



Université
de Toulouse

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

THESE 2016 / TOU3 / 2072

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 6 Septembre 2016 à Toulouse

Par

Serri TRAORE

Né le 23/07/1989 à Bobo-Dioulasso (BURKINA FASO)

Optimisation des retraits de lots médicaments et
dispositifs médicaux : Etat des lieux national et
application au CHU de Toulouse

Directeur de thèse : TOUREL Julien

Membres du JURY :

Président : Pr Brigitte SALLERIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Assesneur : Dr Dominique THIVEAUD – Praticien Hospitalier

Assesneur : Dr Jean GRELLET, Maître de conférences - Praticien Hospitalier

Assesneur : Dr Dorothee PECANI – Praticien Hospitalier

Assesneur : Dr Julien TOUREL – Pharmacien Assistant Spécialiste

Assesneur : Dr Marie DESPLECHAIN – Pharmacien Assistant Spécialiste



Université
de Toulouse

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

THESE 2016 / TOU3 / 2072

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 6 Septembre 2016 à Toulouse

Par

Serri TRAORE

Né le 23/07/1989 à Bobo-Dioulasso (BURKINA FASO)

Optimisation des retraits de lots médicaments et
dispositifs médicaux : Etat des lieux national et
application au CHU de Toulouse

Directeur de thèse : TOUREL Julien

Membres du JURY :

Président : Pr Brigitte SALLERIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Assesseur : Dr Dominique THIVEAUD – Praticien Hospitalier

Assesseur : Dr Jean GRELLET, Maître de conférences - Praticien Hospitalier

Assesseur : Dr Dorothee PECANI – Praticien Hospitalier

Assesseur : Dr Julien TOUREL – Pharmacien Assistant Spécialiste

Assesseur : Dr Marie DESPLECHAIN – Pharmacien Assistant Spécialiste

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAÈVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. Olichon A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PHILIBERT C	Toxicologie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOLC (**)	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
M. PÉRES M. (**)	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens 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 et 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 des 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

Remerciements :

Aux membres du jury,

A Mme SALLERIN qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse, merci pour votre implication et votre disponibilité, vous m'avez évité bien du stress.

A M. GRELLET qui a pris la peine de me répondre immédiatement après ses vacances et qui a accepté avec plaisir de participer à ce travail : merci de tout cœur.

A M. THIVEAUD, qui a bien voulu prendre le temps de participer au groupe de travail, de me conseiller et enfin de participer à ce jury, grand merci à vous.

A Dorothee PECANI, pour l'opportunité qui m'a été donnée de travailler dans cette grande famille de Logipharma.

A Marie DESPLECHAIN pour sa patience et ses astuces sur Excel (bon je ne t'ai pas encore dépassée mais c'est pour bientôt).

A mon directeur de thèse Julien TOUREL (d'Uzès et ses champs de patates), merci pour tout, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

A mes proches,

A mes parents, sans qui rien de tout ceci n'aurait été réalisable, je voudrais dire que le mot merci est bien faible pour témoigner de leur combat, leur soutien, bref leur présence. Je vous aime.

A mes frères pour leurs petites attentions, les magnifiques moments que nous avons partagés, j'attends avec impatience vos soutenance

A la (grande) famille BEGON, qui m'a pris sous son aile et qui a toujours cru en moi : elle est à toi cette chanson...

Aux gens du nord : les Decroix, à Fernande, aux Parment, Dupont, Domergue, merci pour ces moments avec vous et vos soutiens, vos conseils, ces petites vacances très rafraîchissantes

A Roma, Thierry, Michel, LPD, Dilo et toute la famille lassalienne pour leur magnifique esprit et ces (durs) moments passés au Viet dont je me souviendrai toujours avec nostalgie

A Ngoga, Mejdi, Dorian, Nelly, Laurent, Michel (Ly), Jaja, la coloc bichon pupuce et chou chou, Come, Andi, Remi, Ayassou, pour ces folles années de fac et à Grandmont

A Rémi et toute l'équipe de la pharmacie Bigarré : merci d'avoir donné sa chance à un rookie, je me souviendrai toujours de ce jour d'été où j'ai poussé votre porte

A l'équipe de la pharmacie Taupin : Sandrine, Sylvia, Maryse, Marie-Lise, Norbert, Marie-Christine, Prescillia, merci pour ces premiers pas que vous m'avez appris

A Gerald (ta cuisine déchire), Sylvie et leurs collègues pour ces agréables moments passés à la BU

A Régis, presque un père, pour m'avoir appris à « traverser » l'adversité, encore désolé pour la côte maître...

Au club volcan, à Nico, Dietrich, Ben et tout le club Kang-ho, au Tours TaekwondoClub, au TCT, au Koryo : merci pour ces entraînements et cet esprit de camaraderie

A Hyppolite mon pote improbable d'Aveyron, merci pour tout mec

A Piolho et au groupe CDO Tours, à Kachanga et Itaparica Tours, à Boca, Nenem et Ginga nago Toulouse : merci pour votre accueil, pas évident comme langue le portugais

A mes potes de l'AEFAT : Cenzo, Thomas, Emma, Fabien, Serge, Nafi, pour ces soirées interminables passées à refaire le monde

A Guerard, Boijout, Barni et Fab mes frères d'une autre mère pour ces soirées ... je ne trouve pas de superlatif parfait pour les qualifier. Merci les gars

A mes colocs Guigui et Pierrot : merci pour m'avoir supporté et pour ces escapades en Europe. Guigui va falloir te mettre à la cuisine

A mes aînés : Camille (mon père), tata Massé, Fanny, Olivia, Brice, Alissia, Diane, Patoche, Michal, Seb, Ludo, David, Costes, Mantion, Semel, que de la grande classe les gens merci

A mes co-internes : princesse Chic..., Special one, Aurelia et les internes de la COMEDIMS : Anne-So et Audrey, à Ma Gratelle, Xavier, Camille, Flo, Cecile, pour ces discussions enflammées, ces moments de solitude partagés et ces fous rires

A Babou qui m'a évité bien des retards, ces petites discussions sur le chemin de Logi sont un bon souvenir

A Lola, Léa et nos voisins de l'internat, à tous les internes que j'ai eu plaisir à rencontrer (ne m'en veuillez pas si la liste n'est pas exhaustive) : les Marion, Sami, Morgane et Morgane, Alice-Anne, Jules, les Celine, Laurent, Lulu, Aina, Justine, Manu, MCCM, les Arnaud, Laura, les Chloé, la caresse, Ecart et Flo, les Aurélie, les Marine, Manu

A Magalou de Le thor (quel coin paumé) qui a mis ma patience à rude épreuve : t'es (quand même) la meilleure

A la team gestion Peach et Anne, Dani, Ludivine, le DM, Pat et la repro : vous êtes top, grand merci pour cette année avec vous,

Aux PP des 2 sites et de l'IUC, aux pharmaciens qui m'ont formé, merci à vous pour ces 4 ans qui m'ont fait voyager : Toulouse, Bordeaux, Pau c'est un bon road trip

A Sam et Caro, pour ce semestre intense et ces leçons sur le « tact », c'est mort les filles je ne vais pas y arriver

A tous les pharmaciens et internes qui m'ont aidé en répondant à mes questionnaires, merci de tout cœur

Enfin à toute l'équipe de la pharmacie de Pau, pour cette superbe ambiance, ces repas très culturels et pour tous ce qu'ils ont pu m'apprendre, je leur dis merci (sans la pluie Pau serait parfaite !!)

Table des matières

Table des figures	10
Abréviations	12
Introduction	14
Chapitre 1 : Présentation des retraits de lots – Organisation dans le monde et en France	17
1. Présentation des retraits de lots	17
1.1. Définitions	17
1.2. Champs d’application des retraits de lots	20
1.2.1. Les médicaments.....	20
1.2.2. Les dispositifs médicaux	24
1.3. Pharmacovigilance et matériovigilance	26
1.3.1. Généralités sur la pharmacovigilance	26
1.3.2. Pharmacovigilance des MDS	28
1.3.3. Le défaut qualité.....	30
1.3.4. La matériovigilance.....	30
2. Cadre juridique des retraits de lots en France	32
2.1. Obligations du fabricant	32
2.2. Obligations des distributeurs	34
2.3. Obligations de l’ANSM.....	35
2.4. Implications des pharmaciens dans les RDL.....	36
2.4.1. Missions des pharmaciens hospitaliers	36
2.4.2. Missions des pharmaciens officinaux.....	37
3. Organisation des retraits de lots	38
3.1. Organisation des RDL dans le monde.....	38
3.2. Organisation des RDL en France.....	40
3.2.1. Organisation des RDL de médicaments.....	40
3.2.2. Organisation des RDL de DM.....	44
Chapitre 2 : Organisation des retraits de lots au CHU de Toulouse	46
1. Présentation du CHU de Toulouse	46
1.1. Organisation du CHU	46

1.2.	Organisation de la pharmacie à usage intérieur	47
1.2.1.	Le site de Logipharma.....	47
1.2.1.1.	Organisation du magasin.....	48
1.2.1.2.	Organisation des unités de gestion Médicament et DM.....	49
2.	Organisation actuelle des RDL de médicaments et DM	50
2.1.	Organisation des RDL de médicament au CHU de Toulouse.....	50
2.1.2.	Cas des RDL de MDS	51
2.1.3.	Cas des retraits de lots médicaments survenant hors des périodes d'ouverture de la pharmacie.....	53
2.2.	Organisation des RDL de DM au CHU de Toulouse	53
3.	Problématique des retraits de lots médicaments et DM au CHU de Toulouse	55
3.1.	Problématique des RDL médicaments	55
3.2.	Problématique des RDL DM	57
3.3.	Un outil d'amélioration : le retour d'expérience des autres structures	58

Chapitre 3 : Organisation des RDL au niveau national : enquêtes au sein des CHU et des officines **60**

1.	Première enquête : Organisation des RDL au sein des CHU	60
1.1.	Matériel et méthodes.....	60
1.1.1.	Rédaction du questionnaire	60
1.1.2.	Diffusion du questionnaire	60
1.2.	Résultats	61
	Partie A : RECEPTION DE L'ALERTE DU RDL.....	63
	Partie B : TRAITEMENT DE L'INFORMATION	65
	Partie C : DIFFUSION DE L'INFORMATION.....	66
	Partie D : RETOUR DES LOTS CONCERNES.....	69
	Partie E : REGULARISATION	73
2.	Deuxième enquête : Organisation des RDL au sein des officines	75
2.1.	Matériel et méthodes.....	75
2.2.	Résultats	75
	Partie A : RECEPTION DE L'ALERTE DU RDL.....	75
	Partie B : TRAITEMENT DE L'INFORMATION	77
	Partie C : DIFFUSION DE L'INFORMATION.....	77
	Partie D : RETOUR DES LOTS CONCERNES.....	80
	Partie E : REGULARISATION ET SUIVI.....	81

3.	Discussion	82
3.1.	Discussion sur l'enquête au niveau des CHU	82
3.2.	Discussion sur l'enquête dans les pharmacies d'officines	83
Chapitre 4 : Perspectives des RDL au CHU de Toulouse		86
1.	L'optimisation du traitement des RDL médicaments :.....	87
2.	Logigramme d'organisation du circuit des RDL.....	88
3.	Création d'un fichier commun de suivi des RDL et d'une UF de RDL.....	88
4.	La mise à jour des modes opératoires relatifs aux RDL des produits de santé au CHU.....	88
5.	Amélioration de la lisibilité des notes d'information	89
6.	Vérification de l'application du RDL dans les services	90
Conclusion		91
Bibliographie		92
ANNEXES		99
ANNEXE 1 : Liste des 31 CRPV		99
ANNEXE 2 : Exemple d'une alerte de RDL de l'ANSM		101
ANNEXE 3 : Note d'information d'un retrait de lot de type 1.....		103
ANNEXE 4 : Organisation des RDL au sein du CHU de Toulouse		105
ANNEXE 5 : Listes de diffusion pour les questionnaires.....		106
ANNEXE 6 : Enquête nationale : gestion des RDL de PDS au sein des CHU		109
ANNEXE 7 : Enquête de gestion des RDL au sein des officines		114
ANNEXE 8 : Détails du système de notation des RDL médicaments.....		117
ANNEXE 9 : Fichier commun de suivi des RDL gestion – magasin.....		118

Table des figures

Figure 1 : Illustration du codage Datamatrix des médicaments	22
Figure 2 : Différents conditionnements d'un DM	25
Figure 3 : Organisation du système de pharmacovigilance français	27
Figure 4 : Organisation des RDL dans le monde	39
Figure 5 : Alertes ascendantes et alertes descendantes	40
Figure 6 : Déroulement de la procédure de rappels de lot DP	42
Figure 7 : Les étapes de la nouvelle procédure de RDL	43
Figure 8 : Caractéristiques des courriers adressés aux médecins en cas de RDL MDS	52
Figure 9 : Evolution du nombre de RDL médicaments de 2008 à 2015	56
Figure 10 : Evolution du nombre de retraits de lots de DM au CHU de 2012 à 2015	57
Figure 11 : Acteurs du remplissage des questionnaires	62
Figure 12 : Répartition des sources d'alertes de RDL	63
Figure 13 : Format de diffusion RDL par ANSM	63
Figure 14 : Détail des alertes de RDL envoyées par le fournisseur	64
Figure 15 : Réception des alertes de RDL en garde	64
Figure 16 : Acteurs du traitement du RDL	65
Figure 17 : Fréquence diffusion des alertes de RDL par les CHU	66
Figure 18 : Cas de non diffusion de l'alerte dans les CHU	66
Figure 19 : Listes de diffusions des alertes de RDL dans les CHU	67
Figure 20 : Format de diffusion de l'alerte de RDL dans les CHU	68
Figure 21 : Format d'archivage de l'alerte du RDL	68
Figure 22 : Devenir des lots récupérés au sein des CHU	69
Figure 23 : Acteurs de la récupération des lots dans les unités de soins	70
Figure 24 : Acteurs de l'acheminement des lots retirés des unités de soins vers la pharmacie	71
Figure 25 : Acteurs du retour des lots au fournisseur à la pharmacie	72
Figure 26 : Régularisation du stock après un RDL au sein des CHU	73
Figure 27 : Répartition des logiciels de gestion officinale parmi les questionnaires	75
Figure 28 : Source d'alertes des RDL en officine	76
Figure 29 : Répartition des formats de réception de l'alerte de RDL lorsqu'elle ne provient pas du logiciel de gestion	76
Figure 30 : Répartition des acteurs du traitement du RDL à l'officine	77
Figure 31 : Fréquence de diffusion de l'information du RDL aux patients	77

Figure 32 : Répartition des cas de non diffusion du RDL aux patients	78
Figure 33 : Délai de diffusion de l'information aux patients en officine.....	78
Figure 34 : Types de diffusion de l'alerte du RDL aux patients	79
Figure 35 : Formats d'archivage du RDL à l'officine.....	79
Figure 36 : Fréquences des lots par les patients à l'officine	80
Figure 37 : Devenir des lots retournés au sein de l'officine.....	80
Figure 38 : Prise en charge des lots récupérés en officine à destination du fournisseur.....	81
Figure 39 : Répartition des types de régularisation au sein des officines	81
Figure 40 : Tableau récapitulatif des modes opératoires relatifs au circuit des RDL	89

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARS : Agence Régionale de Santé

ATNC : Agents Transmissibles Non Conventionnels

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution Globale

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

CBUMPP : Contrat de Bon Usage des Médicaments, Produits et Prestations

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIP : Code Identifiant de Présentation

CLMV : Correspondant Local de Matériovigilance

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CSRP : Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique

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

DM : Dispositifs Médicaux

DMDIV : Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

DMIA : Dispositifs Médicaux Implantables Actifs

DNAC : Dispensation Nominative Automatisée Centralisée

DP : Dossier Pharmaceutique

EI : Effet Indésirable

EP : Equipe pharmaceutique de pôle clinique

EFS : Etablissements Français du Sang

EMA : European Medicines Agency / Agence Européenne des Médicaments

FDA : Food and Drug Administration / Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

FSCA : Field Safety Corrective Action / Mesure Corrective de Sécurité mises en place

JO : Journal Officiel

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob

MDS : Médicaments Dérivés du Sang

MO : Mode Opérateur

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PSL : Produits Sanguins Labiles

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RDL : Retrait de Lot

UDI : Unique Device identification (Identifiant unique des dispositifs médicaux)

UE : Union Européenne

UF : Unité Fonctionnelle

Introduction

Un lot (ou lot de fabrication) désigne toute quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit, fabriquée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène (1).

Le numéro de lot est une combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot(1).

Les termes « retrait » ou « rappel de lots » désignent tout retrait de la commercialisation temporaire ou définitif d'un lot d'un produit donné(2). Bien qu'il n'y ait pas de différences entre « retrait » et « rappel », le second terme est plus souvent utilisé pour désigner plusieurs lots(3).

Lors de la commercialisation d'un produit de santé, le numéro de lot est obligatoirement identifiable sur le conditionnement primaire (emballage directement au contact du produit). Il permet une traçabilité fiable d'un produit de sa production à son utilisation.

Après la conception et la commercialisation d'un produit de santé, des dysfonctionnements d'origines diverses peuvent survenir : problèmes de conditionnement, non-conformité de la matière première (sur un ou plusieurs lots), contamination de la matière première, ... Lorsque ces problèmes sont détectés, une alerte de retrait de lots (RDL) est émise et envoyée aux utilisateurs potentiels tels que les établissements de santé.

Leur rôle sera de retirer du circuit de consommation les lots en question au niveau du stock de la pharmacie et des services de soins, le produit de santé concerné par ce retrait devenant un risque pour les patients et/ou pour les soignants.

Le retrait du produit de santé du circuit de distribution contribue au système de vigilance sanitaire et participe ainsi à la sécurité sanitaire, qui a pour objet de « prévenir ou de réduire les risques iatrogènes, les accidents et les incidents liés aux traitements, aux actes de prévention, de diagnostic et de soin, à l'usage des biens et produits de santé comme des interventions et décisions des autorités sanitaires » (4).

En termes de sécurité sanitaire, deux types de produits de santé sont fréquemment impactés par les retraits de lots : les médicaments (5,6) et les dispositifs médicaux (DM) (7,8).

Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, la réception et la traçabilité des lots de ces deux types de produits de santé sont effectuées au sein de la plateforme logistique centralisée Logipharma, de même que le traitement des alertes des retraits de lots.

Ainsi, depuis 2008, l'équipe de la gestion médicaments de la plateforme logistique est responsable du traitement de ces alertes pour les médicaments ; celles des dispositifs médicaux (DM) sont gérées par l'équipe de la matériovigilance en lien avec l'équipe de gestion des DM. Dans une optique d'optimisation du traitement des retraits de lots des médicaments et DM, ce travail a été entrepris.

Pour cela, un état des lieux a d'abord été réalisé afin de décrire le circuit du retrait de lot des produits de santé au sein du CHU. Les différentes dimensions étudiées étaient i) l'analyse et le traitement par les équipes de gestion du retrait de lot ainsi que ii) les moyens humains et organisationnels mis en œuvre pour récupérer les lots rappelés.

De plus, afin d'appréhender l'organisation des autres établissements de santé, un questionnaire national a été envoyé aux différentes équipes responsables des retraits de lots médicaments et DM de chaque CHU de France. Un questionnaire adapté aux pharmacies d'officine a également été envoyé

Enfin, une synthèse des pratiques des établissements a été réalisée afin d'extraire les axes d'amélioration applicables au circuit des retraits de lots du CHU de Toulouse.

Chapitre 1
Présentation des retraits de lots
Organisation dans le monde et en France

Chapitre 1 : Présentation des retraits de lots – Organisation dans le monde et en France

Le mécanisme des retraits de lots constitue un outil majeur de vigilance sanitaire. Son utilisation ne se limite pas aux produits de santé, il est également adopté dans d'autres secteurs de production tels que :

a) l'agro-alimentaire :

- 2016 : Rappel de lot par la société Mars[®] de ses barres chocolatées (Mars[®], Snickers[®]...) dans 55 pays dont la France

- 2013 : Rappel de lot par la société Findus[®] de plats préparés (lasagnes, hachis parmentier...) censés contenir du bœuf mais dans lesquels des forts taux de viande de cheval ont été retrouvés

- 2012 : Rappel de lot de steacks hachés surgelés contaminés à E. coli de la société Elivia Eloyes[®] du groupe Terrena

b) l'automobile :

- 2015 : Rappel de lot par la société Volkswagen[®] de voitures non conformes aux normes de pollution avec 940.000 voitures concernées en France,

- 2014 : Rappel de lot par la société Toyota[®] pour 110 000 voitures en France en raison de dysfonctionnements du système de freinage

c) l'aéronautique,

d) l'électro-ménager,

e) le textile et d'autres domaines également

1. Présentation des retraits de lots

1.1. Définitions

Comme énoncé en introduction, le terme retrait de lot ou rappel de lot est utilisé pour désigner un retrait de la commercialisation temporaire ou définitif d'un lot de produit. Il est

parfois associé au terme « retrait du marché » ou « retrait d'une autorisation d'un produit de santé » au sens plus large pour les situations d'arrêt de commercialisation. Dans ces situations, le retrait est étendu à tous les lots disponibles sur le marché (exemple de l'Aldalix® en février 2013 (9)).

Plus généralement, le terme de « lot » est souvent associé à la qualité et à la traçabilité dans les procédés de production, quel que soit le secteur. C'est ainsi que le code de la consommation définit le lot en ces termes : « On entend par lot un ensemble d'unités de vente d'une denrée alimentaire qui a été produite, fabriquée ou conditionnée dans des circonstances pratiquement identiques » (10).

Pour la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes), « constitue un retrait, toute mesure visant à empêcher la distribution et l'exposition à la vente d'un produit, ainsi que son offre au consommateur » et « constitue un rappel toute mesure visant à empêcher, après distribution, la consommation ou l'utilisation d'un produit par le consommateur et/ou à l'informer du danger qu'il court éventuellement s'il a déjà consommé le produit » (11).

La DGCCRF est une direction du ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique. Elle est destinataire des signalements obligatoires, envoyés par les industries, relatifs aux produits dangereux à l'exclusion des produits de santé. Dans cette définition, la notion de retrait semble inclure celle de rappel, le rappel visant à empêcher la consommation du produit défectueux. Le retrait, lui, englobe toutes les étapes concourant à empêcher la disponibilité du produit retiré.

Une autre définition du rappel de lot est donnée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) : « action de retirer un lot de médicament vétérinaire du circuit de commercialisation et d'utilisation. Un rappel de lot peut être limité, c'est à dire qu'il peut se limiter à un certain stade du circuit de distribution » (12).

D'un point de vue marketing, le rappel d'un produit est le « fait d'organiser le retour d'un produit sur son lieu de production (ou dans une zone de stockage spécifique), alors que les modalités de sa commercialisation ont fait que certains exemplaires de ce produit sont déjà entre les mains des consommateurs (13).

De toutes ces définitions, il ressort que le retrait/rappel de lots ou de produits est une mesure corrective mise en place pour enlever du circuit de distribution et de consommation un produit potentiellement dangereux qui aurait été libéré. Cette action peut être menée pour ne pas dévaloriser l'image de marque d'une société bien que le rappel ne soit pas dangereux, ou

être menée par les autorités compétentes quand il y a un danger avéré.

Dans le cas des produits de santé, la gestion est assurée au niveau national par l'ANSM, un établissement public sous tutelle du ministère chargé de la santé. Les produits de santé sont définis comme « des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique » et regroupent entre autres selon l'article *L5311-1* du code de la santé publique (CSP) (14) :

- les médicaments,
- les produits contraceptifs et contragestifs,
- les biomatériaux et les dispositifs médicaux (DM),
- les DM de diagnostic in vitro,
- les produits sanguins labiles (PSL),
- les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, y compris lorsqu'ils sont prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale,
- les produits cosmétiques,
- les produits de tatouage, etc.

Ce travail se focalisera exclusivement sur les médicaments et les DM.

1.2. Champs d'application des retraits de lots

1.2.1. Les médicaments

Le médicament est défini comme suit par le CSP à l'article *L5111-1* : « [...] toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (15).

C'est un produit de santé avec un statut particulier car dans le même article on peut lire : « Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. » Pour pouvoir être commercialisé, le médicament doit disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM (requis pour toute spécialité pharmaceutique ou tout médicament obtenu par processus industriel) (16).

Différents types de médicaments existent :

- La spécialité pharmaceutique, définie dans le CSP comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale » (17),
- les médicaments dérivés du sang (MDS) : « tout médicament préparé industriellement à partir du sang ou de ses composants » (18). C'est le cas de l'albumine, des facteurs de coagulation, des antiprotéases, des colles biologiques ou encore des immunoglobulines d'origine humaine.
- les médicaments disposant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) : ce sont des médicaments qui ne disposent pas encore d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique. Ils sont autorisés dans certaines conditions : « traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares, ...pas de traitement approprié, leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques » (19).

On y distingue 2 types :

- Les ATU nominatives : l'inscription d'un médicament sous ce statut est demandée par le laboratoire aux autorités sanitaires. Pour faire bénéficier un patient d'une ATU nominative, la demande d'ATU est faite par un médecin pour ce patient précis : « sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques » (20)
 - Les ATU de cohorte : la demande d'ATU est faite par le laboratoire en attente d'une AMM (19).
- les médicaments « orphelins » utilisés pour le diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection peu fréquente (prévalence de 5/10000 dans l'Union Européenne) entraînant une menace pour la vie ou une invalidité (21).

La commercialisation d'un médicament est subordonnée à l'obtention d'une AMM après que le médicament a subi la phase des essais précliniques (chez l'animal) et cliniques (chez l'homme) ou plus rarement et de façon temporaire d'une ATU. Les procédures de demande d'AMM sont harmonisées au niveau européen dans la directive 2001/83/CE (22). On distingue ainsi plusieurs procédures de demande d'AMM :

- La procédure centralisée : pour l'obtention d'une AMM valable dans tous les Etats membres de l'UE (Union Européenne)
- La procédure de reconnaissance mutuelle : dans le cas où pour un médicament bénéficiant déjà d'une AMM dans un Etat membre de l'UE (dit Etat Membre de Référence), le fabricant fait une demande dans un autre (ou plusieurs autres) pays membres de l'UE,
- La procédure décentralisée : lorsqu'une demande d'AMM est faite pour un médicament simultanément dans plusieurs Etats Membres de l'UE, sans que ce médicament ait disposé auparavant d'une AMM dans un des pays membres
- La procédure nationale : elle permet l'obtention d'une AMM dans un Etat de l'UE (23).

Après l'obtention de son AMM, un médicament est disponible sur le marché mais il fait l'objet d'une surveillance des autorités sanitaires dans le cadre de la pharmacovigilance. Ainsi, le fabricant peut être amené à réaliser des études d'efficacité au long cours, de suivi du

risque dû au médicament ou de sécurité post-AMM si nécessaire (médicament susceptible de provoquer un effet indésirable grave) (16).

Depuis 2009, la mise sur le marché d'un médicament implique le fait qu'il porte sur son conditionnement extérieur la codification DataMatrix. Ce code à barres contient les informations suivantes : le numéro de lot, la date de péremption, et le code CIP (Code Identifiant de Présentation) à 13 chiffres (24).

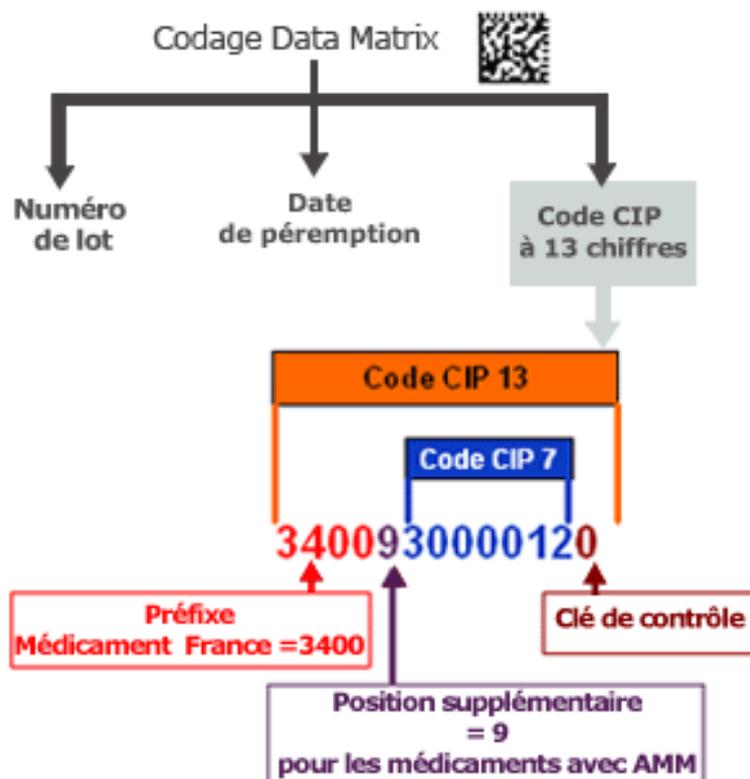


Figure 1 : Illustration du codage Datamatrix des médicaments (25)

Certains médicaments ne sont pas soumis à une demande d'AMM mais à un enregistrement auprès de l'ANSM avant leur commercialisation. C'est le cas des produits ci-dessous décrits à l'article L5121-1 du CSP :

- préparations magistrales : « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible [...]

- préparations hospitalières : « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques [...] en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. »

Ces préparations sont dispensées sur prescription médicale aux patients par une PUI (Pharmacie à Usage Intérieur)

- préparation officinale : « tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie »
- produit officinal divisé : « toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur, »
- médicaments homéopathiques : « tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne »
- des préparations de thérapie génique : « tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement [...] servant à transférer du matériel génétique et ne consistant pas en des cellules d'origine humaine ou animale. Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients ».
- préparation de thérapie cellulaire xénogénique : « tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement [...] consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques, y compris les cellules servant à transférer du matériel génétique, quel que soit leur niveau de transformation ».

A cette liste s'ajoutent aussi les préparations d'allergènes et les médicaments traditionnels à base de plantes

1.2.2. Les dispositifs médicaux

Le terme dispositif médical tel que le définit le CSP désigne « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens » (26).

Certains DM sont dits de « diagnostic in vitro » (DMDIV) car ils sont « destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels » (27).

Lorsqu'un DM qui est destiné à être implanté totalement ou partiellement dans le corps humain fonctionne grâce à l'énergie électrique ou toute autre énergie non produite par le corps humain ou la pesanteur, on parle de DM implantable actif (DMIA) (26). C'est le cas par exemple des stimulateurs et défibrillateurs cardiaques, les neuro-stimulateurs,...

Les DM sont classés de I à III selon le niveau de risque (28), la durée d'exposition du patient, leur localisation anatomique, leur caractère invasif, etc. :

- Classe I : exemple des lits médicaux, gants d'examen, etc.
- Classe IIa : exemple des lentilles de contact, thermomètres, etc.
- Classe IIb : exemple des pompes à insuline, dispositifs de prothèse de genou ou de hanche, etc.
- Classe III : exemple des DM invasifs tel que les neurostimulateurs, stents, etc.

Pour être commercialisé au sein de l'Union Européenne (UE), un DM doit disposer du marquage CE attestant qu'il satisfait aux exigences essentielles décrites dans la directive européenne 93/42/CE. Cette apposition est réalisée à la demande du fabricant par un organisme dit « notifié » pour toutes les classes de DM à l'exception de la classe I où le fabricant prend la responsabilité de l'apposer lui-même.

De même que le médicament, les DM contiennent sur leur emballage primaire, outre le marquage CE, leurs numéros de lot et leurs dates de péremption. Cependant à l'inverse du médicament, les informations disponibles sur le conditionnement d'un DM restent hétérogènes (voir figure 2). Aussi, la directive européenne 2013/172/EU (29) a proposé l'usage d'un système d'identifiant unique de DM (ou UDI : Unique Device Identification). L'UDI figurera sous forme de chiffres et de code à barres. Il sera composé d'une partie statique comportant l'identifiant du DM qui est « un code numérique ou alpha numérique unique propre à un fabricant et à un modèle de dispositif », et d'une partie dynamique qui comprendrait les identifiants de production. Le type d'information indiqué dans la partie dynamique sera différent en fonction de la classe du DM :

- Date d'expiration et/ou date de fabrication pour la classe I
- Numéro de lot pour les classes IIa et IIb
- Numéro de lot ou de série pour la classe III



Figure 2 : Différents conditionnements d'un DM

Après l'obtention du marquage CE, le DM peut être commercialisé dans l'UE. Tout comme pour les médicaments, il existe des dispositions pour traiter tout problème de santé qui pourrait subvenir après cette mise sur le marché. Ces dispositions constituent le système de matériovigilance.

1.3. Pharmacovigilance et matériovigilance

1.3.1. Généralités sur la pharmacovigilance

La pharmacovigilance, selon le CSP «...a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain... » (30).

Cette définition est complétée par l'ANSM qui mentionne : « La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré » (31).

La pharmacovigilance s'applique pour la totalité des médicaments après l'obtention de l'AMM ou d'une ATU et aux médicaments non soumis à une demande d'AMM mais à un enregistrement spécial auprès de l'ANSM cités au 1.2.1 ,... (32)

Sa mise en œuvre comporte plusieurs étapes selon l'ANSM :

- La collecte des effets indésirables déclarés par les professionnels de santé, les patients, les fabricants,...
- Leur enregistrement et leur évaluation,
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- Les mesures correctives prises (retrait de produit, restrictions d'emploi,...) et leur diffusion aux professionnels de santé et au grand public,
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse qui est « toute manifestation clinique indésirable pour le patient induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments » (33).

Pour sa mise en œuvre, certaines définitions sont précisées dans le CSP (32) :

- « Effet indésirable : une réaction nocive et non voulue à un médicament... »
- « Effet indésirable grave : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou

provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale »

- « Effet indésirable inattendu : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit... »
- « Mésusage : une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques »
- « Abus : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives »
- « Surdosage : administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit... »

Un système de pharmacovigilance a été organisé en France en 1973 avec la création du Conseil National de Pharmacovigilance après le drame du Thalidomide, responsable de malformations congénitales après sa mise sur le marché (34). Depuis, cette organisation a évolué et se décline en 3 niveaux :

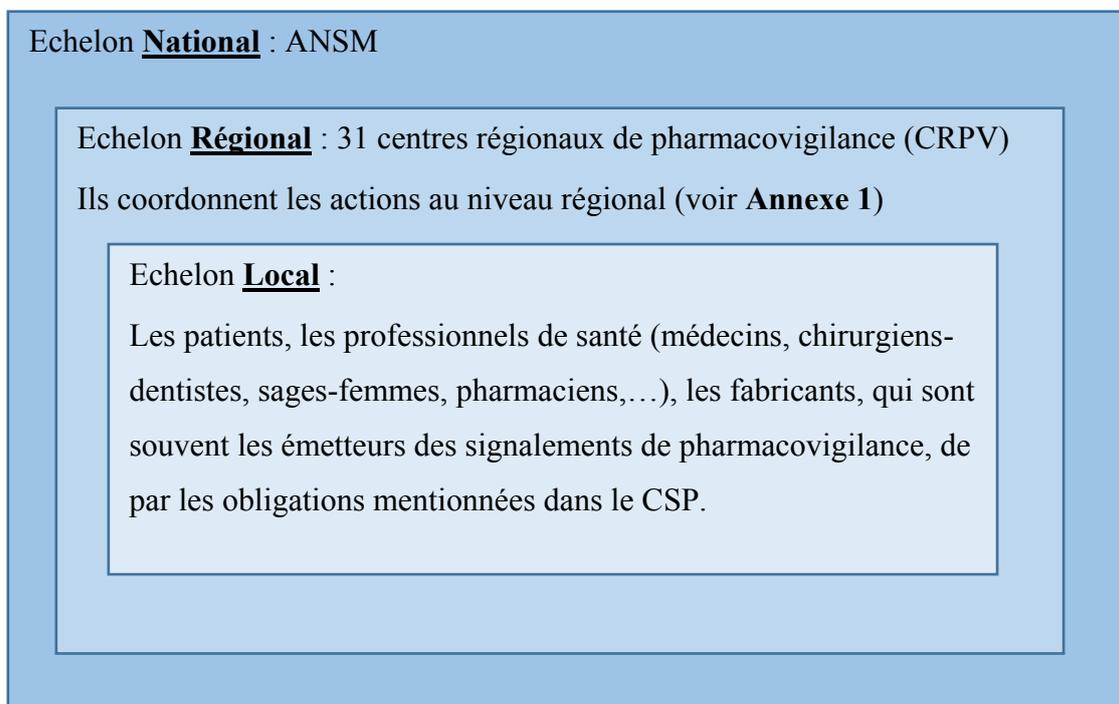


Figure 3 : Organisation du système de pharmacovigilance français (35)

Les effets indésirables déclarés dans un état membre de l'UE doivent l'être aussi par voie électronique dans la base de données européenne de pharmacovigilance : « Eudravigilance », que ce soit par le fabricant ou l'ANSM.

Au niveau international, les événements indésirables déclarés sont répertoriés dans une base internationale gérée par le centre de monitoring d'Uppsala (Uppsala Monitoring Centre ou UMC) pour l'OMS et alimentée par plus de 110 pays : la Vigibase (36).

1.3.2. Pharmacovigilance des MDS

En raison de leur origine, les MDS exposent à un risque infectieux. Ce risque est pris en compte lors de leur production par le biais d'étapes d'inactivation et d'élimination virale avec des contrôles en fin de production sur les marqueurs de l'hépatite B ; C ; du VIH ; du Parvovirus B19 (37).

Cependant, la transmission d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou « prions » ne peut être complètement maîtrisée par ces techniques en raison de leurs résistances aux méthodes d'inactivation et de purification utilisées et de leur période d'incubation très longue. Ces agents ont été responsables de problèmes de santé publiques car ils causent un type de pathologie précis : les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles, chez l'animal (l'encéphalopathie spongiforme bovine ou maladie de la « vache folle », la tremblante du mouton et de la chèvre,...) (38) ou chez l'homme (maladie de Creutzfeldt-Jakob ou MCJ ; le kuru,...) (39).

En raison de ce risque, pour les MDS, la pharmacovigilance comporte une étape de traçabilité obligatoire des produits de leur fabrication jusqu'à leur administration. Cela permet d'identifier pour un patient donné tous les lots de MDS qui lui ont été administrés et de remonter aux prélèvements sanguins (donc aux donneurs) qui ont permis de les produire, ou à partir d'un prélèvement donné, d'identifier tous les lots de médicaments qui ont pu être produits (40).

Depuis 1994 en France, le principe dit de « précaution » est appliqué par rapport à la MCJ (41). En effet, à cette époque, des cas de MCJ sporadiques (85 % des cas) avaient été identifiés chez des donneurs de sang. Les lots de MDS qui avaient été produits par cette source avaient été retirés par décision des instances françaises. Après les travaux de plusieurs groupes d'experts aussi bien en France, qu'au niveau de l'UE et de la FDA (Food and Drug Administration : Agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments), il a été

conclu qu'il n'y avait pas de transmission de MCJ sporadique par les MDS humain (42–44)

La France a continué à maintenir le rappel des lots de MDS dans ce cas, par prudence via la circulaire du 31 juillet 1996 de la DGS.

Le terme de rappel de « précaution » a plus tard été repris dans la circulaire 98/231 du 9 avril 1998 de la Direction Générale de la Santé (DGS) (45), le définissant comme « une mesure de rappel prise à la suite d'une information nouvelle sur le donneur, prise par précaution dans la mesure où, en l'état des connaissances et des techniques du moment, la sécurité du produit n'est pas remise en cause » : si le prescripteur n'est pas obligé de faire une information systématique au patient, il doit enregistrer l'information de l'administration des lots rappelés dans le dossier transfusionnel du patient.

Comme le marché français est soumis au code des marchés publics, il propose aux établissements publics de soins des MDS provenant de donneurs non français pour lesquels le suivi des MCJ sporadiques n'est pas toujours pris en compte. Avec les rapports des spécialistes sur l'absence de transmission de la MCJ sporadique par les produits de santé, cette mesure a été suspendue lors de la réunion du 24/11/2015 du comité technique d'hémovigilance l'ANSM (46).

Les numéros de lots d'une spécialité de MDS sont identifiés sur des étiquettes de traçabilité (47) au nombre de 3 (2 étiquettes sur le conditionnement primaire et une sur le conditionnement extérieur). Ils doivent être enregistrés par le fabricant lorsqu'il les destine à un établissement, par la structure qui les reçoit (pharmacie, autres établissements de santé,...) et par l'utilisateur final qui l'administre à un patient.

Tous les documents d'enregistrement des opérations relatives aux MDS chez le fabricant ou l'utilisateur (registre de dispensation de MDS dans les officines ; bordereaux de délivrance et d'administration dans les structures de soins) doivent être conservés pendant 40 ans (48).

Par ailleurs, il est désigné au sein de chaque établissement de santé, un correspondant de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang, responsable de la dispensation et du suivi des MDS (49,50). Il est l'interlocuteur du CRPV pour les MDS à qui il transmet ou reçoit tout signalement d'effet indésirable (EI) dû à un MDS au sein de sa structure. Le signalement des EI dus aux MDS doit être immédiat et sans délai au correspondant local de MDS ou au CRPV qui en fait de même la déclaration immédiate à l'ANSM (51).

1.3.3. Le défaut qualité

Le défaut qualité d'un médicament est une « non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM ou une déviation par rapport aux bonnes pratiques de fabrication / aux bonnes pratiques de distribution » (52).

Un défaut qualité peut apparaître dans plusieurs situations, selon le guide de déclaration du défaut qualité de l'ANSM :

- lors de l'utilisation du produit (par le patient ou un professionnel de santé)
- lors de la délivrance du produit (par un pharmacien d'officine ou de PUI)
- par les industriels (fabricants/exploitants/distributeurs)
- lors d'analyse réalisées dans le cadre de la surveillance du marché
- lors de la déclaration de cas de pharmacovigilance
- lors de remontées de cas de pharmacovigilance vers l'industriel

Les défauts qualités devant être déclarés à l'ANSM sont principalement ceux pouvant menacer la santé ou la sécurité des patients. Toute personne ayant l'information d'un défaut qualité peut la déclarer à l'ANSM. Lorsque le défaut qualité a entraîné un effet indésirable chez le patient, sa déclaration doit plutôt être faite au CRPV.

Le défaut qualité concerne principalement les médicaments fabriqués et commercialisés en France. Dans tous les cas, l'information est transmise à l'EMA (European Medicines Agency : Agence européenne du médicament) si ses conséquences dépassent le cadre national. Un défaut qualité peut entraîner un retrait de lot et des inspections auprès de l'acteur concerné lorsqu'il concerne des déviations aux bonnes pratiques de fabrication ou de distribution.

1.3.4. La matériovigilance

La matériovigilance concerne les DM après leur commercialisation; elle « [...] a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux [...] » selon le CSP (53). Il faut toutefois remarquer qu'elle ne s'applique pas aux DMDIV qui sont traités via la réactovigilance.

C'est un dispositif qui a pour finalité d'éviter les incidents ou risques d'incidents graves dus à des DM en prenant les mesures préventives ou correctives nécessaires selon l'ANSM (54). Sa mise en œuvre comporte, comme la pharmacovigilance, des éléments similaires selon le CSP :

- « Le signalement et l'enregistrement des incidents ou des risques d'incidents, [...]
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention
- La réalisation de toutes études ou travaux concernant la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux
- La réalisation et le suivi des actions correctives décidées » (55)

L'organisation de la matériovigilance diffère légèrement de la pharmacovigilance : si au niveau national c'est bien l'ANSM qui en est l'organisme responsable, il n'y a pas de niveau régional. On a plutôt un correspondant local de matériovigilance (CLMV) au niveau des établissements de santé (56) ou du fabricant (57).

Ce correspondant local au sein des établissements de santé est l'interlocuteur privilégié de l'ANSM, des fabricants et des personnes signalant des incidents ou risques d'incidents.

Au niveau européen, un travail est entrepris pour harmoniser les pratiques de vigilance sur les DM (tels que la définition et les types de DM, la matériovigilance, la classification,...) par les directives européennes. Ainsi des guides élaborés, sans valeur légale, pour leur application ont vu le jour : les guides MEDDEV (Medical Devices). Dans le cadre de la matériovigilance, un formulaire de signalement des incidents dus à un DM par le fabricant est disponible : le Formulaire fabricant de déclaration d'incident (Manufacturer Incident Report) (58) .

En outre, la base de données européenne de DM « Eudamed » constitue un socle pour l'échange d'informations sur le DM par les Etats membres de l'UE, dont les informations de matériovigilance(59).

Les utilisateurs d'un DM, les tiers (les professionnels de santé, autres personnes en dehors du patient et du fabricant) ou le fabricant peuvent déclarer tout incident relatif à l'usage d'un DM. Cependant, cette déclaration est à faire obligatoirement et sans délai pour les incidents et risques d'incidents « mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un

utilisateur ou d'un tiers » (60).

Les autres incidents consécutifs à l'usage d'un DM conformément à sa destination ; dans des circonstances non conformes aux instructions du fabricant ; dysfonction ou altération des performances d'un DM, ou des indications erronées sur la notice sont à « signalement facultatif » (61).

Pour les signalements obligatoires, le CLMV doit transmettre l'information sans délai à l'ANSM ; pour les signalements facultatifs, la déclaration à l'ANSM est trimestrielle (62).

Ces dispositifs de vigilance énoncés ont permis la mise en place d'organisations au sein des établissements de santé pour gérer les retraits de lots de médicaments ou dispositifs médicaux. Ces dispositions sont encadrées par la réglementation française.

2. Cadre juridique des retraits de lots en France

Les RDL impliquent plusieurs acteurs dont le fabricant, les distributeurs, les établissements qui disposent de ces médicaments et les professionnels de santé.

2.1. Obligations du fabricant

Le terme fabricant désigne dans ce contexte toute « entreprise où l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication... » (63) de produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux...). La fabrication se borne à l'achat des matières premières, aux opérations de conditionnements, de contrôle et libération du produit fini.

Le terme fabricant sera assimilable au terme exploitant ; l'exploitation regroupe : « ...les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes,... » (63). L'exploitant est donc responsable de la commercialisation et des opérations de pharmacovigilance dont les retraits de lots. Dans la suite, on utilisera « fabricant » à son sens large, ce qui inclut la fonction d'exploitant (la plupart des fabricants de médicaments en sont les exploitants mais ce n'est pas une vérité stricte).

Le fabricant (responsable d'AMM) d'un médicament est tenu de « ...mettre en œuvre un système de pharmacovigilance ainsi que d'enregistrer, de déclarer et de suivre tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament...dont il a connaissance... » (64) et de mettre en œuvre entre autres des études de suivi du risque chez les patients même après le retrait d'un médicament ayant provoqué des événements indésirables graves (65).

Ces dispositions propres aux signalements des effets indésirables graves peuvent exposer le fabricant en cas de non-respect à des peines pénales (3 ans d'emprisonnement) et financières (45 000€ d'amendes) (66).

En plus des effets indésirables graves, selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF), le fabricant doit signaler à l'ANSM tout défaut de qualité dont il aurait connaissance et qui pourrait être la cause d'un rappel de lots.

Ainsi, il doit organiser à l'avance un système de rappels de lots sous la direction du pharmacien responsable de l'établissement. Ce système doit pouvoir être mis en œuvre en urgence. Il informe aussi les autorités compétentes de tous les pays dans lesquels le médicament aurait pu être distribué. Les médicaments rappelés doivent être mis en quarantaine en attendant de nouvelles instructions. La procédure de rappel de lots au sein du laboratoire doit être régulièrement évaluée pour juger de son efficacité (67).

De façon générale, toute information susceptible d'arrêter, de suspendre la commercialisation ou d'entraîner un retrait de lot d'un médicament connue du laboratoire doit être notifiée à l'ANSM (68) ; le manquement à ces obligations étant puni de sanctions financières (69).. Outre le fait de le notifier à l'ANSM, le fabricant doit transmettre l'information d'un rappel de lots, de produits, de groupe de produits, et en informer le cas échéant ceux qui lui ont fourni le produit et ceux à qui il a pu les céder (70).

Dans la cadre de la matériovigilance, le fabricant désigne également un correspondant local de matériovigilance en son sein pour signaler à l'ANSM les événements indésirables dus aux DM (57). Il l'informe également de toute mesure de rappel de lot d'un DM due à une raison technique ou médicale (55) sinon il s'expose à des sanctions financières.

Le non-signalement d'un événement indésirable grave dû à un DM est puni des mêmes sanctions pénales et financières que le médicament (71).

Selon la réglementation européenne, les actions correctives de sécurité (FSCA : Field Safety Corrective Action) doivent être instaurées par un fabricant pour réduire le risque de décès grave dû à un DM déjà sur le marché (incluant un retrait de lot par exemple) (3) et doivent être notifiées aussi. L'UE propose ainsi un formulaire pour ce type situation (72).

En raison du circuit d'approvisionnement des structures de soins qui impliquent parfois des grossistes, ces acteurs sont soumis aussi à des obligations dans le cadre des retraits de lots.

2.2. Obligations des distributeurs

Entre le fabricant et l'utilisateur final du produit, toute une étape de distribution est mise en place et implique des acteurs variés. Les acteurs concernés sont les fabricants, les importateurs, les dépositaires et grossistes-répartiteurs, les exploitants chargés de la distribution en gros ou tout autre établissement pharmaceutique se livrant à cette activité.

Un importateur est un organisme qui a pour activités l'importation, le stockage, le contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme.

Le dépositaire est un établissement pharmaceutique qui se livre pour le compte d'autres établissements au stockage en vue de leur distribution en gros de médicaments.

Le grossiste-répartiteur se livre lui à l'achat et au stockage de médicaments en vue de leur distribution en gros (63).

Selon le CSP, un établissement pharmaceutique qui a pour activités la vente en gros, la cession à titre gratuit ou la distribution en gros doit au moins enregistrer les informations suivantes pour toute opération d'entrée et de sortie :

- La date de la transaction
- Le nom du médicament, le dosage sa forme pharmaceutique ou tout autre produit pharmaceutique
- Les numéros de lots et dates de péremption ainsi que les quantités fournies et reçues par lots
- Les noms et adresses du fournisseur et du destinataire.

Ces enregistrements doivent être conservés pendant 5 ans au minimum à la disposition de l'autorité compétente (73), ou pendant 40 ans dans le cadre des MDS (48).

L'ANSM a rédigé des bonnes pratiques de distribution globale (BPDG) pour encadrer cette activité de distribution, dont le non-respect expose à une peine d'un an d'emprisonnement et à 150 000€ d'amende (74). Les BPDG imposent au distributeur

l'organisation d'une procédure de traitement des rappels de lots, qui doit être régulièrement évaluée (au moins une fois par an). Le distributeur doit suivre les instructions du rappel de lot ou du retrait de marché et enregistrer toutes les actions consécutives au rappel en vue d'un rapport final (75).

Un acteur particulier peut intervenir dans la distribution du médicament : le courtier. Un courtier est selon les BPDG n°9 de juin 2014, « une personne impliquée dans toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments, à l'exception de la distribution en gros, qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment et au nom d'une personne physique ou morale ».

Ils doivent disposer d'un système qualité incluant les dispositifs de mise en œuvre en urgence de rappel ou retrait du marché initié par le fabricant. Ils doivent conserver les enregistrements de toute transaction effectuée : la date, les dénominations et quantités de médicaments, les noms et adresses des fournisseurs et destinataires ainsi que les numéros de lots des médicaments concernés.

Concernant les DM, il n'y a pas de bonnes pratiques de distribution globale spécifique la distribution est souvent assurée par le fabricant exploitant dont les obligations ont été définies plus haut.

2.3. Obligations de l'ANSM

L'ANSM est un établissement public sous tutelle du ministère chargé de la Santé. Cet organisme responsable de la police sanitaire des produits de santé a 2 missions principales :

- offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients
- 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 (76).

Dans le cadre de cette dernière mission, elle intervient dans la pharmacovigilance et la matériovigilance, incluant les retraits de produits ou de lots, les retraits ou suspensions de commercialisation. En effet, le directeur général de l'ANSM « prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments [...] et pour faire cesser les incidents et les accidents qui se sont révélés liés à leur emploi, ou saisit les autorités

compétentes » (77).

Dans les prérogatives de l'ANSM tel que le décrit le CSP, elle « peut enjoindre la personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation de procéder au retrait du produit ou groupe de produits en tout lieu où il se trouve » (70).

En raison du cadre normatif européen sur la protection de la santé, l'ANSM intervient aussi dans l'harmonisation de la législation française sur les pratiques européennes. C'est ainsi que le directeur général de l'ANSM est tenu de déclarer à l'UE par voie électronique tout effet indésirable dont il a connaissance lié à un médicament (Eudravigilance) ou à un DM (Eudamed).

Les prérogatives de l'ANSM dans le cadre des RDL s'appliquent à tous les acteurs de soins, dont les pharmaciens intervenants du circuit du médicament et du DM.

2.4. Implications des pharmaciens dans les RDL

2.4.1. Missions des pharmaciens hospitaliers

Selon le CSP, la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé est chargée des missions suivantes :

- « assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, [...] ainsi que des dispositifs médicaux stériles et, [...] d'en assurer la qualité ;
- de mener ou de participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance et à toute action de sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux stériles ;

- de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique »(78).

Par ailleurs, le CSP mentionne l'obligation pour le pharmacien de déclarer tout effet indésirable ou incident dû à un médicament ou à un DM (qu'il soit le correspondant local de matériovigilance ou pas) dont il aurait connaissance. Au sein de la PUI, selon les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière 2001 (BPPH), une zone de stockage doit être dédiée aux médicaments rappelés (79).

2.4.2. Missions des pharmaciens officinaux

Une officine est un établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments au public. Selon l'article L5125-1-1 (80), les pharmaciens d'officine sont chargés entre autres fonctions de :

- Contribuer aux soins de premier recours,
- Participer à la coopération entre professionnels de santé et à la mission de service public de la permanence des soins,
- Participer aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé,...
- proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Le pharmacien d'officine est donc impliqué dans la mise en œuvre des vigilances (tant pour la déclaration des effets indésirables comme tout professionnel de santé décrit à l'article L5121-25 du CSP) mais aussi dans les mesures sanitaires comme les retraits de lots : il a le rôle d'identifier et d'enlever du circuit de distribution tout lot ou médicament concerné par de tels dispositifs.

3. Organisation des retraits de lots

3.1. Organisation des RDL dans le monde

Au niveau européen, les retraits de lots sont gérés par l'European Medicines Agency (EMA). Les fabricants qui ont bénéficié d'AMM dans le cadre de procédure centralisée sont tenus d'informer l'EMA de toute restriction subie dans un des pays membres et de toute nouvelle information qui pourrait influencer le rapport bénéfice risque du médicament concerné (81). L'EMA est en relation avec les autorités compétentes de chaque état membre de l'UE pour faire le relais et coordonner les actions urgentes de retraits de lots.

L'EMA classe les RDL en 3 classes différentes selon leur gravité (82) :

- Classe 1 : défauts potentiellement mortels ou pouvant altérer le pronostic vital
- Classe 2 : défauts pouvant altérer la santé mais non le pronostic vital
- Classe 3 : défauts sans risque significatif pour la santé

Aux Etats-Unis, les retraits de lots et les vigilances liées aux médicaments sont sous la direction de la FDA. Les avis de retraits de lots y sont classés en fonction de leur gravité sur un système similaire que celui de l'UE (classe 1 à 3 du plus critique au moins grave) et sont disponibles en consultation sur un tableau (Enforcement Report) via le site de la FDA avec une mise à jour hebdomadaire (83).

Au Canada, les RDL sont gérés par un ministère du gouvernement fédéral : Santé Canada, qui est responsable de tous les retraits touchant les produits de santé. Il les classe en 3 groupes (classification de I à III, similaire à celle de l'UE) et émet des avis sur les produits de santé à l'intention des consommateurs (84,85).

Au Japon, c'est la PMDA (Pharmaceutical and Medical Devices Agency) qui est responsable des retraits de lots qu'elle classe selon le même système cité ci-dessus (86) .

Au niveau de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on parle de « Medical Product Alert », les alertes sont publiées en anglais, en espagnol et en français. Le terme « alerte » est indifféremment utilisé ici pour désigner des nouvelles informations sur des médicaments : de la présence de médicaments falsifiés (avec précisions des lots concernés) à des recommandations d'utilisation. Ce ne sont donc pas des RDL en comparaison des précisions apportées dans la partie définitions.

Région	Organisme responsable	Niveaux de risque
	EMA	<p>Classe 1 : défauts potentiellement mortels ou pouvant altérer le pronostic vital</p> <p>Classe 2 : défauts pouvant altérer la santé mais non le pronostic vital</p> <p>Classe 3 : défauts sans risque significatif pour la santé</p>
	FDA	<p>Classe I : Produits dangereux ou défectueux pouvant causer la mort ou des effets indésirables graves.</p> <p>Classe II : Produits pouvant causer des effets indésirables réversibles ou modérés</p> <p>Classe III : Produits ne causant pas d'effets indésirables notables (87)</p>
	Santé Canada	<p>Retrait de type I : probabilité raisonnable que l'utilisation d'un produit, ou l'exposition à celui-ci, entraînera des conséquences indésirables graves pour la santé, voire la mort</p> <p>Retrait de type II : l'utilisation d'un produit, ou l'exposition à celui-ci, peut entraîner des conséquences indésirables temporaires pour la santé, ou une situation dans laquelle la probabilité de conséquences indésirables graves pour la santé est faible</p> <p>Retrait de type III : l'utilisation d'un produit, ou l'exposition à celui-ci, ne devrait pas entraîner de conséquences indésirables pour la santé</p>
	PMDA	<p>Classe I : Produit dont l'utilisation peut entraîner des dommages graves pour la santé ou la mort</p> <p>Classe II : Produit dont l'utilisation entraîne des dommages pour la santé mais réversibles</p> <p>Classe III : L'utilisation du produit n'entraîne pas de dommages pour la santé</p>

Figure 4 : Organisation des RDL dans le monde (35)

3.2. Organisation des RDL en France

3.2.1. Organisation des RDL de médicaments

Lorsqu'un évènement indésirable, un incident se produit et qu'il est déclaré à la personne compétente (correspondant ou référent pharmacovigilance) au sein d'une structure de soins, le signalement parvient au centre régional de pharmacovigilance qui le transmet ensuite à l'ANSM : on parle d'alerte ascendante.

Après analyse de l'évènement indésirable, l'ANSM peut en informer le fabricant puis participer à l'émission d'une information à destination des établissements de santé et des pharmacies d'officines sur la conduite à tenir (retrait de lot, suspension d'AMM, recommandations d'utilisation,...) : on parle d'alerte descendante.

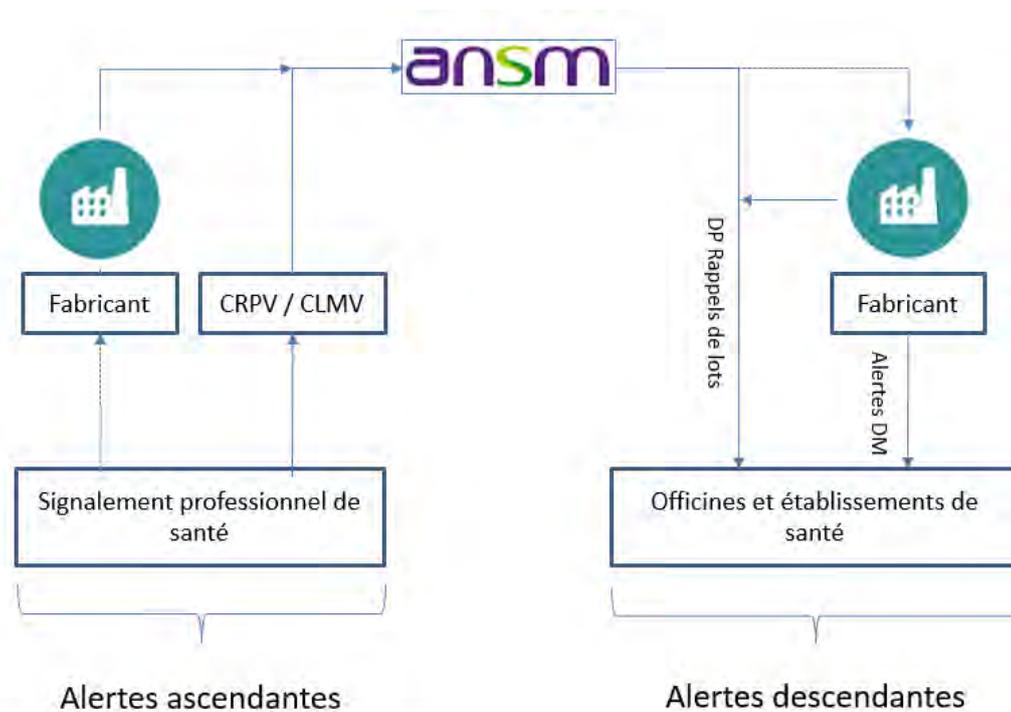


Figure 5 : Alertes ascendantes et alertes descendantes (35)

Avant novembre 2011, il existait un circuit particulier pour les RDL de médicaments, mais il était particulièrement destiné aux pharmacies d'officines et encadré par une convention signée entre le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, le LEEM (Les Entreprises du Médicament) et la CSRP (Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique). Ainsi, après validation d'un rappel de lots par l'ANSM (ex AFSSAPS), suite à une alerte ascendante, le message (limité à 738 caractères) était diffusé par le

pharmacien responsable du laboratoire exploitant aux grossistes répartiteurs par fax (système Viafax). Ces derniers la retranscrivaient puis acheminaient l'information aux différentes officines approvisionnées via leurs bacs de livraison. L'information parvenait aux officines en 48h environ.

Ce système était particulièrement lent, présentait des risques d'erreurs de retranscriptions, un manque de retour sur la transmission effective de l'information à toutes les officines et des stocks à retourner aux industriels. En raison de toutes ces problématiques, une nouvelle organisation a été formalisée par la Convention DP (Dossier Pharmaceutique) Rappel de Lots entre le CNOP et l'AFSSAPS le 3 novembre 2011 (88).

Ce nouveau dispositif utilise le canal informatique du dossier pharmaceutique pour faire parvenir l'information aux destinataires. Le message d'alerte validé par l'ANSM est transmis par le pharmacien responsable du laboratoire exploitant (ou le pharmacien désigné lorsqu'il s'agit de plusieurs laboratoires) directement à toutes les officines et s'affiche sous la forme d'un message bloquant via le logiciel de gestion officinal.

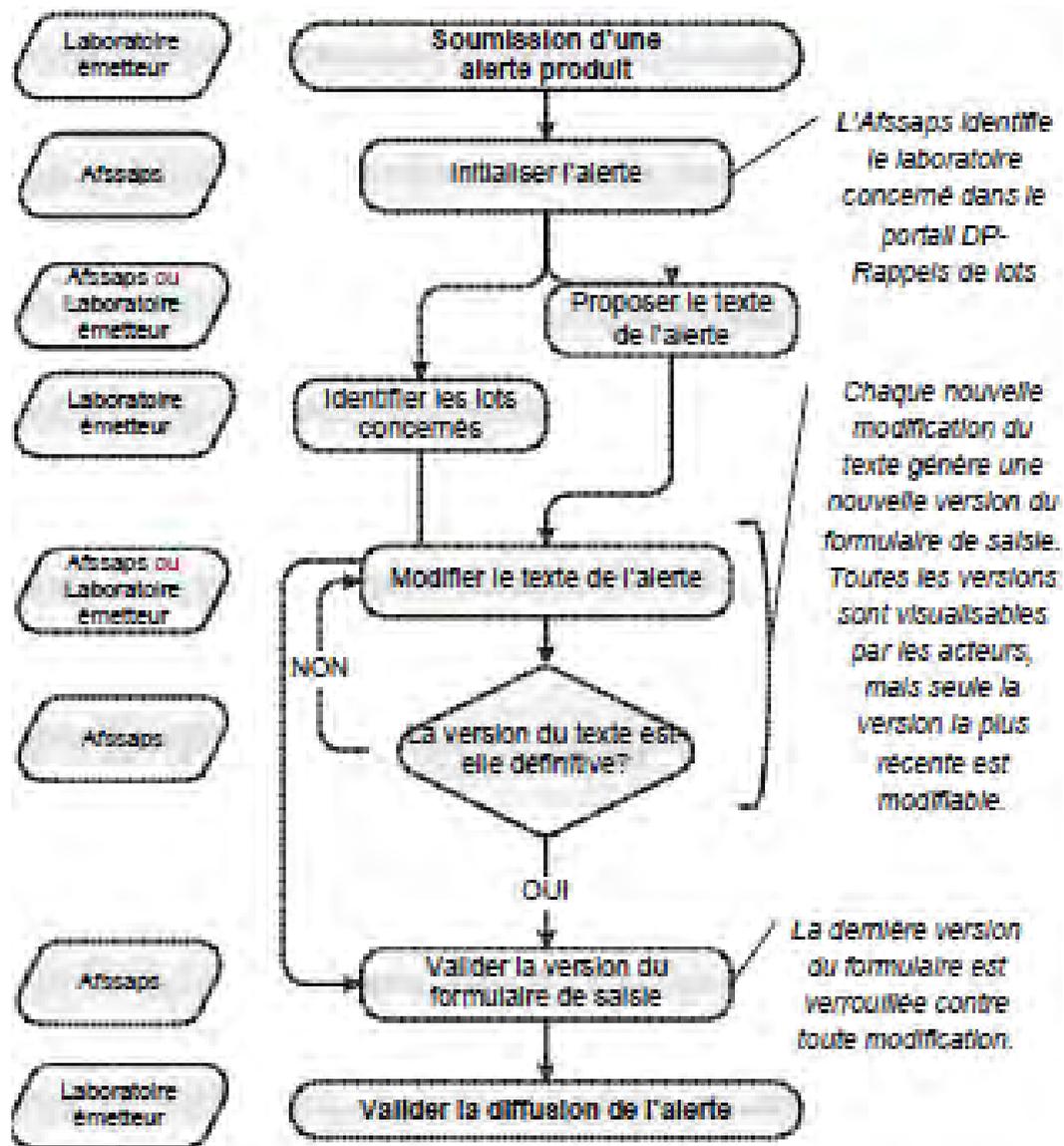


Figure 6 : Déroulement de la procédure de rappels de lot DP (89)

Avec une limite de 9 000 caractères, un système disponible à tout moment et une diffusion rapide (19 000 officines en 15 minutes) et plus complète (98% de diffusion en 24h) ; DP rappel de lots permet par ailleurs la diffusion de l'information aux sièges des grossistes-répartiteurs et aux établissements de soins à l'aide de fax. Les grossistes-répartiteurs diffusent ensuite l'information à leurs agences et éventuellement aux officines non affiliées au DP.

Les officines non jointes informatiquement reçoivent un fax (3 salves jusqu'à confirmation). Si après cette procédure, il reste des officines qui n'ont pas reçu l'information, celle-ci leur est envoyée par courrier. Cette organisation permet une diffusion totale de l'information.

Après réception, l'officine identifie et renvoie les lots concernés sous 2 semaines.

La clôture est faite 6 semaines après le début de la procédure, ce qui permet au fabricant de dresser un bilan du retrait directement sur l'interface DP rappel de lots. Il l'envoie ensuite sous 8 semaines post émission à l'ANSM.

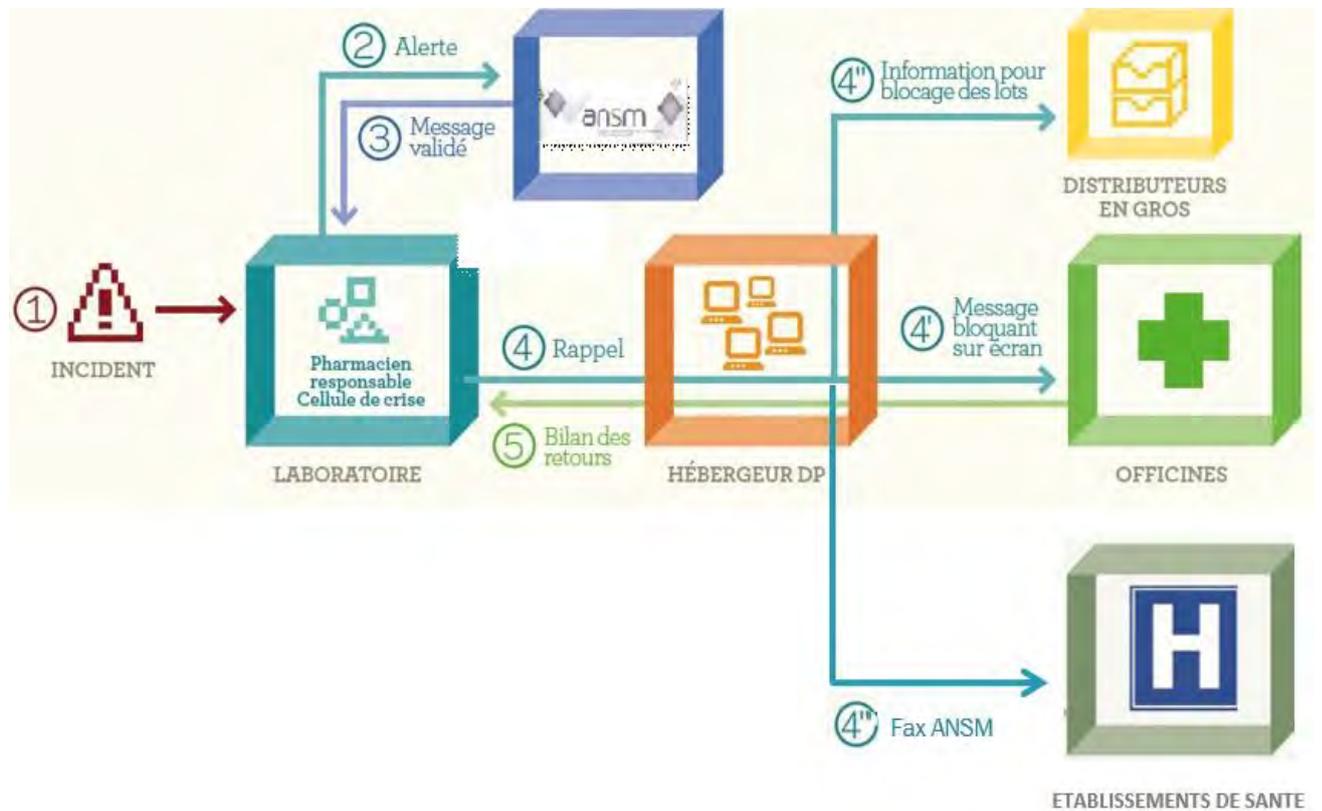


Figure 7 : Les étapes de la nouvelle procédure de RDL (90)

L'alerte publiée reçoit un numéro lors de l'envoi, celui-ci comporte l'identification du type de produit de santé (MED pour médicament, DM pour un dispositif médical, COS pour un cosmétique), suivi des 2 chiffres de l'année, puis du circuit de distribution (A : pour distribution par les officines ; B : pour le circuit hospitalier) puis un numéro d'incrémentation. Lorsqu'un produit est disponible en ville et à l'hôpital, il est du type : MED00-A000-B000 par exemple (Voir ANNEXE 2).

Dans certains cas particuliers tels que les RDL de médicaments en ATU, l'ANSM n'initie pas de procédure DP rappel de lots car il y a peu de quantité en circulation, elle confie la gestion de l'opération de rappel de lots au fabricant qui possède une liste exhaustive de tous les établissements qui ont pu bénéficier du produit.

3.2.2. Organisation des RDL de DM

Après réception d'un signalement d'incident dû à un DM, celui-ci analysé puis traité en fonction du niveau de procédure appliqué (91). Il y a 3 niveaux de procédure directement reliés au niveau de criticité (mineur, majeur, critique) et un niveau d'évaluation globale pour les incidents répétés.

Le niveau mineur, pour des incidents bénins, ne prête pas à une action corrective si il est isolé (lorsqu'il est répété, cela rentre dans le cadre de l'évaluation globale). Ce type de signalement est clos à la réception après information du fabricant et du déclarant.

Le niveau majeur nécessite une investigation sur l'incident par le fabricant, dont le résultat est à communiquer à l'ANSM (2 mois maximum de délai). Ce rapport, est rédigé sous la forme type MEDDEV ; il mentionne notamment les causes de l'incident et les mesures correctives proposées.

Les incidents de niveau critique nécessitent une prise en charge dès réception avec évaluation immédiate et éventuellement émission de mesures conservatoires. Ils nécessitent aussi une enquête du fabricant (rapport sous 2 mois) et la demande d'informations complémentaires au déclarant. Une mesure sanitaire peut être initiée si elle est jugée nécessaire.

Les incidents menant à une évaluation globale sont des incidents fréquents, plus ou moins graves et concernant un type de DM particulier. Ils font l'objet d'analyses statistiques.

Après analyse, l'incident peut mener à une décision de police sanitaire (interdiction ou suspension de mise sur le marché) par le DG de l'ANSM ; cette information paraît au Journal Officiel (JO) puis est transmise au fabricant qui se charge de l'information des utilisateurs. Lorsque c'est le fabricant qui émet des mesures conservatoires ou des rappels suite à un incident et après validation par l'ANSM, il informe de même les utilisateurs et établissements de santé.

Dans le cas où l'ANSM est amenée à rédiger des informations de sécurité ou des recommandations, elle les diffuse via son système d'alerte (site internet et mailing, bulletin de coordination des vigilances).

Chapitre 2 :
Organisation des retraits de lots au CHU de
Toulouse

Chapitre 2 : Organisation des retraits de lots au CHU de Toulouse

1. Présentation du CHU de Toulouse

1.1. Organisation du CHU

Le CHU de Toulouse est situé dans la région Occitanie et constitue l'hôpital de référence des 196 établissements de santé publics et privés qui composaient l'ancienne région Midi-Pyrénées.

Selon les chiffres publiés (92) par l'établissement en 2014, il dispose de 2464 lits (accueil des patients pendant plus de 24h) et de 498 places (accueil inférieur à 24h). L'activité de Médecine chirurgie et obstétrique y représente plus de 80% de la capacité d'accueil des patients.

L'établissement dispose de plusieurs sites dispersés dans la ville dont l'Hôtel-Dieu qui est le siège administratif. On distingue 4 sites géographiques d'établissements hospitaliers (93) :

- Le site de l'Hôtel-Dieu-Lagrange en centre-ville : constitué de l'Hôtel-Dieu et de l'hôpital Lagrange.
- Le site de Rangueil-Larrey : constitué de l'hôpital Rangueil et de l'hôpital Larrey.
- Le site de Purpan : il regroupe les bâtiments de Casselardit-Junod, Garonne et Ancely, Paule de Viguié, l'Hôpital des Enfants, Pierre Paul Riquet et l'URM (Urgences Réanimation Médecines).
- Le site de la Fontaine Salée : regroupe des services de diabétologie et de médecine physique et de réadaptation
- Le site de la zone du Chapitre : il est le siège des activités de stérilisation
- Le site de Cugnaux où se trouve la plateforme logistique pharmaceutique (PUI du CHU de Toulouse – Logipharma)

Enfin il y a un site exclusivement dédié au cancer : l'Institut Universitaire de Cancérologie de Toulouse (IUCT Oncopole). Ce site dispose de sa propre PUI.

1.2. Organisation de la pharmacie à usage intérieur

La pharmacie est l'un des pôles médico-techniques du CHU; elle est répartie sur plusieurs sites. Elle est constituée de plusieurs unités :

- les « équipes de pôle pharmaceutiques » ou EP: elles sont chargées d'accompagner les services de soins à travers leurs missions portant sur le médicament et les dispositifs médicaux stériles : analyse pharmaceutiques des prescriptions et conciliation médicamenteuse, suivi des prescriptions des molécules et DM onéreux (remboursées si elles sont utilisées dans le cadre des indications recommandées), bon usage des antibiotiques, des médicaments orphelins, suivi des administrations de stupéfiants, des MDS, suivi des dépenses du pôle clinique, la participation aux réunions de concertation pluridisciplinaires, ...

- la Commission du Médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS), constituée de 4 comités de coordination : le système de management de la qualité, le comité des spécialités (médicaments et DM), le comité de pertinence des prescriptions et de leurs conséquences économiques, le bureau de suivi du contrat de bon usage des médicaments, des produits et prestations (CBUMPP). Elle intervient dans le pilotage des médicaments et DM et contribue au respect de leur bon usage

- les services de rétrocessions (ou ventes), de gestion des ATU et des essais cliniques,
- la pharmacotechnie
- la radiopharmacie
- le service des achats sur le site de l'Hôtel-Dieu
- de la stérilisation sur le site du Chapitre
- la matériovigilance : située aussi sur le site du chapitre, ce service est constitué d'un pharmacien responsable, d'un ingénieur, d'un interne en pharmacie et d'externes en pharmacie,
- des services de gestion de stock, d'approvisionnement de médicaments et DM à Logipharma : ces derniers seront détaillés ci-dessous.

1.2.1. Le site de Logipharma

Le site de Logipharma est situé à Cugnaux. Il est constitué d'un rez-de-chaussée dont la plus grande partie, le « magasin » est consacrée aux activités de réception des produits gérés (médicaments ; dispositifs médicaux et produits généraux), de stockage, et d'expédition aux différents sites du CHU. On y trouve aussi l'unité de DNAC (Dispensation Nominative

Automatisée Centralisée).

Le premier étage est constitué des services de gestion médicaments et DM (approvisionnement, liquidation)

Au second étage, les activités sont consacrées plutôt à la gestion des produits généraux

1.2.1.1. Organisation du magasin

Le magasin est constitué de 3 zones :

- La zone de réception : Elle permet la réception des produits de santé pour leur stockage (cas des produits gérés en stock) ou leur envoi directement aux services de soins (cas des hors-stocks). Elle se compose des coordinateurs de la réception, d'un pharmacien et d'un interne, des agents de la réception.

- La zone d'approvisionnement : elle est constituée du stock des produits de santé, qui sont séparés selon qu'ils sont des produits généraux ou des médicaments/DM. Une seule chambre froide accueille les médicaments à conserver entre 2 et 8°C.

Des stockeurs rotatifs sont utilisés pour le stockage des médicaments particuliers : stupéfiants, médicaments dérivés du sang, ATU, antibiotiques particuliers,... Ces médicaments sont dits « nominatifs » car leur prescription implique nécessairement une validation pharmaceutique.

Une zone est également dédiée aux retours des services de soins et aux retraits de lots. L'équipe d'approvisionnement du magasin est constituée d'agents d'approvisionnement, de « mappers » dont le rôle est la gestion pertinente de l'espace de stockage, de préparateurs en pharmacie, de coordinateurs d'approvisionnement, d'internes et de pharmaciens.

- La zone d'expédition, d'où partent les produits préparés par l'équipe d'approvisionnement en fonction du site de livraison. Une organisation logistique particulière est mise en place pour assurer un flux de livraisons approprié. L'expédition est composée d'agents et d'un coordinateur d'expédition.

1.2.1.2. Organisation des unités de gestion Médicament et DM

Situé au premier étage, les équipes de gestion médicaments et DM permettent l'approvisionnement en produits de santé par le biais de commandes auprès des laboratoires.

L'unité de gestion médicaments est constituée d'un pharmacien, deux préparateurs et de deux internes. Son rôle englobe la passation des commandes, la gestion des ruptures de stocks, les commandes urgentes et préconisées aux fournisseurs, leur suivi et la relance des commandes non livrées,... Elle intervient également dans la gestion des médicaments périmés ou qui ne seront plus utilisés au sein du CHU, la gestion des retraits de lots, la veille réglementaire

Le service a par ailleurs un rôle de paramétrage du référentiel de médicaments :

- dans les logiciels de gestion économique et financière ainsi que dans les logiciels d'aide à la prescription, de rétrocession, de traçabilité des MDS

Au sein de la pharmacie du CHU, les produits de santé sont gérés différemment selon qu'ils sont stockés ou non. La gestion en stock passe par un séjour au sein du magasin, tandis que pour la gestion en hors-stock, les produits sont acheminés dès leur réception aux services de soins qui en ont fait la commande.

Le mode de gestion en stock est prépondérant pour les médicaments (80% des médicaments disponibles sont stockés) à l'inverse des dispositifs médicaux (seulement 20% sont stockés).

L'unité de gestion des DM effectue les mêmes tâches avec les DM ; la particularité réside dans le fait que la plupart des commandes sont effectuées en hors-stock. Elle est responsable de la validation des commandes de DM faites par les services de soins (sans validation par les EP comme c'est le cas pour les médicaments) et leur transmission aux fournisseurs.

Les équipes de gestion comptent aussi des agents chargés de la liquidation des factures après leur réception au magasin.

2. Organisation actuelle des RDL de médicaments et DM

2.1. Organisation des RDL de médicament au CHU de Toulouse

2.1.1. Cas des RDL hors MDS

Les alertes de retrait de lots sont reçues par fax et par mail via la liste de diffusion ANSM au niveau du service de gestion médicaments. Celui-ci assure la prise en charge et le suivi de sa mise en œuvre au sein du CHU. Après réception, l'alerte est analysée, puis l'information est faite au magasin si elle concerne un médicament référencé. Le magasin identifie et met en quarantaine les lots incriminés stockés et identifie les services de soins qui ont pu recevoir des lots concernés en faisant un historique des dispensations (on remonte jusqu'à 2 ans à compter du jour de réception de l'alerte). Cela permet ensuite au service de gestion médicaments de rédiger une note d'information en fonction d'un arbre décisionnel interne au service (voir ANNEXE 3).

- Retrait de type 1 : médicament référencé au CHU et lot concerné reçu
- Retrait de type 2A : médicament référencé au CHU et lot concerné par le RDL non reçu
- Retrait de type 2B : médicament non référencé au CHU

La note d'information est envoyée à tout le service pharmacie via une liste de diffusion englobant les pharmaciens, les préparateurs, les internes et à la pharmacie de l'IUCT Oncopole. La note envoyée au service pharmacie est suivie le cas échéant du détail des services de soins qui ont reçu le lot concerné. Elle est diffusée à plus large échelle au sein du CHU et est reçue par mail par les cadres de soins, les infirmiers, les prescripteurs. Ces notes d'information sont archivées et consultables sur le site intranet du CHU. Lorsque les lots sont isolés dans les services, ils doivent être identifiés par l'étiquette dite de « retour » jointe à la note d'information. Cela permet par la suite leur prise en charge par l'unité logistique qui les retourne à Logipharma par un roll acheminé deux fois par semaine.

Dans le cas des médicaments dits « nominatifs » tels que les stupéfiants, les médicaments onéreux, les médicaments orphelins et certains antibiotiques, le magasin de Logipharma réalise un mouvement financier d'imputation retour vers les services qui ont dû rendre tout ou une partie de leur stock.

Lorsque le retrait de lot concerne un risque vital ou une cause jugée critique, les EP se déplacent elles-mêmes dans le service pour identifier et récupérer les lots concernés puis les font parvenir à Logipharma après avoir tracé les services concernés et les quantités retournées.

Le magasin fait un suivi des retours de service et les additionne au stock retiré puis fait un courrier au laboratoire fournisseur pour l'en informer. En fonction de la réponse du fournisseur, ces médicaments seront soit détruits soit gardés en attendant une reprise par le fabricant lui-même. Pour les médicaments à détruire, un certificat de destruction est établi et les médicaments sont acheminés vers un roll des médicaments à détruire envoyé à destruction lorsqu'il est plein.

Après récupération par le fournisseur des médicaments retirés ou du certificat de destruction, celui-ci établit un avoir de la somme correspondante qu'il envoie à l'établissement. Le service de gestion médicaments utilise un fichier Excel® de suivi des alertes ANSM pour tracer toutes ces actions. Les documents relatifs à chaque dossier (mails imprimés ; alerte ANSM ;...) sont ensuite archivés après clôture dans un dossier papier (voir ANNEXE 4).

2.1.2. Cas des RDL de MDS

Les RDL de MDS ont une prise en charge particulière au sein du CHU. Si l'étape d'analyse et d'identification des unités de soins qui ont reçu les lots concernés restent inchangés, la suite du circuit est différente.

Après identification de toutes les dispensations aux unités de soins concernées via le logiciel Copilote®, l'équipe de la gestion effectue une recherche des traçabilités de prescription et d'administration pour chaque dispensation du lot concerné à l'aide des logiciels Génois® et Adagio®. Lorsqu'après cette étape, il subsiste des dispensations dont les administrations ne sont pas retrouvées, la communication en est faite aux EP qui complètent à leur tour les informations recueillies.

Quand tous les patients ont été identifiés, une seconde recherche est effectuée pour cibler les patients qui ne sont pas décédés. Un courrier type est ensuite rédigé par l'équipe de la gestion et envoyé à chaque prescripteur et patient concerné. A ce courrier sont jointes les traçabilités de prescription et d'administration. En fonction des patients, les courriers envoyés peuvent être différents. Lorsqu'il s'agit de patients venus aux rétrocessions après

hospitalisation ou de patients uniquement en ambulatoire, les traçabilités d'administration ne peuvent être disponibles au CHU, le courrier est donc envoyé sans ces bordereaux.

Courrier	Caractéristique risque	Caractéristiques patients
Type 1	<u>Mesure de précaution</u> sans risque sur la santé du patient (exemple d'un RDL concernant le conditionnement d'un MDS)	Médicament dispensé et administré : lors d'une hospitalisation
Type 2		Médicament dispensé mais non administré au CHU (patient qui sort par exemple d'hospitalisation)
Type 3		Médicament dispensé dans le cadre de rétrocessions à un patient ambulatoire
Type 3 bis		Médicament rétrocédé à un patient hémophile susceptible d'avoir du stock d'avance à son domicile : appel du pharmacien au domicile patient pour l'informer du retrait de lot et lui demander de ramener les flacons non utilisés
Type 3 ter		Médicament rétrocédé à un patient hémophile: le pharmacien n'a pas réussi à joindre le patient à son domicile
Type 4	<u>Risque avéré</u> pour la santé du patient (exemple du sang contaminé)	Médicament dispensé et administré : lors d'une hospitalisation
Type 5		Médicament dispensé mais non administré au CHU (patient qui sort par exemple d'hospitalisation)
Type 6		Médicament dispensé dans le cadre de rétrocessions à un patient ambulatoire
Type 6 bis		Médicament rétrocédé à un patient hémophile susceptible d'avoir du stock d'avance à son domicile : appel du pharmacien au domicile patient pour l'informer du retrait de lot et lui demander de ramener les flacons non utilisés
Type 6 ter		Médicament rétrocédé à un patient hémophile: le pharmacien n'a pas réussi à joindre le patient à son domicile

Figure 8 : Caractéristiques des courriers adressés aux médecins en cas de RDL MDS (94)

2.1.3. Cas des retraits de lots médicaments survenant hors des périodes d'ouverture de la pharmacie

Pendant les horaires de fermeture de la pharmacie, un interne de garde assure la permanence sur le site Logipharma. Il est le destinataire via son adresse mail et par fax des alertes de retrait de lots émanant de l'ANSM.

En cas de retrait de lot concernant un médicament référencé au livret pharmaceutique du CHU, il identifie les lots concernés à la PUI et les met en quarantaine.

Ensuite, il juge de l'urgence de l'alerte en lien avec le pharmacien d'astreinte. Lorsque le RDL n'est pas urgent, il le transfère à la cellule de la gestion pour une prise en charge pendant les horaires ouvrables.

Lorsque le retrait de lot est jugé critique, l'interne de garde procède lui-même à la recherche et à l'identification des unités de soins qui ont pu être concernées. Cette information est ensuite transmise au pharmacien d'astreinte qui la diffuse à son tour aux unités de soins en lien avec les cadres de soins de garde. Un résumé des actions effectuées est ensuite fait à la cellule de gestion médicaments qui s'occupera de la suite du RDL.

2.2. Organisation des RDL de DM au CHU de Toulouse

Les retraits de lots relatifs aux DM sont gérés par l'unité de matériovigilance de la PUI. Le pharmacien responsable de la matériovigilance est également le correspondant local de matériovigilance du CHU. Il reçoit des fournisseurs et de l'ANSM toute alerte descendante mais aussi toute déclaration d'évènement indésirable des utilisateurs de DM au sein des services de soins et des blocs opératoires du CHU.

Toute alerte de retrait de lot est analysée par la matériovigilance qui la transfère ensuite à l'EP gestionnaire du DM pour la famille concernée. Le pharmacien responsable de la famille de DM concernée par le retrait vérifie que le DM est bien utilisé au sein du CHU puis s'occupe de diffuser l'information aux principaux consommateurs. Lorsque le DM est géré en stock, le pharmacien en charge de la famille de DM concernée en informe la matériovigilance. Cette dernière informe à son tour le magasin de Logipharma ainsi que la cellule de gestion des DM. La mise en œuvre du retrait des DM stockés est différente du médicament car les DM ne sont pas tracés au numéro de lot ni à la péremption à la PUI. Une recherche manuelle est donc nécessaire à l'emplacement du DM. La recherche des unités de

soins consommatrices ne permet pas une sélection aussi fine et tous les consommateurs sont potentiellement susceptibles d'avoir reçu un lot concerné par un RDL.

Les DM concernés sont retirés des stocks sous la direction du cadre de santé. Lorsque le DM est géré en double bac (stock dédoublé dans les services) les unités logistiques refont une commande à la pharmacie par scannage d'une étiquette de commande pour permettre une disponibilité continue des DM. Pour les DM en hors-stock, des logisticiens affectés au bloc s'occupent de retirer les lots concernés, préparer leur retour et faire une commande pour régulariser le stock, sous la direction du cadre du service.

De la même façon que pour les médicaments, les DM sont retournés à Logipharma à l'aide d'une étiquette rédigée par la cellule de matériovigilance, puis mis en quarantaine au niveau du magasin. Il arrive que la matériovigilance fasse retourner les DM vers la cellule de matériovigilance elle-même (cas pour les DM hors-stock et peu volumineux). Un courrier est ensuite envoyé au fournisseur qui récupère les lots concernés et les échange par de nouveaux. Dans certains cas, le fournisseur se déplace lui-même dans les blocs opératoires pour récupérer les lots concernés toujours en informant la matériovigilance (cas des DM en dépôt, des prêts au nom, etc).

A la fin de l'alerte, la cellule de matériovigilance clôt le dossier et l'archive. Le suivi des alertes de matériovigilance s'effectue sur un tableur Excel ® avec 2 onglets distincts : un onglet pour toutes les alertes « entrantes » qu'elles proviennent de l'ANSM ou des fournisseurs (cas des RDL et autres alertes descendantes) ou des unités de soins pour un signalement d'EI avec incrémentation des numéros d'arrivée (on parle alors de MVA ou alertes de matériovigilance « arrivantes ») ; et un onglet pour les alertes « sortantes » de cellules de matériovigilance vers les unités de soins et EP (cas des RDL et autres alertes descendantes) ou vers les fournisseurs ou l'ANSM (on parle de MVS ou alertes de matériovigilance « sortantes », voir figure 9).

Dans certains cas particuliers, lorsque le DM subit un retrait de lot et qu'il n'y a pas de nouveaux stocks disponibles à la commande, l'information remonte à l'ensemble de la cellule qualité (incluant la direction de l'établissement) qui peut décider, si le risque est jugé faible en rapport du bénéfice, d'utiliser le DM retiré.

Enfin, en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie, l'interne de garde n'est pas destinataire des alertes de RDL DM. La surveillance des alertes de retrait de lots est réalisée par le pharmacien de la matériovigilance qui se met en relation avec les cadres de garde lorsque la situation le nécessite pour retirer un DM exposant à un risque grave.

3. Problématique des retraits de lots médicaments et DM au CHU de Toulouse

3.1. Problématique des RDL médicaments

Au sein de la cellule de gestion médicaments, la gestion des RDL représentait une part d'activité importante : toutes les alertes de RDL étaient analysées et faisaient l'objet d'une note d'information. Cette note d'information devait être relue par le pharmacien, les internes et les préparatrices pour être enfin diffusée au sein de la pharmacie (liste de diffusion pour les pharmaciens, préparateurs, internes) et de l'établissement. Ce fonctionnement étant chronophage, une analyse rétrospective a été menée sur les alertes de RDL reçues dans un but d'amélioration de cette organisation. Cette analyse a été menée à l'aide d'un tableau Excel de suivi des RDL collecté depuis 2008.

Les informations renseignées sont les suivantes :

- La date de réception du RDL et le numéro d'alerte ANSM attribué,
- Le médicament et le fournisseur concernés
- Le type de l'alerte : retrait d'un lot ou de tous les lots existants
- Si le médicament est référencé au livret
- Si une note d'information a été envoyée et la date d'expédition

L'analyse a mis en évidence que seulement le tiers des alertes reçues concerne des médicaments disponibles au livret du CHU.

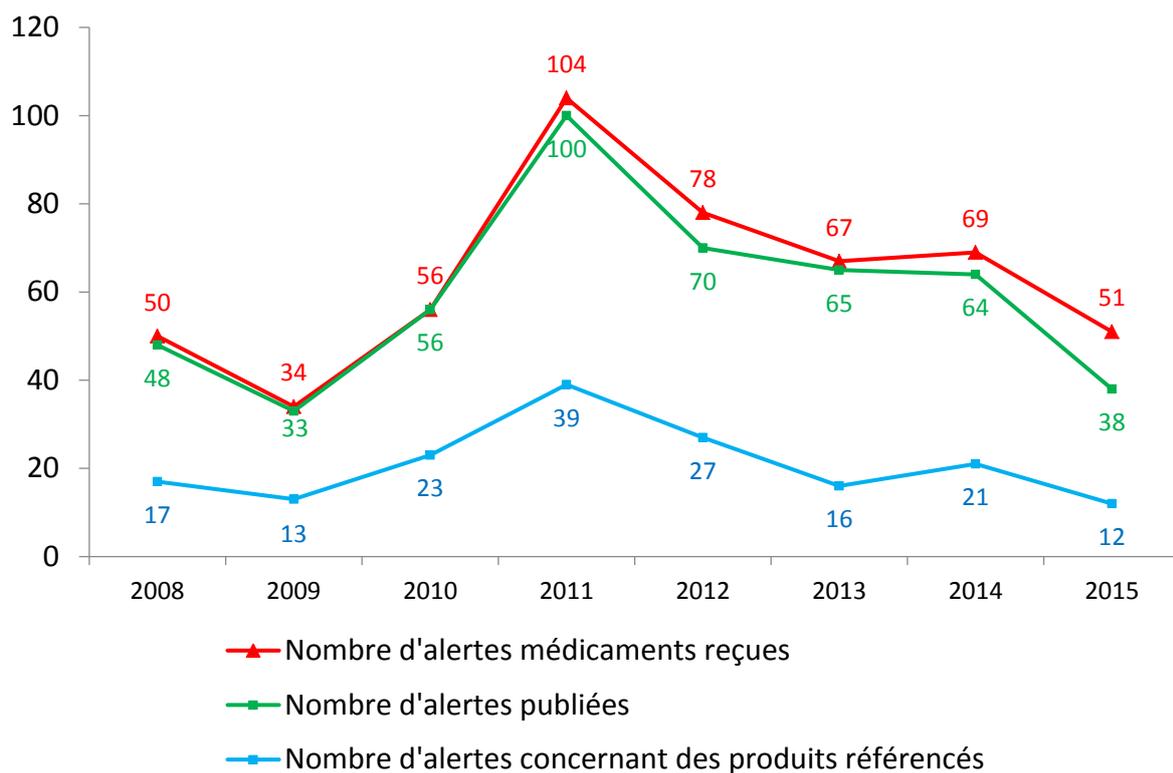


Figure 9 : Evolution du nombre de RDL médicaments de 2008 à 2015 (35)

De plus, la diffusion systématique de notes d'information peut entraîner une baisse de vigilance et une lassitude auprès des lecteurs (par exemple durant l'année 2011 avec plus de 100 notes d'information publiées au CHU).

D'autre part, la majorité des modes opératoires (MO) relatifs aux retraits de lots nécessitaient une mise à jour, car la PUI a subi des modifications importantes en termes de restructurations, déménagements de services, etc.

Ces problématiques nous ont amenés à améliorer le circuit de la gestion des RDL

3.2.Problématique des RDL DM

Les RDL DM sont initiés par la cellule de matériovigilance et concernent très souvent des DM en hors-stock. La plupart des retours sont donc gérés par la cellule de matériovigilance.

Le circuit de retour à Logipharma pour les DM en stock n'est pas clairement défini au niveau des acteurs pour le décompte du nombre de DM retournés ou la correspondance avec le fournisseur pour les modalités de reprise. La plupart des actions sont menées par la matériovigilance, parfois épaulée par le service de gestion des DM.

Le nombre d'alertes de RDL DM reçu est beaucoup plus important que pour les médicaments : sur les quatre dernières années, la moyenne d'alertes reçues était de 240 par an et le CHU était concerné dans moins de 20% des cas.

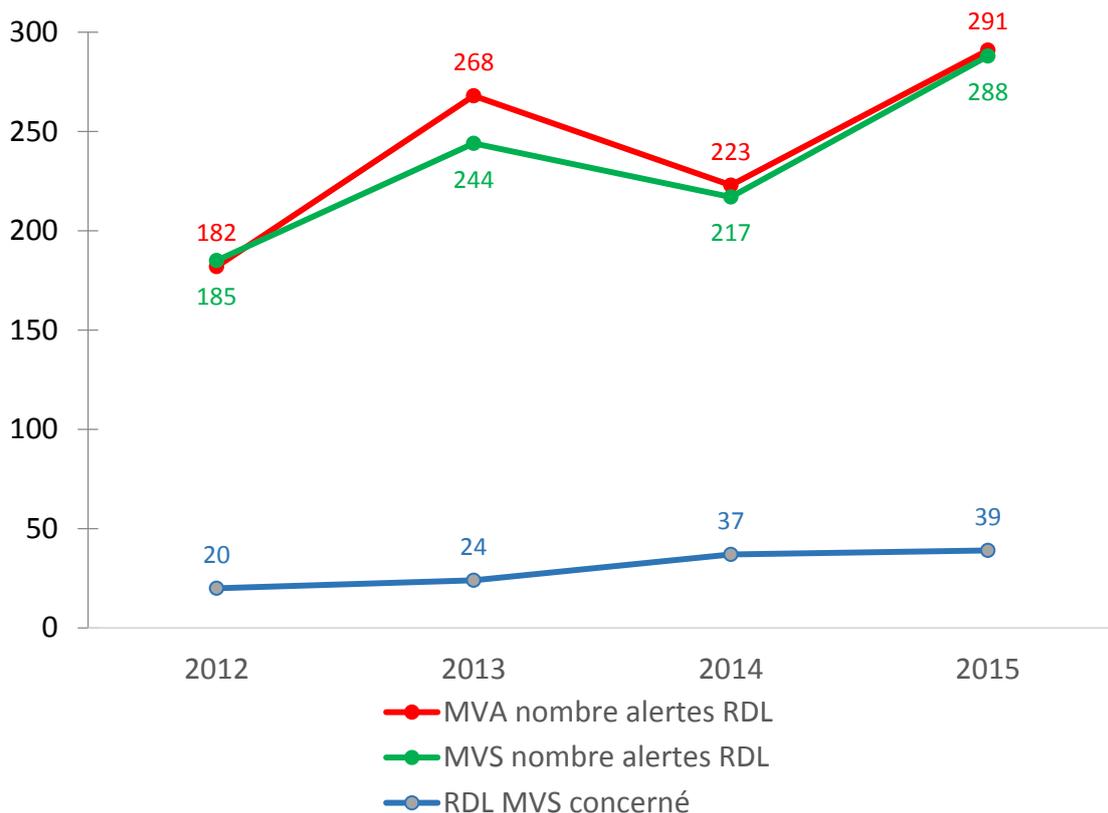


Figure 10 : Evolution du nombre de retraits de lots de DM au CHU de 2012 à 2015 (35)

La rédaction d'une note d'information est très rare et l'information est directement envoyée aux UF concernées, le mécanisme de diffusion est donc déjà optimisé puisque

l'information est transmise de façon sélective aux unités de soins par l'intermédiaire des pharmaciens en charge de la famille concernée.

3.3. Un outil d'amélioration : le retour d'expérience des autres structures

Face à ces problématiques, des axes d'amélioration ont été recherchés auprès des autres établissements universitaires.

C'est ainsi qu'un premier questionnaire a été rédigé.

L'organisation des RDL passe aussi par les pharmacies d'officine. Pour bénéficier de leur retour, un second questionnaire adapté à leur organisation a été réalisé.

Chapitre 3 :
Organisation des RDL au niveau national :
enquêtes au sein des CHU et des officines

Chapitre 3 : Organisation des RDL au niveau national : enquêtes au sein des CHU et des officines

Les questionnaires évoqués ont été rédigés en collaboration avec le service de gestion des DM, le magasin et le service de matériovigilance

1. Première enquête : Organisation des RDL au sein des CHU

1.1. Matériel et méthodes

1.1.1. Rédaction du questionnaire

Après rédaction, le questionnaire a été corrigé dans un premier temps par le service de gestion des médicaments (1 pharmacien, 2 préparateurs, 2 internes). Il a été conçu pour être concis afin que sa lecture et son remplissage ne dépassent pas 5 minutes.

Dans un second temps, il a été revu et modifié par le pharmacien du service de l'approvisionnement et de gestion des DM, puis par un pharmacien du magasin de Logipharma.

Un questionnaire unique a été réalisé pour le DM et pour le médicament (voir ANNEXE 6).

Le questionnaire a été structuré en fonction des différentes étapes du circuit du RDL :

- Réception de l'alerte
- Traitement de l'alerte
- Diffusion
- Retour des lots concernés
- Régularisation du stock après le RDL

1.1.2. Diffusion du questionnaire

Après rédaction et validation, il a été envoyé par mail le 10 février 2016 aux acteurs concernés : internes ou pharmaciens responsables de la matériovigilance et du retrait de lot des médicaments dans les 30 CHU de France (DOM inclus). Lorsque l'un des destinataires

était responsable simultanément du retrait de lot des 2 types de produits de santé, il était prié de remplir deux questionnaires distincts.

Les différents contacts ont été recueillis avec la participation d'une externe, après appels téléphoniques auprès des services de pharmacie des CHU. Lorsque c'était possible, l'adresse mail des internes et des pharmaciens responsables de cette activité étaient recueillis.

Pour le CHU de Paris (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris ou APHP) qui est divisé en plusieurs groupes (total de 12), un questionnaire a été envoyé à l'un des établissements de chaque groupe.

Aucun questionnaire n'a été rempli pour le compte du CHU de Toulouse car l'organisation de son circuit de RDL a déjà été exposée précédemment.

Cela porte le nombre d'établissements ciblés à 40 (voir ANNEXE 5).

Les questionnaires ont été envoyés par courrier électronique.

Après avoir rempli le questionnaire, les différents participants étaient invités à envoyer leurs réponses sous forme électronique ou par fax.

Une relance a été faite le 26 février aux établissements non répondants

1.2. Résultats

Nous avons eu un retour par fax ou par mail d'un total de 20 questionnaires pour les RDL médicaments (dont 5 réponses de l'APHP) et de 15 questionnaires pour les RDL DM (dont 1 réponse de l'APHP). Nous n'avons pas pu avoir les contacts pharmacie du centre hospitalier de Guadeloupe après plusieurs appels.

Nous avons donc eu 50% de réponse aux questionnaires pour les médicaments et 37% de réponses pour les DM.

Pour les résultats suivants, les différents critères seront souvent associés à des pourcentages de réponses : pour les médicaments les effectifs sont proportionnels au total de 20 et pour les DM à 15. Par ailleurs nous utilisons le terme « MEDS » pour plus de commodité pour désigner les médicaments.

Les questionnaires ont le plus souvent été remplis par des pharmaciens :

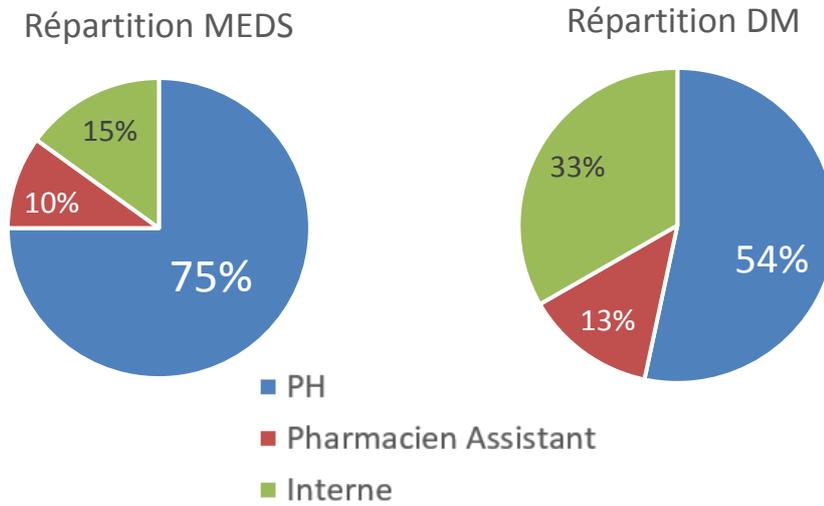


Figure 11 : Acteurs du remplissage des questionnaires

En ce qui concerne le nombre de sites desservis par la pharmacie, les résultats sont listés ci-dessous :

Nombre sites	MEDS	DM
1 site	5 réponses	1 réponse
2 sites	3 réponses	2 réponses
3 sites	2 réponses	3 réponses
5 sites	3 réponses	3 réponses
6 sites	1 réponse	1 réponse
7 sites	1 réponse	0 réponse
8 sites	1 réponse	1 réponse
15 sites	0 réponse	1 réponse
N/A	4 réponses	3 réponses

Partie A : RECEPTION DE L'ALERTE DU RDL

Q1 : Par quel biais recevez-vous les informations de retrait de lot ?

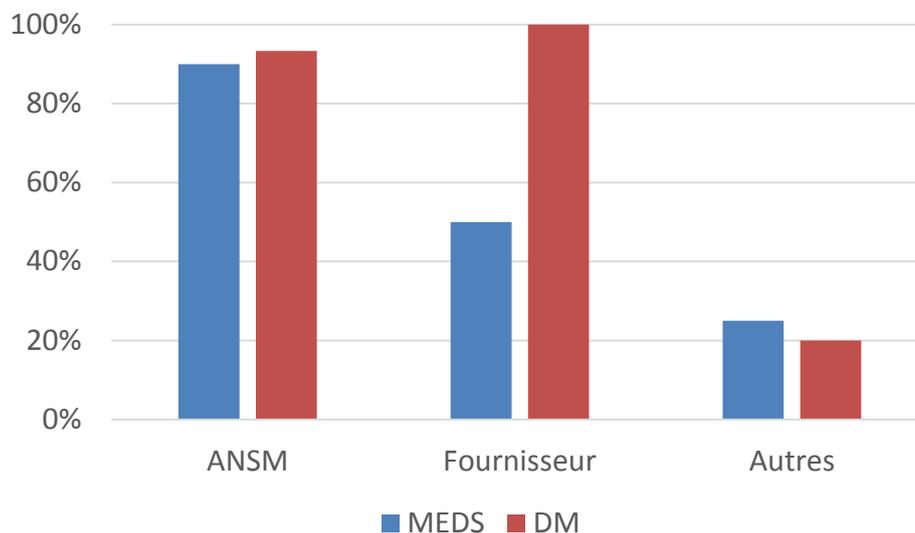


Figure 12 : Répartition des sources d'alertes de RDL

Pour chaque acteur, nous avons obtenu des précisions relatives au format de l'alerte de RDL (téléphone, fax, mail,...). Ces résultats sont détaillés ci-dessous :

- Répartition des formats de diffusions d'alertes de RDL par l'ANSM

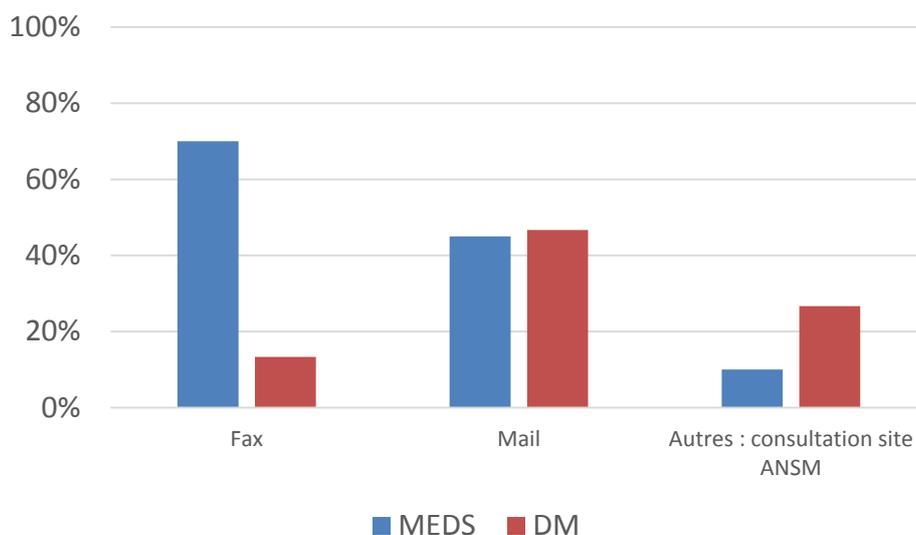


Figure 13 : Format de diffusion RDL par ANSM

- Répartition des formats de diffusions d’alertes de RDL par le fournisseur

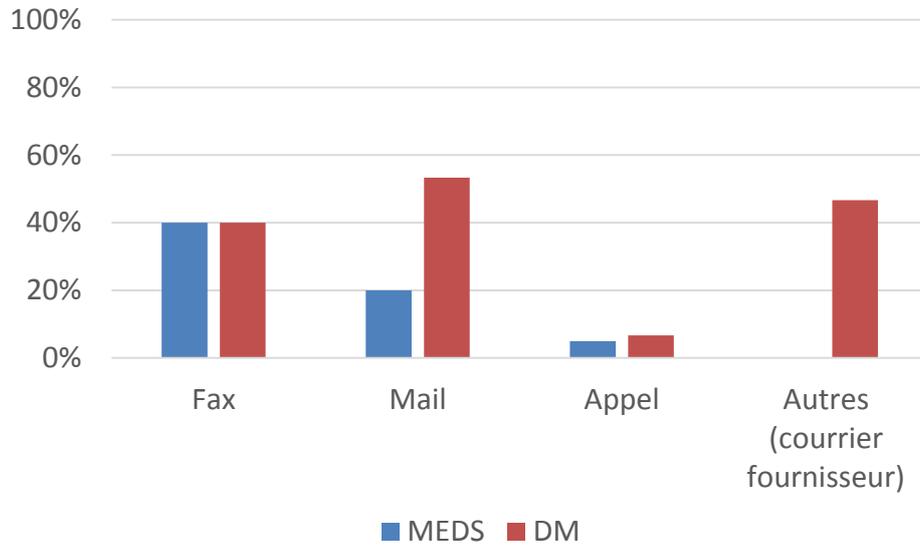


Figure 14 : Détail des alertes de RDL envoyées par le fournisseur

Q2 : Pendant les gardes (soirs de semaine et WE), l’information est-elle reçue ?

	MEDS	DM
Fax	20 réponses	8 réponses
Mail	1 réponse	1 réponse
Autres	2 réponses (Consultation site ANSM)	2 réponses

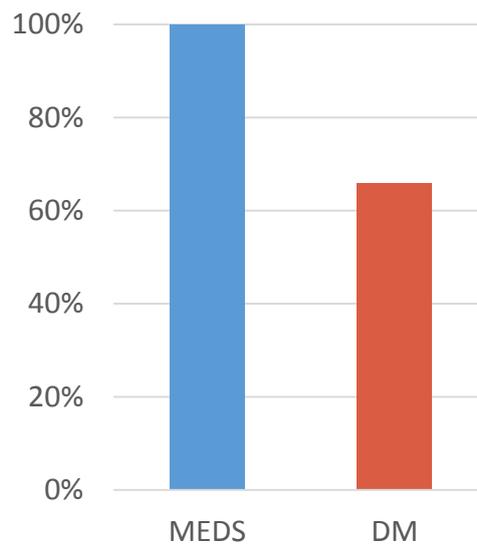


Figure 15 : Réception des alertes de RDL en garde

Partie B : TRAITEMENT DE L'INFORMATION

Q3 : Quels sont les acteurs du traitement de l'information du retrait de lot ?

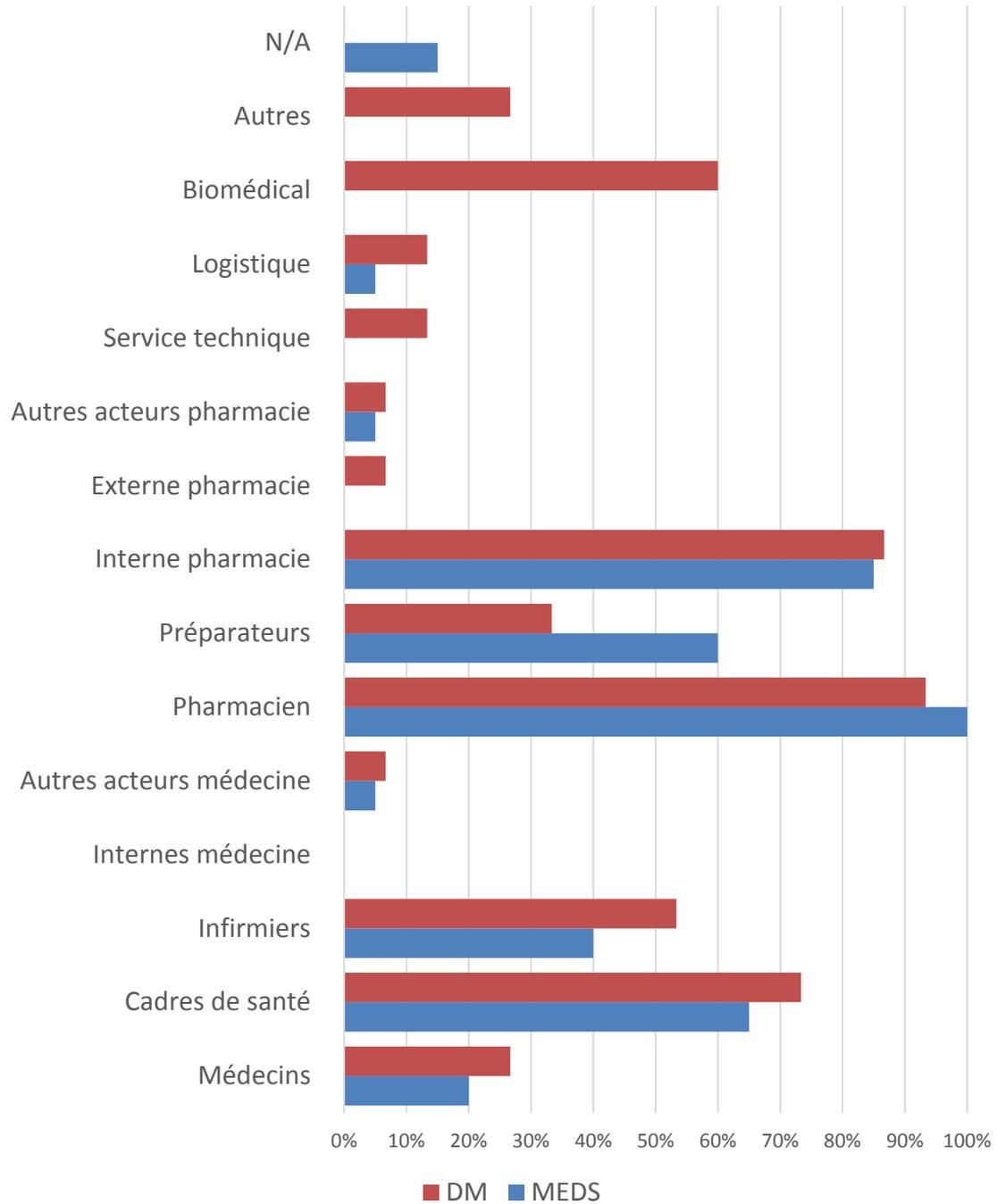


Figure 16 : Acteurs du traitement du RDL

Partie C : DIFFUSION DE L'INFORMATION

Q4a : A quelle fréquence l'information est-elle diffusée?

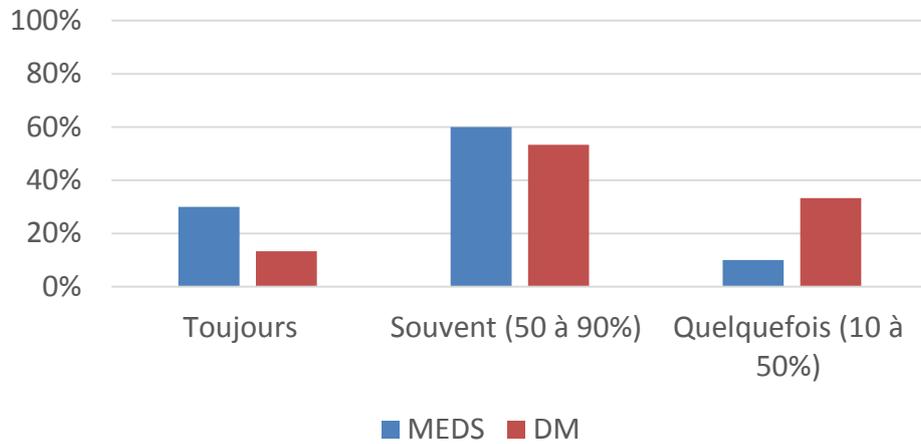


Figure 17 : Fréquence diffusion des alertes de RDL par les CHU

Q4b : Dans quels cas ne diffusez-vous pas l'information ?

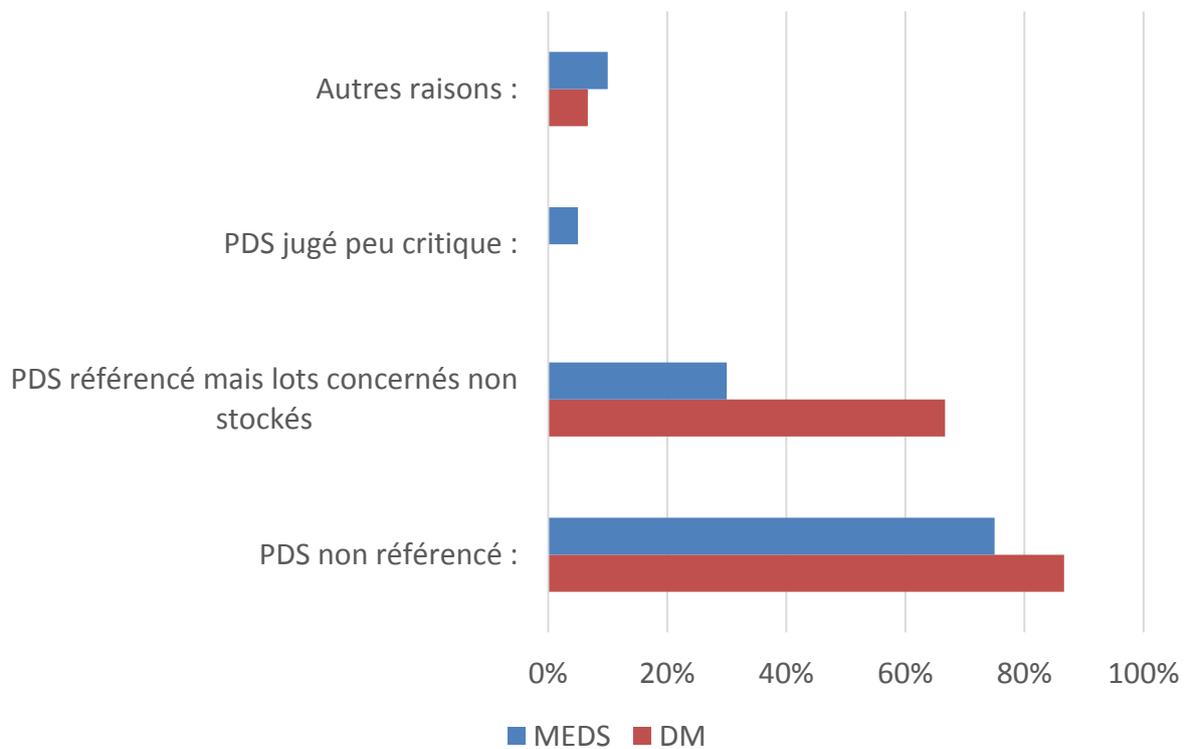


Figure 18 : Cas de non diffusion de l'alerte dans les CHU

Q5 : A quels groupes peut-elle être diffusée ?

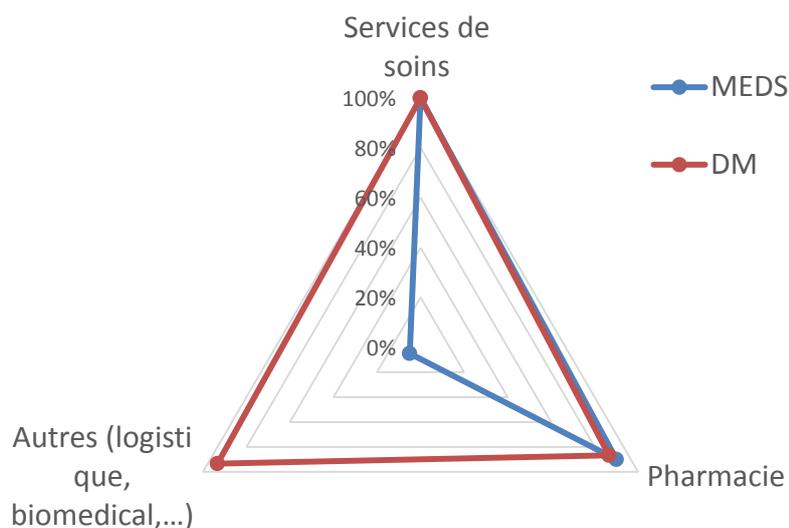


Figure 19 : Listes de diffusions des alertes de RDL dans les CHU

Le détail des destinataires des alertes de RDL dans chaque catégorie est indiqué dans le tableau ci-dessous :

Acteurs	MEDS	DM
Biomédical	0 réponse	12 réponses
Cadres de santé	19 réponses	15 réponses
Externe	1 réponse	0 réponse
Infirmiers	8 réponses	7 réponses
Interne pharmacie	14 réponses	8 réponses
Internes	2 réponses	0 réponse
Logistique	2 réponses	3 réponses
Médecins	15 réponses	14 réponses
Patients	0 réponse	0 réponse
Pharmacien	17 réponses	12 réponses
Préparateurs	17 réponses	11 réponses
Service technique	0 réponse	3 réponses
Autres	0 réponse	3 réponses (Correspondant local de MTV (est du biomédical)/ Services économiques/ Direction)
Autres médecine	0 réponse	2 réponses
Autres pharmacie	0 réponse	0 réponse

Q6 : Quel est le délai moyen de diffusion de l'information après réception?

A cette question, toutes les réponses ont été de 1 à 2 jours.

Q7 : Sous quel format est-elle diffusée ?

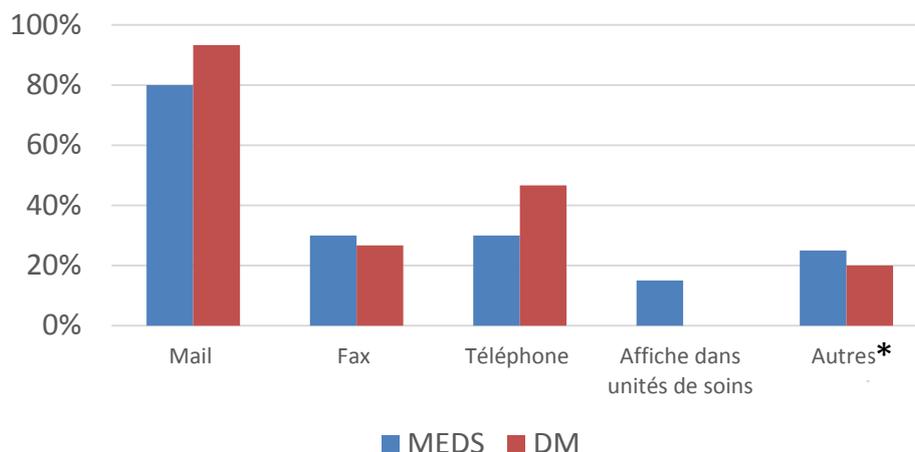


Figure 20 : Format de diffusion de l'alerte de RDL dans les CHU

* Détail des autres formats de diffusion :

MEDS	DM
<ul style="list-style-type: none"> - Internet - Format papier via reprographie CHU - Système Pharmalert® mails - Courrier destiné aux infirmières correspondantes en pharmacie - Déplacement des Préparateurs dans les services 	<ul style="list-style-type: none"> - Courrier - Note intranet - Déplacement dans le service

Q8 : Après diffusion, comment est archivée l'information ?

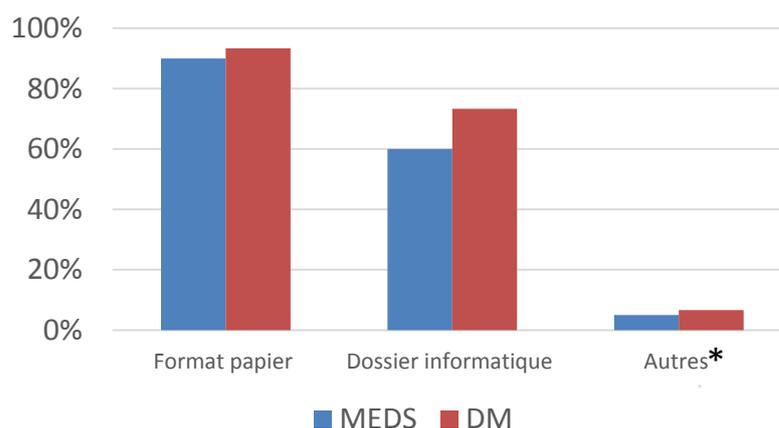


Figure 21 : Format d'archivage de l'alerte du RDL

* Détail des autres formats d'archivage des alertes de RDL

MEDS	DM
1 réponse (5%) (Archives système Pharmalert ®)	1 réponse (7%) (Base de données ACCES)

Partie D : RETOUR DES LOTS CONCERNES

Q9 : Quels sont les devenir possibles de ces lots ?

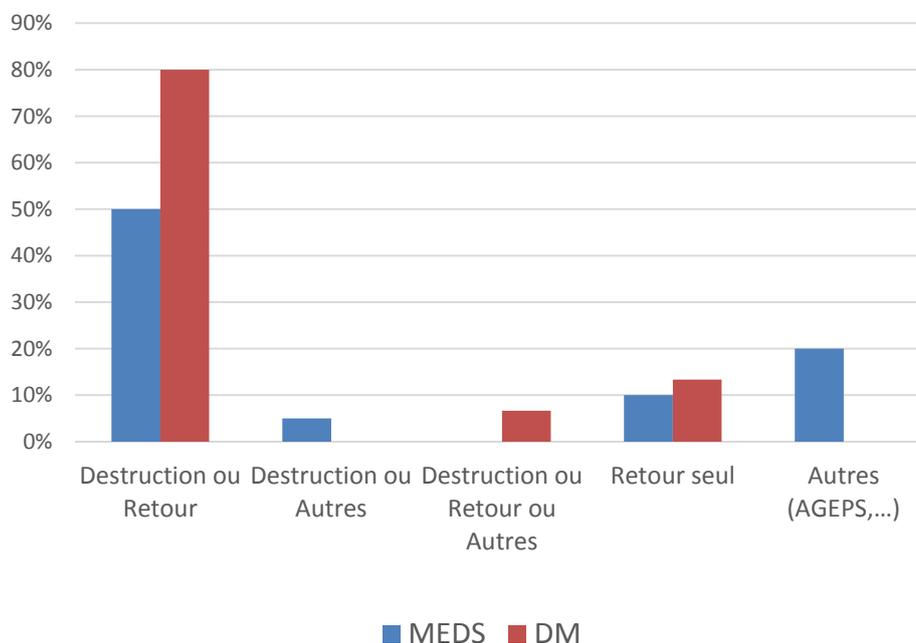


Figure 22 : Devenir des lots récupérés au sein des CHU

N.B : L'usage du « ou » indique une situation où les cas de figure évoqués sont possibles. Par exemple pour « destruction OU retour », cela signifie que l'établissement de santé peut effectuer soit la destruction soit un retour au laboratoire.

Le tableau ci-dessous indique les détails des différents types de traitement des lots retournés.

	MEDS	DM
<u>Destruction</u>	14 réponses	13 réponses
Destruction au sein de la pharmacie	12 réponses	10 réponses
Destruction au sein du service concerné	Aucune réponse	Aucune réponse
Destruction par une tierce société	1 réponse	Aucune réponse
Destruction Autres	Aucune réponse	Aucune réponse
<u>Retour laboratoire</u>	12 réponses	15 réponses
<u>Autres</u>	Retour AGEPS (4 réponses) Retour à pharmacien centrale (Hospices civiles de Lyon)	Mise en quarantaine avant instruction

Q10 : En cas de retour de produits de santé à la pharmacie, quels acteurs récupèrent les lots incriminés auprès des services de soins ?

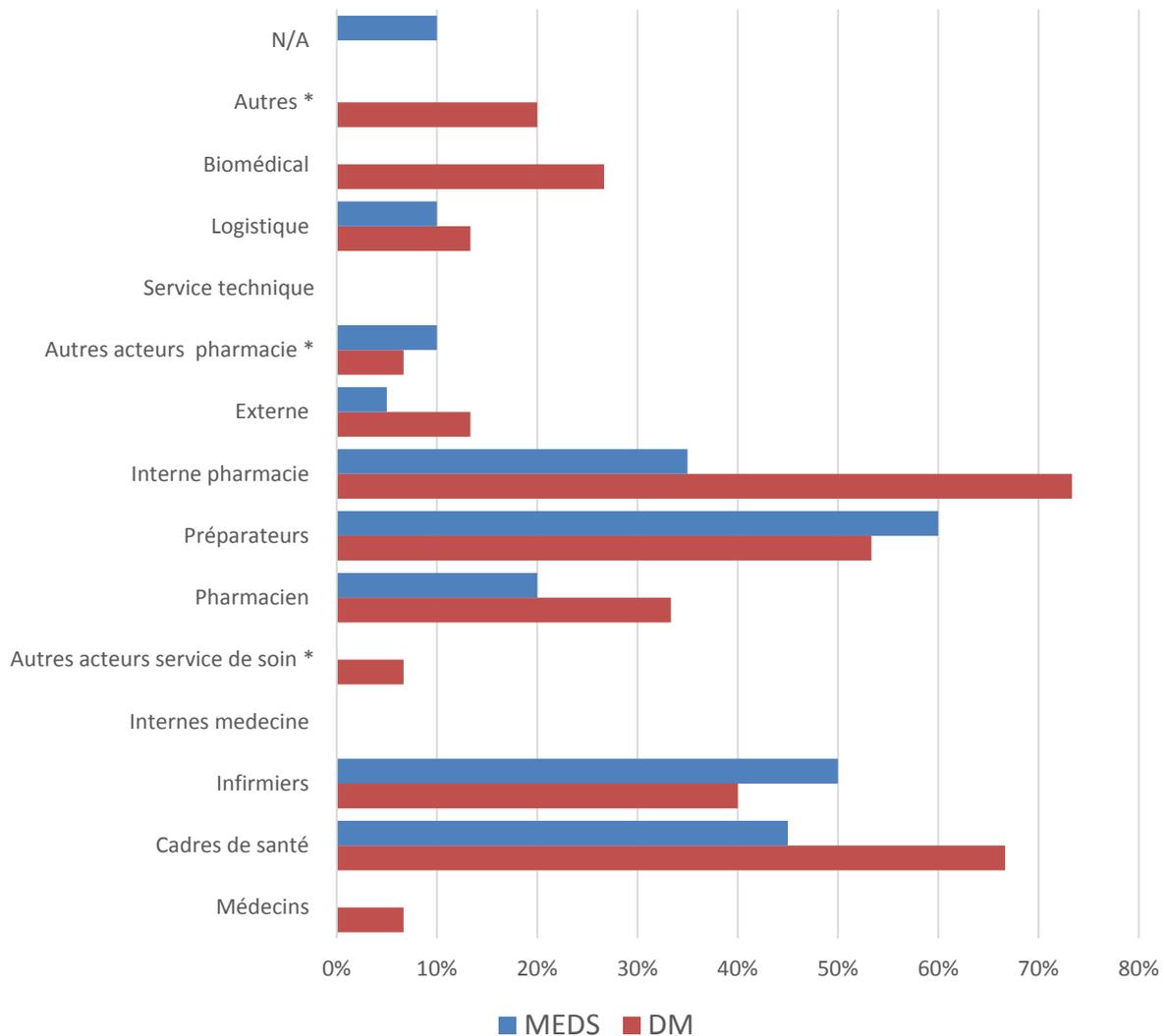


Figure 23 : Acteurs de la récupération des lots dans les unités de soins

* Détail des « autres » acteurs intervenant dans la récupération des RDL :

Acteurs	MEDS	DM
Autres acteurs services de soins*	Aucune réponse	Brancardiers
Autres pharmacie*	2 réponses Magasiniers / secrétariat	Ouvriers professionnels
Autres*	Aucune réponse	3 réponses (20%) (Services économiques / Cadre direction qualité / Cellule matériovigilance)
N/A	2 réponses	

Q11 : Quel(s) acteur(s) les acheminent-ils à la pharmacie ?

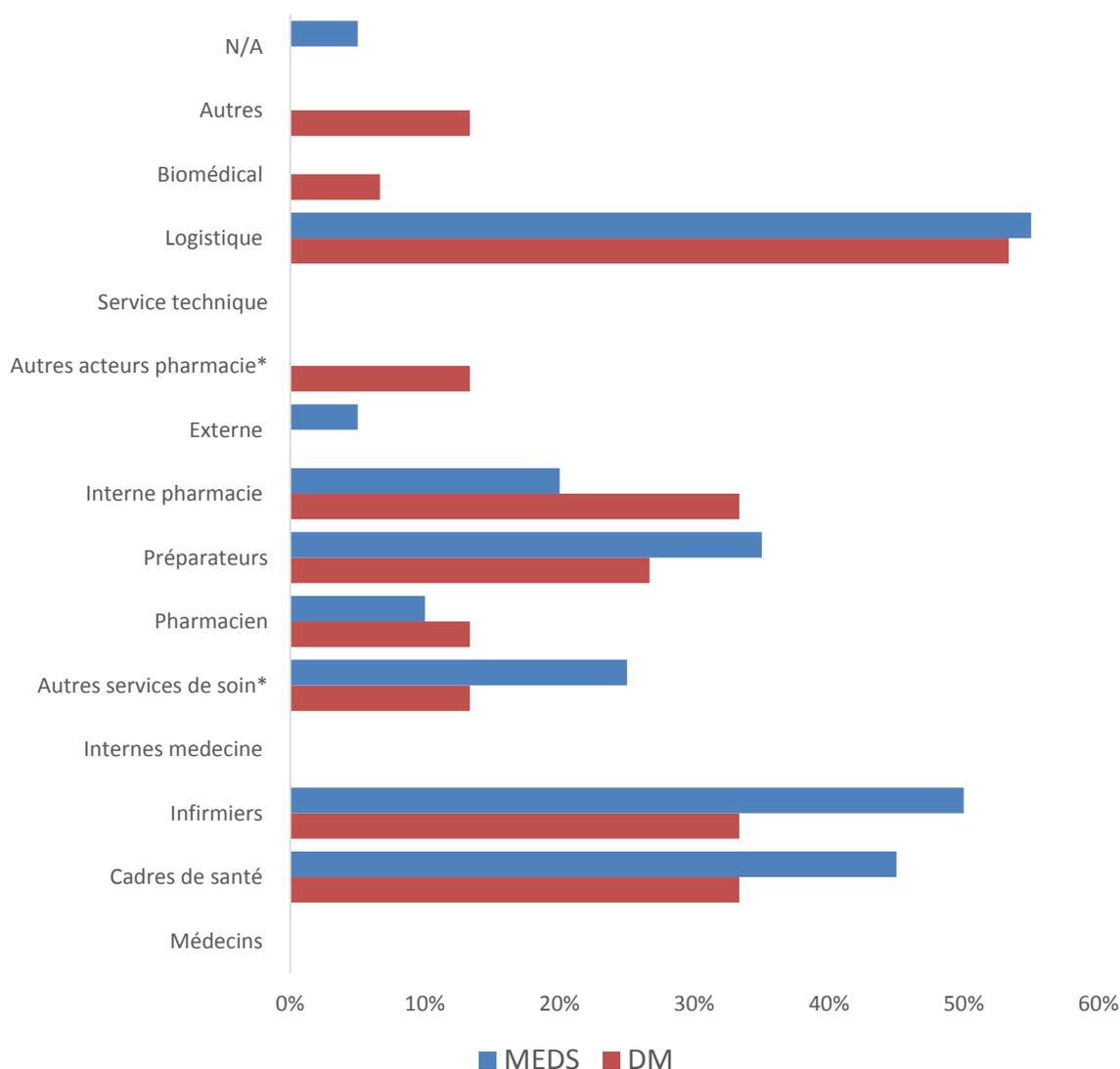


Figure 24 : Acteurs de l'acheminement des lots retirés des unités de soins vers la pharmacie

* Détail des « autres » acteurs de l'acheminement des RDL

Acteurs	MEDS	DM
Autres services de soins*	5 réponses (25%) (Brancardier 1 Réponse / Aides-soignantes : 4 réponses / Valise automatisée)	2 réponses (Brancardier/ Aide-soignante) (13%)
Autres acteurs pharmacie*	Aucune réponse	2 réponses (13%) (Ouvriers professionnels / magasiniers)
Autres*	Aucune réponse	2 réponses (13%) (Cadre direction qualité/ Cellule matériovigilance)

Q12 : Quelles personnes gèrent le retour des lots concernés au laboratoire ?

Pour cette question, nous nous sommes focalisés sur les acteurs au sein de la pharmacie elle-même. Nous avons toutefois obtenu quelques réponses (3 réponses) mentionnant des agents de la logistique.

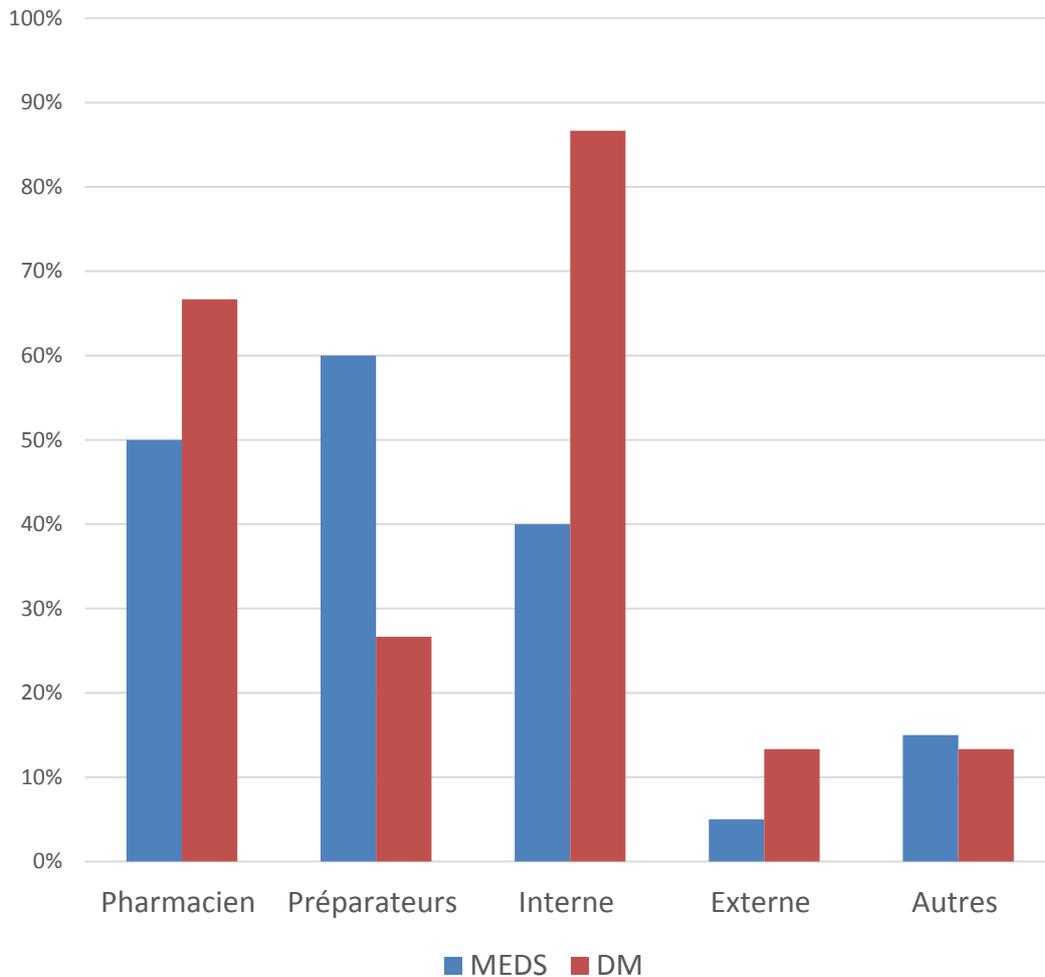


Figure 25 : Acteurs du retour des lots au fournisseur à la pharmacie

* Détail des autres acteurs du retour des RDL au fournisseur

MEDES	DM
3 réponses (15%) (cadre de santé / Secrétariat / Secrétariat du secteur Vigilance)	2 réponses (13%) (Secrétariat / Secrétariat du secteur Vigilance)

Partie E : REGULARISATION

Q13 : Comment gérez-vous le stock après un retrait de lot si le produit était stocké ?

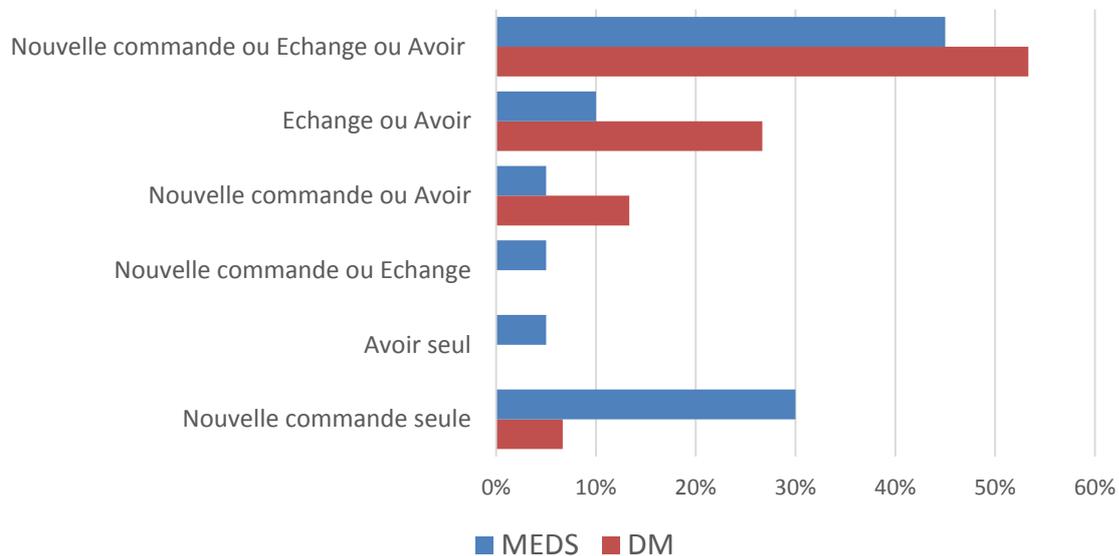


Figure 26 : Régularisation du stock après un RDL au sein des CHU

Q14 : Comment amélioreriez-vous le circuit des retraits de lots au sein de votre CHU?

Réponses MEDS :

- Pouvoir vérifier que les lots ont été retirés et tous envoyés à la pharmacie (6 réponses)
- Informatisation du circuit (2 réponses)
- Meilleure diffusion de l'information (2 réponses)
- Mise en place d'automate
- Identifier les numéros de lots des médicaments non pris en charge par le logiciel de gestion économique et financière
- Formaliser le circuit avec un mode opératoire, procédure, affiche
- Mettre en place un fichier Excel de suivi des RDL
- Installer un logiciel qui bloquera la distribution d'un lot retiré
- Présence d'un secteur global vigilance dédié
- Présence de préparateurs dans les services de soins
- Utiliser un logiciel de suivi des RDL (PharmAlert) pour y intégrer directement l'alerte en pièce jointe

Réponses DM

- Pouvoir confirmer que le service de soins a bien reçu l'information, a vérifié et retiré les lots concernés des stocks
- Formaliser les documents pour un meilleur suivi
- Enregistrement des lots et des références à réception ; gestion informatique des références et lots dans les unités de soins
- Tableau de suivi accessible à tous les acteurs ; réunion bimensuelle de la cellule de matériovigilance
- Logiciel à installer qui bloquera la distribution d'un lot retiré; présence d'un secteur vigilance (regroupé)
- Un seul interlocuteur pour l'ensemble des opérations nécessaires au RDL (interne matériovigilance)
- Améliorer le suivi des avoirs
- Mise à niveau régulière des cadres en poste

2. Deuxième enquête : Organisation des RDL au sein des officines

2.1. Matériel et méthodes

Cette seconde enquête a été réalisée sur le même plan que la première mais en l'adaptant à l'officine (voir ANNEXE 7).

Elle a été envoyée le 10 février en même temps que la première à une liste de pharmaciens d'officine. Ces contacts étaient souvent des connaissances des membres du service de la gestion médicaments, ou des pharmaciens à qui le questionnaire a été transféré par les destinataires initiaux et proviennent de toute la France.

Ils ont été relancés de même le 26 février. Nous avons reçu en tout 24 questionnaires après la relance.

2.2. Résultats

Partie A : RECEPTION DE L'ALERTE DU RDL

Q1 : Par quel biais recevez-vous les informations de retrait de lot ?

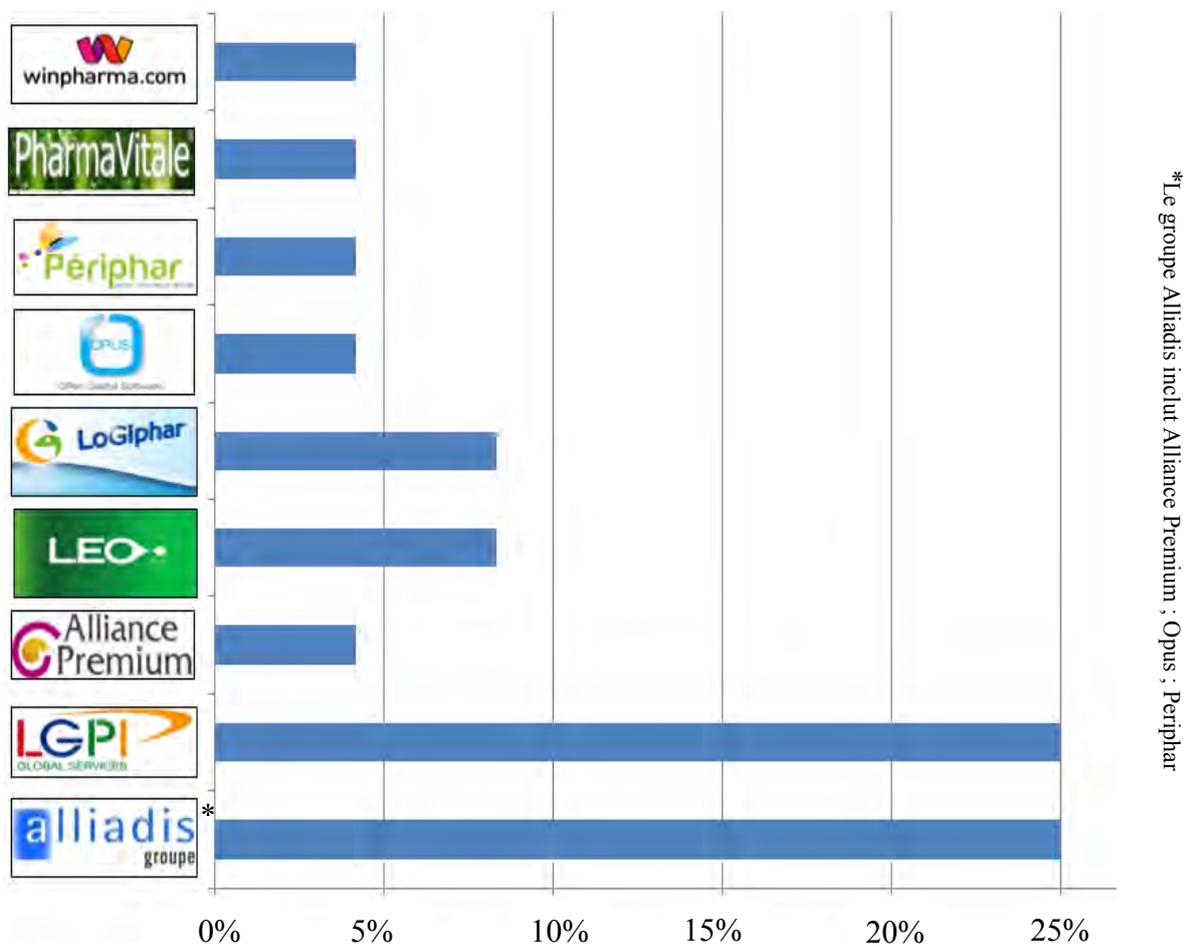


Figure 27 : Répartition des logiciels de gestion officinale parmi les questionnaires

Les différents types d'expéditeurs sont détaillés ci-dessous :

- Répartition expéditeur alertes RDL en officine :

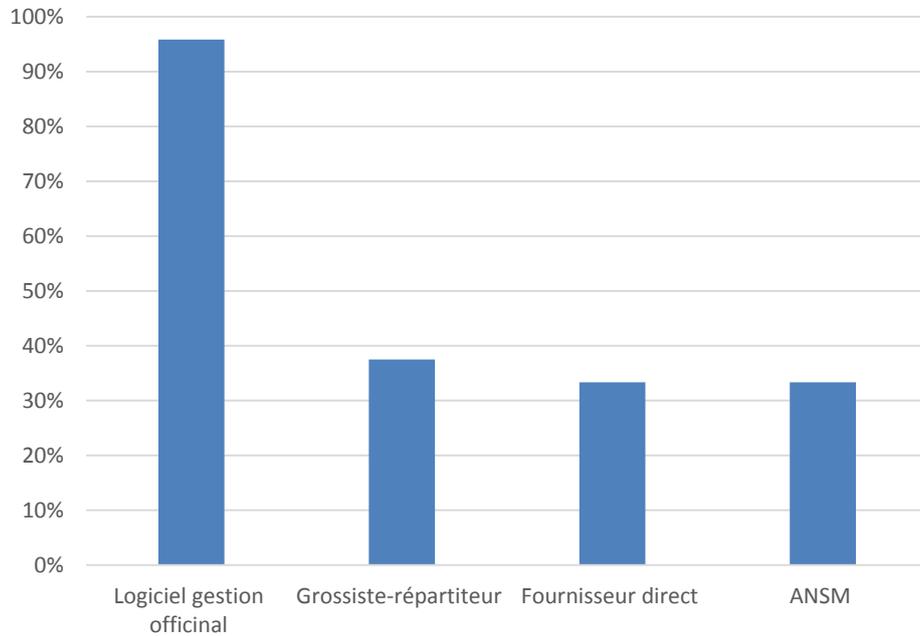


Figure 28 : Source d'alertes des RDL en officine

- Détail des types d'envoi lorsque l'information n'est pas reçue via le logiciel de gestion

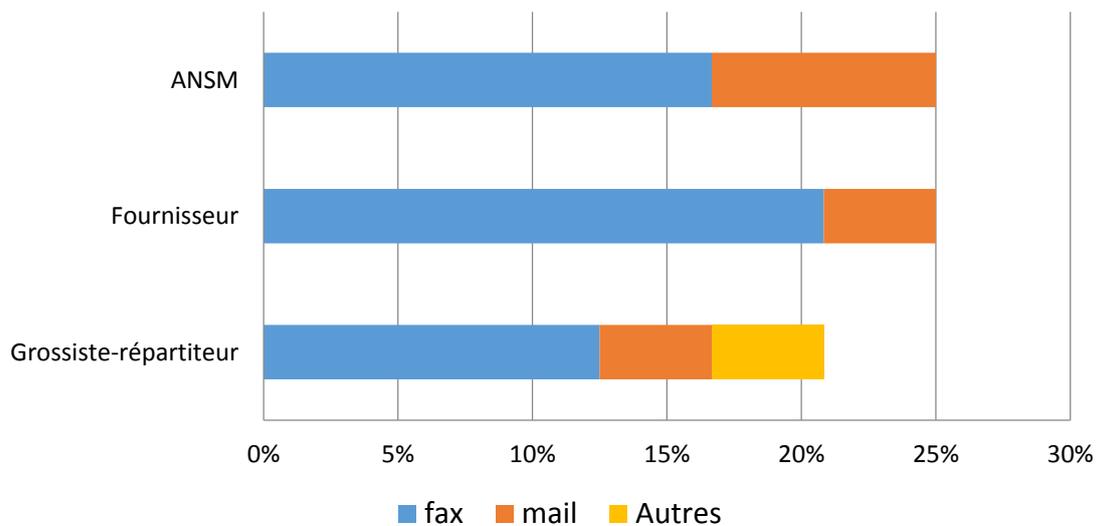


Figure 29 : Répartition des formats de réception de l'alerte de RDL lorsqu'elle ne provient pas du logiciel de gestion

Partie B : TRAITEMENT DE L'INFORMATION

Q2 : Quels sont les acteurs responsables de la collecte des lots incriminés dans votre officine ?

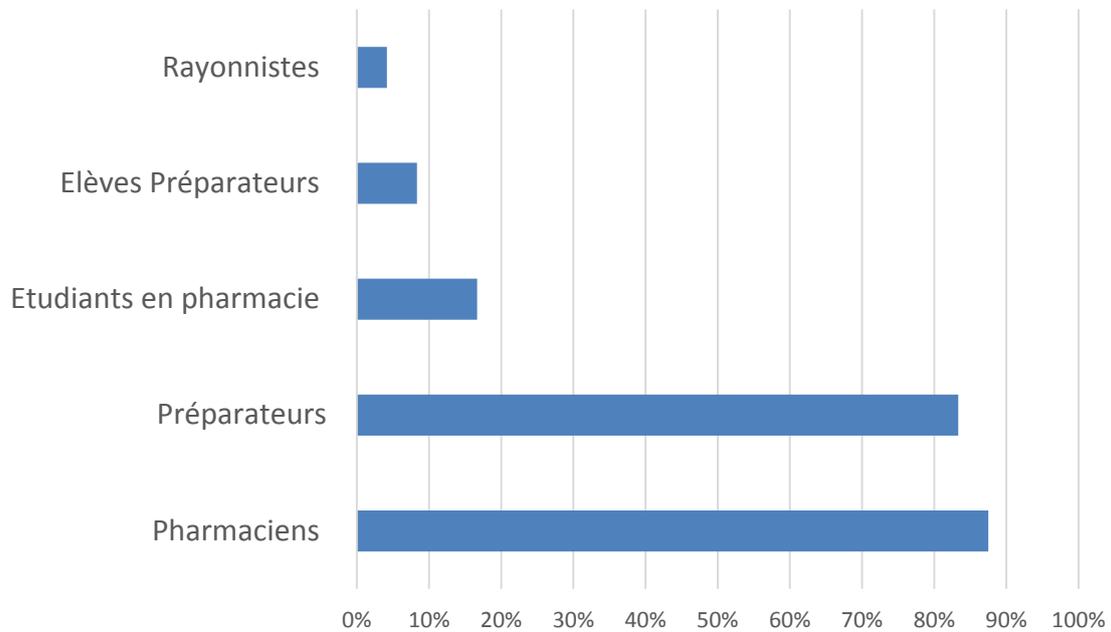


Figure 30 : Répartition des acteurs du traitement du RDL à l'officine

Partie C : DIFFUSION DE L'INFORMATION

Q3a : A quelle fréquence l'information est-elle diffusée aux patients ?

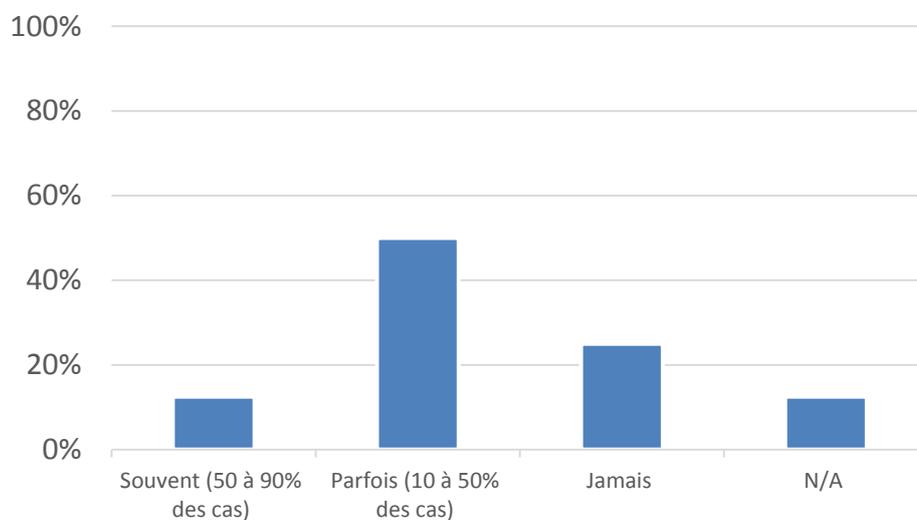


Figure 31 : Fréquence de diffusion de l'information du RDL aux patients

Q3b : Dans quels cas ne diffusez-vous pas l'information ?

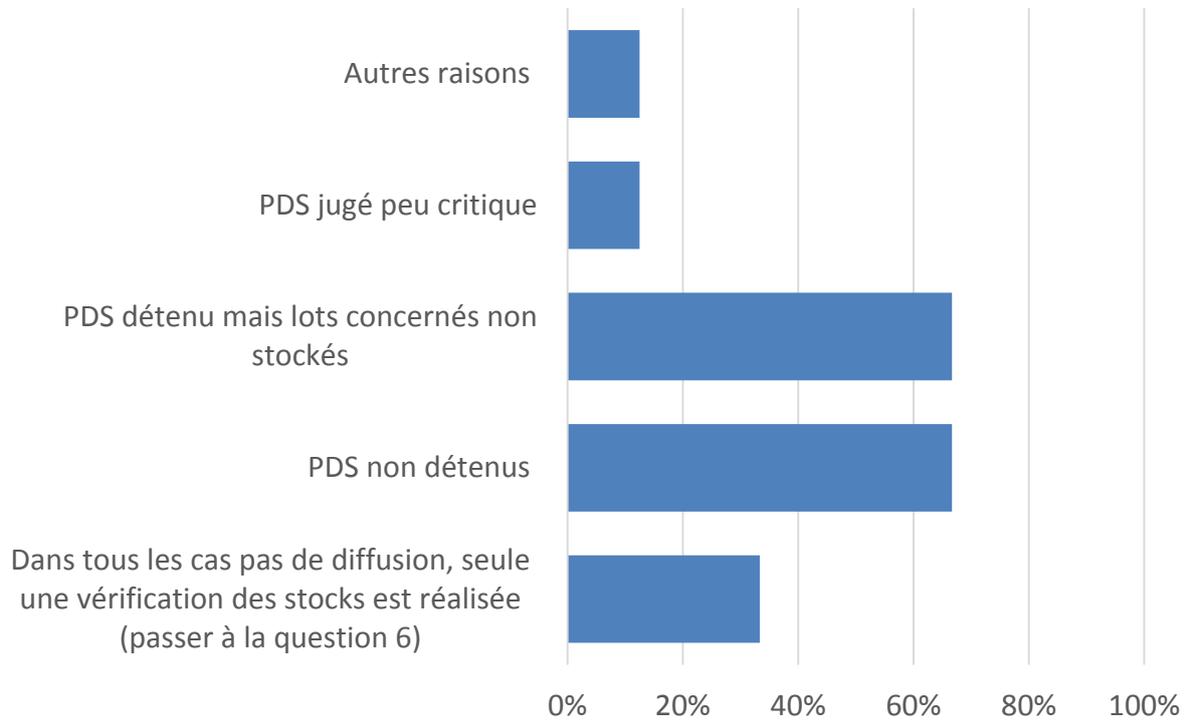


Figure 32 : Répartition des cas de non diffusion du RDL aux patients

Q4 : Le cas échéant, quel est le délai moyen de diffusion de l'information aux patients après réception ?

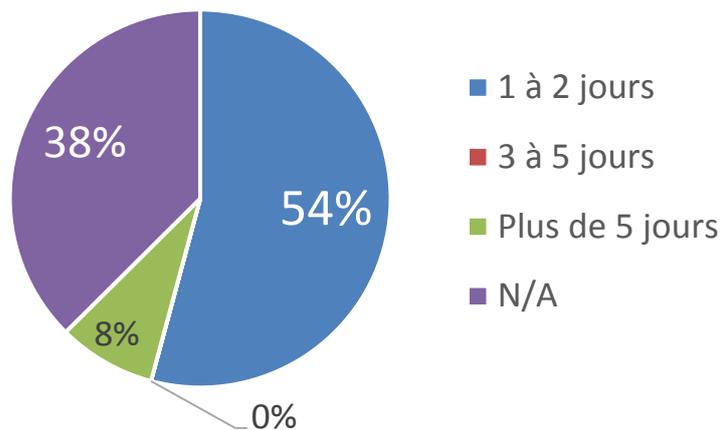


Figure 33 : Délai de diffusion de l'information aux patients en officine

Q5 : Sous quel format est-elle diffusée aux patients ?

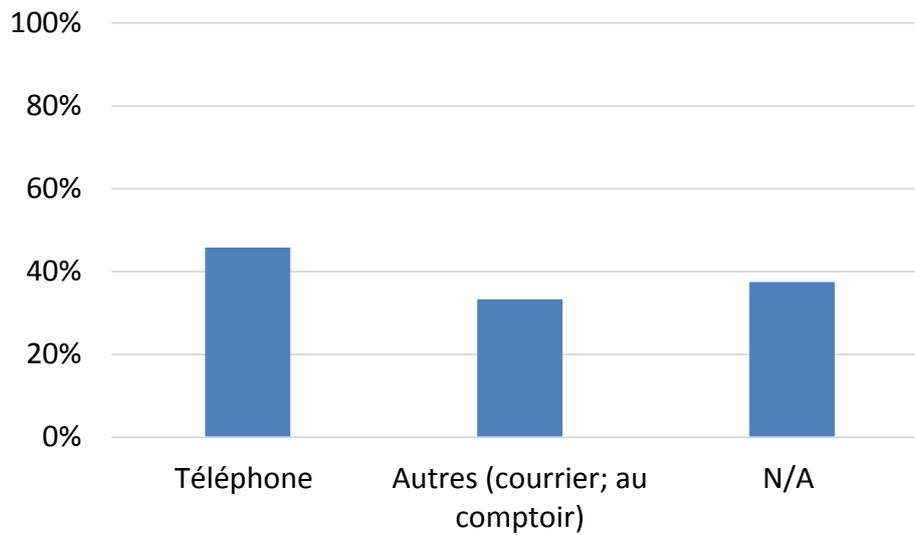


Figure 34 : Types de diffusion de l'alerte du RDL aux patients

Q6a : Après traitement (et diffusion), l'information est-elle systématiquement archivée ?

Oui	23 réponses (96%)
Non	1 réponse (4%)
N/A	0 réponse

Q6b : Si oui, comment est-elle archivée ?

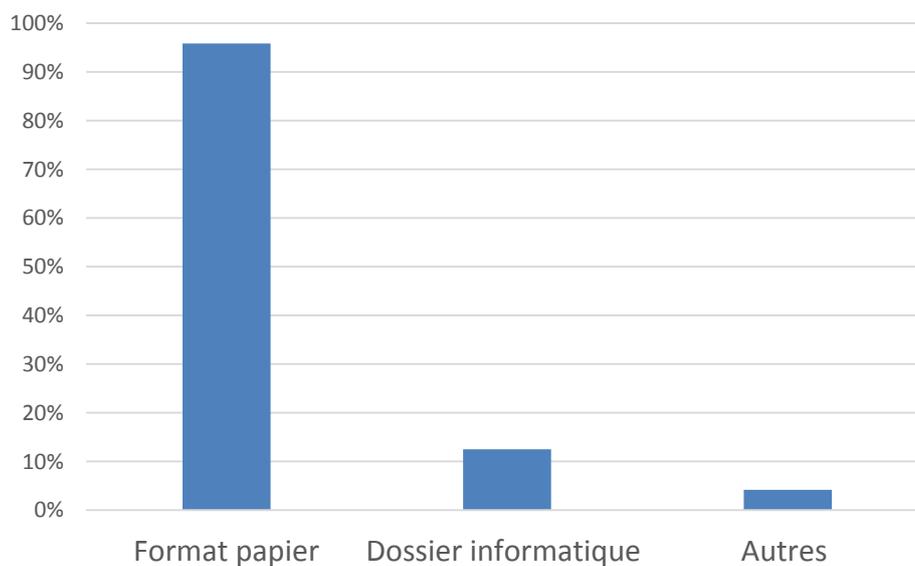


Figure 35 : Formats d'archivage du RDL à l'officine

Partie D : RETOUR DES LOTS CONCERNES

Q7 : Quel est le pourcentage de patients concernés qui rapportent les produits de santé non entamés à la pharmacie ?

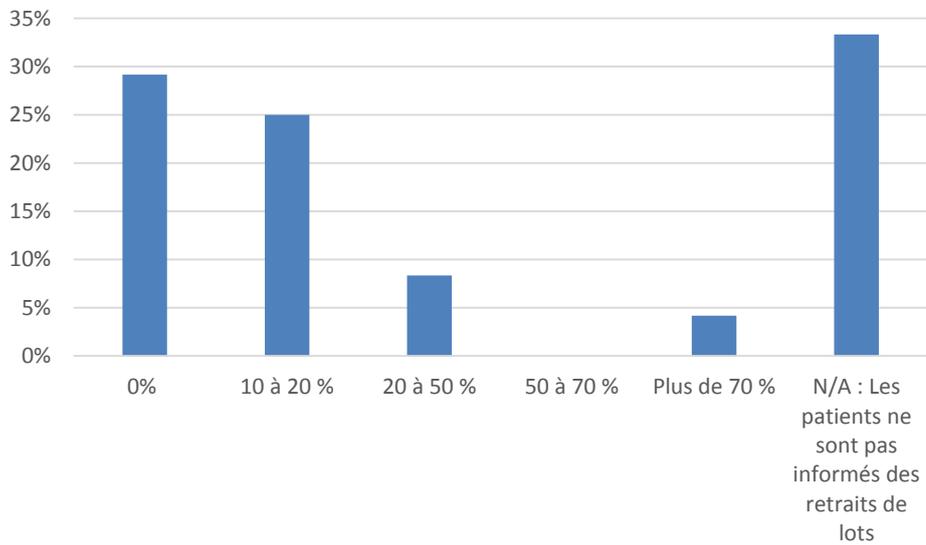


Figure 36 : Fréquences des lots par les patients à l'officine

Q8 : Quels sont les devenirs possibles de ces lots ?

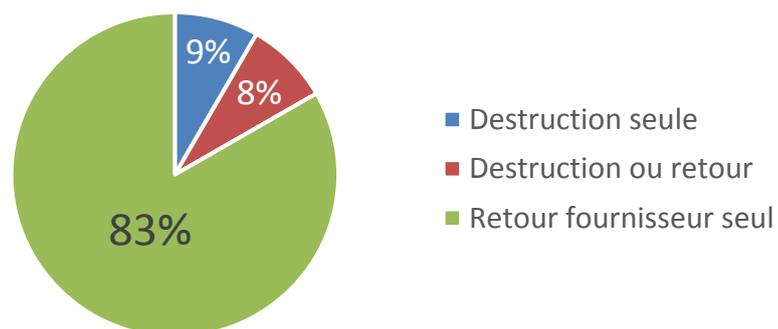


Figure 37 : Devenir des lots retournés au sein de l'officine

Q9 : Quels acteurs récupèrent les lots collectés par la pharmacie en cas de retour au laboratoire ?

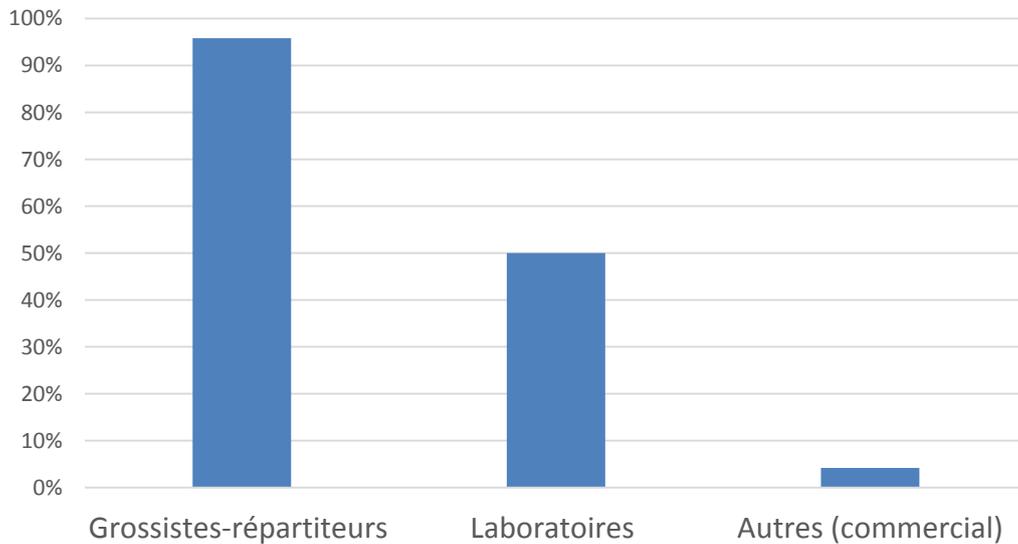


Figure 38 : Prise en charge des lots récupérés en officine à destination du fournisseur

Partie E : REGULARISATION ET SUIVI

Q10 : Comment gérez-vous le stock après un retrait de lot si le produit était stocké ?

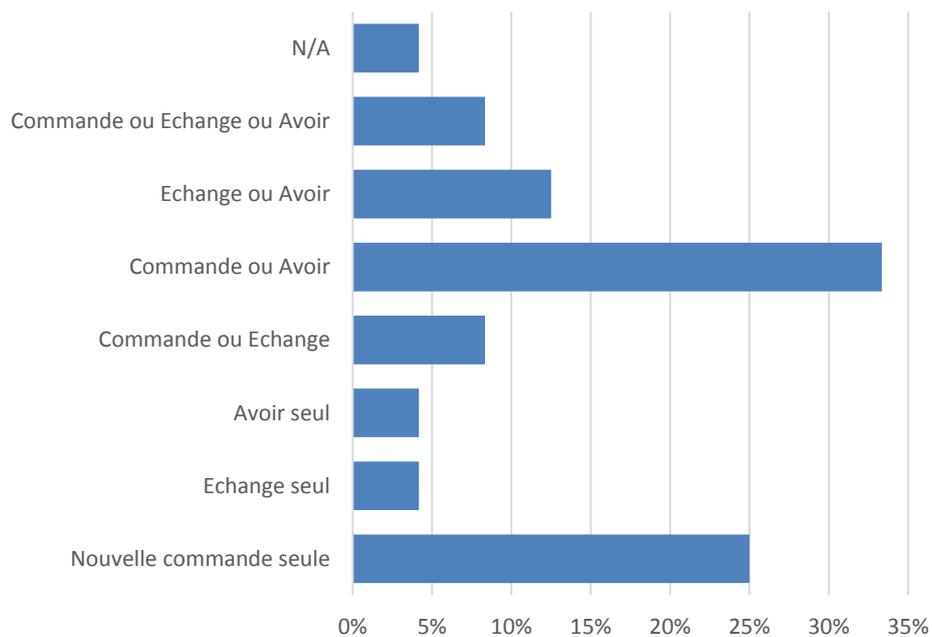


Figure 39 : Répartition des types de régularisation au sein des officines

Q11 : Comment amélioreriez-vous le circuit des retraits de lots au sein de l'officine ?

- Améliorer les logiciels et la formation à l'utilisation pour identifier les patients à prévenir (5réponses)
- Avoir la traçabilité du lors de la dispensation au comptoir (2 réponses)
- Demander aux grossistes une diffusion ciblée de l'alerte aux seules officines qui auraient reçu le lot concerné (2 réponses)
- Etre informé encore plus rapidement : parfois les médias sont informés avant les officines
- Connexion entre datamatrix et patient à qui on délivre un médicament pour pouvoir l'avertir par sms
- Augmenter traçabilité : avoir un retour sur le devenir du RDL après traitement par les officines ; avoir un retour sur les régularisations effectuées par les grossistes.

3. Discussion

3.1. Discussion sur l'enquête au niveau des CHU

Par rapport au nombre de questionnaires envoyés nous avons eu un nombre acceptable de réponses : 20 questionnaires retournés pour les médicaments (dont 5 provenant de l'APHP) et 15 questionnaires pour les DM. Ces résultats constituent des indications importantes sur les pratiques réalisées dans d'autres établissements universitaires. Le choix des CHU comme destinataires nous a permis d'avoir une carte globale du circuit du retrait de lot en France. Les réponses sont relativement homogènes parmi les CHU interrogés.

Il pourrait cependant être intéressant de faire une enquête sur le traitement des RDL au niveau local dans la région Midi-Pyrénées : en effet, des coopérations sont déjà en œuvre entre le CHU et les CH (réseau de gestion des facteurs anti-hémophiliques, projet de sous-traitance des préparations de formes solides, etc). Cela permettrait d'avoir des réponses concernant des structures de plus petite taille avec moins de moyens. Cette démarche pourrait être envisagée dans un second temps pour compléter la première enquête.

Enfin, cette enquête a montré que les CHU avaient en général le même mode de fonctionnement :

- réception de l'alerte par un pharmacien
- prise en charge par l'interne de garde pour les médicaments en dehors des heures ouvrables,
- diffusion aux cadres de soins en priorité
- pas de diffusion des alertes concernant des produits de santé indisponibles au livret de l'établissement
- récupération et acheminement des lots par la logistique ou la pharmacie
- régularisation par la pharmacie : destruction ou retour au fournisseur

En comparaison avec les médicaments, on a constaté que les DM restaient un domaine spécialisé dans lequel interviennent le plus souvent les pharmaciens et internes. C'est un domaine où intervient aussi particulièrement le service biomédical.

L'enquête a permis de dégager quelques solutions pour améliorer le circuit des RDL des produits de santé au sein du CHU :

- Vérifier la mise en application du RDL dans les services (externes, préparateurs,...) après la diffusion de l'information
- Rendre le fichier Excel accessible à tous les acteurs du circuit du RDL à la pharmacie
- Meilleure diffusion des notes d'information
- Mettre à jour le circuit des RDL via des mode opératoires, procédures, affiches

3.2. Discussion sur l'enquête dans les pharmacies d'officines

Pour cette enquête, les questionnaires ont été envoyés à des pharmaciens officinaux parmi les contacts dont nous disposions au sein de l'équipe de la gestion médicaments et des autres internes en pharmacie.

Au niveau des officines, les médicaments sont plus répandus que les DM et les réponses aux questionnaires ont surtout concerné les médicaments. Malgré le faible nombre d'échantillons (24 réponses), quelques axes d'amélioration ont été proposés.

Le principal axe d'amélioration proposé a été l'acquisition d'un logiciel qui permettrait la traçabilité du lot de sa réception jusqu'à sa dispensation au comptoir. Cela permettrait aussi d'identifier a posteriori les patients qui auraient reçu les lots concernés. En effet, toutes les officines effectuent une recherche des lots incriminés par le retrait dans leurs

stocks à réception de l'alerte. Il n'y a pas de recherche sur les dispensations antérieures à la réception de l'alerte car les logiciels actuels ne le permettent pas. Au niveau des CHU par contre, ce mécanisme existe déjà et est assuré par les logiciels de gestion de stock et les logiciels de rétrocessions.

Un autre axe proposé a été l'identification en amont par les grossistes-répartiteurs et les fournisseurs des officines susceptibles d'avoir reçu les lots concernés. Cela pourrait être étendu au CHU mais cette information est déjà accessible avec les logiciels de gestion de stock actuels qui permettent de réaliser des historiques sur les numéros de lots reçus.

La principale amélioration applicable au CHU serait l'intégration du DP rappels de lots aux logiciels de gestion de stock. Cette évolution est déjà prévue mais le principal problème est la diversité des logiciels de stock inter-CHU. Un problème qui pourrait être résolu avec l'émergence des logiciels d'interopérabilité.

Chapitre 4 :
Perspectives du circuit des RDL
au CHU de Toulouse

Chapitre 4 : Perspectives des RDL au CHU de Toulouse

Parallèlement à la rédaction et à la diffusion des questionnaires dans les CHU et les officines, le service de gestion a mis en place un groupe de travail (GT). Le GT dédié aux RDL a été initié après adhésion des pharmaciens du magasin, de la gestion des médicaments et DM à Logipharma, ainsi que de la matériovigilance dans un premier temps. Il a été élargi aux pharmaciens qui pourraient être impactés :

- Un pharmacien de la COMEDIMS
- Les pharmaciens des équipes de pôle pharmaceutiques
- Les pharmaciens de la rétrocession
- Les pharmaciens des équipes de pôle pharmaceutique du DM

Il a pour objectif de mener une réflexion concertée autour des RDL. Le GT a permis d'établir des pistes d'amélioration du circuit des RDL au CHU. Les différentes pistes abordées ont été :

- 1) L'optimisation du traitement des RDL par la gestion
- 2) La création d'un logigramme du circuit des RDL
- 3) La création d'un fichier Excel® commun de suivi des RDL médicaments avec le service magasin de Logipharma – la création d'une UF spéciale dédiée aux RDL
- 4) La mise à jour des modes opératoires relatifs aux RDL des produits de santé au CHU
- 5) La rédaction de notes d'information plus lisibles
- 6) Vérification de l'application du RDL dans les services

1. L'optimisation du traitement des RDL médicaments :

Suite aux problématiques précisées au chapitre 2, à savoir une diffusion trop fréquente de notes d'information sur les RDL dont le tiers ne concernait pas des médicaments au livret, un temps de rédaction et d'analyse assez long, une nouvelle organisation a été mise en place.

La décision a été prise de continuer la diffusion systématique des RDL concernant des médicaments disponibles au livret de l'hôpital quelle que soit leur nature. Pour les médicaments génériques, la diffusion est effectuée seulement si le laboratoire concerné est le même que le fournisseur du CHU.

Dans les autres cas, c'est-à-dire pour des médicaments qui ne figurent pas au livret du CHU, un système de notation a tout d'abord été testé. Son but était d'identifier les RDL qui devraient être diffusés. Ce système prenait en compte plusieurs critères :

- la gravité du RDL : un problème sur un conditionnement serait considéré comme de faible gravité tandis qu'un retrait dû à un risque de contamination de MDS serait plus grave
- le numéro de liste des substances vénéneuses du médicament
- le critère d'urgence d'utilisation du médicament (antidotes)
- le circuit de distribution ville / hôpital
- la répartition du médicament auprès du public : le paracétamol par exemple est un médicament très répandu

Ce système permettait de prendre en considération plusieurs critères et de formaliser la décision de diffusion, cependant la difficulté était de les regrouper pour obtenir un système de notation efficace. Une notation du type suivant a été proposée :

$$\text{Note} = (\text{Gravité} + \text{Liste} + \text{Urgence}) \times \text{Circuit distribution} \times \text{Fréquence}$$

Les détails des notations sont exposés en annexe 8.

Ce système de notation présentait un caractère subjectif dans les critères de fréquence par exemple, d'autant plus que la liste des 30 médicaments les plus vendus fournie par le rapport ANSM de 2013 concernait uniquement le circuit officinal.

Il a été présenté au cours d'une première réunion du GT le 24 février 2016 entre les services de la gestion DM et médicaments, du magasin et de la matériovigilance. Après discussions, il a été conclu que ce système de notation ne pouvait se substituer à l'expertise du

pharmacien. En résumé la démarche adoptée fut la suivante : une alerte de RDL d'un médicament disponible au livret ferait systématiquement l'objet d'une note d'information ; dans les autres cas, ce serait l'expertise du pharmacien qui prévaudrait (cas par cas).

2. Logigramme d'organisation du circuit des RDL

Un logigramme a été réalisé au sein du service de gestion médicaments et DM avec la participation de la matériovigilance et du magasin. Il précise les étapes du circuit des RDL et en identifie tous les acteurs, aussi bien pour les médicaments que pour les DM. La version actualisée du logigramme est disponible à l'annexe 4.

3. Création d'un fichier commun de suivi des RDL médicaments et d'une UF de RDL

Pour améliorer le circuit, le groupe a proposé l'extension de l'accessibilité du fichier Excel® de suivi des RDL au service du magasin aussi. Cela permettrait un suivi dynamique des unités retournées par les unités de soins. En effet auparavant ces détails étaient recueillis dans un fichier Excel distinct géré par le magasin.

Après discussions, un fichier commun a donc été réalisé : son premier onglet permettrait de voir les informations générales du RDL, tandis que le second onglet dédié au magasin, permettrait d'avoir une précision sur les quantités retournées par les différents services (voir Annexe 9).

Par ailleurs, la proposition a été faite de créer une UF dédiée aux retours des services de soins : cela permettrait des mouvements financiers plus identifiables.

4. La mise à jour des modes opératoires relatifs aux RDL des produits de santé au CHU

Le GT a permis au cours de la réunion du 28 avril avec tous les acteurs d'aborder le thème de la mise à jour des MO relatifs aux retraits de lots. En effet, la plupart de ces modes opératoires étaient obsolètes en raison des diverses restructurations du CHU, du changement des acteurs, de l'évolution de la réglementation dans le cas des MDS. Une liste de ces MO est détaillée ci-dessous :

	Libellé Mode opératoire	Date de dernière mise à jour	Etat
1	PROCEDURE DE RETRAIT DE LOTS ET/ OU DE PRODUITS DE SANTE	2009	A mettre à jour (Groupe de travail)
2	MODE OPERATOIRE DE MISE EN APPLICATION DE LA PROCEDURE DE RETRAIT DE LOTS ET/OU DE PRODUITS DE SANTE DANS LES MAGASINS MEDICAMENTS DU CHU TOULOUSE	2009	A mettre à jour (Groupe de travail)
3	FICHE REFLEXE RETRAIT DE LOTS OU DE MEDICAMENTS EN GARDE	2015	Mis à jour par le magasin
4	RETRAIT DE LOT DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG (MDS)	2016	Mis à jour par la gestion médicaments
5	FICHES REFLEXES RETRAITS DE LOTS MEDICAMENTS A LA GESTION	2016	Mis à jour par la gestion médicaments
6	FICHES REFLEXES RETRAITS DE LOTS MEDICAMENTS EP	2014	En cours par la gestion médicaments
7	MODE OPERATOIRE D'INFORMATION MEDICALE EN CAS DE RETRAIT DE MDS	2016	Mis à jour par la gestion médicaments
8	LETTRES D'INFORMATION DU PRESCRIPTEUR EN CAS DE RETRAIT DE MDS	2016	Mis à jour par la gestion médicaments
9	TRAITEMENT ET DIFFUSION DES ALERTES RELATIVES A LA MATERIOVIGILANCE	2015	Mis à jour par la materiovigilance
10	FICHE REFLEXE TRAITEMENT DES ALERTES DE MATERIOVIGILANCE	2012	A mettre à jour (Groupe de travail)

Figure 40 : Tableau récapitulatif des modes opératoires relatifs au circuit des RDL (35)

Les MO à mettre à jour par le groupe de travail sont transversaux il a été décidé qu'ils seraient envoyés aux différents participants à l'avance, pour validation et consultation lors d'une réunion ultérieure.

5. Amélioration de la lisibilité des notes d'information

Le groupe avait en projet également une amélioration de la rédaction des notes d'information pour les rendre plus lisibles. Pour cela, il a proposé l'envoi de quelques notes

d'informations de RDL existantes à des médecins, cadres, pharmaciens, internes. La clarté de l'information serait jugée et les différentes remarques seraient prises en compte dans la rédaction des futures notes.

6. Vérification de l'application du RDL dans les services

Une autre axe d'amélioration à prévoir et qui a été proposée pendant l'enquête est la vérification de la mise en œuvre du RDL dans les services de soins. Pour cela, il faudrait appeler un service concerné à distance de l'alerte (par exemple 2 mois après diffusion de l'information) pour savoir si des stocks du lot concerné sont toujours disponibles, s'ils ont été renvoyés et si un nouveau stock était à leur disposition. Cette tâche pourrait être confiée à des préparateurs et/ou à des externes.

A l'issue de la seconde réunion du GT, les pharmaciens de rétrocession ont émis le souhait de pouvoir être informés du RDL via leur logiciel et permettre le blocage des lots concernés à la distribution (comme l'ont souhaité aussi les officinaux). Cela serait possible avec les logiciels d'interopérabilité, une démarche est engagée avec le CHU mais ces logiciels en sont encore à leur phase d'essai (PHAST).

Conclusion

Le circuit des RDL est transversal puisqu'il implique plusieurs acteurs : pharmacie, services de soins, biomédical, logistique. Améliorer un tel circuit passe par une participation de tous ces acteurs et une technique de communication efficace.

L'organisation mise en place au CHU de Toulouse fait intervenir plusieurs services de la pharmacie pour mener à bien cette mission. La constitution d'un groupe de travail a permis avec les retours de l'enquête nationale de proposer des mesures concrètes et applicables. Il conviendra de mettre en place ces mesures, de pouvoir juger de leur efficacité et de les modifier afin qu'elles répondent aux mieux aux problématiques actuelles et à venir.

En effet, le domaine des produits de santé et particulièrement des RDL est en constante évolution (exemple de la fin des RDL systématiques en cas de suspicion de cas sporadique de MCJ). De plus, avec l'avènement des GHT, les établissements de santé sont amenés à coopérer et à partager de nouveaux défis. Une collaboration entre le CHU et les CH de la région, portant sur la gestion commune des RDL, pourrait être un axe à explorer.

Les enquêtes nous ont permis de nous intéresser au circuit des RDL au niveau des officines : le DP rappel de lots est l'outil largement répandu et intégré par les logiciels de gestion officinale. Son principal avantage par rapport aux établissements de santé est de fournir une information flash, automatique, et dématérialisée même si elle ne concerne en grande partie que les médicaments. Les établissements de santé sont réduits à disposer des fax d'alerte et à la consultation du site de l'ANSM. L'évolution attendue est donc l'assimilation d'un tel système dans les différents logiciels de gestion.

Bibliographie

1. ANSES. Réflexion sur la numérotation des lots de médicaments [Internet]. Janvier 2011 [cité le 8 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/Reflexion-sur-la-numerotation-des-lots-de-medicaments.pdf>
2. ANSM, CNOP. Convention rappels de lots de médicaments [Internet]. Novembre 2011 [cité le 8 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/6607/88314/version/1/file/CONVENTION+RAPPEL-DE-LOTS-MEDICAMENTS-03-11-2011.pdf>
3. ANSM. Glossaire des vigilances [Internet]. Mai 2011 [cité le 8 févr 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/33606/440491/version/2/file/Glossaire-vigilances-mai-2011.pdf>
4. Couloux L. Retraits de médicaments et mesures de police sanitaire des autorités de santé [Internet]. 2002 [cité le 8 déc 2015]. Disponible sur: <http://documentation.ehesp.fr/memoires/2002/phisp/couloux.pdf>
5. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14(1):10.
6. Proy-Vega B, Aguirre C, de Groot P, Solís-García del Pozo J, Jordán J. On the clinical evidence leading to tetrazepam withdrawal. *Expert Opin Drug Saf.* juin 2014;13(6):705- 12.
7. Mehrotra AK, Knight BP, Smelley MP, Shah DP, Weisberg I, Baez-Escudero J, et al. Medtronic Sprint Fidelis lead recall: Determining the initial 5-year management cost to Medicare. *Heart Rhythm.* août 2011;8(8):1192- 7.
8. Hussain S, Moorman L, Moorman JR, DiMarco JP, Malhotra R, Darby A, et al. Cost of a Recall of a Single-Center Experience Managing the Riata Defibrillator Lead. *Am J Cardiol.* 15 janv 2015;115(2):206- 8.
9. ANSM. Retrait du marché suite à l'arrêt de commercialisation de la spécialité Aldalix 50 mg/20 mg, gélule (spironolactone/furosémide) [Internet]. 2013 [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retracts-de-lots-et-de-produits/Retrait-du-marche-suite-a-l-arret-de-commercialisation-de-la-specialite-Aldalix-50-mg-20-mg-gelule-spiro-nolactone-furosemide-Retrait-de-lots/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retracts-de-lots-et-de-produits/Retrait-du-marche-suite-a-l-arret-de-commercialisation-de-la-specialite-Aldalix-50-mg-20-mg-gelule-spiro-nolactone-furosemide-Retrait-de-lots/(language)/fre-FR)
10. Légifrance. Code de la consommation - Article R112-2.
11. DGCCRF. Avis de rappels de produits - Le portail des ministères économiques et financiers [Internet]. [cité le 6 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Securite/Alertes/Avis-rappels-de-produits>

12. ANSES. Procédure de rappel de lot d'un médicament à usage vétérinaire [Internet]. 2013 [cité le 6 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-rappelot2013.pdf>
13. Emarketing. Définition Rappel (d'un produit) [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-marketing.fr/Definitions-Glossaire/Rappel-d-un-produit--238785.htm>
14. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5311-1.
15. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5111-1.
16. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5121-8.
17. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5111-2.
18. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5121-1.
19. ANSM. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? [Internet]. [cité le 7 mars 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
20. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5121-12.
21. Parlement européen. Règlement CE n° 141/2000 [Internet]. 16 décembre 1999. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141>
22. Parlement européen. Directive 2001/83/CE [Internet]. 6 novembre 2001. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83/2001_83_ec_en.pdf
23. ANSM. Avis aux demandeurs d'AMM [Internet]. 2014 [cité le 8 mars 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/aef0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
24. Légifrance. Code de la santé publique - Avis aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et aux pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 CSP. 16 mars 2007.
25. ANSM. Codification et traçabilité des médicaments [Internet]. [cité le 13 mars 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/\(offset\)/6](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/(offset)/6)
26. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5211-1.
27. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5221-1.
28. Parlement européen. Texte de la directive dispositifs médicaux 93/42/CE [Internet]. 14 juin 1993. Disponible sur: <http://www.lne.fr/publications/directives/93-42.pdf>

29. Parlement européen. Recommandation 2013/172 de l'UE [Internet]. 5 avril 2013. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32013H0172>
30. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5121-150.
31. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. [cité le 8 mars 2016]. Disponible sur: [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)
32. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5121-152.
33. Bedouch P. L'iattrogénie médicamenteuse [Internet]. Cours pharmacie clinique 2010-2011 [cité le 8 mars 2016]. Disponible sur: http://www.uvp5.univ-paris5.fr/WIKINU/docvideos/IfsiGrenoble_1011/bedouch_pierrick_p02/index.htm
34. CRPV Champagne Ardenne. Rôle du CRPV | Pharmacovigilance [Internet]. [cité le 3 juill 2016]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/role-du-crpv/>
35. Traore S, Tourel J. Illustrations retraits de lots. 2016. CHU Toulouse, service pharmacie
36. Uppsala Monitoring Centre. VigiBase® [Internet]. [cité le 16 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.umd-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>
37. ANSM. La libération des lots de médicaments dérivés du sang (MDS) [Internet]. [cité le 9 mars 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/La-liberation-de-lots/La-liberation-des-lots-de-medicaments-derives-du-sang-MDS>
38. ANSES. Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) ou maladies à prions [Internet]. www.anses.fr. [cité 9 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-enc%C3%A9phalopathies-spongiformes-transmissibles-est-ou-maladies-%C3%A0-prions>
39. INSERM. Maladies à prions / Maladie de Creutzfeldt-Jakob [Internet]. [cité le 9 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/maladies-a-prions-maladie-de-creutzfeldt-jakob>
40. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5121-183.
41. Veran O, Kiour A, Sardais C. La filiere du sang en France [Internet]. Juillet 2013 [cité le 21 mars 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Veran_filiere-sang.pdf

42. Martin M, Trouvin J-H. Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via blood and blood products. The French risk-analysis over the last 15 years. *Transfus Clin Biol.* sept 2013;20(4):398- 404.
43. AFSSAPS. Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé et par les tissus et fluide d'origine humaine [Internet]. février 2004 [cité le 22 juin 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d641179224f6b2d485d25c3383827ad.pdf
44. AFSSAPS. Analyse du risque de transmission de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et de la forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé d'origine humaine [Internet]. novembre 2007 [cité le 22 juin 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a2c27cf0f2791315d7f50bdbcc04d82c.pdf
45. DGS. Circulaire DGS/SQ n°98/18 [Internet]. 9 avril 1998. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-18/a0181185.htm>
46. ANSM comité technique d'hémovigilance, compte-rendu de la réunion du 24 novembre 2015 [Internet] [cité le 9 mars 2016] Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6f10705b02591f494e864c8317f3343e.pdf
47. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5121-184
48. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5121-195
49. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5121-181
50. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5121-182
51. Légifrance. Code de la santé publique - Articles R5121-197 et 198
52. ANSM. Guide de signalement du défaut qualité [Internet]. 2013 [cité le 4 juillet 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/5142/51121/version/17/file/Guide-Signalement-defaut-qualite-Med-_Juillet2013.pdf
53. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5212-1
54. ANSM. Qu'est ce que la matériovigilance ? [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Qu-est-ce-que-la-materiovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Qu-est-ce-que-la-materiovigilance/(offset)/0)
55. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5212-2
56. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5212-12
57. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5212-13

58. Commission européenne. Manufacturer's incident report form [Internet]. 2012 [cité le 12 mars 2016]. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/15506/attachments/3/translations/en/renditions/native>
59. Commission européenne. Market surveillance and vigilance [Internet]. [cité le 12 mars 2016]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/market-surveillance/index_en.htm#vigilance
60. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5212-2
61. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5212-15
62. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5212-22
63. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5124-2
64. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5121-24
65. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5121-8-1
66. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5421-6-1
67. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication Décision et annexe du 4 décembre 2013 [Internet]. 2013 [cité le 1 mars 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/56475/726321/version/1/file/BPF_v2013_09_2013__.pdf
68. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5124-6
69. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5423-8
70. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5312-3
71. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5461-2
72. Commission européenne. Field safety corrective action Report Form [Internet]. 2012 [cité le 12 mars 2016]. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/15506/attachments/4/translations/en/renditions/native>
73. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5124-58
74. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5421-1
75. ANSM. Bonnes pratiques de distribution globale n° 9 bis [Internet]. 2014 [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140009_0001_p000.pdf
76. ANSM. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision [Internet]. [cité le 14 mars 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)

77. Légifrance. Code de la santé publique - Article R5121-155
78. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5126-5
79. DGOS. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière [Internet]. 2001 [cité le 16 mars 2016]. Disponible sur: <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2001/Rapport/bpph.pdf>
80. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A
81. Parlement européen. Règlement n° 726/2004 [Internet]. 31 avril 2004. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>
82. EMA. Crisis Management regarding Defects of Centrally Authorised Products [Internet]. [cité le 22 févr 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004404.pdf
83. FDA. Enforcement Report - Week of July 22, 2015 [Internet]. [cité le 9 mars 2016]. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/enforcement/enforce_rpt-Product-Tabs.cfm?action=Expand+Index&w=07222015&lang=eng
84. Bussièrès J-F, Gauthier J. Gestion des rappels et des retraits de médicaments en établissement de santé. *Pharmactuel*. avr 2006;39(2):4.
85. Gouvernement du Canada SC. Rappels et avis - Site Web Canadiens en santé [Internet]. 2012 [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-fra.php?cat=3>
86. PMDA. Retraits de lots au Japon [Internet]. [cité 29 juin 2016]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/recall-info/0002.html>
87. Consumer Updates - FDA 101: Product Recalls [Internet]. [cité le 8 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm049070.htm>
88. CNOP. Présentation DP-Rappels. janvier 2016
89. CNOP. Fiche de synthèse DP-Rappels de lots.
90. ANSM, document modifié par Traore S, Tourel J. Déroulement RDL, procédure modifiée. 2016. CHU Toulouse, service pharmacie
91. ANSM. L'évaluation des incidents par l'ANSM [Internet]. [cité le 21 mars 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/L-evaluation-des-incident-par-l-ANSM/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/L-evaluation-des-incident-par-l-ANSM/(offset)/3)

92. CHU Toulouse. Chiffres clés du CHU de Toulouse en 2014 [Internet]. 2015 [cité le 23 mars 2016]. Disponible sur: http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_chu_12_10_2015_light-2.pdf
93. CHU Toulouse. Hôpitaux et plans d'accès - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 23 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.chu-toulouse.fr/-hopitaux-et-plans-d-acces->
94. Documents unité gestion médicaments, CHU Toulouse, service pharmacie.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des 31 CRPV

CRPV	Départements rattachés	Téléphone	Mail
Amiens	Aisne (02), Oise (60), Somme (80)	03 22 08 70 96	pharmacovigilance@chu-amiens.fr
Angers	Maine-et-Loire (49) - Mayenne (53) - Sarthe (72)	02 41 35 45 54	pharmacovigilance@chu-angers.fr
Besançon	Doubs (25) - Jura (39) - Haute-Saône (70) - Territoire de Belfort (90)	03.81.21.83.99	pharmacovigilance@chu-besancon.fr
Bordeaux	Dordogne (24) - Gironde (33) - Landes (40) - Lot-et- Garonne (47) - Pyrénées- Atlantiques (64) - DOM (97 - Guadeloupe, Martinique, Guyane et Réunion)	05.56.98.16.07	pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
Brest	Finistère (29) - Morbihan (56)	02.98.34.79.75	crpv.brest@chu-brest.fr
Caen	Calvados (14) - Manche (50) - Orne (61)	02.31.06.46.72	pharmacovigilance@chu-caen.fr
Clermont-Ferrand	Allier (03) - Cantal (15) - Haute-Loire (43) - Puy-de- Dôme (63)	04.73.75.48.31	pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
Dijon	Côte-d'Or (21) - Nièvre (58) - Saône-et-Loire (71) - Yonne (89)	03.80.29.37.42	pharmacovigilance@chu-dijon.fr
Grenoble	Isère (38)	04.76.76.51.45	pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
Lille	Nord (59) - Pas-de-Calais (62)	03.20.96.18.18	pharmacovigilance@chru-lille.fr
Limoges	Corrèze (19) - Creuse (23) - Indre (36) - Haute-Vienne (87)	05.55.05.67.43	pharmacovigilance@chu-limoges.fr
Lyon	Ain (01) - Ardèche (07) - Drôme (26) - Rhône (69) - Savoie (73) - Haute-Savoie (74)	04.72.11.69.97	centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr
Marseille	Alpes-de-Haute-Provence (04) - Corse-du-Sud (2A) - Haute-Corse (2B) - Bouches-du-Rhône (13) - Vaucluse (84)	04.91.74.75.60	pharmacovigilance@ap-hm.fr
Montpellier	Aude (11) - Gard (30) - Hérault (34) - Lozère (48) - Pyrénées-Orientales (66)	04.67.33.67.57	pharmacovigilance@chu-montpellier.fr

Nancy	Meurthe-et-Moselle (54) - Meuse (55) - Moselle (57) - Vosges (88)	03.83.85.27.60	crpv@chu-nancy.fr
Nantes	Loire-Atlantique (44) - Vendée (85)	02.40.08.40.96	pharmacovigilance@chu-nantes.fr
Nice	Alpes-Maritimes (06) - Hautes-Alpes (05) - Var (83)	04.92.03.47.08	pharmacovigilance@chu-nice.fr
Paris HEGP	Paris 1-14-15-16 (75001- 75015-75016) - Hauts-de- Seine (92)	01.56.09.39.88	crpv.hegp@egp.aphp.fr
Paris Henri Mondor	Seine-et-Marne (77) - Val- de-Marne (94)	01.49.81.47.00	pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr
Paris Fernand Widal	Paris 2-9-10-17-18-19 (75002-75009-75010- 75017-75018-75019) - Yvelines (78) - Val d'Oise (95)	01 40.05.43.34	pharmacovigilance.fwd@lrp.aphp.fr
Paris Pitié Salpêtrière	Paris 5-8-13 (75005-75008- 75013) - Eure-et-Loire (28)	01.42.16.16.79	pharmacovigilance@psl.aphp.fr
Paris Saint- Antoine	Paris 3-4-11-12-20 (75003- 75004-75011-75012-75020) - Seine-Saint-Denis (93)	01.43.47.54.69	pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr
Paris Cochin – Port Royal	Paris 6-7 (75006-75007) - Essonne (91)	01.58.41.34.79 01.43.35.59.16	pvigilance.bavoux@cch.aphp.fr
Poitiers	Charente (16) - Charente- Maritime (17) - Deux- Sèvres (79) - Vienne (86)	05.49.44.44.53	pharmacovigilance@chu-poitiers.fr
Reims	Ardennes (08) - Aube (10) - Marne (51) - Haute-Marne (52)	03.26.78.77.80	pharmacovigilance@chu-reims.fr
Rennes	Côtes-d'Armor (22) - Ille-et- Vilaine (35)	02.99.28.43.63	pharmacovigilance@chu-rennes.fr
Rouen	Eure (27) - Seine-Maritime (76)	02.32.88.90.79	pharmacovigilance@chu-rouen.fr
Saint- Etienne	Loire (42)	04.77.12.77.37	pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
Strasbourg	Bas-Rhin (67) - Haut-Rhin (68)	03.88.11.64.80	pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
Toulouse	Ariège (09) - Aveyron (12) - Haute-Garonne (31) - Gers (32) - Lot (46) - Hautes- Pyrénées (65) - Tarn (81) - Tarn-et-Garonne (82)	05.61.25.51.12	pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
Tours	Cher (18) - Indre-et-Loire (37) - Loir-et-Cher (41) - Loiret (45)	02.47.47.37.37	crpv@chu-tours.fr

ANNEXE 2 : Exemple d'une alerte de RDL de l'ANSM



SYSTEME D'ALERTE FAX RAPPEL/RETRAIT MEDICAMENT,

URGENT
**A REMETTRE IMMEDIATEMENT AU
PHARMACIEN DE PERMANENCE**

ALERTE n° : MED14-A032-B032
Date : 24/09/2014
Nombre de page(s) : 2

Toute modification de votre n° de télécopie pour la réception d'alerte doit être signalée au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) au numéro de télécopie suivant : 01.56.21.35.88

Ne pas accuser réception de cette télécopie

Objet : Rappel de plusieurs lots de MENINGITEC, suspension injectable en seringue préremplie - CSP

Emetteur : CSP
Correspondant : Pierre GUITTARD
Adresse : 76/78 avenue du Midi
63800 COURNON-D'AUVERGNE
Tél : +33 4 73 69 98 08 Fax : Courriel :

Motif :

Le laboratoire CSP, en accord avec l'Ansm, procède par mesure de précaution au rappel de l'ensemble des lots actuellement sur le marché du vaccin "MENINGITEC, suspension injectable en seringue préremplie", code CIP 3400938150100, du fait de la détection de la présence de particules au sein de certaines seringues.

Liste des lots rappelés :

N° de lot	Date de péremption
G76688	09/2014
G80916	09/2014
G96210	09/2014
G96221	09/2014
G97607	09/2014
H25992	09/2014
H25993	09/2014
H25994	09/2014
H25995	11/2014
H31320	11/2014
H62941	02/2015
H62959	02/2015
H91914	02/2015
H52324	06/2015
H59032	06/2015
H59035	06/2015
J13265	02/2015
J13266	02/2015
J13267	02/2015
J13268	06/2015
J13270	09/2015

Niveau de rappel : circuit de distribution pharmaceutique, officine, hôpitaux

FAX Etablissements de santé V 1.4

Conditions de retour :

Pour les pharmacies, les retours se feront vers les grossistes répartiteurs

Pour les grossistes-repartiteurs, les retours se feront vers CSP

Merci de contacter le service clients de CSP au 04.73.69.98.88

Pour les Hopitaux et centre de PMI, les retours se feront vers CSP

Merci de contacter le service clients de CSP au 04.73.39.63.00

Les retours sont à transmettre à :

CSP service retours

3, avenue des 22 Arpents

77230 Moussy le neuf

ANNEXE 3 : Note d'information d'un retrait de lot de type 1



NOTE D'INFORMATION ELECTRONIQUE

ACCESSIBLE SUR INTRANET RUBRIQUE NOTES DE SERVICES

NE N° XX

**Date de diffusion :
XX/XX/20XX**

POLE PHARMACIE

Dossier suivi par : J.Tourel

Tél : 76556

Pour affichage

Alerte : OUI

Cibles de diffusion :

- cadre de santé ou infirmier(e)
- référent pharmacie

Rappel de lot de

Alerte MEDXX du XX/XX/20XX

Les laboratoires **XX** procèdent, en accord avec l'ANSM, et par mesure de précaution, au rappel de lot de la spécialité suivante :

<i>Nom de la spécialité, dosage</i>	Code magh2: XXXXX
<i>Laboratoire</i>	
<i>Lot, N°</i>	Lot XX ; Péremption : XX/20XX
<i>Motif du rappel</i>	

Ce rappel de lot concerne la pharmacie du CHU de Toulouse.
En effet, ce lot a été réceptionné par la pharmacie du CHU de Toulouse.
Veuillez vérifier votre stock. Si le lot concerné est présent dans votre service, il doit être retourné à la pharmacie Logipharma en utilisant le bon de retour ci-après.

D'autres lots d'**XX** restent disponibles.

Nous vous remercions de votre collaboration et restons à votre entière disposition.

J. TOUREL

Pharmacie Approvisionnement Gestion

D. PECANI

Pharmacie Approvisionnement Gestion

Bon de Retour

RETRAIT DE :

Information du retrait : **XX/XX/20XX**



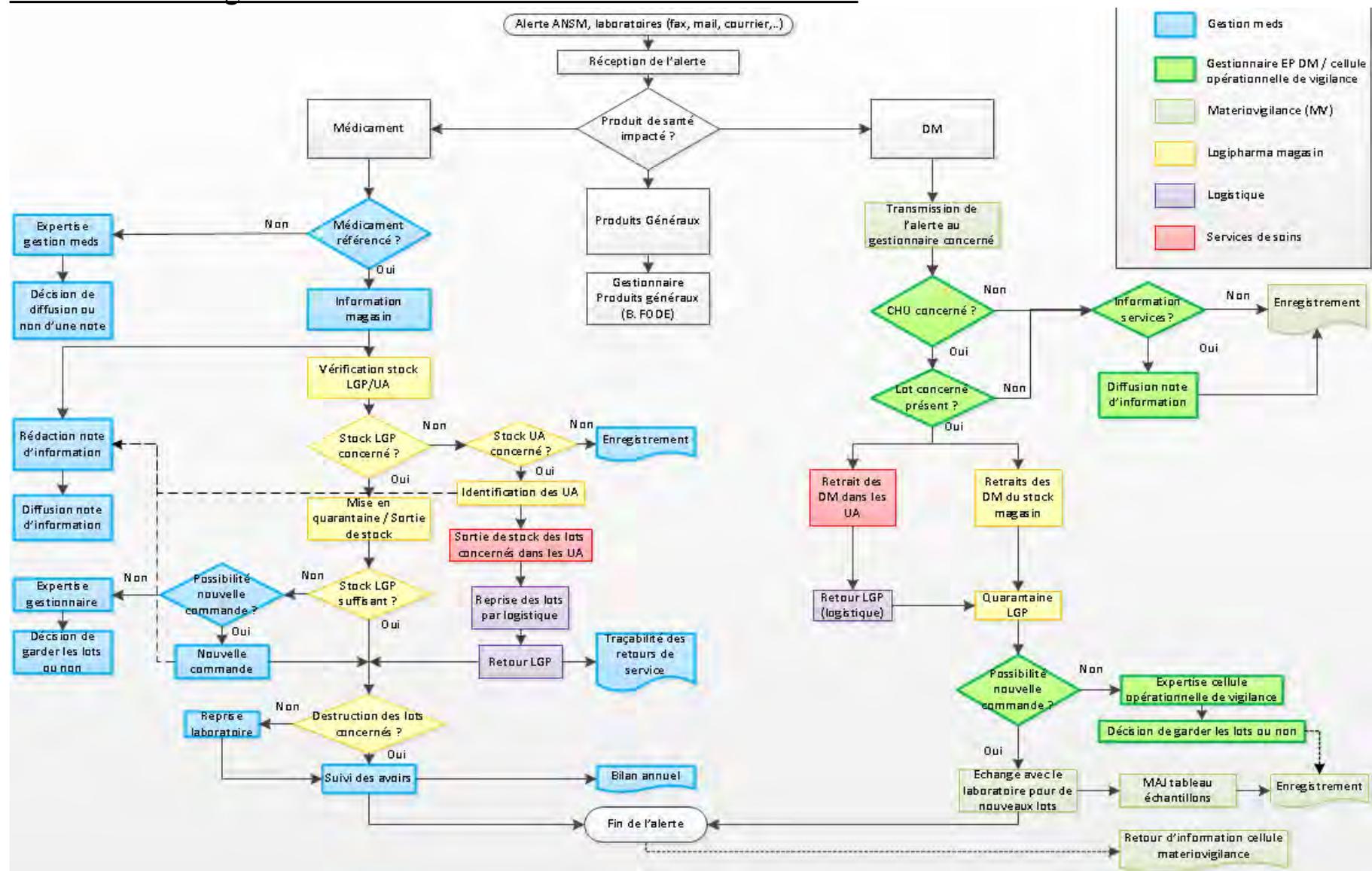
LOT CONCERNE: XX ; Péréemption: XX

Code UA :

**Produits à retourner à la
Pharmacie
Logipharma**

**Mise en quarantaine
NE PAS UTILISER**

ANNEXE 4 : Organisation des RDL au sein du CHU de Toulouse



ANNEXE 5 : Listes de diffusion pour les questionnaires

Liste de diffusion pour l'état des lieux national :

Etablissement	Produit de santé géré	Nom du pharmacien
CHU d'Amiens	MEDICAMENT	M. BELHOUT Mohamed
CHU d'Amiens	DM	Mme PETIT Abir
CHU d'Angers	MEDICAMENT	Mme URBAN Martine
CHU d'Angers	DM	Interne du DM
CHU de Besançon	MEDICAMENT	M. TISSOT
CHU de Besançon	DM	Mme CHOLET
CHU de Bordeaux	MEDICAMENT	Mme BONNIN Martine
CHU de Bordeaux	DM	Mme QUIEVY Anne
CHU de Brest	MEDICAMENT	M LORILLON
CHU de Brest	DM	Mme LEILDE-BALCON
CHU de Caen	MEDICAMENT	Mmes FLATRES et MUZARD
CHU de Caen	DM	M. MORICE
CHU de Clermont-Ferrand	MEDICAMENT	Mme BAGEL
CHU de Clermont-Ferrand	DM	Mme BOIKO-ALAUX
CHU de Dijon	Médicaments et DM	Internes
CHU de Fort de France	MEDICAMENT	Mme IVANES Gwladys
CHU de Fort de France	DM	Mme DUNOYER Gaëlle
CHU de Grenoble	Médicaments et DM	Mme PLASSE Maëlle
CHU de La Réunion Felix Guyon	DM	M. LOUKIL Smael
CHU de La Réunion Felix Guyon	MEDICAMENT	Mmes ALBA Julie et MERGER Delphine
CHU de La Réunion Sud	MEDICAMENT	Mme CHAYE Hélène
CHRU de Lille	Médicaments et DM	Internes de distribution
CHU de Limoges	MEDICAMENT	Mme Agnes COURNEDE
CHU de Limoges	DM	Mme BRISCHOUX
Hospices civils de Lyon	DM	Internes
Hospices civils de Lyon	MEDICAMENT	Internes
Assistance publique - Hôpitaux de Marseille	MEDICAMENT	Internes
Assistance publique - Hôpitaux de Marseille	DM	Internes
CHU de Montpellier	DM	Mme MILHAVET
CHU de Montpellier	MEDICAMENT	internes
CHU de Nancy	Médicaments et DM	Mme COMMUN
CHU de Nantes	MEDICAMENT	Interne de distribution
CHU de Nantes	DM	Internes de matériovigilance
CHU de Nice	MEDICAMENT	M JACOB
CHU de Nice	DM	Mme ACHACH
CHU de Nîmes	MEDICAMENT	Mme POUJOL Hélène
CHU de Nîmes	DM	Mme BOURIN Delphine
CHU Pointe à Pitre		Non joint

CHU de Poitiers	MEDICAMENT	Internes de distribution
CHU de Poitiers	DM	Non joint
CHU de Reims	DM	Interne
CHU de Reims	MEDICAMENT	Non joint
CHU de Rennes	MEDICAMENT	Mme BASLE Béatrice
CHU de Rennes	DM	Non joint
CHU de Rouen	MEDICAMENT	Mme DUFOUR Valérie
CHU de Rouen	DM	Mme PELLETIER Marie
CHU de Saint-Étienne	MEDICAMENT	Interne médicament
CHU de Saint-Étienne		Interne DM
Hôpitaux universitaires de Strasbourg (pôle logistique)	Médicaments et DM	Interne
CHU de Toulouse	MEDICAMENT	M TOUREL (N/A)
CHU de Toulouse	DM	M THIVEAUD et Mme PECANI (N/A)
CHRU de Tours (Trousseau)	Médicaments et DM	Internes
APHP : Hôpital Adélaïde-Hautval		Non joint
APHP : Hôpital Albert-Chenevier		Non joint
APHP : Hôpital Ambroise-Paré	MEDICAMENT	M. Le MERCIER Franck
APHP : Hôpital Ambroise-Paré	DM	Mme GNAMIEN Sabine
APHP : Hôpital Antoine-Béclère		
APHP : Hôpital Armand-Trousseau	Médicaments et DM	Mme FRATTA Anne; M. HERNANDEZ Fabien et CHAMBRIN Pierre-Yves
APHP : Hôpital Avicenne	Médicaments et DM	Mmes MOUTERDE Anne-Laure ; CHAPPE Julie ; RUIZ Frédérique et JUDEL Claire
APHP : Hôpital Beaujon		Non joint
APHP : Hôpital Bicêtre	MEDICAMENT	Mme LE TIEC Claudine
APHP : Hôpital Bicêtre	DM	Mme RASPAUD Sylvie
APHP : Hôpital Bichat-Claude Bernard	MEDICAMENT	Mme GIRAUD Julie
APHP : Hôpital Bichat-Claude Bernard	DM	M. ARRAULT Xavier
APHP : Hôpital Bretonneau		Non joint
APHP : Hôpital Broca		Non joint
APHP : Hôpital Henri-Mondor	Médicaments et DM	Mme CORDONNIER Catherine
APHP : Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière (Charles Foix)	Médicaments et DM	Mmes PEYRON Isabelle et OBOA Nadine
APHP : Hôpital Saint-Louis	Médicaments et DM	Mmes LEVERT Hélène et DEVILLE Laure
APHP : Hôpital universitaire Necker-Enfants malades	Médicaments et DM	Mmes POSTAIRE Martine ; COLEOU Julie et ESCULAP Raphaëlle M. ROZENN Clément
APHP : Hôpital universitaire Robert-Debré	Médicaments et DM	Mmes PROT-LABARTHE Sonia, ROUANT Anne ; MOREAU Christelle ; BERTHE Aurore ; PERRINET Martine
APHP : Hôpital Cochin	Médicaments et DM	Mmes LOPEZ Isabelle et BENOIT Bénédicte
APHP : Hôpital Européen Georges-Pompidou	Médicaments et DM	Mme PINEAU Judith et M. MARTELLI Nicolas

Liste de diffusion pour les officines :

Ville	Nom
ALBI	MME. CAMUSSO
BAGNOLS SUR CEZE	M. SANTORI
BORDEAUX	M. BEAUCOUESTE
CANALS	M. CAZES
CLERMONT-FERRAND	MME PRAT
CRUSIES	M. THOMAS
CRUSIES	MME DRABO
FABREZAN	M. DAMIA
LA SALVETAT	M. MIALHE
MONTAREN	M. REGNIERS
MURET	M. DE GRAEVE
MURET	M. MOUNES POMIES
NAY	MME LABARRERRE
ORLÉANS	M. BIGARRE
ORLÉANS	MME LEJARD
PINS JUSTARET	M. DAVASSE
ROQUETTES	M. FAURE
TOULOUSE	M. ALQUIER
TOULOUSE	M. GUTTFREINT
TOULOUSE	M. VERET
TOULOUSE	MME BOURDIN LUCIE
TOURS	MME POTIER
UZÈS	M. PAYAN
UZÈS	M. REBIERE

ANNEXE 6 : Enquête nationale : gestion des RDL de PDS au sein des CHU



ENQUETE NATIONALE : GESTION DES RETRAITS DE LOTS DES PRODUITS DE SANTE AU SEIN D'UN CHU



Ce questionnaire est réalisé dans le cadre de la thèse « Optimisation des retraits de lots médicaments et DM : état des lieux national et application au CHU de Toulouse ». Votre contribution nous permettra d'avoir un avis sur les pratiques nationales.



Seulement 5 minutes sont nécessaires à son remplissage.

Merci d'avance pour les minutes que vous lui consacrerez.

Sauf mention expresse, les réponses multiples sont possibles.

Merci de le retourner au mail suivant svp : serri.traore.c2i11@gmail.com ou par fax au 05 61 77 83 05

Etablissement :

Nombre de sites desservis :

Nom :

Fonction :

Téléphone :/...../...../...../.....

Mail :

Fax :/...../...../...../.....

Produit de santé géré (remplir 2 feuilles si médicament et DM)

Médicament

DM

Autres :

A/ RECEPTION

1. Par quel biais recevez-vous les informations de retrait de lot ?

- ANSM :% des cas
 - ◆ Fax
 - ◆ Mail
 - ◆ Appel
- Fournisseur :% des cas
 - ◆ Fax
 - ◆ Mail
 - ◆ Appel
- Autres (.....% des cas):
- N/A

2. Pendant les week-ends, l'info est-elle reçue par l'interne de garde ?

- Oui
 - ◆ Fax
 - ◆ Mail
 - ◆ Autres :
- Non

B/ TRAITEMENT DE L'INFORMATION

3. Quels sont les acteurs du traitement de l'information du retrait de lot ?

Services de soins

- Médecins
- Cadres de santé
- Infirmiers
- Internes
- Autres :

Pharmacie

- Pharmaciens
- Préparateurs
- Internes
- Externes
- Autres :

Autres

- Service technique
- Logistique
- Biomédical
- Autres :
- N/A

C/ DIFFUSION DE L'INFORMATION

4. a/ A quelle fréquence l'information est-elle diffusée (réponse unique) ?

Toujours (passer à la question 5) Souvent (50 à 90%) N/A

Quelquefois (10 à 50%) Jamais

b/ Dans quels cas ne diffusez-vous pas l'information ?

Dans tous les cas pas de diffusion, seule une vérification des stocks est réalisée (passer à la question 8)

Produit de santé non référencé

Produit de santé référencé mais lots concernés non stockés

Produit de santé jugé peu critique :

◆ Homéopathie

◆ Phytothérapie

◆ DM Classe I

◆ Autres :

Autres raisons (préciser svp) :

N/A

5. A quels groupes peut-elle être diffusée ?

Services de soins

Médecins

Cadres de santé

Infirmiers

Internes

Autres :

Pharmacie

Pharmaciens

Préparateurs

Internes

Externes

Autres :

Autres

Service technique

Logistique

Biomédical

Patients

Autres :

6. Quel est le délai moyen de diffusion de l'information après réception (réponse unique)?

1 à 2 jours

3 à 5 jours

N/A

Plus de 5 jours, préciser la circonstance svp :

7. Sous quel format est-elle diffusée ?

Mail

Fax

N/A

Téléphone

Affiche dans les unités de soins

Autres :

8. Après diffusion, comment est archivée l'information ?

Format papier

Dossier informatique

Autres :

D/ RETOUR DES LOTS CONCERNES

9. Quels sont les devenirs possibles de ces lots :

- Destruction
 - ◆ Au sein de la pharmacie
 - ◆ Au sein du service concerné
 - ◆ Par une tierce société
 - ◆ Autres :
- Retour au laboratoire
- Autres :
- N/A

10. En cas de retour de produits de santé à la pharmacie, quels acteurs récupèrent les lots incriminés auprès des services de soin ?

Services de soins

- Médecins
- Cadres de santé
- Infirmiers
- Internes
- Autres :

Pharmacie

- Pharmaciens
- Préparateurs
- Internes
- Externes
- Autres :

Autres

- Service technique
- Logistique
- Biomédical
- Autres :
- N/A

11. Quel(s) acteur(s) les acheminent-ils à la pharmacie ?

Services de soins

- Médecins
- Cadres de santé
- Infirmiers
- Internes
- Autres :

Pharmacie

- Pharmaciens
- Préparateurs
- Internes
- Externes
- Autres :

Autres

- Service technique
- Logistique
- Biomédical
- Autres :
- N/A

12. Quelles personnes gèrent le retour des lots concernés au laboratoire ?

Services de soins

- Médecins
- Cadres de santé
- Infirmiers
- Internes
- Autres :

Pharmacie

- Pharmaciens
- Préparateurs
- Internes
- Externes
- Autres :

Autres

- Service technique
- Logistique
- Biomédical
- Autres :
- N/A

E/ REGULARISATION

13. Comment gérez-vous le stock après un retrait de lot si le produit était stocké ?

- Nouvelle commande
- Echange contre un lot différent (négociation avec le labo)
- Demande de geste commercial (avoir)
- Autres :

14. Comment amélioreriez-vous le circuit des retraits de lots au sein de votre CHU (suivi, ...) ?

Merci pour votre participation

ANNEXE 7 : Enquête de gestion des RDL au sein des officines



ENQUETE NATIONALE : GESTION DES RETRAITS DE LOTS DES PRODUITS DE SANTE



Ce questionnaire est réalisé dans le cadre de la thèse « Optimisation des retraits de lots médicaments et DM : état des lieux national et application au CHU de Toulouse ». Votre contribution nous permettra d'avoir un avis sur les pratiques au sein des officines.



Seulement 5 minutes sont nécessaires à son remplissage.

Merci d'avance pour les minutes que vous lui consacrerez.

Sauf mention expresse, les réponses multiples sont possibles.

Merci de le retourner au mail suivant svp : serri.traore.c2i11@gmail.com ou par fax au 05 61 77 83 05

Pharmacie : Ville :
Nom : Fonction :
Téléphone :/...../...../...../..... Mail :
Fax :/...../...../...../.....

A/ RECEPTION

1. Par quel biais recevez-vous les informations de retrait de lot ?

- Logiciel de gestion officinal (message bloquant affiché sur l'écran)
- Grossistes-répartiteurs :% des cas
 - ◆ Fax
 - ◆ Mail
 - ◆ Appel
- Fournisseur direct :% des cas
 - ◆ Fax
 - ◆ Mail
 - ◆ Appel
- ANSM :% des cas
 - ◆ Fax
 - ◆ Mail
 - ◆ Appel
- Autres (.....% des cas):
- N/A

B/ TRAITEMENT DE L'INFORMATION

2. Quels sont les acteurs responsables de la collecte des lots incriminés dans votre officine ?

- Pharmaciens
- Préparateurs
- Etudiants en pharmacie
- Elèves préparateurs
- Rayonnistes
- Autres :
- N/A

C/ DIFFUSION DE L'INFORMATION

3. a/ A quelle fréquence l'information est-elle diffusée aux patients ?

- Toujours (passer à la question 4) Souvent (50 à 90 % des cas)
- Parfois (10 à 50 % des cas) Jamais
- N/A

b/ Dans quels cas ne diffusez-vous pas l'information ?

- Dans tous les cas, pas de diffusion, seule une vérification des stocks est réalisée (passer à la question 6)
- Produits de santé non détenus
- Produits de santé détenus mais lots concernés non stockés
- Produit de santé jugé peu critique :
 ♦ Homéopathie
 ♦ DM classe I
 ♦ Phytothérapie
 ♦ Autres :
- Autres raisons:
- N/A

4. Le cas échéant, quel est le délai moyen de diffusion de l'information aux patients après réception ?

- 1 à 2 jours
- 3 à 5 jours
- Plus de 5 jours, préciser la circonstance svp :
- N/A

5. Sous quel format est-elle diffusée aux patients ?

- Mail Fax
- Téléphone Autres :
- N/A

6. a/ Après traitement (et diffusion), l'information est-elle systématiquement archivée ?

- Oui Non N/A

b/ Si oui, comment est-elle archivée ?

- Format papier Dossier informatique
- Autres :
- N/A

D/ RETOUR DES LOTS CONCERNES

7. Quel est le pourcentage de patients concernés qui rapportent les produits de santé non entamés à la pharmacie ?
- 0% 10 à 20 % 20 à 50 %
- 50 à 70% Plus de 70%
- N/A, les patients ne sont pas informés des retraits de lots
8. Quels sont les devenir possibles de ces lots :
- Destruction
- ◆ Au sein de la pharmacie
 - ◆ Par une tierce société
 - ◆ Autres :
- Retour au fournisseur
- Autres :
- N/A
9. Quels acteurs récupèrent les lots collectés par la pharmacie en cas de retour au laboratoire ?
- Grossistes-répartiteurs
- Laboratoires
- Autres, à préciser svp :
- N/A

E/ REGULARISATION ET SUIVI

10. Comment gérez-vous le stock après un retrait de lot si le produit était stocké ?
- Nouvelle commande
- Echange contre un lot différent (négociation avec le labo)
- Demande d'un geste commercial sous forme d'avoir
- Autres :
11. Comment amélioreriez-vous le circuit des retraits de lots au sein de l'officine ?

Merci pour votre participation

ANNEXE 8 : Détails du système de notation des RDL médicaments

$$\text{Note} = (\text{Gravité} + \text{Liste} + \text{Urgence}) \times \text{Circuit distribution} \times \text{Fréquence}$$

Diffusion d'une note d'information si l'alerte totalise plus de 50 points

Critères de notation :

- Gravité

Gravité = 1, Problème sur conditionnement (mauvais codage datamatrix par exemple)

Gravité = 2, Problème de sous-dosage, surdosage sans impact

Gravité = 3, Problème d'impuretés

Gravité = 4, Problème d'inversion de principe actif

Gravité = 5, Problème de sang contaminé ; sous-dosage ou surdosage important

- Liste des substances vénéneuses

Liste = 1, Pas de liste

Liste = 2, Liste II

Liste = 3, Liste I ou stupéfiant

- Degré d'urgence de l'utilisation

Urgence = 1, Homéopathie, Phytothérapie...

Urgence = 2, Antispasmodiques, antalgiques palier I,...

Urgence = 3, Antalgiques palier II, antipsychotiques, antibiotiques (amikacine, fluoroquinolones, céphalosporines de 3^e génération per os,...)

Urgence = 4, Cardiologie anti-arythmiques (Amiodarone), céphalosporines de 3^e génération injectables, ...

Urgence = 5, Antidotes (Praxbind), MDS

- Circuit de distribution

Circuit = 1, si disponible en ville

Circuit = 2, si disponible à l'hôpital

- Fréquence du médicament

Fréquence = 1, ATU nominative

Fréquence = 2, Autres classes ATC (classe Anatomique Thérapeutique et Chimique)

Fréquence = 3, Classe ATC A ; B ; C et G

Fréquence = 4, MDS ; EPO et analogues du GCSF; classes ATC J et N

Fréquence = 5, Voir liste des 30 médicaments les plus vendus (rapport ANSM 2013)

ANNEXE 9 : Fichier commun de suivi des RDL gestion – magasin

N° Chrono	Date de réception	N° ANSM de l'alerte	Type de l'alerte (Lot/produit / info)	Médicaments ?	Cause de l'alerte (préciser la spécialité et le fournisseur svp)	CHU concerné ?	OCP concerné ?	Notes diffusées ? (date)	Code Magh 2	Libellé	Domaine	N° Fournisseur	Fournisseur	PU HT	Total stock LGP?	Total stock UA ?	Envoi du courrier au laboratoire (date)	Destruction ou Reprise (Date)	Commentaires	Dossier clôturé ?	Montant HT stock	Somme de l'avoir reçu	Date de réception avoir
1	08/01/2016	MED16-B001	Lot	OUI	Retrait de lot Cloxaciline 1g IV	OUI	NON	11/01/2016															
2	12/01/2016	MED16-A001-B002	Lot	OUI	Retrait de lot Risperidone buvable TEVA	NON	NON	NON															
3	18/01/2016	MED16-A002	Lot	OUI	Retrait de lot Rhinedrine solution pulverisation	NON	NON	NON															
4	21/01/2016	MED16-A003-B003	Lot	OUI	Retrait de lot Taketiam 200mg cp	NON	NON	NON															

Onglet Détails des retours des services de soins (zone réservée au magasin)

N° ANSM de l'alerte	Code Magh2	Libellé	Domaine	N° Fournisseur	UF	Libellé UF	N° lot	Quantité	Imputation ?

AUTHOR : Serri TRAORE

TITLE: DRUGS AND MEDICAL DEVICES BATCH RECALLS IMPROVEMENT:
NATIONAL FEEDBACK AND ESTABLISHMENT IN TOULOUSE TEACHING
HOSPITAL

ABSTRACT

Batch recalls are useful for drugs and medical devices providing system in a hospital. Then, a study has been carried out in Toulouse teaching hospital to improve it. A group of workers composed of pharmacists who can be involved in the treatment of batch recalls has been created. Surveys have also been sent to the other teaching hospital pharmacists on the one hand, and to community pharmacies on the other hand. Those surveys aimed to find out solutions from the feedback of other teams. It has been pointed out that batch recalls were managed quite similarly from a teaching hospital to another. Several alternatives have been mentioned: the improvement of the information given to healthcare providers, regular updates of operative methods, the creation of a common batch recalls reporting worksheet and the checking of the effectiveness of the recall in care units. Considering community pharmacies, batch recalls are sent through the “DP Rappel de lots” directly to the computers. Since batch recalls alerts are still faxed to hospitals, integration of “DP Rappel de lots” in hospitals softwares could be another step to improve the current organization.

Key Words: batch recalls; drugs; medical devices; hospital

AUTEUR : Serri TRAORE

TITRE et RESUME : OPTIMISATION DES RETRAITS DE LOTS MEDICAMENTS ET DISPOSITIFS MEDICAUX : ETAT DES LIEUX NATIONAL ET APPLICATION AU CHU DE TOULOUSE

Les retraits de lots constituent une étape importante du circuit du médicament et des dispositifs médicaux. Une étude a été menée au sein du CHU de Toulouse pour améliorer leur organisation. Pour ce faire, un groupe de travail a été constitué avec les différents acteurs de la pharmacie et deux questionnaires ont été réalisés puis envoyés aux autres CHU et à certaines officines. Ces questionnaires avaient pour but de trouver des pistes d'amélioration en s'inspirant des expériences des autres structures. Le circuit des retraits de lot est assez homogène au niveau des CHU mais plusieurs solutions ont pu être proposées : l'optimisation de la diffusion des notes d'information, la mise à jour régulière des modes opératoires la réalisation d'un fichier commun de suivi des retraits de lots, le suivi et la vérification de la mise en œuvre du retrait de lot dans les services de soins,. Le système du DP rappel de lots utilisé dans les officines pourrait être un atout s'il était mis en place dans logiciels hospitaliers.

MOTS-CLES : retraits de lots ; rappel de lots ; médicaments ; dispositifs médicaux ; hôpital

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Faculté des sciences pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex

DIRECTEUR DE THESE : Dr Julien TOUREL
