



Gestion des ruptures - Curares : Entre pandémie, pénurie et production pharmaceutique hospitalière

présenté par

Prof. Fabrice PIROT

Faculté de Pharmacie de Lyon - Plateforme FRIPHARM
Service Pharmaceutique
Hôpital Edouard Herriot, Pavillon X, Place d'Arsonval F-69437 Lyon cedex 03
fabrice.pirot@chu-lyon.fr

Paris, le 10-11 mars 2022





Printemps 2020 première vague



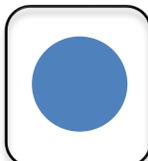
Automne 2020 seconde vague



Printemps 2021 troisième vague

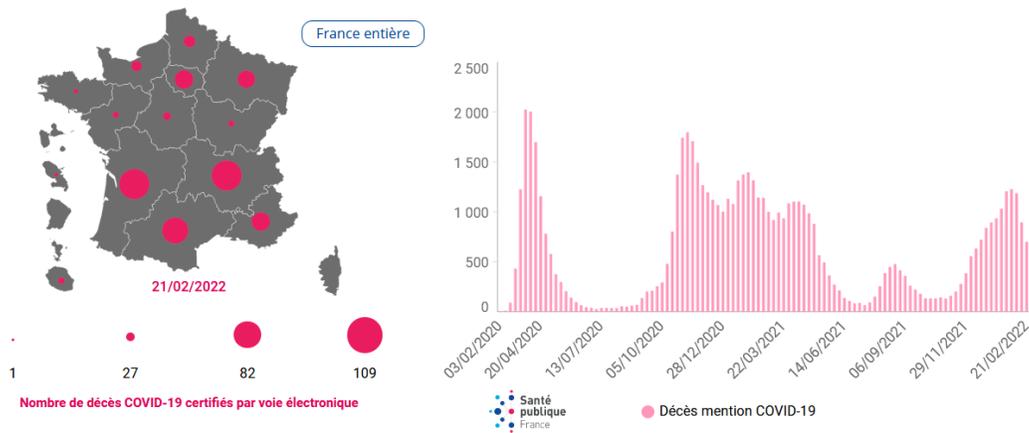


Eté 2021 quatrième vague

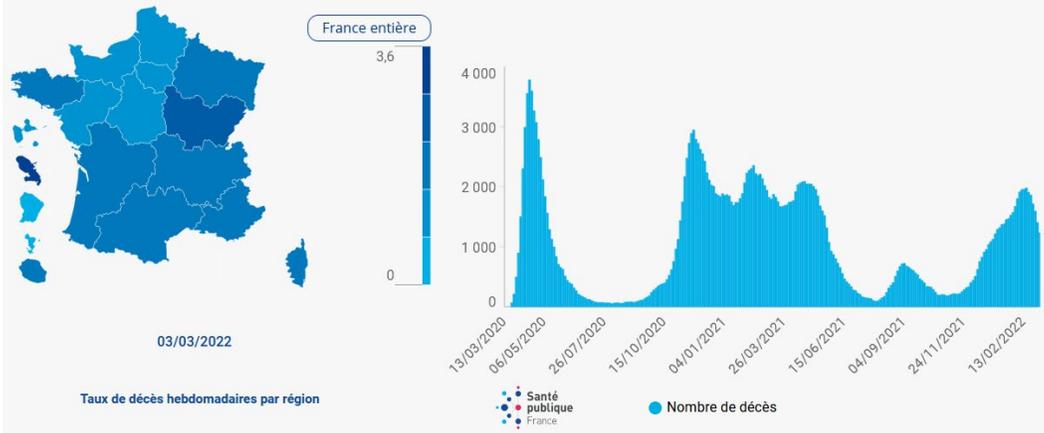


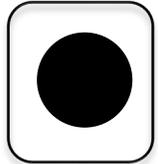
Hiver 2021 cinquième vague

Décès COVID-19 certifiés par voie électronique



Décès hebdomadaires de patients COVID-19 à l'hôpital





Printemps 2020 première vague



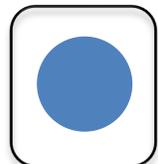
Automne 2020 seconde vague



Printemps 2021 troisième vague



Été 2021 quatrième vague



Hiver 2021 cinquième vague

Données générales*

Derniers chiffres au 07/03/2022

Cas de Covid-19

-

-

(Ehpad: 317 026)

Morts

139 451

(+0,13%)

(Hôpital: 111 211 | Ehpad: 28 240)

Hospitalisés

22 208

(-0,2%)

En réanimation

2 089

(+0,48%)

Retours à domicile

574 749

(+0,19%)

Positivité des tests

20,26

Taux d'incidence

537,89



*On peut être immunisé contre la typhoïde, le tétanos, la variole, la diphtérie, mais jamais contre les souvenirs. Il n'existe pas de vaccin. Du cote de canaan - **Sebastian Barry***



Printemps 2020 première vague

11 JANVIER 2020 : PREMIER MORT OFFICIEL EN CHINE D'UN PATIENT (61 ans) de COVID-19

2 mars 2020



16 MARS – 11 MAI 2020: PREMIERE VAGUE, HUIT SEMAINES DE CONFINEMENT



Actualités Santé / Santé publique

Coronavirus: tensions sur les médicaments de réanimation

Par Cécile Thibert | Mis à jour le 02/04/2020 à 15:45 / Publié le 01/04/2020 à 20:43



En ce moment Coronavirus Ouest-France vous répond Notre planète Elections Municipales

Accueil / Santé / Virus / Coronavirus

Coronavirus. Les Hôpitaux de Paris craignent une pénurie de médicaments en réanimation

Curares, hypnotiques, corticoïdes, antibiotiques... Plusieurs médicaments sont en forte tension dans les hôpitaux parisiens, alors que l'Île-de-France s'apprête à connaître le pic de l'épidémie.



Une infirmière soigne un malade grave du coronavirus à l'hôpital Bichat à Paris, le 13 mars 2020. L'ANNE CHAON / AFP

Coronavirus : vers une pénurie de produits anesthésiants dans les hôpitaux français ?

Face à l'épidémie mondiale de Covid-19, les stocks de médicaments anesthésiants ne cessent de diminuer. L'Etat a contingenté les commandes. À la veille du déconfinement, on craint la pénurie dans les hôpitaux français.

Publié le 07/05/2020 à 15h15 • Mis à jour le 12/06/2020 à 11h43



Image d'illustration © AltoPress / Maxppp

Coronavirus. Auvergne-Rhône-Alpes : des tensions sur les stocks de médicaments anesthésiants

Depuis le début de l'épidémie de coronavirus COVID 19, des tensions sur des médicaments anesthésiants sont apparues. La région Auvergne-Rhône-Alpes n'échappe pas à la règle. Les médecins redoutent de déprogrammer certaines opérations, leurs stocks fondant comme neige au soleil.

Publié le 02/06/2020 à 10h40 • Mis à jour le 12/06/2020 à 13h38



En raison de la crise sanitaire du coronavirus COVID 19, des produits anesthésiants sont en tension. © Jérémie FULLERINGER / MAXPPP

LE QUOTIDIEN DU MEDECIN Midazolam, propofol, curares : la CSMF comme l'Etat de répondre.

Accueil / Libéral / Assurance maladie

Midazolam, propofol, curares : la CSMF comme l'État de répondre sur la pénurie de médicaments

PAR LOAN TRANTHIMY - PUBLIE LE 27/04/2020

2 RÉACTIONS COMMENTER

Après la pénurie de masques, « qui a coûté la vie à de nombreux personnels soignants », le manque de plusieurs produits anesthésiants indispensables comme le midazolam, le propofol et les curares inquiète fortement la CSMF. Dans un communiqué, le syndicat présidé par le Dr Jean-Paul Ortiz estime que « la responsabilité de l'Etat est de nouvelle engagée par cette incroyable rupture de stock dont les conséquences seront incroyablement néfastes pour les patients et les médecins qui seront pénalisés puisque dans l'incapacité d'opérer ».



Credit photo : PHANIE

Depuis le début de l'épidémie, le gouvernement n'a jamais caché sa crainte d'une pénurie de ces médicaments indispensables. Il a d'ailleurs choisi de reprendre la main pour gérer l'achat, l'approvisionnement et la distribution de ces produits. Depuis le 27 avril, c'est lui en effet qui achète « seul » (à la place des pharmacies des établissements) ces médicaments pour approvisionner les hôpitaux publics comme privés « selon le nombre de patients hospitalisés dans un service de réanimation (Covid et non Covid) et du stock de médicaments disponibles ».

Accueil POLITIQUE MONDE ÉCONOMIE CULTURE OPINIONS DÉBATS TENDANCES

L'OBS > SOCIÉTÉ > SANTÉ > CORONAVIRUS "COVID-19"

Des hôpitaux s'inquiètent d'une possible pénurie de médicaments indispensables en réanimation

Curares, hypnotiques, corticoïdes, antibiotiques... des responsables de l'AP-HP alertent sur des stocks de médicaments indispensables en réanimation qui se réduisent fortement.

Par L'OBS

Publié le 28 mars 2020 à 11h54 - Mis à jour le 28 mars 2020 à 12h17

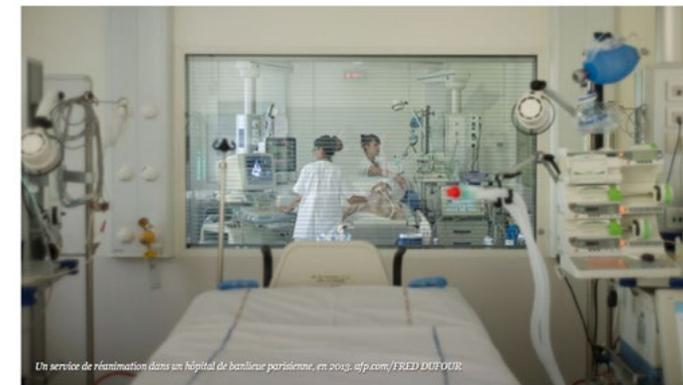
Temps de lecture 3 min



SOUS TENSION

Coronavirus : des hôpitaux craignent une pénurie de médicaments en réanimation

Par L'EXPRESS.fr, publié le 30/03/2020 à 12:10



Un service de réanimation dans un hôpital de banlieue parisienne, en 2013. afp.com/FRED DUFOUR

Plusieurs hôpitaux s'alarment d'une possible pénurie de certains médicaments indispensables en réanimation. Dans ce contexte, les médecins s'adaptent.

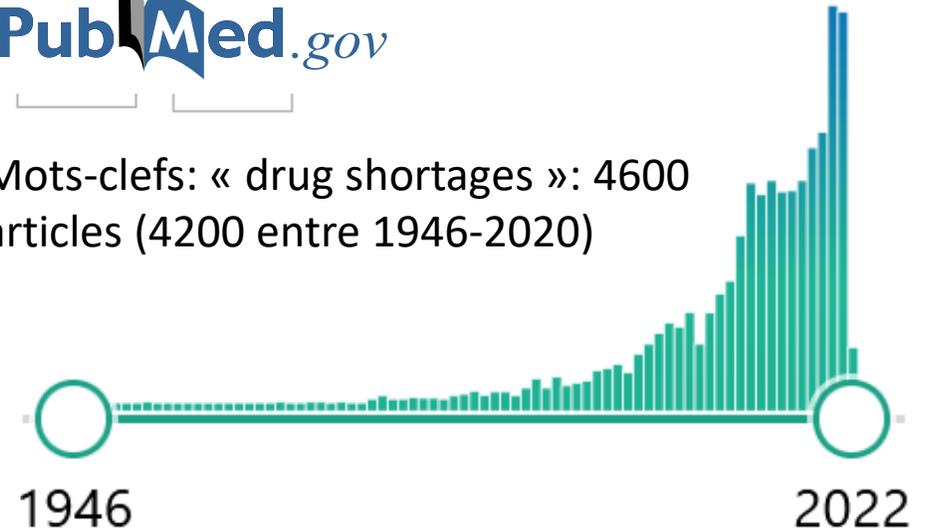


Printemps 2020 première vague

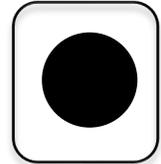


PubMed.gov

Mots-clefs: « drug shortages »: 4600 articles (4200 entre 1946-2020)



Peut-on prévoir une pénurie de médicaments en temps de pandémie ?



2017-2018

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E



PÉNURIES DE MÉDICAMENTS ET DE VACCINS :

RENFORCER L'ÉTHIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE DANS LA CHAÎNE DU MÉDICAMENT

Mission d'information sur les pénuries de médicaments et de vaccins

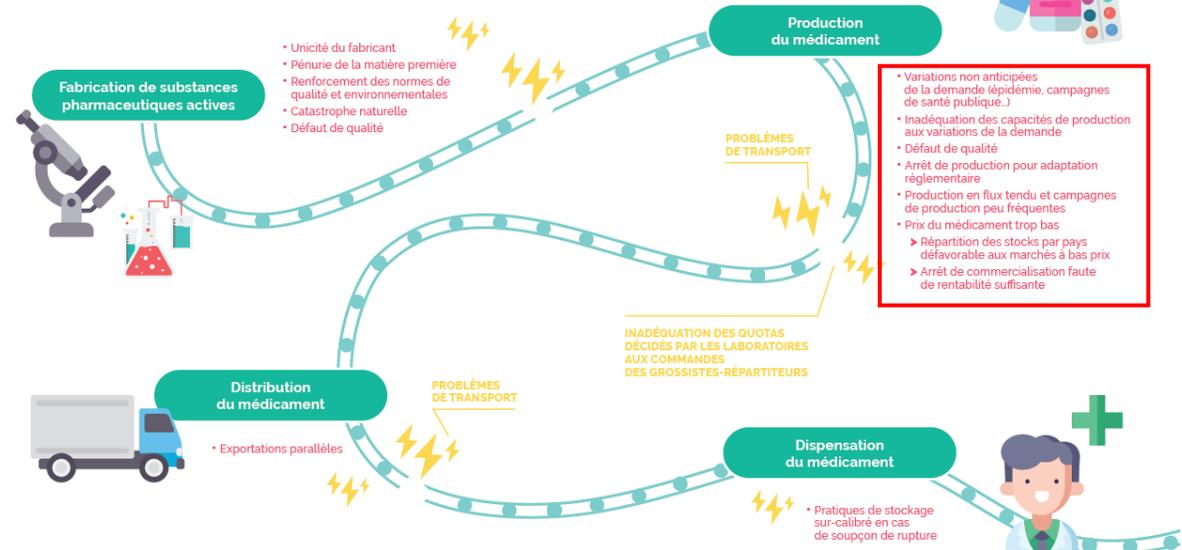
Rapport d'information n° 737 (2017-2018) de M. Jean-Pierre Decool, sénateur du Nord

Largement sous-estimé dans le débat public, le phénomène des pénuries de médicaments est pourtant de plus en plus prégnant et entraîne, outre des conséquences sanitaires majeures, des risques financiers importants ainsi qu'un gaspillage de temps médical et logistique à tous les niveaux de la chaîne du médicament. Il contribue ainsi à la déstabilisation de notre système de soins en même temps qu'il traduit une perte d'indépendance sanitaire préoccupante pour la France comme pour l'Europe.

NOTE DE SYNTHÈSE

#MIPÉNURIESMÉDICAMENTS

VULNÉRABILITÉS DE LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT DU MÉDICAMENT



« Instituer un programme public de production et distribution de quelques médicaments essentiels concernés par des arrêts de commercialisation, ou de médicaments "de niche" régulièrement exposés à des tensions d'approvisionnement »



2019

Le Premier Ministre

15 22 / 19 SG

Paris, le 30 SEP. 2019

RAPPORT AU PREMIER MINISTRE
MISSION STRATEGIQUE VISANT A REDUIRE LES PENURIES
DE MEDICAMENTS ESSENTIELS

Jacques Biot, ancien président de l'Ecole polytechnique

Avec l'appui de :

Amine Benhabib, pharmacien

Xavier Ploquin, ingénieur des Mines

NB : le rapport n'engage pas les administrations – respectivement Direction Générale des Entreprises, Conseil Général de l'Economie, Inspection Générale des Affaires Sociales – ayant mis à disposition.

Monsieur,

Les Français sont de plus en plus confrontés aux pénuries de médicaments. Selon l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les signalements de tensions d'approvisionnement de médicaments ont été multipliés par 20 en dix ans : de 44 en 2008 à 868 en 2018. Nos concitoyens attendent des pouvoirs publics des mesures énergiques.

Aussi, début juillet, Madame Agnès BUZYN, ministre des solidarités et de la santé a-t-elle présenté sa feuille de route « lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France ». Cette feuille de route est concrète et opérationnelle, et vise à répondre aux inquiétudes légitimes des Français et aux sollicitations des professionnels de santé. Elle est le fruit de nombreux échanges et se décline selon quatre axes :

- promouvoir la transparence et l'information autour des situations de ruptures ;
- améliorer la gestion et la sécurisation de l'ensemble de la chaîne du médicament ;
- renforcer la coopération européenne ;
- mettre en place une nouvelle gouvernance nationale.

Elle a été complétée par les mesures que j'ai annoncées le 19 septembre concernant le renforcement des exigences en matière de plan de gestion des pénuries.

Le 23 septembre 2019, la ministre des solidarités et de la santé a installé cette nouvelle gouvernance nationale, le comité de pilotage « amélioration de la disponibilité des médicaments en France », sous l'égide de la direction générale de la santé et avec l'ensemble des acteurs concernés. Ce comité de pilotage a pour objectif d'organiser, au niveau national, les actions et mesures de prévention et de lutte contre les ruptures de médicaments. Lors de ce comité de pilotage, sept groupes de travail ont été mis en place.



Printemps 2020 première vague

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

PRODUCTION HOSPITALIERE

Vendredi 3 avril 2020: Achat de bromure de pancuronium

As mentioned we have available 3 x 500g pancuronium. Here below our best offer :

Ref : Pancuronium bromide

AMRI allocation site AMRI Rozzano - Quinto, Italy

Quality site status FDA, AIFA, ANVISA

Regulatory status EU-CEP + US-DMF

Packing 500g double PE bag into cardboard box

Price 30 Eur/g

Incoterm DDP Lyon, France

Payment TT 30 days

Lead time 1-2 weeks

Offer valid until end April 2020



LeQuotidien
du pharmacien.fr

ACTUALITÉS, DOSSIERS, FORMATIONS...
POUR LES PHARMACIENS

À LA UNE

EXERCICE
PROFESSIONNEL

MÉDICAMENT &
PARAPHARMACIE

FORMATION

GESTION DE
L'OFFICINE

À VOUS
PAROL

Politique de santé

Rémunération

Études & Formation continue

Justice

Nouvelles missions

[Accueil](#) > [Exercice professionnel](#) > [Politique de santé](#)

Nouvelle inquiétude dans les services de réanimation

Une pénurie de curare se fait sentir

PAR ROMAIN LECOINTRE - PUBLIÉ LE 03/04/2020

0 RÉACTIONS COMMENTER [f](#) [t](#) [in](#) [e](#)

En pleine crise pandémique, les services de réanimation des hôpitaux sonnent l'alerte : certaines spécialités indispensables risquent rapidement d'être en rupture.

Dans la guerre sanitaire actuelle, il n'y a pas que les lits de réanimation qui manquent. Certains médicaments comme les curares commencent également à faire défaut.

Depuis quelques jours, les pharmaciens hospitaliers tirent en effet la sonnette d'alarme auprès des autorités de santé. Après les masques et les solutions hydroalcooliques (SHA), certaines molécules commencent à devenir critiques dans les rayons des pharmacies à usage intérieur. Et les établissements attendent désespérément des réapprovisionnements qui ne viennent toujours pas.

Parmi ces médicaments, les curares apparaissent en tête de liste des stocks qui tendent vers zéro. Quand on sait que ces spécialités sont des incontournables de l'arsenal thérapeutique des réanimations et des soins intensifs, l'inquiétude des acteurs hospitaliers devient alors tout à fait légitime.



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

PRODUCTION HOSPITALIERE

Jeudi 9 avril 2020: Activation du réseau des CHU

Bonjour,

Nous sommes amenés à réaliser une PH de bromure pancuronium 4 mg - 2 ml dans le cadre de tension d'approvisionnement très forte. Auriez-vous des sollicitations en ce sens ? Avez-vous déjà une expérience de ce type de préparation ?



PRODUCTION HOSPITALIERE

Jeudi 9 avril 2020: Activation du réseau des CHU

Bonjour,

Nous sommes amenés à réaliser une PH de bromure pancuronium 4 mg - 2 ml dans le cadre de tension d'approvisionnement très forte. Auriez-vous des sollicitations en ce sens ? Avez-vous déjà une expérience de ce type de préparation ?

Mardi 14 avril 2020: Exposés des besoins à ANSM

Nous vous confirmons (i) une très forte difficulté d'approvisionnement et (ii) une importante consommation de solutions injectables curarisantes dans les unités de réanimation de nos établissements. Cette situation nous amène à une estimation d'un stock de solution injectable curarisante pour 190 patients pendant 7 jours.

afin d'anticiper une situation de rupture potentielle d'approvisionnement, dans le cadre de nos missions de recours institutionnel, et pour une période courte précédant le réapprovisionnement de nos établissements, nous avons procédé à :

1. **Une analyse de faisabilité favorable** à la production d'une préparation hospitalière UNIDO SE de pancuronium bromure 4 mg - 2 ml
2. **Une analyse de risque montrant un risque modéré ;**
3. Une commande **flacons stériles et de bouchons/capsules stériles prêts à l'emploi** pour une production de solution injectable de pancuronium bromure par filtration stérilisante et remplissage aseptique ;
5. **Contrôle de teneur** de la solution injectable



	Formulaire de l'analyse de faisabilité	Service Pharmaceutique UF « PREPARATION ET CONTROLE DE MEDICAMENT » 5, Place d'Arsonval 69437 LYON Cedex 03
	Bromure de Pancuronium, Injectable, 4 mg – 2 mL (2 mg/mL)	

Bromure de Pancuronium, Injectable, 4 mg – 2 mL (2 mg/mL)

**Solution injectable de bromure de pancuronium
4 mg - 2 mL (2 mg/mL)**

Voie intraveineuse
Flacon de 10 mL

Bromure de pancuronium.....4 mg
Acétate de sodium.....4 mg
Chlorure de sodium.....16 mg
Acide acétique glacial.....qs pH 4
Eau pour préparations injectables.....qsp 2 mL

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES - NE PAS AVALER

Stérile - Apyrogène
A conserver entre 2°C et 8°C - A l'abri de la lumière

Pharmacia, développement pharmaceutique
Hospices Civils de Lyon
69437 Lyon Cedex 03
EXP : XXXXXXXXX
Lot : XXXXXXXXX
N° d'agrément : XXXXX
Cofar N° : XXXXX

- PREPARATION HOSPITALIERE
 PREPARATION HOSPITALIERE POUR ESSAI CLINIQUE
 PREPARATION MAGISTRALE

I. CONFORMITE REGLEMENTAIRE

Faisabilité pharmaco-thérapeutique	Commentaires
Intérêt pharmaco-thérapeutique de la préparation : <input checked="" type="checkbox"/> Important <input type="checkbox"/> Modéré <input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Insuffisant	Utilisé en réanimation. Autres curares existants mais en tension d'approvisionnement voire en rupture dans le contexte de la pandémie Covid. Arrêt de commercialisation en France depuis 2012 Possibilité que Pancuronium soit plus adapté dans contexte COVID que d'autres curares en raison de sa longue durée d'action
Pertinence de la préparation (balance bénéfice / Risque évaluée) : <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Tension d'approvisionnement / pas d'alternative Ex. : industrie pharmaceutique ASPEN en Italie capacité de production à 50% car 1 quart du personnel covid +
Indication thérapeutique	Utilisé comme adjuvant de la sédation afin de relaxer les muscles squelettiques et faciliter l'intubation endotrachéale et la ventilation mécanique des patients dans le contexte de la pandémie Covid, rupture de fabrication
Posologie	Bolus Posologie habituelle : Dose induction : 100 µg/kg Dose d'entretien : 10 µg/kg/heure Posologie à ajuster dans le contexte COVID et les recommandations actualisées au fur et à mesure
Dosage	4 mg – 2 mL

II. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

	Commentaires
Disponibilité de spécialités pharmaceutiques <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	PAVULON® 4 mg / 2 mL ampoules (n'est plus commercialisé en France) CUROPAN® 4 mg / 2 mL ampoules (commercialisé en Iran) Pancuronium Bromide Injection, USP 10 mg/10 mL Impossibilité d'importer priorisation aux pays producteurs
Données toxicologiques et cliniques relatives au(x) substance(s)	Fiche technique de sécurité du bromure de pancuronium

PANCURONIUM BROMIDE INJECTION

Bill of Materials (Batch Size 1 L)

Scale/mL	Item	Material	Qty	UOM
1.20	mg	1	Sodium acetate anhydrous, USP	1.20 g
3.20	mL	2	Glacial acetic acid, USP, for pH adjustment	3.20 mL
QS	mL	3	Glacial acetic acid, USP, for tonicity adjustment	QS
QS	mL	4	Sodium hydroxide for pH adjustment	QS
10.00	mg	5	Benzyl alcohol, NF	10.00 g
2.00	mg	6	Pancuronium bromide	10.00 g
QS	mg	7	Sodium chloride, USP, for tonicity adjustment	QS
QS	mL	8	Water for injection, USP	QS to 1.00 L

MANUFACTURING DIRECTIONS

1. Prepare the solution in a glass-lined or 316 stainless-steel tank.
2. Add water for injection to ca. 95% of the final volume into tank. If necessary, cool the water to within the temperature range of 20°C to 30°C.
3. Add and dissolve the sodium acetate with mixing.
4. Check and record the pH. Adjust to pH 4.0 (range 3.9–4.1) with the slow addition of either glacial acetic acid or 10% sodium hydroxide.
5. With mixing, add benzyl alcohol. Mix until the solution is uniform.
6. With mixing, add and dissolve sodium chloride to adjust tonicity.
7. Using extreme care in handling, add and dissolve the pancuronium bromide with mixing.
8. QS to final volume with water for injection.
9. Check pH. Readjust to 4.0 (range 3.9–4.1), with either glacial acetic acid or 10% sodium hydroxide, if necessary.
10. Aseptically filter the solution through a 0.22 µm (or finer) membrane.
11. Aseptically fill solution into ampoules.
12. Inspect and label container.
13. Sample for testing.

Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Third Edition Volume Six, Sterile Products, 2019

USP 42 NF 37
Ph. Eur. 10.1

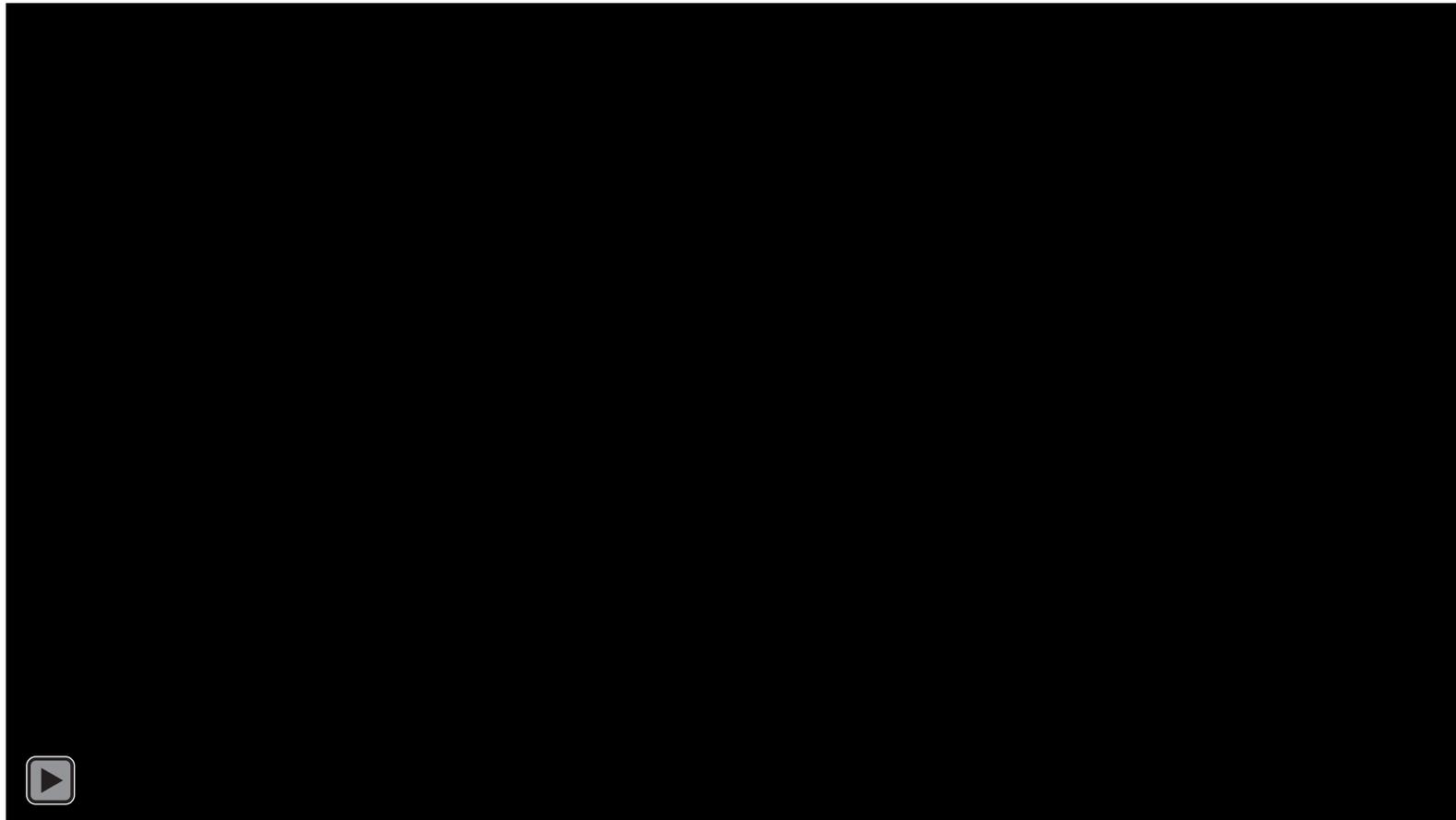
Trissel's Stability of compounded formulations 6th edition, 2018

Handbook of extemporaneous preparation, M. Jackson and A. Lowey, 2010



PRODUCTION HOSPITALIERE

Mardi 28 avril 2020: Premiers lots de préparations hospitalières de bromure de pancuronium 4 mg – 2 mL,



MILLIPORE

Millipak® Disposable Filter Units

For the sterile filtration of liquids in pharmaceutical applications

Millipak disposable filter units are available in three designs for the removal of particles and microorganisms from liquids and gases. The standard design allows minimal hold-up volume and particle shedding, making Millipak units ideally suited for high-purity water applications and filtration with an active pharmaceutical ingredient (API) membrane, providing high flow rates and long-life. Two alternative, limited capacity configurations provide the highest particle loading of any membrane available.

Millipak units are available in 0.1 µm, 0.22 µm and 0.45 µm pore sizes and a variety of wet and dry media options. For optimal media selection, please refer to the Millipak website for more information. For optimal performance, please refer to the Millipak website for more information.

For handling and easy clean-up, each Millipak unit is labeled with its unique barcode. For more information and to request a sample, please visit our website at www.millipore.com. Millipak units are also available in a variety of configurations and are supported by a range of accessories. For more information, please visit our website at www.millipore.com.

Membrane Types

- Disposable
- 0.1 µm
- 0.22 µm
- 0.45 µm



**HCL**
HOSPICES CIVILS
DE LYON

PRODUCTION HOSPITALIERE

Mardi 28 avril 2020: Premiers lots de préparations hospitalières de bromure de pancuronium 4 mg – 2 mL,

Lundi 4 mai 2020: **Proposition de monographies** PREPARATIONS HOSPITALIERES API COVID 19

*Les médicaments dits « d'intérêt thérapeutique majeur » (MITM) sont principalement dispensés à l'hôpital. De nombreuses spécialités injectables figurent parmi les MITM réparties dans de nombreuses aires thérapeutiques et notamment en oncologie, en antibiothérapie et en anesthésie-réanimation qui représentent près des deux tiers des ruptures signalés dans l'étude Claps citée dans le rapport DAUDIGNY-DECO O L. Plus spécifiquement, il est rappelé qu'« **en raison de la complexité de leur processus de fabrication, les spécialités injectables apparaissent comme les plus vulnérables au risque de pénurie** ». A la pénurie de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) comportant les molécules actives (ou principes actifs, active pharmaceutical ingredients, API) s'ajoute celle des conditionnements pharmaceutiques (e.g., flacons pharmaceutiques type « pénicilline » ; bouchons de fermeture en polymère indéformable et étanche pour flacons) propres aux spécialités injectables.*

Jeudi 28 mai 2020: Point technique de production pharmaceutique (Inspection ANSM)



CREATION D'UN GROUPE PROJET



AGEPS: achat d'APIs pour le compte de l'Etat

HCL - CHU LILLE – ANSM : thésaurus de monographies pour des préparations hospitalières spéciales (PHS)

ANSM: Activation du réseau de CHU en capacité de production

HCL: Enquête sur les capacités de production et de contrôles du réseau

CHU LILLE : Création d'un site internet de PHS

CHU du réseau : Rédaction des monographies des médicaments en tension

CHU LILLE: Mise en forme des monographies produites par le Réseau



API	Préparation de bulk	Répartition aseptique de bulk

BRETAGNE
RENNES:

- Kétamine
- Midazolam

PAYS DE LOIRE
NANTES:

- Kétamine

NOUVELLE-AQUITAINE
BORDEAUX:

- Curares
- Propofol (étude de faisabilité en cours)

POITIERS:

- Curares
- Kétamine
- Midazolam
- Noradrénaline

NORMANDIE
ROUEN:

- Céfotaxime
- Curares

HAUTS-DE-FRANCE
LILLE

- Curares
- Kétamine
- Midazolam
- Noradrénaline
- Propofol (étude de faisabilité en cours)

GRAND-EST
STRASBOURG ET NANCY :

- NON REALISABLE

ÎLE-DE-FRANCE
ROBERT DEBRE: Analyse en cours

COCHIN: Midazolam

ARA
LYON

- Cisatracurium
- Midazolam
- Propofol (étude de faisabilité en cours)

CLERMONT-FERRAND: NON REALISABLE

Martinique

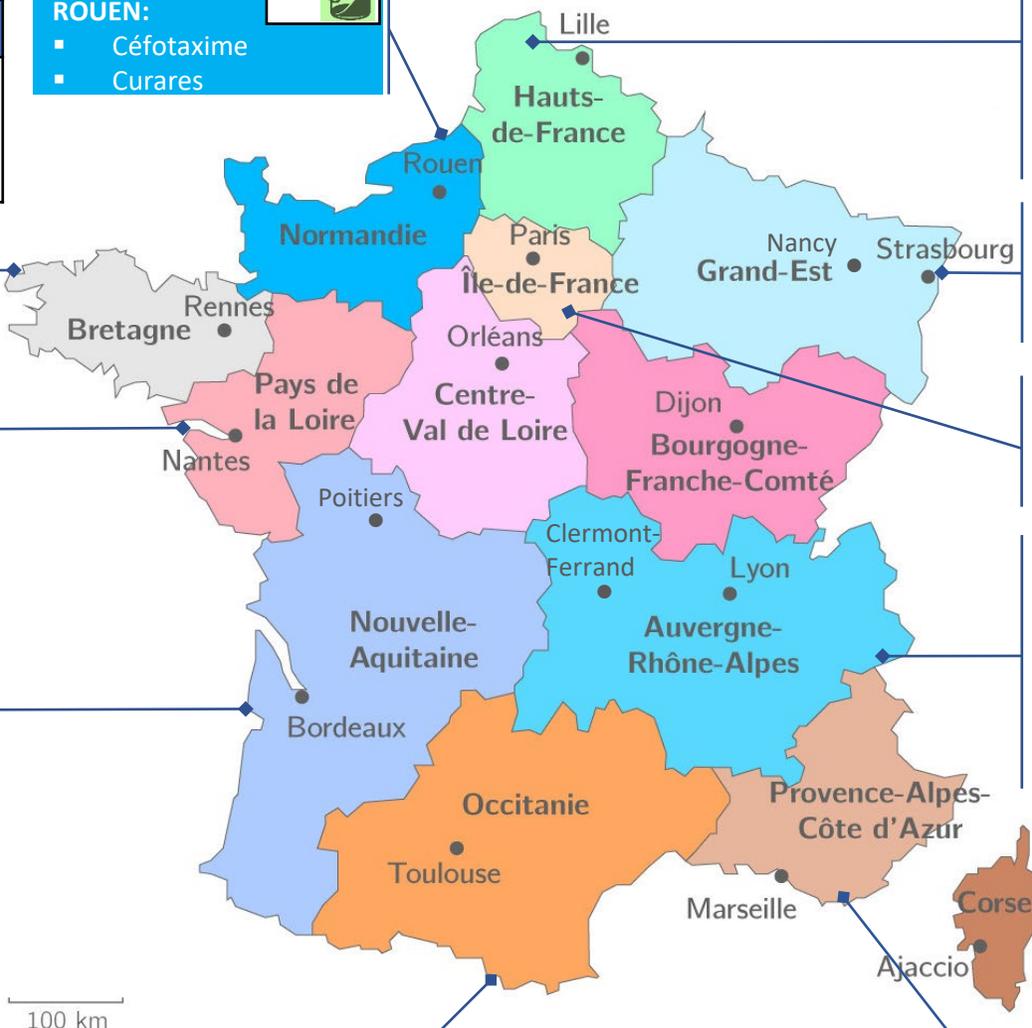
Fort-de-France

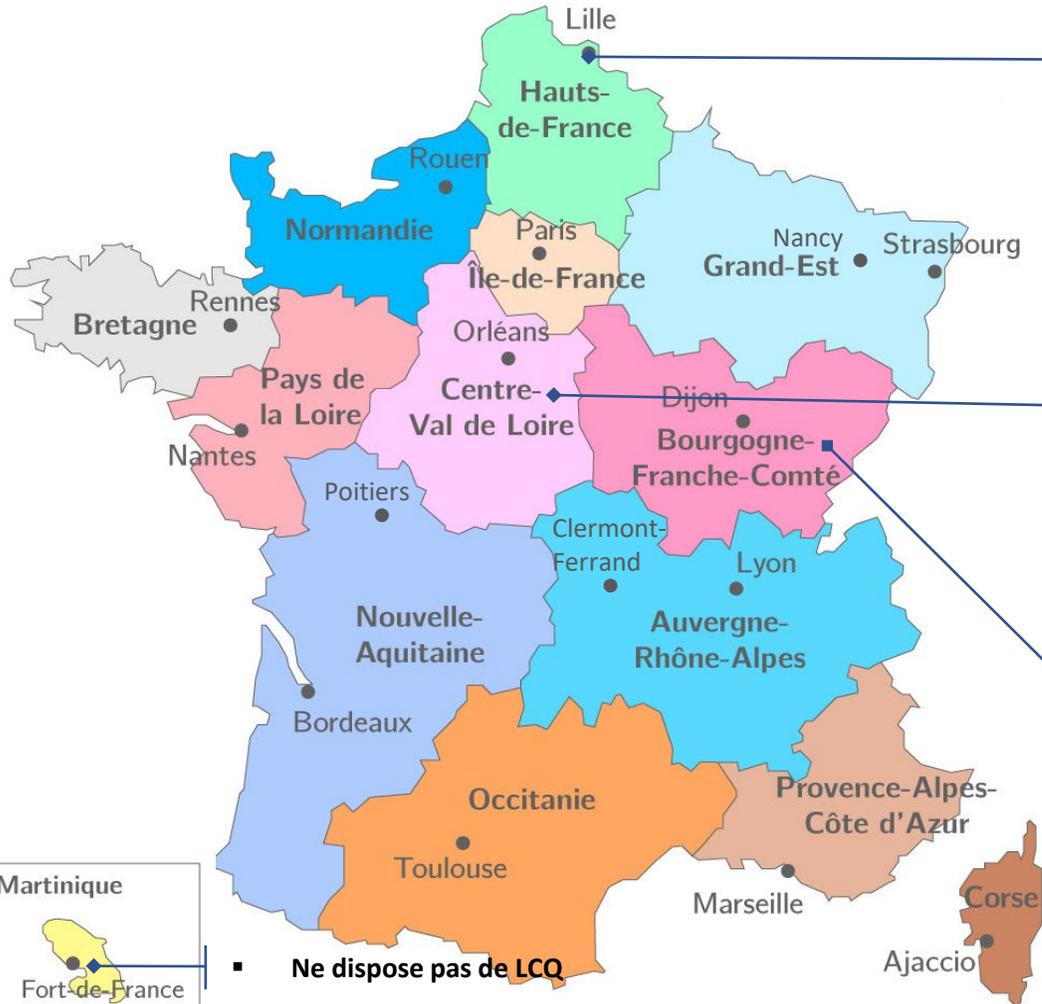
20 km

- Curares
- Kétamine
- Midazolam

OCCITANIE
TOULOUSE - NIMES :

- Curares
- Midazolam





▪ Ne dispose pas de LCQ

HAUTS-DE-FRANCE

LILLE : Identification; impuretés; teneur; produits dégradation; Pas d'externalisation

- **Spectrométrie:** Masse / électrophorèse capillaire; IR; UV-visible; fluorescence; émission atomique;
- **Chromatographie:** HPLC- SM; Electrophorèse capillaire- UV/SM;HPLC- détecteur: UV-visible; chiral; conductimètre; Chromat, planaire; **Test de stérilité ;Recherche d'endotoxines ; Contamination particulaire VISIBLE & INVISIBLE**
- Réfractomètre; pH-mètre ; Conductimètre; Balance de précision; Osmomètre.

AMIENS : Identification; teneur; produits dégradation; Pas d'externalisation

- **Spectrométrie:** IR; UV-visible; fluorescence; émission atomique;
- **Test de stérilité; Recherche d'endotoxines;**
- Cellule de dissolution (USP 4), Viscosimètre type brookfield; pH-mètre ;Balance précision; Osmomètre

REIMS : TRAVAUX EN COURS FIN 2021

CENTRE – VAL DE LOIRE

TOURS: Identification; impuretés; teneur; produits dégradation;

- **Spectrométrie:** UV-visible;
- **Chromatographie:** ICP;HPLC- détecteur UV-visible;
- pH-mètre; Balance de précision; Osmomètre

BOURGOGNE – FRANCHE-COMTE

DIJON: Ne dispose pas de LCQ

BESANCON: Identification; teneur; Pas d'externalisation

- **Chromatographie:** HPLC détecteur UV-visible; HPLC détecteur évaporatif à diffusion de lumière;
- **Test de stérilité :** laboratoire d'hygiène;
- pH-mètre; Balance de précision; appareil pour point de fusion

Cartographie des équipements et des capacités de contrôles de médicaments en tension d'approvisionnement
(08/09/2020)



NORMANDIE

ROUEN: Identification; teneur; produits dégradation;

- **Spectrométrie:** UV-visible;
- **Chromatographie:** HPLC/CPG - spectrométrie de masse en tandem; HPLC- détecteur UV-visible;
- **Test de stérilité; Recherche d'endotoxines; Contamination particulaire INVISIBLE**
- Viscosimètre; pH-mètre; Conductimètre; Balance de précision; Osmomètre

ILE-DE-FRANCE

AGEPS: Identification; impuretés; teneur; produits dégradation;

- **Dosages:** CLHP (couplé SM, UV-visible, CAD), CG, UV/Vis, IR, SM, SAA/SEA, ICP-OES, potentiométrie;
- **Déterminations physico-chimiques:** pH, viscosité, température de fusion, osmolalité, perte à la dessiccation, microdosage de l'eau (Karl Fischer), granulométrie. **Essais limites:** métaux lourds, cendres, anions. **Solvants résiduels.**
- **Contrôles pharmaceutiques;**
- **Analyses microbiologiques:** dénombrement, essai de stérilité, essai des endotoxines.

ROBERT DEBRE: teneur; produits dégradation; Pas d'externalisation

- **Spectrométrie:** UV-visible; absorption et émission atomique;
- **Chromatographie:** HPLC- détecteur radioactivité; HPLC- détecteur UV-visible;
- **Test de stérilité (sous-traitance); Recherche d'endotoxines ;**
- pH-mètre; Balance de précision.

COCHIN: teneur; produits dégradation; Pas d'externalisation

- **Spectrométrie:** UV-visible; **Chromatographie:** HPLC- détecteur UV-visible;
- **Test de stérilité; Recherche d'endotoxines ; Contamination particulaire VISIBLE;**
- pH-mètre; Balance de précision; Osmomètre

AUVERGNE-RHONE-ALPES

LYON : Identification; impuretés; teneur; produits dégradation; Externalisation

- **Spectrométrie:** IR; UV-visible; émission atomique;
- **Chromatographie:** HPLC détecteur UV-visible;
- **Test de stérilité; Recherche d'endotoxines ; Contamination particulaire VISIBLE & INVISIBLE;**
- pH-mètre; Oxygène; Conductimètre; Balance de précision; Balance à dessiccation; Osmomètre.

CLERMONT-FERRAND: Identification; teneur

- **Spectrométrie:** IR; UV-visible;
- **Chromatographie:** HPLC détecteur UV-visible et fluorescence; électrophorèse capillaire détecteur conduct.;
- **Test de stérilité ; Recherche d'endotoxines ; Contamination particulaire VISIBLE & INVISIBLE;**
- pH-mètre; Réfractomètre; Balance de précision; Osmomètre; Turbidimètre; Viscosimètre.

BRETAGNE

RENNES: Teneur; produits dégradation; Pas d'externalisation

- **Spectrométrie:** fluorescence; UV-visible;
- **Chromatographie:** Electrophorèse capillaire avec détecteur conductimétrique (même si ce n'est pas de la chromatographie); HPLC- détecteur UV-visible; HPLC- détecteur fluorescence;
- **Test de stérilité; Recherche d'endotoxines; Contamination particulaire VISIBLE;**
- pH-mètre; Conductimètre; Balance; Osmomètre

BREST: Teneur;

- **Spectrométrie:** UV-visible;
- **Chromatographie:** HPLC- détecteur UV-visible;
- **Test de stérilité;**
- pH-mètre; Balance; Osmomètre

PAYS DE LOIRE

NANTES: Teneur; produits dégradation; Externalisation

- **Spectrométrie:** UV-visible; émission atomique
- **Chromatographie:** sous-traitance (faculté)
- **Test de stérilité; contamination particulaire VISIBLE;** pH-mètre ; Oxymètre; Conductimètre; Balance; Osmomètre

ANGERS: Identification; impuretés; teneur; produits dégradation; Pas d'externalisation

- **Spectrométrie:** IR; UV-visible;
- **Chromatographie:** HPLC DAD/Mass simple Quadripole; HPLC- détecteur UV-visible; HPLC- détecteur fluorescence; HPLC- détecteur radioactivité;
- **Test de stérilité; Recherche d'endotoxines**
- Titrimétrie automatisée - toutes techniques; pH-mètre ; Conductimètre; Balance; Osmomètre

NOUVELLE-AQUITAINE

BORDEAUX: Identification; teneur; produits dégradation; Pas d'externalisation

- **Spectrométrie:** IR Raman Microdom Multispec; IR; UV-visible; émission atomique; **Chromatographie:** HPLC détecteur UV-visible;
- **Test de stérilité; Recherche d'endotoxines en cours d'acquisition;** pH-mètre; Balance de précision; Osmomètre

POITIERS: Identification; teneur; produits dégradation; Pas d'externalisation

- **Spectrométrie:** LC-MS/MS et LC-QToF ; IR; fluorescence; émission atomique;
- **Chromatographie:** HPLC détecteur UV-visible; fluorescence; UV DAD
- **Test de stérilité & Recherche d'endotoxines; Contamination particulaire VISIBLE;**
- pH-mètre; Balance; Osmomètre

LIMOGES: Ne dispose pas de LCQ

OCCITANIE

TOULOUSE Identification; teneur; produits dégradation; Externalisation;

- **Spectrométrie:** IR; UV-visible; émission atomique;
- **Chromatographie:** HPLC détecteur UV-visible;
- **Test de stérilité & Recherche d'endotoxines :** sous-traités ; Contamination particulaire VISIBLE;
- pH-mètre; Oxymètre; Balance de précision; Osmomètre.



NIMES : Identification; teneur; produits dégradation; Externalisation

- **Spectrométrie:** IR; UV-visible;
- **Chromatographie:** HPLC détecteur UV-visible; HPLC détecteur radioactivité
- **Test de stérilité (sous-traitance); Recherche d'endotoxines;**
- pH-mètre; Balance de précision;



Automne 2020 seconde vague

28 OCTOBRE 2020: SECONDE VAGUE, SECOND CONFINEMENT

- Le projet de *loi* « *accélération et simplification de l'action publique* »(ASAP)
- Réflexion sur la place des pharmacies hospitalières en tant que dernier recours en cas de pénurie de MITM

29 OCTOBRE 2020: DECRET n° 2020-1310

Article 52

Le ministre chargé de la santé peut faire acquérir par l'Agence nationale de santé publique dans les conditions prévues à l'[article L. 1413-4 du code de la santé publique](#) ou par certains établissements de santé, les principes actifs entrant dans la composition de médicaments ainsi que de tout matériel ou composant nécessaire à leur fabrication.



29 OCTOBRE 2020: PRODUCTION DE CISATRACURIUM SOLUTION INJECTABLE

ANSM

- Télédéclaration
- Direction des contrôles (CTROL)

CHU

- Recours au thésaurus
- Avis COMEDIMS
- Production et contrôles
Cisatracurium Sol. Inj.
50 mg/10 mL
50 mg/5 mL

ARS

- Monographie
- Dossier de lot
- Organisation
- Production
- Contrôles
- Certificats articles de conditionnements

**Groupe de relecture
ANSM, AGEPS CHU
Bordeaux, Lille,
Lyon, Nîmes,
Rennes, Toulouse.**

THESAURUS MITM

- Atracurium bésilate, solution injectable 10 mg/mL
- Cisatracurium, solution injectable 2 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL
- Kétamine, solution injectable 50 mg/mL
- Midazolam, solution injectable 1 mg/mL et 5 mg/mL
- Pancuronium bromure, solution injectable 2 mg/mL
- Rocuronium bromure, solution injectable 10 mg/mL



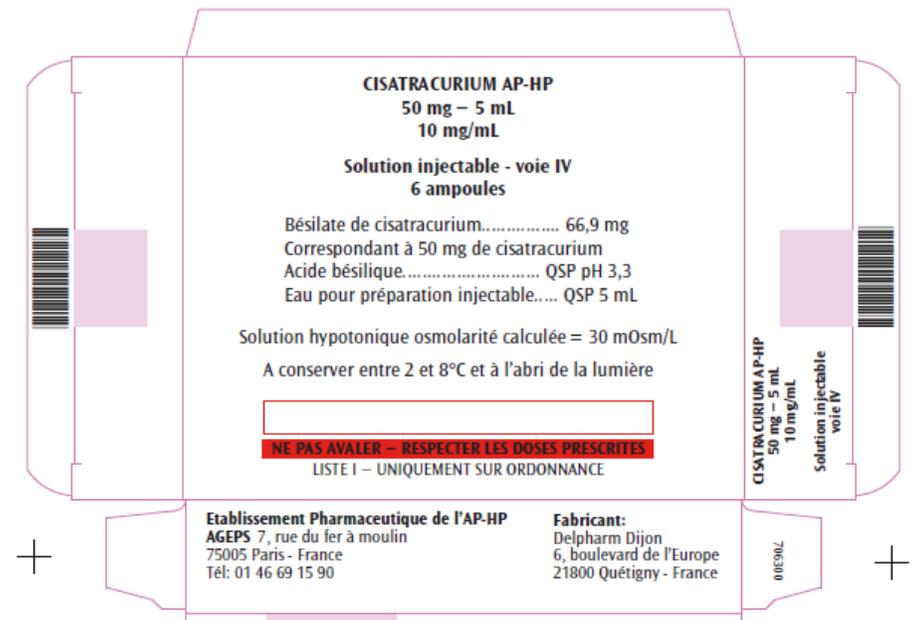


Printemps 2021 troisième vague



Été 2021 quatrième vague

Transfert de savoir-faire vers Delpharm pour une production selon monographie de préparations hospitalières « spéciales »





Printemps 2021 troisième vague



Eté 2021 quatrième vague



DELPHARM

2021 :

- ✓ 4 lots de 50 000 ampoules
- ✓ 2 lots de stabilité

2022 :

- ✓ 2 lots de 50 000 ampoules

CISATRACURIUM AP-HP
50 mg – 5 mL
10 mg/mL

Solution injectable - voie IV
6 ampoules

Bésilate de cisatracurium..... 66,9 mg
 Correspondant à 50 mg de cisatracurium
 Acide bésilique..... pour ajustement pH 3,3
 Eau pour préparations injectables..... pour 5 mL

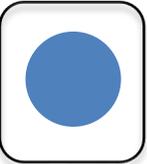
SOLUTION HYPOTONIQUE osmolarité calculée = 30 mOsm/L

A conserver entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière

NE PAS AVALER – RESPECTER LES DOSES PRÉSCRITES

LISTE I – UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE





Hiver 2021 cinquième vague

LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (1)

I.-L'article L. 5121-1 du code de la santé publique est ainsi modifié :

Un décret en Conseil d'Etat définit les préparations hospitalières spéciales qui, en raison des difficultés techniques de leur fabrication ou de la faible disponibilité des substances actives nécessaires, sont réalisées dans des pharmacies à usage intérieur ou dans des établissements pharmaceutiques des établissements de santé ou de l'Agence nationale de santé publique habilités, dans des conditions qu'il détermine, par le ministre chargé de la santé ou sous leur responsabilité dans les conditions prévues au 4° de l'article L. 5126-6. Ces préparations font l'objet d'une autorisation précisant leurs modalités de réalisation, délivrée à titre exceptionnel et temporaire par :

« a) Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur ;

« b) Le ministre chargé de la santé, pour faire face à une menace ou à une crise sanitaire grave ; ».





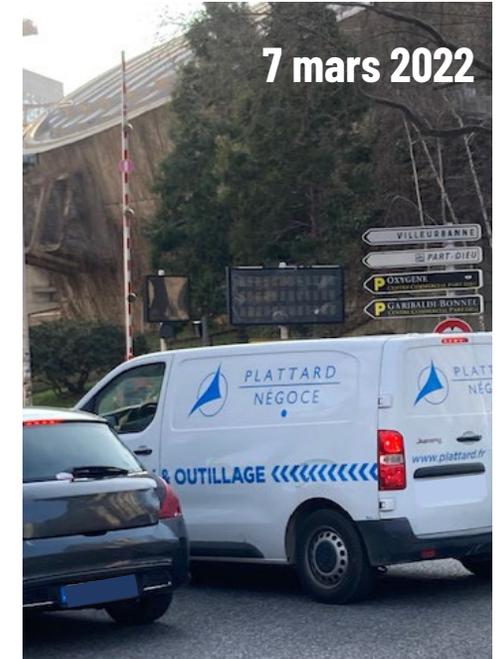
Deux ans et cinq vagues pandémiques plus tard...

2 mars 2020



- Création d'un réseau de PUI – ANSM – AGEPS
- Rédaction de monographies de préparation et de contrôles de MITM
- Production de MITM par les PUI
- Contrôles de MITM par les PUI et ANSM
- Transfert de savoir-faire vers façonnier
- Code de la Santé Publique modifié

7 mars 2022





Gestion des ruptures - Curares : Entre pandémie, pénurie et production pharmaceutique hospitalière



Remerciements

Samira Filali, Camille Merienne,
Pascal Odou, Damien Lannoy,
Philip Chennell,
Ian Soulairol, Fabienne Maillard, Violaine Delannoy,
Zoubir Ramjaun, Isabelle Quelven-Bertin, F. Durand
Sylvie Crauste-Manciet, Vincent Servant, Arnaud Venet,
Pierre-Nicolas Boivin, Vincent Gicquel, Marie-Antoinette Lester,
Christophe Curti,
Claude Bernard,
François Bruneaux, Valérie Salomon, Natacha Charlier-Bret, Paraina
Ndremanjary, Yvan Grange, Michèle Plana-Jeannaud, Brigitte Rogeau