Guérin - BCG (cf. point d'information du 6 juin 2012). Ce traitement, qui s'inscrit principalement en complément de la résection trans-urétrale de vessie (RTUV), concerne entre 6 000 et 9 000 patients chaque année, ce qui correspond à une utilisation moyenne de 1 500 doses d'Immucyst par semaine.

Suite aux inspections menées par les autorités canadiennes sur le site de fabrication, des manquements aux bonnes pratiques de fabrication ont été constatés et nécessitent d'importants travaux de mise en conformité. La situation de tension sur les approvisionnements en Immucyst pourrait donc se poursuivre pendant plusieurs mois. Ceci conduit l'Agence à rechercher des solutions à court et moyen termes, en concertation avec les professionnels de santé directement concernés.

Dans un premier temps, des lots actuellement bloqués en France, représentant 12 000 unités d'Immucyst, pourraient être libérés. Cependant, cette possibilité est toujours en cours d'évaluation, pour chaque lot produit, par les différentes autorités concernées et Sanofi-Pasteur. Ceci devrait intervenir dans un délai d'une semaine environ. L'ANSM examinera avec l'AFU les conditions de prescription susceptibles de gérer au mieux cet approvisionnement sur la durée.

L'Agence a également engagé des démarches visant à faciliter la mise à disposition d'autres produits non commercialisés en France. Trois produits alternatifs pourraient ainsi être disponibles dans les 3 à 6 mois : l'un fabriqué en Allemagne dont deux lots ont déjà pu être importés au mois de mai ; les deux autres fabriqués au Danemark et aux Pays-Bas. Pour ces deux derniers produits, qui ont une AMM dans d'autres pays européens que la France, l'ANSM a sollicité un dépôt de reconnaissance mutuelle de l'AMM. L'Agence est également attentive aux capacités de production de ces trois produits. Si des stocks existant à l'étranger pouvaient être réalloués au marché français, elle délivrera des autorisations d'importation à titre exceptionnel.

D'ores et déjà, le travail entrepris par l'AFU doit permettre de définir les stratégies thérapeutiques à prioriser afin de permettre la prise en charge de tous les patients et la continuité des soins, tant qu'un rythme d'approvisionnement normal n'est pas assuré. Les personnes qui doivent être soignées pour un cancer de la vessie trouveront auprès de leur urologue les informations adaptées à leur situation particulière.

Des précisions du laboratoire Sanofi-Pasteur sur l'état des stocks disponibles pour le marché français sont attendues d'ici la fin de la semaine. Tout élément nouveau fera l'objet d'une mise à jour de ce point d'information.

1 - Association Française d'Urologie (AFU)

2 - Syndicat National de Chirurgiens-Urologues Français (SNCUF)

Annexe 10. Recommandations de traitements dans un contexte tendu d'approvisionnement en BCG thérapie

1. Situation actuelle : BCG temporairement disponible en quantité très limitée (contingentement) :

→ TVNIM de risque intermédiaire :

Les instillations endo-vésicales de mitomycine C demeurent le traitement de référence, avec l'utilisation éventuelle en seconde intention d'épirubicine² ou éventuellement de doxorubicine.

Ne pas utiliser de BCG

→ TVNIM de risque élevé :

Les TVNIM de risque élevé répondent aux critères de sélection d'une seconde RTUV.

Celle-ci doit être réalisée 4 à 6 semaines après la première RTUV constituant un **préalable à tout traitement endovésical par immunothérapie**.

Les instillations endo-vésicales de BCG constituent le traitement de référence (en traitement d'induction et d'entretien) de ce groupe.

En cas de BCG disponible en quantité limitée, le groupe propose de :

- bien **vérifier l'absence de résidu tumoral et de progression** en pratiquant une 2^{nde} RTUV
- **le cas échéant limiter le traitement d'induction à 6 instillations**
- **ne pas réaliser de traitement d'entretien**
- à discuter et valider en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à l'aide du Tableau 2

Tableau 2. Prise en charge des TVNIM : BCG intravésical disponible en quantités très limitées.

Risque faible (EORTC < 7)	IPOP suite à la 1ère RTUV puis surveillance Nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé (+/- IPOP)
Risque intermédiaire (7 < EORTC < 13)	RTUV puis instillations endo-vésicales de mitomycine C (alternative épirubicine ² , ou doxorubicine) Ne pas utiliser de BCG

Risque élevé (EORTC > 14)	RTUV puis 2nde RTUV Si pas de tissu tumoral retrouvé : traitement par BCG (limité à 6 instillations en induction, pas de traitement d'entretien) Si tissu tumoral retrouvé : proposer la cystectomie totale d'emblée. En cas de traitement conservateur, un contrôle endoscopique devra être réalisé à 3 mois de la dernière résection, de préférence sous anesthésie (pour toute lésion dont le score pronostic est ≥ 7) avec biopsie systématique de toute lésion d'allure suspecte.
-------------------------------------	---

2. Situation potentielle de rupture de stock de BCG:

Dans l'hypothèse où les unités actuellement disponibles en quantité très limitée de BCG pour instillations intravésicales seraient épuisées, une rupture de stock serait alors effective sur le marché français. Dans ce contexte, l'ANSM et le CCAFU préconisent temporairement les recommandations suivantes :

→ TVNIM de risque intermédiaire :

Les instillations endo-vésicales de mitomycine C demeurent le traitement de référence, avec l'utilisation éventuelle en seconde intention d'épirubicine² ou éventuellement de doxorubicine.

→ TVNIM de risque élevé :

Les TVNIM de risque élevé répondent aux critères de sélection d'une seconde RTUV.

Celle-ci doit être réalisée 4 à 6 semaines après la première RTUV constituant un préalable à tout traitement endovésical par immunothérapie. Les instillations endo-vésicales de BCG constituent le traitement de référence (en traitement d'induction et d'entretien) de ce groupe.

En l'absence de BCG, les experts considèrent qu'un traitement par instillations endo-vésicales de mitomycine C ou épirubicine² (ou doxorubicine) demeure plus efficace que l'absence de tout traitement complémentaire, après s'être assuré par une cystoscopie de l'absence de tumeur résiduelle après la seconde RTUV.

Par ailleurs chez des patients présentant des éléments histologiques **très péjoratifs** : score pronostique EORTC ≥ 14 (par exemple : T1G3 avec infiltration profonde du chorion (*muscularis mucosae*), diamètre tumeur T1G3 > 3 cm, lésions de haut grade multifocales, présence de carcinome *in situ*) pour lesquels le risque de progression tumorale à 1 an est de 17%, l'indication d'une cystectomie totale apparaît comme le traitement le plus adapté. L'intervention doit être réalisée avant trois mois, car le risque de progression tumorale avec évolution métastatique est important.

Soit en pratique, la proposition par le CCAFU de prise en charge des TVNIM (Tableau 3), à discuter et valider en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

Tableau 3. Prise en charge des TVNIM : BCG intravésical en rupture de stock.

Risque faible (EORTC < 7)	IPOP suite à la 1ère RTUV puis surveillance Nouvelle résection tant que du tissu tumoral est retrouvé (+/- IPOP)
Risque intermédiaire (7 $<$ EORTC < 13)	RTUV puis instillations endo-vésicales de mitomycine C (alternative épirubicine ² , ou doxorubicine)
Risque élevé (EORTC > 14)	RTUV puis 2nde RTUV Si pas de tissu tumoral retrouvé : instillations endo-vésicales de mitomycine C (alternative épirubicine ² ou doxorubicine) Si tissu tumoral retrouvé : proposer la cystectomie totale d'emblée. En cas de traitement conservateur, un contrôle endoscopique devra être réalisé à 3 mois de la dernière résection, de préférence sous anesthésie (score pronostique EORTC ≥ 7) avec biopsie systématique de toute lésion d'allure suspecte.

Ces modalités de traitement sont applicables jusqu'à la remise à disposition en quantités suffisantes de BCG intravésical.

A cet égard, il est rappelé que l'ANSM a entrepris les démarches au niveau européen et mondial

auprès de Sanofi Pasteur, Medac et auprès des autres laboratoires susceptibles de fournir un traitement de BCG intravésical de qualité pharmaceutique pour le marché français et prendra toutes les dispositions nécessaires pour permettre un retour à un approvisionnement normal dans les meilleurs délais. Toute évolution de la situation sera immédiatement diffusée sur les sites internet de l'ANSM et de l'AFU.

Annexe 11. Document Questions / Réponses de l'ANSM concernant le changement de formule du LEVOTHYROX®

Questions/Réponses

Levothyrox : changement de formule et de couleurs des boîtes et blisters

Version 2 - Mise à jour de Août 2017

1. A quoi sert la lévothyroxine ?
2. Mon médecin m'a dit que la formule de Levothyrox® avait changé, quels sont les changements ?
3. Comment le changement de formule a été évalué par l'ANSM ?
4. Le pharmacien m'a délivré une boîte différente de celle que je prends d'habitude, que dois-je faire ? Est-ce que je dois aller voir mon médecin ?
5. Quels sont les risques liés au changement de formule ?
6. Quels sont les symptômes qui doivent m'alerter sur un déséquilibre thyroïdien ?
7. Que faire si je ressens ces symptômes ?
8. Est-ce que les modalités de prise de cette nouvelle formule sont différentes ?
9. A qui puis-je m'adresser pour obtenir des informations complémentaires ?
10. A quelle date cette nouvelle formule sera disponible ?
11. Que dois-je faire de mes anciennes boîtes de Levothyrox® ?
12. Et si jamais je mélange les deux formules, est-ce qu'il y a un risque pour ma santé ?
13. Que faire si je change de pharmacie et que je bénéficie d'une délivrance de formule différente ?
14. Que faire si je prends des dosages différents avec une boîte de l'ancienne formule et une boîte de la nouvelle formule ?
15. Que faut-il faire en cas d'effets indésirables suite au passage à la nouvelle formule ?
16. Pourrait-on revenir à l'ancienne formule ou proposer les deux formules en parallèle ?

1. A quoi sert la lévothyroxine ?

La lévothyroxine est une hormone de substitution thyroïdienne utilisée dans les hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde ou absence de celle-ci) ou dans les situations où il est nécessaire de freiner la sécrétion d'une hormone stimulant la thyroïde, appelée TSH (*Thyroid stimulating hormone*).

Pour plus d'informations concernant les propriétés de la lévothyroxine, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments à cette adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

2. Mon médecin m'a dit que la formule de Levothyrox® avait changé, quels sont les changements ?

Les changements effectués sont les suivants :

- Suppression du lactose, un excipient à effet notoire, qui a été remplacé par le mannitol. Le mannitol contrairement au lactose est dépourvu d'effet notoire à la dose où il est présent dans les comprimés et ce quel que soit le dosage du médicament.
- Ajout de l'acide citrique anhydre, excipient très répandu dans la composition des médicaments et dans le domaine alimentaire. Il est utilisé en tant que conservateur pour limiter la dégradation de la lévothyroxine au cours du temps.

Ces modifications ont pour objectif de garantir une teneur en substance active (la lévothyroxine) plus constante d'un lot à l'autre, ou au sein d'un même lot, et ce pendant toute la durée de conservation du produit.

Ce changement de formule du Levothyrox a été réalisé par le laboratoire Merck, à la demande de l'ANSM, car il pouvait exister des différences de teneur en lévothyroxine non seulement d'un lot à l'autre de Levothyrox mais aussi au cours du temps pour un même lot. Ces fluctuations en teneur active étaient à l'origine de perturbations de l'équilibre thyroïdien chez les patients.

La substance active reste identique.

Par ailleurs, le format, les couleurs des boîtes et des blisters ont changé afin de les harmoniser à l'échelle mondiale : **pensez à bien vérifier le dosage indiqué sur la boîte et celui de votre ordonnance.**



3. Comment le changement de formule a été évalué par l'ANSM ?

La demande de modification de la formule de Levothyrox, comme tous les types de modifications de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, a été évaluée par l'ANSM sur le plan du maintien de sa qualité, de son efficacité ou de sa sécurité.

La nouvelle formule a été démontrée bioéquivalente à l'ancienne sur la base de deux études de pharmacocinétique. Cette bioéquivalence des deux formules a été démontrée par des études de biodisponibilités (ces études visent à montrer que la quantité de principe actif disponible dans le sang du patient et la vitesse à laquelle ce principe actif atteint la circulation sanguine est identique entre les 2 formules).

Il a ainsi été mis en évidence que les nouveaux excipients ne modifient ni la quantité de substance active qui passe dans le sang, ni la vitesse à laquelle elle atteint l'organe cible. Cette bioéquivalence est la garantie d'une efficacité et d'une sécurité identiques à celles de l'ancienne formule.

Cependant, par mesure de précaution, si vous pensez avoir des symptômes traduisant un déséquilibre thyroïdien (cf question 6 «Quels sont les symptômes qui doivent m'alerter sur un déséquilibre thyroïdien ?») nous vous recommandons de contacter votre médecin pour contrôler votre TSH.

4. Le pharmacien m'a délivré une boîte différente de celle que je prends d'habitude, que dois-je faire ? Est-ce que je dois aller voir mon médecin ?

Même si la boîte et le blister de votre médicament a pu changer de couleur (dans un souci d'harmonisation avec les autres pays dans le monde), votre pharmacien vous a délivré le même dosage en Levothyrox®. Cela ne change rien pour vous. Il vous suffit de :

- Bien vérifier le nom et le dosage du médicament qui vous a été délivré.
- Prendre les nouveaux comprimés de Levothyrox® exactement de la même façon que vous preniez l'ancienne formule.

En effet, la dose de l'évothyroxine que vous prenez est ajustée en fonction de vos besoins, votre suivi thyroïdien n'est donc pas modifié.

Cependant, nous vous recommandons de contacter votre médecin pour contrôler votre TSH dans les 6 à 8 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule si :

- votre équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre
- vous avez un cancer de la thyroïde
- vous avez une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme)
- le patient ou la patiente est un enfant
- le patient ou la patiente est une personne âgée

Si vous êtes enceinte, nous vous recommandons de contacter votre médecin pour contrôler votre TSH dans les 4 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule

5. Quels sont les risques liés au changement de formule ?

Dans la grande majorité des cas, il n'est pas attendu d'effet indésirable lié à la modification de formule pour le patient.

Toutefois, la l'évothyroxine est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite. Aussi, l'équilibre thyroïdien du patient peut être sensible à de très faibles variations de dose, pouvant se traduire par des fluctuations de la TSH, qui restent cependant dans des seuils normaux, ou des hypothyroïdies ou des hyperthyroïdies pouvant nécessiter un ajustement minime de la posologie basée sur la modification du taux de TSH.

Par mesure de précaution, l'ANSM recommande aux patients qui pensent observer des symptômes traduisant un déséquilibre thyroïdien de consulter leur médecin.

Par ailleurs, l'ANSM recommande, chez certains patients, de contacter leur médecin pour réaliser par mesure de précaution, un contrôle de TSH dans les 6 à 8 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule si

- l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre ;
- le patient ou la patiente souffre d'un cancer de la thyroïde ;
- le patient ou la patiente souffre d'une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme) ;
- le patient ou la patiente est un enfant ;
- le patient ou la patiente est une personne âgée.

Pour une femme enceinte, l'ANSM recommande un contrôle de TSH dans les 4 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule.

Les patients peuvent par ailleurs déclarer tout effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament directement sur le portail de déclaration du ministère en charge de la santé : signalement-sante.gouv.fr

6. Quels sont les symptômes qui doivent m'alerter sur un déséquilibre thyroïdien ?

Les symptômes cliniques d'un déséquilibre thyroïdien ne sont pas très spécifiques et restent variables d'un patient à l'autre.

Hypothyroïdie : une fatigue inhabituelle, une constipation, une sensation de ralentissement général sont les symptômes les plus fréquents liés à un taux insuffisant d'hormone thyroïdienne.

Hyperthyroïdie : des sueurs, une tachycardie, des palpitations, une excitation sont des symptômes évoquant un taux trop élevé d'hormones thyroïdiennes.

La probabilité de survenue de ces symptômes lors d'une substitution dose pour dose de Levothyrox® est faible et leur absence ne suffit pas à prédire que l'équilibre thérapeutique soit bon. D'où la nécessité de recourir à des dosages hormonaux (TSH) lors de la surveillance de ce traitement.

Si votre état clinique est stable et que vous ne présentez pas les caractéristiques citées ci-dessus (enfant, personne âgée, femme enceinte, équilibre thérapeutique difficile à atteindre, cancer de la thyroïde ou une maladie cardiovasculaire), un dosage, une à deux fois par an, est suffisant.

Vous pouvez, par ailleurs, déclarer tout effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament sur le portail de déclaration du ministère en charge de la santé : signalement-sante.gouv.fr

7. Que faire si je ressens ces symptômes ?

Si vous constatez un des symptômes décrits ci-dessus (voir question 5) ou tout autre symptôme inhabituel, cela peut être la conséquence d'un déséquilibre thyroïdien ou d'une autre pathologie. Aussi, l'ANSM vous recommande de prendre contact, dans les meilleurs délais, avec votre médecin.

8. Est-ce que les modalités de prise de cette nouvelle formule sont différentes ?

Non, les modalités de prise de votre médicament sont inchangées. Dans tous les cas, il est essentiel de toujours respecter la posologie, les modalités de prise et de suivi indiquées par votre médecin.

9. A qui puis-je m'adresser pour obtenir des informations complémentaires ?

N'hésitez pas à interroger votre pharmacien, votre médecin généraliste, votre endocrinologue, qui pourront vous apporter des informations complémentaires.

10. A quelle date cette nouvelle formule sera disponible ?

Elle est disponible depuis avril 2017, progressivement pour l'ensemble des dosages de la gamme.

11. Que dois-je faire de mes anciennes boîtes de Levothyrox® ?

Vous pouvez utiliser toutes les boîtes de l'ancienne formule si vous les avez conservées correctement. Dès lors que vous avez commencé à utiliser la nouvelle formule, il est recommandé de rester sur cette formule.

12. Et si jamais Je mélange les deux formules, est-ce qu'il y a un risque pour ma santé ?

Non, cela ne présente pas de risque pour votre santé. Cependant, par mesure de précaution, si vous pensez avoir des symptômes traduisant un déséquilibre thyroïdien (cf. question 5 « Quels sont les symptômes qui doivent m'alerter sur un déséquilibre thyroïdien ? ») nous vous recommandons de contacter votre médecin pour contrôler votre TSH.

13. Que faire si Je change de pharmacie et que Je bénéficie d'une délivrance de formule différente?

Si le pharmacien vous délivre une boîte de nouvelle formule pour un dosage donné pour la première fois : ceci est tout à fait normal, les modalités de prise de votre médicament sont inchangées. Dès lors que vous avez commencé à utiliser la nouvelle formule, il est recommandé de rester sur cette formule.

Si le pharmacien vous délivre une boîte de l'ancienne formule alors que vous êtes déjà passé à la nouvelle formule pour un dosage donné, signalez-le au pharmacien lors de la délivrance, il n'est pas recommandé d'utiliser l'ancienne formule après un passage à la nouvelle formule.

14. Que faire si Je prends des dosages différents avec une boîte de l'ancienne formule et une boîte de la nouvelle formule ?

Si vous n'avez pas d'autre choix, il est possible de « panacher » les boîtes (exemple : boîte de Levothyrox 25 µg de l'ancienne formule et boîte de Levothyrox 100 µg de la nouvelle formule), cependant il conviendra de vérifier la TSH en cas de symptômes alertant sur un déséquilibre thyroïdien.

15. Que faire en cas d'effets indésirables suite au passage à la nouvelle formule ?

Si vous ressentez des symptômes pouvant indiquer un déséquilibre thyroïdien, dans les semaines qui suivent votre passage à la nouvelle formule, et si ces symptômes perdurent, n'hésitez pas à consulter votre médecin, qui pourra vous prescrire un dosage des hormones thyroïdiennes 6 à 8 semaines après votre passage à la nouvelle formule, afin de pouvoir ajuster le dosage si nécessaire.

Si vous notez d'autres effets indésirables depuis ce changement et que ces symptômes perdurent, consultez votre médecin.

Vous pouvez, par ailleurs, déclarer tout effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament sur le portail de déclaration du ministère en charge de la santé : signalement-sante.gouv.fr

16. Pourrait-on revenir à l'ancienne formule ou proposer les deux formules en parallèle ?

L'ancienne formule était de qualité inférieure à la nouvelle formule. En effet, des cas de dysfonctionnement thyroïdien (hypo ou hyperthyroïdie) ont été observés avec l'ancienne formule en raison d'une teneur en principe actif qui pouvait varier au cours du temps (cf question 2).

Un réajustement posologique est parfois nécessaire avec la nouvelle formule mais l'équilibre une fois atteint sera maintenu.

Par ailleurs, la coexistence des deux formules sur le marché serait source de perturbation supplémentaire du bilan thyroïdien en cas de mélange de boîtes ou de stocks différents en fonction des pharmacies.

Annexe 12. Lettre aux professionnels de santé sur la suspension temporaire de l'activité de la société Stallergenes



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

4 décembre 2015

Lettre aux professionnels de santé

Produits d'allergologie – suspension temporaire de l'activité de la société Stallergenes

Information destinée aux allergologues, pneumologues, pédiatres, oto-rhino-laryngologistes et dermatologues exerçant l'allergologie

Madame, Monsieur,

En accord avec l'ANSM, le laboratoire Stallergenes souhaite vous faire part de la suspension temporaire de ses activités de production et de distribution de tous ses produits de diagnostic et d'immunothérapie allergénique commercialisés en France.

Résumé

- La suspension des activités de production et de distribution des produits de diagnostic et d'immunothérapie allergénique fait suite à la mise en place d'un nouveau système informatique du laboratoire Stallergenes le 13 août 2015, à l'origine d'erreurs dans la mise à disposition de ces produits.
- Les produits concernés sont :
 - d'une part, les spécialités pharmaceutiques Oralair®, Alyostal® Venin, Alyostal® Prick (témoins positif et négatif) et Diluant physiologique phénolé ;
 - d'autre part, les produits de diagnostic : TPN, TPC, IDR et Alyostal® Prick (allergènes)
 - et enfin, les produits d'immunothérapie allergénique Staloral®, Alustal®, Phostal®, allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI) mis à disposition depuis le 13 août qui font l'objet d'un rappel auprès des patients.
- Cette suspension d'activité sera effective jusqu'à remise en conformité du système informatique du laboratoire Stallergenes.

Informations complémentaires

Le laboratoire Stallergenes produit et distribue des spécialités pharmaceutiques (Oralair®, Alyostal® Venins, Alyostal® Prick et Diluant physiologique phénolé) ainsi que des allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI). Il s'agit de produits de diagnostic et de produits d'immunothérapie allergénique utilisés dans le traitement de fond de l'allergie (traitement de désensibilisation). **Lors d'une inspection en novembre 2015, l'ANSM a constaté des erreurs dans la mise à disposition des produits aux patients (erreur dans la composition, erreur d'étiquetage et dans la délivrance de ces traitements).** L'origine de ces problèmes est la défaillance du nouveau système informatique mis en place chez Stallergenes depuis le 13 août 2015. Les mesures appliquées ne concernent donc que les produits dont la date de mise à disposition a été postérieure au 13 août 2015.

Un courrier est adressé par Stallergenes à tous les patients qui ont reçu des APSI depuis le 13 août 2015, **leur demandant d'arrêter le traitement en cours, de retourner leurs médicaments auprès de Stallergenes (enveloppe préaffranchie) et de prendre contact avec le médecin prescripteur de ces APSI afin d'adapter leurs modalités de prise en charge thérapeutique et leur rappelant que ces traitements peuvent être interrompus sans risque.**

Pour les spécialités pharmaceutiques la nécessité d'un rappel de lots est en cours d'évaluation. Un tel retrait fera l'objet d'une information sur le site Internet de l'ANSM, le cas échéant. Dans cette attente et par mesure de précaution, il convient de ne plus prescrire les spécialités Oralair®, Alyostal® Venins, Alyostal® Prick et Diluant physiologique phénolé.

Pour plus d'information, vous pouvez contacter le numéro vert suivant mis en place par le laboratoire Stallergenes :

NUMERO VERT : 0 800 940 377

Stallergenes travaille en lien avec l'ANSM pour résoudre cette situation.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Nous vous prions d'agréer Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Dominique FACCENDA
Pharmacien responsable



Annexe 13. Communiqué de presse sur les mesures de retrait et rappel de produits de nutrition infantile



Direction générale de la santé



Direction générale de la concurrence,
de la consommation et de la répression
des fraudes

Paris, le 10 décembre 2017

Communiqué de presse

Contamination à *Salmonella Agona* de jeunes enfants : extension des mesures de retrait-rappel de produits de nutrition infantile

Bruno LE MAIRE, ministre de l'Economie et des Finances, par souci de sécurité sanitaire, décide la suspension de la commercialisation et des exportations de plusieurs références de produits de nutrition infantile, fabriquées en 2017 sur le site de Craon (53) par le groupe Lactalis Nutrition Santé (LNS), et en ordonne le rappel, en raison d'un risque de contamination par des salmonelles.

A la suite du signalement, le 2 décembre 2017, d'un nombre inhabituel de souches de *Salmonella Agona* identifiées par le Centre national de référence (CNR) chez de jeunes enfants âgés de moins de 6 mois, les investigations ont permis d'identifier et de confirmer le lien de ces contaminations avec la consommation de produits de nutrition infantile issus des chaînes de production du groupe LNS.

Le 2 décembre 2017, le groupe LNS, informé de la survenue de 20 cas de salmonellose chez des enfants âgés de moins de 6 mois ayant consommé ses produits, avait annoncé le retrait et le rappel de 12 références de laits infantiles produits sur ce même site.

Des investigations ont été menées, depuis cette date, par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) et la direction départementale de la cohésion sociale et de la protection des populations (DDCSPP) de la Mayenne. Elles visaient à vérifier que le groupe LNS met en œuvre les mesures appropriées de gestion du risque. Des prélèvements pour analyse ont, en outre, été effectués dans l'environnement de la chaîne de fabrication.

Cette semaine, 5 nouveaux cas de salmonellose chez des nourrissons ont été déclarés, dont l'infection par la même souche de salmonelles (*Salmonella agona*) a été confirmée. L'un d'entre eux avait consommé du PICOT® riz 1er âge dont la référence ne figurait pas dans la liste des références rappelées à compter du 2 décembre 2017. Ces enfants vont bien.

L'ensemble de ces éléments ont conduit le ministre à considérer que les mesures prises par l'entreprise n'étaient pas de nature à maîtriser le risque de contamination de produits destinés à l'alimentation d'enfants en bas-âge. Il a donc ordonné la suspension de la commercialisation et des exportations ainsi que le rappel de plusieurs références de produits de nutrition infantile fabriquées depuis le 15 février sur le site LNS de Craon (53).

La liste des références de produits concernés est disponible sur le site du ministère des solidarités et de la santé : www.solidarites-sante.gouv.fr.

Les autorités sanitaires demandent aux parents qui disposeraient encore de boîtes correspondants à ces lots, dans la mesure du possible, de ne pas les utiliser, qu'elles soient neuves ou déjà entamées.

Les parents qui utiliseraient une boîte de lait infantile en poudre concernée par cette mesure de retrait-rappel doivent changer immédiatement de lait.

La Société Française de Pédiatrie (SFP) a formulé des recommandations de substitutions possibles en ce sens (cf. annexe) qui sont également publiées sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : www.solidarites-sante.gouv.fr. Elles ont également été transmises aux médecins généralistes, pédiatres, sages-femmes et pharmaciens.

S'il est vraiment impossible pour les parents de trouver l'un des laits de substitution, la SFP leur propose de préparer un biberon avec le lait qu'ils possèdent, puis de faire bouillir le lait pendant 2 minutes dans une casserole, le laisser refroidir et le donner à leur(s) bébé(s) en attendant de trouver une alternative.

Dans tous les cas, si leur(s) enfant(s) présente(nt) des symptômes de toxi-infection alimentaire (diarrhée éventuellement accompagnée de fièvre), les parents sont invités à contacter un médecin dans les meilleurs délais. En attendant, un soluté de réhydratation, disponible en pharmacie, pourra être donné à l'enfant pour éviter une déshydratation en raison de pertes liquidiennes importantes (selles liquides nombreuses).

Les parents peuvent aussi se rapprocher des pharmacies qui disposent de toutes les informations relatives aux lots concernés.

La Direction générale de la Santé ouvre le numéro 0800 636 636.

Cette plateforme téléphonique est accessible 7 jours sur 7 de 9h à 20h. Elle est destinée à apporter des réponses aux questions des parents et les recommandations sanitaires qui conviennent.

Lactalis Nutrition Santé (LNS) maintient son numéro vert 0800 120 120 ouvert.

Cette plateforme téléphonique destinée à apporter des réponses aux parents sur les produits rappelés est accessible en continu jusqu'au dimanche 10 décembre à 23h00 puis, à partir de lundi 11 décembre, de 9h à 20h.

Par ailleurs, des informations sont également disponibles sur les sites Internet :

www.milumel.fr et www.picot.fr

Annexe 14. Déclaration d'effets indésirables sous Phenergan® extraite de la base nationale de pharmacovigilance

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : [REDACTED] (0)

N° Local : [REDACTED]

Centre de : [REDACTED]

Dossier :

Type : [REDACTED]

Date de notification : 31/08/17

Date dernière information : 01/09/17

PATIENT

Age : 79 ans

Sexe : F

Taille :

Poids : 96 kg

Antécédent(s) : Cancer du côlon (Cancer du côlon), Hypertension artérielle (Hypertension), Obésité (Obésité), Hypercholestérolémie (Hypercholestérolémie), Insuffisance veineuse (Maladie veineuse périphérique), Syndrome d'apnée du sommeil (Syndrome d'apnées du sommeil)

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : C (Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
29/08/17	10010305	Etat confusionnel	Rétabli/résolu
29/08/17	10010772	Perte de connaissance	Rétabli/résolu
29/08/17	10047340	Vertige	Rétabli/résolu
29/08/17	10038206	Rougeur du visage	Rétabli/résolu
29/08/17	10013269	Trouble de l'élocution	Rétabli/résolu
29/08/17	10005889	Trouble de la vision	Rétabli/résolu
29/08/17	10044562	Tremblement	Rétabli/résolu
29/08/17	10020772	Hypertension	Rétabli/résolu

MEDICAMENT(S)

PHENERGAN 2,5 POUR CENT, solution injectable

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	1 DF	1 1 Jour(s)	29/08/17	29/08/17	1 j				C1	S1	B3	I1	Suspect

Indication(s)

Prophylaxie antiallergie

ATORVASTATINE

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
														Concomitant

Indication(s)

OMEPRAZOLE

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
														Concomitant

Indication(s)

LYRICA 50 mg, gélule

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
														Concomitant

Indication(s)

KARDEGIC														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délaï surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
														Concomi- tant
Indication(s)														

CITALOPRAM BASE														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délaï surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
														Concomi- tant
Indication(s)														

FORLAX														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délaï surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
														Concomi- tant
Indication(s)														

LAMALINE														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délaï surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
														Concomi- tant
Indication(s)														

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

COMMENTAIRES

<p>Description du cas:</p> <p>« Observation succincte, pas d'autres informations disponibles »</p> <p>ANTECEDENTS, TERRAIN, MALADIES EN COURS : Cancer du colon stade IV avec métastases hépatiques et pulmonaires</p> <p>DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE : 29/08/2017 : patiente hospitalisée en hôpital de jour afin de bénéficier de sa 7e cure de LV5FU2 - ERBITUX (5-Fluorouracile, acide folique, cetuximab). Administration de PHENERGAN en pré-médication dans un contexte de rupture de Polaramine par voie IVD au lieu d'une perfusion IV ou d'une injection IM profonde. Apparition, 30 min après l'injection, d'un érythème du visage avec trouble de la parole et de la vision suivi d'une perte de connaissance d'environ 15 minutes. Lors de cette perte de connaissance, la patiente a présenté une hypertension avec un pouls toujours détectable et des tremblements des 4 membres.</p> <p>TRAITEMENT MIS EN PLACE / CORRECTEUR : Hospitalisation et surveillance renforcée</p> <p>EVOLUTION : Rétabli Retour à domicile le 30/08/2017 Patiente convoquée en HDJ dans 1 semaine pour réaliser sa chimiothérapie avec pré-médication par ATARAX (Hydroxyzine) et SOLUMEDROL (méthylprednisolone)</p> <p>Commentaires du notificateur :</p> <p>Antécédent du patient :</p> <p>Résultats d'exams complémentaires non structurés :</p>

Annexe 15. Observation de pharmacovigilance à la suite d'une déclaration d'effets indésirables sous PHENERGAN®



Chef de service
Pr Pierre Marquet
pierre.marquet@unilim.fr
Secrétariat
Tél. : 05 55 05 60 17
karen.poole@chu-limoges.fr

Secrétariat du service
Tél. : 05 55 05 61 40
Fax : 05 55 05 61 62
labo.pharmaco@chu-limoges.fr

Pharmacologie biologique et pharmacocinétique
Dr Jean-Baptiste Woillard (Responsable)
Dr Jean Debord
Dr Christian Woloch
stp@chu-limoges.fr

Toxicologie biologique et médico-légale
Pr Franck Saint-Marcoux (Responsable)
Dr Souleiman El Balki
Tél. : 05 55 05 61 43
Fax : 05 55 05 61 27
toxico.med-leg@chu-limoges.fr

Toxicologie analytique environnementale
et de santé au travail
Pr Christian Moesch (Responsable)
christian.moesch@unilim.fr

Recherche clinique
en pharmacologie et toxicologie
Dr Caroline Monchaud (Responsable)
pharmatox-rc@chu-limoges.fr

Pharmacogénétique
Dr Nicolas Picard (Responsable)
Dr Jean-Baptiste Woillard
nicolas.picard@unilim.fr

Centre régional de pharmacovigilance,
de pharmacoépidémiologie et
d'information sur les médicaments
Pr Marie-Laure Laroche (Responsable)
Dr Hélène Géniaux
Dr Anne Coubret
Dr Claire Filloux
Dr Muriel Grau
Tél. : 05 55 05 67 43
Fax : 05 55 05 62 96
pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Unité de vigilance des essais cliniques
Dr Sabrina Crépin (Responsable)
Tél. : 05 55 05 67 43
sabrina.crepin@chu-limoges.fr

Assurance qualité
Pascale Raffailiac (Responsable)
pascale.raffailiac@chu-limoges.fr

Cadre de santé
Grégory Boukera
Tél. : 05 55 05 61 42
gregory.boukera@chu-limoges.fr

Inserm UMR-S850
Pr Pierre Marquet (Directeur)
Tél. : 05 19 56 42 50
Fax : 05 55 43 59 36
patricia.festa@inserm.fr



Pharmacologie,
toxicologie et
pharmacovigilance

Limoges, le 31 août 2017

N/Réf. : SD/CF

OBSERVATION n° _____

Madame,

Nous avons bien pris connaissance de votre notification d'effet indésirable à type de tremblements des 4 membres, hallucinations visuelles, malaise et somnolence survenu chez Madame I. M., née le / / traitée par PHENERGAN (prométhazine).

Les principaux effets indésirables observés avec le PHENERGAN sont [1] :

- Effets neurovégétatifs : somnolence, troubles de l'équilibre, vertiges, tremblements, confusion mentale, hallucinations
- Effets anticholinergiques : sécheresse des muqueuses, troubles de l'accommodation, constipation, palpitations cardiaques ...
- Réactions de sensibilisation : érythème, prurit, choc anaphylactique, photosensibilisation
- Effets hématologiques : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie et anémie hémolytique

La **somnolence** est l'effet secondaire du système nerveux central (SNC) le plus courant de l'utilisation thérapeutique de la prométhazine chez les adultes. La prométhazine est un agent anti H1 non sélectif qui pénètre dans le SNC et provoque sédation et somnolence

La voie d'administration parentérale à privilégier est la voie intramusculaire profonde. Une administration par voie intraveineuse reste possible, il faudra veiller à ce que **la concentration de prométhazine soit inférieure à 25 mg/mL**. Pour cela, le laboratoire commercialisant le PHENERGAN recommande de diluer une ampoule dans 20 mL de G5% ou NaCl. De plus, la perfusion intraveineuse doit être passée sur **au moins 30 min** [2 ; 3].

Lors d'une administration par voie intraveineuse de PHENERGAN, des atteintes cutanées sévères ont été décrites

Centre de Biologie et de Recherche en Santé (CBRS) - 2 avenue Martin Luther King - 87042 Limoges cedex
Téléphone : 05 55 05 55 55
www.chu-limoges.fr



(douleur, paralysie, nécrose, gangrène) et ont nécessité, dans certains cas, une intervention chirurgicale [4].

La **dose considérée comme toxique pour la prométhazine** est selon les sources comprises **entre 750 mg et 1g**. Un surdosage se manifeste habituellement par un **syndrome atropinique**, des convulsions, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. La dose totale reçue par cette patiente reste inférieure à ce seuil, néanmoins des effets atropiniques sont possibles [5].

Ils manifestent sur de nombreux organes et sont classés en effets périphériques et centraux. Les effets atropiniques périphériques se caractérisent par des troubles de la vision liés à un trouble de l'accommodation, une sécheresse buccale, une rétention urinaire ainsi que des bradycardies transitoires suivies de tachycardies. Tandis que, les effets atropiniques centraux associent confusion, désorientation, hallucinations visuelles, troubles mnésiques et agressivité [6].

Les patients âgés sont plus sensibles que d'autres aux effets indésirables centraux des atropiniques.

Conclusion

Lors d'une administration par voie intraveineuse directe d'une solution de PHENERGAN, le risque principal est la survenue d'un d'effets indésirables atropiniques. De plus, par voie IV, des atteintes cutanées sévères ont été décrites dans la littérature. Afin d'éviter ces effets indésirables, il est recommandé d'administrer le PHENERGAN par voie intramusculaire profonde.

Une observation de pharmacovigilance a été rédigée et enregistrée sous le n° après avoir été rendue anonyme, dans la banque de données de pharmacovigilance de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Nous vous remercions de nous avoir signalé ce cas. Nous vous prions de bien vouloir agréer, Madame, l'expression de nos sincères salutations.

Références :

- [1] Résumé des Caractéristiques du Produit
- [2] Micromedex 2.0. 2017 Truven Health Analytics Inc
- [3] Laboratoires DB PHARMA
- [4] S. Paparella et al. The Dangers of Intravenous Promethazine Administration
- [5] Vidal Tox'in
- [6] Le syndrome atropinique en bref. Prescrire. Mars 2017



Annexe 16. Lettre du laboratoire MSD France faisant part aux professionnels de santé des difficultés d'approvisionnement de sa spécialité Polaramine® 5mg/1 ml en solution injectable



MSD France
S.A.S. au capital de 147.824,07 €
34, avenue Léonard de Vinci
92418 Courbevoie cedex
tél. : 01 80 46 40 00

Objet : Difficultés d'approvisionnements de POLARAMINE® 5 mg/1 ml, solution injectable

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Nous souhaitons vous informer des difficultés d'approvisionnements que nous rencontrons actuellement avec notre spécialité :

**POLARAMINE® 5 mg/1 ml, solution injectable – 5 ampoules en verre de 1ml
(maléate de dexchlorphéniramine)
Code produit : 1029418
CIP : 3400930849255**

Elle est indiquée dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 mois (voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée).

- D'une part, il est recommandé de reporter sa prescription sur un anti-histaminique administré par voie orale.
- D'autre part, il existe une alternative médicamenteuse injectable disponible, **PHENERGAN 2,5 POUR cent, solution injectable** (prométhazine) chez les adultes et les enfants de plus de 15 ans, uniquement en cas d'urticaire aiguë.

Il est important de rappeler que ces deux spécialités possèdent des voies d'administration différentes :

- POLARAMINE® 5mg/1ml, solution injectable : **voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée,**
- PHENERGAN® 2,5 POUR CENT, solution injectable : **voie intramusculaire profonde ou perfusion intraveineuse.**
- En revanche, il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques pour les enfants âgés de 30 mois à 15 ans.

Il est également important de prendre en considération les propriétés pharmacologiques différentes de la prométhazine (PHENERGAN) versus celles de la dexchlorphéniramine (POLARAMINE), notamment les effets sédatifs plus importants de la prométhazine.

Afin de répondre aux seules urgences vitales, MSD France met en place dès à présent, un **contingement qualitatif** à la population âgée entre 30 mois et 15 ans ainsi que pour les patients présentant des contre-indications à l'utilisation de la spécialité alternative.

Notre service d'Information Médicale est à votre disposition pour tout complément d'information au **01 80 46 40 40**.

Nous vous prions de nous excuser pour la gêne occasionnée.

Courbevoie, le 10 janvier 2018

Valérie DEBASTE

Pharmacien Responsable Intérimaire

MSD France
34, avenue Léonard de Vinci
92418 Courbevoie cedex
Tel : 01 80 46 40 00



Annexe 17. Recommandations de la Société Française de Pédiatrie dans un contexte de pénurie de l'association amoxicilline/ acide clavulanique injectable



Réponses à la saisine de l'ANSM du 23 Janvier 2017, sur les ruptures de stock de 2 dosages d'amox/ac.clav injectables (500 mg/50mg et 2000 mg/200 mg)

Préambule : Ces préconisations sont émises par défaut, dans le contexte de pénurie de l'association amoxicilline/acide clavulanique injectable (AAC). Elles ne remettent pas en cause le positionnement de cette molécule tel qu'il est défini dans les recommandations et qui reste une association essentielle et irremplaçable dans l'arsenal thérapeutique antimicrobien. Ce document ne se substitue donc pas aux recommandations en vigueur pour chaque situation clinique et deviendra de fait caduc dès que les deux dosages concernés seront à nouveau disponibles. Nous rappelons que :

- De nombreuses situations cliniques ne justifient d'aucune antibiothérapie
- L'AAC ne doit pas être utilisé quand l'amoxicilline est recommandée
- La voie orale doit être privilégiée quand elle est possible
- Les durées courtes de traitement doivent être privilégiées

Le respect de ces principes permettra de limiter les conséquences de la pénurie. Le positionnement en premier choix d'AAC dans les recommandations, repose sur des preuves d'efficacité clinique supérieures et/ou de meilleures propriétés pharmacocinétiques-pharmacodynamiques et d'un impact écologique moindre que celui des céphalosporines et les quinolones.

I. Préconisation chez l'adulte



Dans toutes les situations où l'AAC injectable 2gr/200 mg est recommandé, il est préconisé d'utiliser l'AAC 1g/200mg associé à l'amoxicilline injectable 1 gr, à chaque administration. Cette préconisation s'applique à la fois pour le traitement curatif et l'antibioprophylaxie.

II. Préconisation chez l'enfant

Les situations où l'AAC injectable est recommandé en premier choix ont été listées à partir des recommandations du guide d'antibiothérapie du GPIP publié en 2016 (1). Un deuxième choix est proposé pour chacune de ces situations. Il a également été tenu compte des pénuries actuelles (pénicillines M injectables et cefamandole...) Il est rappelé que l'utilisation de formes adultes d'AAC injectable (1g/200 mg) aux posologies pédiatriques, même après dilution, n'est pas recommandé car exposant à un surdosage d'acide clavulanique.



Annexe 18. Recommandations de la Société Française de Pédiatrie en cas de rupture de stock des spécialités à base de céfixime, sous forme de poudre pour suspension buvable, destinées aux nourrissons et aux enfants



Compte tenu d'une rupture de stock et des difficultés d'approvisionnement des spécialités à base de céfixime, sous forme de poudre pour suspension buvable, destinées aux nourrissons et aux enfants, le **Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP)** de la **Société Française de Pédiatrie (SFP)**, à la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (**ANSM**), a revu la stratégie thérapeutique du traitement des infections urinaires en pédiatrie dans ce contexte.

Du fait de son activité médiocre sur les *cocci* à Gram positif (notamment le pneumocoque et le staphylocoque) et de son impact écologique sur la flore digestive, favorisant l'émergence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (comme toutes les céphalosporines de troisième génération), le **GPIP et la SFP rappellent que le céfixime n'est pas recommandé** en traitement probabiliste **dans les infections respiratoires hautes ou basses, les infections digestives et les infections cutanées**.

Le **GPIP et la SFP** soulignent par contre **le rôle indispensable du céfixime dans le traitement des infections urinaires** hautes (ou infections urinaires fébriles ou pyélonéphrites) en pédiatrie, soit en relai d'un traitement parentéral, soit en traitement oral d'emblée, et rappellent l'intérêt de cet antibiotique dans le traitement de certaines cystites.

- « Prise en charge des infections urinaires de l'enfant 2014 » (Lien 1)
- « Guide de prescription d'antibiotiques en pédiatrie 2016 (Lien 2)

Etablie dans ce contexte particulier, cette révision de la stratégie thérapeutique prend en compte les situations où le céfixime est recommandé en proposant une alternative à cet antibiotique.

Pour les infections urinaires hautes :

- Après obtention de l'antibiogramme en relai d'un traitement parentéral,
 - Pour les entérocoques ou les *Proteus*, si la souche responsable de l'infection urinaire est sensible à l'ampicilline : prescrire l'amoxicilline



□ Pour *Escherichia coli* (espèce bactérienne le plus souvent impliquée dans les infections urinaires) et les autres entérobactéries, ou si les souches sont résistantes à l'ampicilline et sensibles au cotrimoxazole : prescrire le cotrimoxazole.

Si les souches sont résistantes au cotrimoxazole et sensibles au céfixime : prescrire le céfixime, ou à défaut le cefpodoxime proxetil* qui constitue la meilleure alternative au céfixime quand une administration par voie orale est envisagée

- Si un traitement oral est prescrit d'emblée (avant l'antibiogramme), prescrire le céfixime, ou à défaut le cefpodoxime proxetil* qui constitue la meilleure alternative au céfixime quand une administration par voie orale est envisagée

Pour les cystites :

- Avant l'antibiogramme,

- Prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique

- Après l'antibiogramme,

□ Si l'évolution clinique est favorable sous l'association amoxicilline-acide clavulanique : aucune nécessité de modifier ce traitement

□ Si les symptômes persistent et que : o la souche est résistante à l'association amoxicilline-acide clavulanique et sensible au cotrimoxazole : prescrire le cotrimoxazole

Si la souche est résistante à l'association amoxicilline-acide clavulanique, résistante au cotrimoxazole et sensible au céfixime: prescrire le céfixime, ou à défaut le cefpodoxime proxetil* qui constitue la meilleure alternative au céfixime quand une administration par voie orale est envisagée.

* Bien que le cefpodoxime proxetil ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des infections urinaires, le GPIIP et la SFP préconisent cette molécule dans un contexte de pénurie en céfixime dans la mesure où le cefpodoxime proxetil se rapproche le plus du céfixime en termes de pourcentages de sensibilité des souches bactériennes, de niveau de concentration minimale inhibitrice et de paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques. La posologie pédiatrique du cefpodoxime proxetil est de 8 mg/kg/jour en 2 administrations journalières sans dépasser la dose adulte.

Annexe 19. Recommandations vaccinales dans une situation de rupture de stock du vaccin Pneumovax® contre les infections pneumococciques

Enfants de moins de 2 ans	Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IP	Enfants de plus de 5 ans et adultes à risque d'IP
VPC 13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 et 11 mois	Si antérieurement vacciné par VPC 13 VPP23 à l'âge de 24 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Non vaccinés antérieurement : VPC13 puis VPP23 (S8) • Vaccinés antérieurement : <ul style="list-style-type: none"> - Avec la séquence VPC13-VPP23 : VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23 - Vaccinés depuis plus de 1 an avec le VPP23 : VPC13. Revaccination par VPP 23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23
Prématurés et nourrissons à risque d'IP : une dose de vaccin conjugué 13-valent à l'âge de 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois avec un rappel à l'âge de 11 mois	Si non antérieurement vaccinés : deux doses de VPC13 (S0, S8) puis VPP23 (S16)	

Tableau : Vaccination contre les infections à pneumocoque (IP) : schémas vaccinaux (d'après Recommandations vaccinales 2017)

Il faut rappeler que le vaccin conjugué 13 valent PREVENAR 13 ne présente pas de difficultés d'approvisionnement en secteur de ville.

Dans le cadre des recommandations vaccinales vis-à-vis de la prévention des infections à pneumocoque, le schéma vaccinal recommandé est l'administration d'une dose de vaccin PREVENAR 13, puis 8 semaines après d'une dose de vaccin pneumococcique 23 valent. En ce qui concerne la réponse immunitaire, administrer le vaccin PNEUMOVAX plus de 8 semaines après la dose de PREVENAR 13 ne nuit pas à l'efficacité du vaccin. L'intérêt du vaccin pneumococcique 23 valent est d'élargir la protection vaccinale à un plus grand nombre de sérotypes de pneumocoque. Par conséquent, il ne faut pas différer l'initiation du schéma vaccinal avec PREVENAR 13 et administrer le vaccin PNEUMOVAX quand il sera à nouveau disponible.

Annexe 20. Recommandation du Haut Conseil de Santé Publique pour la vaccination contre la tuberculose en situation de pénurie en vaccin BCG SSI

Tableau : Niveaux de priorité pour la vaccination des enfants à risque recommandés en situation de pénurie par le HCSP (extrait de l'Avis du 18 avril 2016)

1 ^{er} niveau	Guyane et Mayotte	Vaccination de tous les nouveau-nés avant la sortie de la maternité.
	Autres départements dont ceux de l'Ile-de-France	Vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié à l'exclusion de la seule résidence en Ile-de-France. Cette vaccination est pratiquée sans test tuberculinique préalable jusqu'à l'âge de trois mois.
2 ^e niveau	Vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Ile-de-France.	
3 ^e niveau	Vaccination de tous les enfants âgés de 5 à 15 ans révolus sans antécédent de BCG, présentant un facteur de risque de tuberculose identifié [1], et après test tuberculinique négatif.	

Privilégier les vaccinations groupées. Le vaccin BCG contre la tuberculose, actuellement importé pour pallier la rupture de stock de BCG SSI, est conditionné en ampoule multidose (10 doses). Afin de ne pas perdre de doses de vaccin, le HCSP préconise de privilégier les structures habituées à pratiquer des vaccinations groupées comme les centres de PMI, les centres de vaccination et les maternités.

La vaccination des enfants de plus de 5 ans, notamment les "enfants voyageurs", peut être réalisée dans les Centres de lutte antituberculeuse (Cf. liste des CLAT par département).

Sous réserve de pouvoir gérer l'approvisionnement, la chaîne du froid et le stockage,

les cabinets médicaux (médecine générale, pédiatrie) peuvent également avoir accès aux vaccins s'ils souhaitent organiser des séances de vaccination groupée.

Lever l'obligation vaccinale des professionnels de santé

Le HCSP considère qu'"En situation de pénurie, les professionnels de santé ne constituent pas une population prioritaire et [...] rappelle son avis de mars 2010 recommandant la levée de l'obligation vaccinale" (Encadré 2).

Encadré 2 - Recommandations vaccinales du HCSP pour les professionnels de santé (extrait de l'avis du 5 mars 2010)

Le Haut Conseil de la Santé publique (HCSP) recommande la levée de l'obligation de vaccination par le BCG pour les professionnels et étudiants des carrières sanitaires et sociales mentionnés aux articles L.3112-1, R.3112-1 C et 2 du Code de la santé publique, accompagnée d'un maintien du test tuberculinique comme test de référence lors de prise de poste.

Le HCSP recommande, sans obligation : une vaccination par le BCG au cas par cas, après évaluation des risques par le médecin du travail uniquement pour les professionnels de santé très exposés tuberculino-négatifs :

- personnels de soins en contacts répétés avec des patients tuberculeux contagieux et tout particulièrement ceux à risque de tuberculose multirésistante ;
- personnels de laboratoire travaillant sur des cultures de mycobactéries.

Tout en rappelant le strict respect des mesures barrière et l'importance de l'adhésion au dépistage et au suivi médical.

Le HCSP ne recommande pas :

- la vaccination par le BCG pour les autres professionnels de santé, les professions de secours, les pompiers et les étudiants des filières de santé.

- la vaccination par le BCG pour les autres professionnels visés par les articles L.3112-1, R.3112-1 C et 2 du CSP.

Annexe 21. Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique concernant la vaccination contre l'hépatite B en cas de tensions d'approvisionnement en vaccin contre l'hépatite B

Vaccins contre l'hépatite B : dans le contexte de tension importante sur l'approvisionnement en vaccin contre l'hépatite B, les recommandations sont les suivantes :

❖ Définition des sujets prioritaires

Professionnels soumis à l'obligation :

- professionnels de santé, élèves et étudiants de professions médicales et pharmaceutiques et les autres étudiants de santé (arrêté du 06/03/2007) ;
- autres professionnels soumis à l'obligation vaccinale (secours, services funéraires, services sociaux et médico-sociaux, services aux particuliers) ;
- militaires lors de l'incorporation.

Personnes non soumises à l'obligation :

- professionnels ou personnes susceptibles d'être exposées au sang et aux autres produits biologiques (que le contact soit direct ou indirect) au cours de leur activité ;
- nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs ;
- personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ;
- usagers de drogue par voie parentérale ;
- personnes amenées à résider en zone de moyenne ou forte endémie dont les personnes expatriées. Les personnes voyageant dans ces mêmes pays n'appartiennent pas aux populations prioritaires ;
- personnes dialysées ou atteinte d'insuffisance rénale chronique ;
- personnes candidate à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules ;
- personnes vivant dans l'entourage d'une personne porteuse chronique de l'antigène HBs ;
- partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs ;
- personnes détenues.

L'approvisionnement en vaccin hexavalent étant conservé, la vaccination des nourrissons peut être poursuivie (2 mois, 4 mois et 11 mois)

❖ Optimisation de l'utilisation des doses

Utilisation de vaccin combiné hépatite A-hépatite B pour les personnes ayant une indication de vaccination à la fois contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique, dialysées ou en attente de transplantation doivent être vaccinées en utilisant l'un des vaccins ayant cette indication.

Pour les personnes soumises à l'obligation vaccinale et faisant état d'une vaccination complète antérieure lors de l'embauche ou de l'entrée dans une filière de formation aux professions de santé, après avoir éliminé un portage chronique de l'Ag HBs :

- celles dont le taux d'anticorps est compris entre 10 UI et 100 UI/L pourront être admises en poste ou en stage ;

- celles qui vaccinées dans l'enfance et l'adolescence ont un taux d'anticorps inférieur à 10 UI/L pourront être admises en poste ou en stage. L'administration d'une dose supplémentaire sera différée à la fin de la pénurie. Elles seront informées du risque d'accident d'exposition au sang (AES) et de la conduite à tenir en cas d'AES ;

- celles vaccinées récemment à l'âge adulte et dont le taux d'anticorps est inférieur à 10 UI/L seront considérées comme des non répondeurs. L'administration de doses supplémentaires sera différée à la fin de la période de pénurie. Elles pourront être admises ou maintenues en poste ou en stage. Elles seront informées du risque d'AES, de la conduite à tenir en cas d'AES et devront bénéficier d'une surveillance annuelle des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B. Un aménagement de leur poste de travail pourra être envisagé ;

- les personnes non antérieurement vaccinées lors de l'embauche ou de l'entrée dans une filière de formation aux professions de santé recevront 2 doses de vaccin Engérix® B20µg espacées de 1 mois. Elles pourront être admises en poste ou en stage 1 mois après l'administration de la 2ème dose. L'administration de la 3ème dose de vaccin (suivie 4 à 6 semaines plus tard du dosage des anti-corps anti HBs) sera différée après la fin de la pénurie. Elles doivent être informées des mesures à prendre pour réduire le risque d'AES et de la conduite à tenir en cas d'AES. Un aménagement de leur poste de travail pourra être envisagé.

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



Gestion à l'officine des ruptures de stock et tensions d'approvisionnement en médicaments

L'exercice officinal ne se limite pas à la dispensation pharmaceutique, mais se heurte au problème des ruptures de stock, tensions d'approvisionnement en médicaments et arrêts de commercialisation. En 2018, le pharmacien doit faire face en moyenne à une alerte par jour et doit rechercher des solutions pour pallier aux spécialités manquantes. Le rôle du pharmacien est d'assurer la continuité des soins en collaborant avec les prescripteurs dans l'intérêt du patient, tout en conservant la confiance de la population.

Mots-clés : Rupture de stock, Tension d'approvisionnement, Arrêt de commercialisation, Médicament, Officine, Gestion

Management in pharmacies of stock shortages and supply tensions of medicines

The compendial exercise is not only limited to the pharmaceutical dispensation, but is also facing problems of drug shortages, supply tensions and marketing cessations. In 2018, pharmacists have to face an average of one daily alert and look for solutions to remedy the missing specialties. The role of pharmacists is to ensure continuity of care by collaborating with prescribers in the patient's interest, while maintaining the confidence of the population.

Keywords : Stock shortage, Tension of supply, Marketing cessation, Medicine, Pharmacy, Management

