

# DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX DE PARIS

## A L'AGEPS.

### UNE HISTOIRE PASSIONNANTE ET PLEINE D'AVENIR

#### PLAN

A. Les origines 1795-1928

B. Première étape du développement 1928-1963

C. L'expansion 1963-1977

D. Le pari industriel de Gabriel PALLEZ 1980-1995

E. Le changement de cap 1995-2018

F. L'avenir de Nanterre, 40 ans après son ouverture

#### **A. Les origines 1795-1928**

L'histoire commence à la fin de la période révolutionnaire en 1795 quand est créée la Commission Nationale des Secours Publics. A.A. PARMENTIER Pharmacien militaire en est

nommé Président. Il décide, alors, de réformer les activités de pharmacie dans les structures hospitalières existantes à l'époque dans Paris. Son objectif est principalement d'améliorer la qualité des médicaments fabriqués et de réduire les coûts de production. Il crée le 6 juin 1795 l'Apothicaierie Générale des Hôpitaux de Paris qui regroupe les activités de pharmacie de ces établissements. La direction fut confiée à un pharmacien J.F. DEMACHY. Elle est tout d'abord installée à l'Hôtel Dieu puis très vite transférée en 1796 dans l'hôpital des enfants trouvés situé sur le parvis de Notre Dame (Photo 2) et aujourd'hui disparu. Un arrêté du 22 février 1802 rédigé sur les conseils de PARMENTIER en précise le fonctionnement. Ce règlement est la pierre angulaire de l'organisation de la pharmacie centrale et des pharmacies d'établissements. Le lien très étroit entre PARMENTIER et DEMACHY et son successeur HENRY ont débouché sur une collaboration scientifique entre cette Pharmacie Centrale et les services pharmaceutiques de la grande Armée de Napoléon-I. Certains travaux ont été commandités par l'empereur lui-même. Il s'agit par exemple du

tri des différentes qualités de quinquina importées d'Argentine et utilisées comme fébrifuges ou encore la fabrication de nécessaires à pharmacie en bois, destinés à transporter les médicaments en toute sécurité.

En 1812 sur ordre de Napoléon la Pharmacie Centrale est transférée dans l'ancienne Maison des Miramionnes au 47 quai de la Tournelle où elle restera 165ans (photos 3,4,5)

C'est là, que certains travaux scientifiques sont conduits pendant le XIXème siècle et en particulier la distillation du chloroforme en 1832 par E. SOUBEIRAN qui donne à l'Anesthésie Générale ses lettres de noblesse.

Déjà, à cette époque les travaux réalisés à la Pharmacie Centrale dépassent le cadre des Hôpitaux de Paris.

## **B – Première étape de la modernisation 1928-1963**

Le XXème siècle sera marqué par une 1<sup>ère</sup> étape de la modernisation : la construction du pavillon SOUBEIRAN en

1928 à l'arrière de l'Hôtel Miramion (Photos 6) financé par la vente de capsules de platine usagées utilisées à l'époque dans les laboratoires. Cette verrue inesthétique mais fonctionnelle permis au Professeur A. GORIS, (professeur de pharmacie galénique à l'école de Pharmacie de Paris) et Directeur de la PCH de 1925 à 1940, de mettre en place une véritable structure pharmaceutique dotée de laboratoires de physique, de chimie, de biologie et de galénique et d'ateliers de fabrication (photos 7,8,9,10,11) qui allait servir de support à son développement scientifique. Les activités pharmaceutiques se développent mais restent cependant encore artisanales. En 1958 A. MANGEOT, professeur de pharmacie galénique industrielle est nommé comme directeur. Il va donner à la PCH une dimension industrielle à la mesure de l'institution hospitalière dont elle dépend.

### **C – L'expansion 1963-1980**

A. MANGEOT met la priorité sur le regroupement en un seul

Lieu des activités de production qui s'étaient développées dans quelques hôpitaux au gré des occasions ou des contraintes comme la guerre, en particulier (fabrication des tubulures stériles de perfusion et de transfusion et de solutions injectables de grand volume (Salpêtrière, Beaujon), de pommades (à l'hôpital Saint Louis) etc. C'est ainsi qu'en 1963, on installe à Courbevoie 14 passage Hanriot, en bord de Seine, face à l'île de la Jatte, dans une ancienne usine d'accessoires automobiles désaffectée (Usine des phares Marchal) la 1<sup>ère</sup> unité de production de la PCH (photo12,13). L'Assistance Publique investissait ainsi en suivant les conseils de Parmentier dans un effort de rationalisation réducteur de coût. Le regroupement de la production sur un site unique couvrant l'ensemble des besoins permettant de mettre en œuvre des solutions techniques modernes capable d'assurer une disponibilité régulière des produits fabriqués à prix avantageux. Les médicaments injectables de grand volume et les tubulures justifiaient à eux seuls le projet (photos 14,15,16,17,18). Le reste des fabrications

(comprimés, ampoules injectables, pommades et antiseptiques) y sont agrégés.

Grâce à une dynamique industrielle l'unité de production a été à partir de 1964 l'un des principaux initiateurs européens des nouvelles présentations thérapeutiques hospitalières et des nouveaux concepts de produits consommables médicaux.

On relèvera sur une période de 20 ans:

- La stérilisation en continu des solutions injectables de grand volume (1964)
- Les formes orales présentées sous dénomination générique et en conditionnement unitaire (1965)  
(photo19,20)
- Les solutions concentrées pour hémodialyse (1965) (photo 21 22 23)
- Les nécessaires à soins stériles (1966) (photo 24)
- Les poches PVC de solutions de très grand volume (1967)
- L'utilisation généralisée de la radio stérilisation (1969)

- Les solutions poly ioniques (1971) (photo 25)
- Le premier gant de chirurgie français jetable et les champs et habillements chirurgicaux en non tissé (1975)
- Le drainage aspiratif des plaies (1976) (photo 26)
- Le flacon stérile à usage diététique (1979)
- Le conditionnement sous vide des pansements stériles (1980) (photo 27)
- Les mono doses antiseptiques stériles ou de médicaments (1984) (photo 28,29,30)
- Le gant d'intervention (1985)

Tous ces produits et ces concepts seront repris voir copiés par l'industrie pharmaceutique qui les commercialisera en France et en Europe. A l'époque en effet la notion de brevet pour une nouvelle innovation n'était malheureusement pas encore très répandue à l'AP-HP.

Par ailleurs, pour distribuer tous ces produits il fallait revoir et agrandir les aires de stockages dont une grande partie était

encore situées quai de la Tournelle. C'est ainsi qu'en 1968, les activités de magasinage et de distribution sont transférées dans l'ancienne meunerie/boulangerie de la rue de la Collégiale dans le 5eme arrondissement de Paris (photos 31,32,33). On ne peut pas vraiment parler de modernisation. Certes les espaces de stockage étaient plus vastes mais la disposition des locaux nécessitait de nombreuses manutentions.

Parallèlement les services restant quai de la Tournelle et en particulier les activités de laboratoire constituaient un danger pour les immeubles voisins. De plus, les différentes constructions ajoutées autour du vénérable Hôtel de Madame de Miramion devenaient insupportables au fur et à mesure que l'on prenait conscience de la notion de patrimoine. Il était donc impératif pour la Pharmacie Centrale de quitter définitivement le quai de la Tournelle.

A cette époque la France avait retrouvé le chemin de la prospérité. Les besoins premiers de l'immédiat après-guerre étaient satisfaits. La Sécurité Sociale avait solvabilisé les

besoins de santé des salariés. Les usagers exigeaient alors de l'hôpital des prestations modernes.

L'AP-HP concevait alors un programme ambitieux de modernisation hospitalière qu'elle réalisera en 20 ans : constructions hospitalières en banlieue pour se rapprocher d'une population en urbanisation rapide, refonte du parc immobilier existant, disparition des salles communes, création d'importants plateaux médicotechniques etc.

Le médicament était encore un secteur modeste. Il ne représentait que 2% du budget de fonctionnement de l'Assistance Publique, mais dans cette dynamique générale d'évolution, la modernisation de la Pharmacie Centrale apparaissait une nécessité.

En 1977, les services restant quai de la Tournelle : laboratoires, recherche et développement, documentation, ainsi que les achats furent transférés rue du Fer à Moulin dans le 5<sup>ème</sup> arrondissement de Paris sur un terrain appartenant à l'AP-HP

dans un bâtiment neuf de 600m<sup>2</sup> utilisables sur 7 étages (photos 34,35,36,37,38).

Parallèlement, l'évolution du consommable médical (dispositifs médicaux stériles non réutilisable, le drapage, l'habillement médicochirurgical à usage unique, les réactifs de laboratoires de biologie, les produits de radiologie, les produits de diététique médicale etc... voyaient leur part grandir dans les dépenses hospitalières. L'inadéquation de la logistique hospitalière avait conduit le directeur général de l'époque Gabriel PALLEZ à adjoindre la gestion de ces fournitures médicales aux missions de la PCH en lui agrégeant progressivement de nouveaux magasins éclatés en différents points de la région parisienne. La PCH devenait un ensemble de localisations très éclatées implantées au hasard des disponibilités permettant de faire face à la croissance des différentes activités. On relèvera ainsi au moins 6 localisations : L'usine de production à Courbevoie, la distribution répartie à Paris rue de la Collégiale, à la Salpêtrière, avec le magasin des inflammables au Moulin des Prés, avec les

solutions de dialyse, ainsi qu'à Charenton, avec les dispositifs médicaux et à Colombe.

Il apparaissait de plus en plus clairement qu'il n'était plus possible de produire médicaments et dispositifs médicaux et de les distribuer sans une logistique adaptée.

## **D – Le pari industriel de Gabriel PALLEZ**

C'est alors que le directeur général de l'époque Gabriel Pallez (photo 39) prend la décision en 1978 d'acquérir une friche industrielle (photo 40,41 42) au 13 rue Lavoisier à Nanterre, proche du RER et en bordure de l'autoroute A86 à l'époque en construction pour permettre le regroupement des activités de production d'approvisionnement et de distribution sur un site unique selon une organisation intégrée et adaptée à la logistique des produits de santé pour l'ensemble des établissements de soins. L'AP-HP se lance alors dans l'une des plus importantes opérations industrielles de son histoire (photos 43,44,45).

G. PALLEZ nomme un pharmacien des hôpitaux H. CERCEAU, directeur de la PCH en 1981. Son atout majeur était de disposer de tous les codes pharmaceutiques et administratifs de l'AP-HP. G. PALLEZ lui fixe les quatre objectifs suivants :

- 1- La production n'avait pas pour vocation de concurrencer l'industrie pharmaceutique, mais devait fournir à l'Assistance Publique des produits dont l'originalité résidait dans l'adaptation aux spécificités des besoins hospitaliers non pris en compte par l'industrie pharmaceutique en raison de l'étroitesse du marché hospitalier.
- 2- La logistique devait évoluer avec des prestations plus diversifiées vers une intégration plus poussée dans le fonctionnement hospitalier facteur de fiabilité et de réduction des coûts (baisse du taux de marge de distribution, gain d'efficacité et de diminution des coûts de fonctionnement dans les hôpitaux).

3- L'organisation industrielle prévue pour cette installation devait devenir la règle pour l'ensemble de la PCH dans un esprit de rationalisation des coûts.

4- Les spécificités de la PCH devaient être développées au bénéfice de l'institution AP-HP (fourniture de produits, prestations, actions de formation) éventuellement valorisées par des actions au bénéfice de missions extérieures.

Cette opération conduite en moins de 18 mois à partir de décembre 1981 (photos 46), a coûté 110 millions de francs soit tenant compte de l'érosion monétaire 45 millions d'euros en partie financés sur le soldes des opérations immobilières réalisées sur les anciens locaux libérés et réhabilités en appartements pour le personnel et par la création d'une maison de cure médiale pour personnes âgées, rue de la Collégiale (Photos 47,48,49,50,51,52,53).

C'est à Jean-Pierre WEISS, ingénieur des ponts et chaussées, conseiller technique du directeur général puis directeur des

équipements de l'Assistance Publique que l'on doit la conduite à bonne fin de cet important projet (photos 54,55).

Le site était plat idéalement situé. D'un côté la route de l'autre la Seine. Il avait en effet été envisagé d'utiliser la voie fluviale pour le transport des charges lourdes comme les palettes de flacons de solutions injectable.

Cependant ce terrain était situé sur d'anciennes carrières ce qui nécessita de renforcer les chapes de fondations en les faisant reposer sur des piliers profondément ancrés dans le sol (photo 56).

Bernard CERTAIN, qui avait été la cheville ouvrière de Courbevoie, fut en charge des choix techniques des différents ateliers avant de prendre la direction du site de Nanterre en 1983. L'été 1983 a fait l'objet d'une forte mobilisation de l'ensemble des personnels de la PCH. Ceux des laboratoires du Fer à Moulin partaient en fin d'après-midi après leur journée de travail sur le site de Nanterre pour aider à la mise en place des

stocks jusqu'à tard le soir. C'était la preuve d'une grande solidarité et d'un attachement des personnels à leur entreprise.

Les autorités de tutelle ont ainsi délivré, il y a 40 ans, le 26 septembre 1983, une licence d'ouverture sous le numéro H96-66 pour la création d'une Pharmacie Centrale d'approvisionnement des établissements de l'Assistance Publique.

L'enthousiasme des personnels devant ce 1<sup>er</sup> projet de grande ampleur que l'AP-HP consacrait à la PCH fut toutefois modéré en raison de la localisation géographique de cette unité industrielle pharmaceutique flambant neuve. C'est ainsi que 40 agents des sites parisiens transférés ont demandé leur changement d'affectation vers des établissements hospitaliers plus proche de leur domicile, et ce malgré les navettes mises en place à la gare du RER de Rueil-Malmaison pour faciliter l'accès au 13 rue Lavoisier.

Le principe retenu pour le transfert a été l'échelonnement dans le temps afin d'assurer la continuité de l'approvisionnement des hôpitaux.

Les innovations majeures de cette unité pharmaceutique flamboyantes furent :

- Côté production : l'installation d'une chaîne de fabrication en continu de solutions injectables de grand volume, selon le modèle développé à Courbevoie, permettant de produire jusqu'à 80000 litres par jour de solutions stériles et apyrogènes pour approvisionner l'ensemble des établissements de l'AP-HP. Je vous laisse découvrir l'arrivée et la mise en place des cuves de stockage de l'eau distillée ainsi que les cuves de fabrication (photos 57,58,59,60,61,62,63,). Sur cette opération en particulier l'investissement e

- Côté distribution : la construction d'une tour de stockage (de 20m de haut et de 100m de long) de 7500 palettes, la plus importante à l'époque en Europe. C'était

une véritable révolution. Les palettes acheminées par des véhicules autonomes « des tortues »... Je vous laisse découvrir les photos qui montrent le caractère pharaonique du chantier (photos 64,65,66,67,68,69,70,71,72,73, 74).

Une véritable unité Pharmaceutique de production associée à une unité logistique voyait le jour. Ce furent 10 ans d'expansions émaillées de pannes informatiques, d'aléas techniques maîtrisés par une équipe de maintenance performante. Le pari de Gabriel PALLEZ était tenu. L'ensemble fonctionnait sous la direction de notre collègue B. CERTAIN à qui il faut rendre hommage pour sa compétence industrielle et sa capacité à gérer les hommes. L'installation sur le site d'un restaurant très convivial en est un exemple (Photos 75,76).

Qu'en est-il 40 ans après ?

## **E—Le changement de cap 1995-2018**

Jusqu'au début des années 1990, ce projet fût une réussite de la logique industrielle intégrée, gérée par des professionnels pluridisciplinaires n'appartenant pas exclusivement à la fonction publique hospitalière. Le fonctionnement était conforme aux objectifs fixés par le Directeur Général en 1981.

Cependant ce fonctionnement heurtait la logique de l'administration hospitalière conforme aux pratiques classiques des hôpitaux, ce qui a conduit les Directions Générales successives notamment à partir de 1987 à refuser de doter la PCH d'une organisation juridique qui lui aurait permis d'évoluer vers une structure type « établissement public industriel et commercial » ou établissement pharmaceutique.

A cette orientation fut préféré un objectif d'organisation calqué sur le schéma hospitalier qui s'est traduit par l'éclatement de plusieurs équipes techniques réunies pendant la décennie précédente.

Parallèlement le contexte sanitaire avait évolué. L'industrie pharmaceutique était maintenant en capacité de produire et d'approvisionner les établissements hospitaliers en solutions injectables de grand volume et en dispositifs médicaux stériles. La justification de l'outil de production de l'AP-HP devenait moins évidente. Il était nécessaire de revoir les objectifs et en particulier le type de médicaments fabriqués. La demande en médicaments évoluait avec l'émergence des maladies rares qui concernaient peu de patients donc peu rentable pour l'Industrie Pharmaceutique.

Cette réflexion fût conduite en 1995 par Martin HIRSCH nouvellement nommé à la direction de la PCH. Cette dernière idéalement située au cœur d'un groupe hospitalier important concerné par cette problématique devait se mobiliser pour répondre à ce nouveau challenge.

La fabrication de solutions injectables de grand volume, des solutions concentrées pour hémodialyse et de dispositifs médicaux stériles fut donc arrêtée en 1996. Ce fut un coup

très dur pour le moral de toutes les équipes de la Pharmacie Centrale et en particulier celles du secteur production.

Il fallait dorénavant développer des médicaments orphelins.

Parallèlement une prise de conscience collective en termes de sécurité sanitaire conduisait les pouvoirs publics à prendre des dispositions législatives et réglementaires pour encadrer la fabrication de médicaments dans les établissements hospitaliers.

La loi du 8 décembre 1992 définit le cadre dérogatoire dans lequel les établissements publics de santé pouvaient créer en leur sein des établissements pharmaceutiques.

M. HIRSCH utilise alors, cette disposition législative et propose un décret publié le 26 mai 1997 pour engager la création de l'Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris qui sera autorisé par le directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en mars 1998 et ouvert le 31 mars 1999.

Trois objectifs sont définis par le directeur général de l'AP-HP :

- 1- Officialiser la démarche qualité et de sécurité sanitaire dans les activités de fabrication des préparations hospitalières ;
- 2- Constituer un outil de mise en commun et de valorisation des compétences cliniques et pharmaceutiques disponibles dans les hôpitaux de l'AP-HP ;
- 3- Développer une politique de soutien à la recherche qui s'appuie sur la force des relations entre médecins et pharmaciens hospitaliers et sur le partenariat étroit établi entre l'AGEPS et la Délégation Régionale à la Recherche Clinique d'Ile de France.

Ces objectifs pour être atteints ont nécessité une révision drastique du catalogue des médicaments par un Comité de Développement Scientifique (CDS) présidé par le Professeur Marcel LEGRAIN dont la notoriété était unanimement

reconnue. Le nombre de références du catalogue est ainsi passé de 550 en 1996 à 95 en 2005.

Ce changement de cap a nécessité une adaptation de l'outil de production et des ateliers de fabrication. Elle fut conduite par D. MORIAU, pharmacien industriel, en tant que directeur de production pour concilier la fabrication de préparations hospitalières de spécialistes pharmaceutiques de matières premières de qualité pharmaceutique (photos 77,78). Par ailleurs, la prise en charge des aspects pharmaceutiques des essais cliniques promus par l'AP-HP fut confiée à un service particulier dirigé par A.Tibi.

A cette époque en 1995 avec le développement des agences au niveau des institutions publiques, la Pharmacie Centrale change de libellé et devient la PCH-AGAM (Pharmacie Centrale des Hôpitaux – Agence Générale des Approvisionnements Médicaux), 1<sup>ère</sup> étape vers un changement de nom de cette institution deux fois centenaire.

Puis en 2001, la PCH-AGAM change de statut et devient une structure médicale. Elle est rebaptisée Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS). Cependant plus de 20 ans après ce changement de nom, on parle encore souvent avec fierté de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris.

En 2001, il faut noter aussi l'obtention du Prix GALIEN de la recherche pharmaceutique française pour le développement d'un médicament innovant : Le Fomépizole en collaboration avec le service de Réanimation Toxicologique du Pr. F. BAUD à Lariboisière. Ce fut une belle reconnaissance pour le travail de Recherche et Développement effectué par l'AGEPS

En 2005, l'AGEPS est confirmée dans ses trois missions concernant les produits de santé :

- Evaluation et Achat,
- Distribution,
- Etablissement Pharmaceutique,

En 2007, la gouvernance médicale est mise en œuvre, l'AGEPS est alors organisée en deux pôles médicotecniques :

- Le pôle Pharmacie Hospitalière- Hôpitaux de Paris
- Le pôle Etablissement Pharmaceutique

En 2008-2009 notons le déploiement d'un nouveau système d'information, de gestion et d'études macroéconomiques (SAP).

## **F – L'Avenir de Nanterre, 40 ans après son ouverture**

### **1. En ce qui concerne l'Etablissement Pharmaceutique**

En 2018, le nombre de références à produire a fortement diminué. Par ailleurs la diversité des besoins nécessiterait pour y répondre de multiplier les ateliers de fabrication en type de forme pharmaceutique ce qui aurait nécessité des investissements importants. Le Directeur Général Martin HIRSCH reprenant un rapport de l'IGAS de 2015 décide en 2018 d'arrêter les activités de production et de s'appuyer entièrement sur l'industrie pharmaceutique pour la production de médicaments. Cette logique assumée d'externalisation avait

d'ailleurs déjà été envisagée en 1995 lors de la 1<sup>ère</sup> ré-organisation de l'outil de production.

Cette décision difficile s'inscrit cependant dans la logique d'évolution de cette institution originale unique en Europe et qui perdure après 200 ans d'histoire.

Parallèlement, l'EP-HP est sollicité par les services de l'Etat pour reprendre ou faciliter la reprise de certaines fabrications.

Historiquement, la 1<sup>ère</sup> demande des pouvoirs publics remonte aux années 1970 avec la fabrication du sirop de méthadone sous forme de monodoses.

Plus récemment en 1999, après l'arrêt de la commercialisation de l'AMM néosynéphrine, la PCH a été sollicitée par l'AFSSAPS pour reprendre la production. L'AMM néosynéphrine fut obtenue courant 2000 dans une indication particulière.

En 2007 à la suite de la fermeture du site de production de Libourne la discussion avec les différentes instances de santé (DHOS, AFSSAPS, IGAS, ARH, la PCA et le CHU de Bordeaux

débouchent sur une sollicitation de l'AGEPS pour reprendre la production de 20 médicaments jugés indispensables.

En 2008 les laboratoires Boehringer-Ingelheim arrêtent la commercialisation de la Méxiletine. Une fois encore l'AGEPS est sollicitée compte-tenu de son expertise et de sa capacité technique, ce qui a permis de continuer à assurer la commercialisation de la méxiletine sous statut d'AMM.

Entre 2020 et 2022, lors de la crise sanitaire liée à la Covid 19, l'AGEPS est à nouveau mobilisée à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour la mise à disposition de médicaments d'anesthésie en très grande tension dans le monde et en particulier le Cisatracurium curare utilisé pour intuber les patients nécessitant une assistance respiratoire et dont la rupture de stocks dans les hôpitaux mettait la vie en péril. Les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux concernées fournirent la preuve du concept puis dans un 2<sup>ème</sup> temps des contrats ont été passés avec des façonniers pour la production et le conditionnement du Cisatracurium. Les lots

fabriqués seront libérés par C. Bernard Pharmacien responsable de l'EP. L'EP-HP réussit ainsi en 3 mois à lever la rupture de stock.

De même en 2020, il a fallu, là encore, concevoir en urgence puis fabriquer et distribuer une préparation hospitalière de comprimés de Dexaméthasone à 6 mg pour certains patients atteints de la Covid

Ces exemples montrent que cet établissement est capable dans un contexte de ruptures de stocks, de plus en plus présent, de trouver des solutions pour mettre à disposition des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

Les Pouvoirs Publics en prennent conscience, votre directeur Renaud CATELAND accompagné du Pharmacien Responsable de l'Etablissement Pharmaceutique C. BERNARD ont été auditionnés par le Sénat en Avril 2023. Ils ont défendu ce choix d'externalisation des activités de production et de contrôle qualité de l'EP en misant sur une organisation en réseau public/privé plutôt que sur une production en propre de

médicaments en tension. La coordination par l'AGEPS et l'EP de l'AP-HP de ce réseau public/privé avec les différents acteurs PUI, EP, Sous-traitants pharmaceutiques, fournisseurs (matières premières, articles de conditionnement) est alors évoquée.

Cette stratégie se positionne très clairement dans le cadre de l'article 61 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2022. Il s'agit de permettre aux PUI et Etablissements Pharmaceutiques, des Etablissements de santé de produire des préparations hospitalières spéciales autorisées par l'ANSM ou le Ministère de la Santé en cas de rupture de stock de médicaments.

Un récent rapport de la commission d'enquête sénatoriale sur la pénurie de médicaments et le choix de l'Industrie pharmaceutique française de Juillet 2023 met l'accent sur la nécessité de mettre en place un dispositif public national pour faire face à ces pénuries de médicaments, estimant essentiel le rôle de l'AGEPS et de l'EP de l'AP-HP au sein de ce dispositif.

Plus récemment encore (dépêche APM du 8 Septembre 2023), le nouveau ministre de la Santé et de la Prévention A. ROUSSEAU confirmait dans les médias avoir « autorisé l'EP de l'AP-HP à produire des médicaments pour faire face aux pénuries le cas échéant ».

Ces nouveaux éléments permettent d'entrevoir un rôle national pour l'EP-HP. Ils sont particulièrement encourageants et prometteurs pour l'avenir.

En effet, l'EP en raison de son expertise dans le domaine de la production et du Contrôle Qualité de médicaments a encore toute sa place dans ce dispositif national tout en continuant à développer de nouveaux médicaments dans son activité de recherche et développement dont le bilan scientifique de plus de 2 siècles d'existence est plus que positif (photo 79,80,81).

La recherche et le développement sont maintenant identifiés au sein d'un service placé sous la responsabilité du Professeur Vincent Boudy en lien avec la faculté de pharmacie de l'Université Paris-Cité. Il doit s'inscrire dans cette continuité.

## 2. En ce qui concerne le Service Approvisionnement distribution

La dernière décennie n'a pas fait l'objet de modification majeur si ce n'est les travaux de modernisation de la tour de stockage en 2012 et le lancement de la démarche de certification HAS.

Parallèlement, le regroupement des activités de rétrocession des Denrées Alimentaires Destinées à des fins Médicales Spéciales (DADFMS) comme la Phénylcétonurie avec une cohorte active de 2600 patients est devenue une activité de quasi-monopole sur la région parisienne.

Enfin, une unité fonctionnelle assurance qualité a été créée et placée sous la responsabilité de N. BRASSIER dans la droite ligne de la culture qualité de la PCH.

Par ailleurs, le Service Approvisionnement et Distribution (SAD) a été très impliqué dans la crise sanitaire de la COVID 19 pour la fourniture de médicament d'intérêt thérapeutique majeur. Il a été désigné comme opérateur régional pour la distribution de vaccins contre la Covid 19 mais aussi contre la variole.

Plus récemment à partir de 2016/2017 sous l'impulsion de F. HUET et de votre Directeur, un projet ambitieux de Dispensation Individuelle Nominative Automatisée (DINA) a été mis en œuvre par L. HAVARD et ses équipes.

Dans un premier temps, l'étude de la faisabilité technique et organisationnelle a été conduite et en particulier la cohabitation pour une même référence d'une distribution depuis le SAD de formats « boîtes » et « unitaires » avec pour conséquences un épineux sujet de surfaces disponibles en logistique. Après l'étude de faisabilité menée avec 16 PUI de l'AP-HP II a fallu mobiliser les expertises informatiques, pharmaceutiques, d'approvisionnement et de logistique administratives ainsi qu'une ingénierie d'automaticiens pour mener à bien ce projet visionnaire dont les premières machines ont été installées courant 2021.

La DINA se décompose en 2 parties :

-Une partie de préparation des doses unitaires au SAD

(photos82,83,84,85,86,87,87) correspondant à environ

400 références FOS (comprimés et gélules en blisters excluant les médicaments vrac) et Hors FOS (sachets, ampoules, flacons, patches, seringues).

- Une partie de préparation des traitements dans les PUI sur la base des DU produites et distribuées par le SAD.

Il ne s'agit là que d'une première étape mais les phases II et III du projet sont déjà engagées. Elles visent à augmenter le nombre de PUI concernées, et de machines supplémentaires pour les sites et coté SAD à densifier le référentiel DU et les équipements existants.

## **G-- CONCLUSION**

En conclusion nous constatons en parcourant cette rétrospective que les quarante ans de Nanterre ne sont qu'un point d'étape. L'AGEPS a su évoluer en proposant que ce soit coté SAD ou EP de nouvelles solutions innovantes pour répondre aux besoins hospitaliers et aux attentes des pouvoirs publics.

Les années à venir seront cruciales pour concrétiser tous ces projets. Cependant, je suis sûr que toutes les équipes seront au rendez-vous pour continuer à enrichir l'histoire de notre Maison. La journée du Vendredi 22 Septembre 2023 consacrée à « l'AGEPS pôle public national du Médicament » a permis de proposer un certain nombre de pistes.

Je n'ai pas parlé, faute de temps, des fonctions Evaluation, Achat, Affaires Réglementaires, essais cliniques, ni même des Laboratoires. Je m'en excuse auprès de mes collègues concernés. Ces activités sont pourtant essentielles pour permettre à l'AGEPS de proposer un outil cohérent et complet en termes de produits de santé.

Enfin, je souhaiterai remercier :

- Mes collègues, C. BERNARD, L. HAVARD, J.J HOURI F. HUET, et P. PAUBEL pour leur aide efficace à retracer l'Histoire des 8 dernières années que je n'ai pas partagée avec vous.

-Le service de communication de madame B. GOULET et en particulier D. MARTIGUE Pour la construction du Powerpoint ainsi que madame S. CASTEL pour le travail de mise en forme.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- La Pharmacie Hospitalière dans les Hôpitaux de Paris – A. DAUPHIN et D. PRADEAU – Ed : Boehringer Ingelheim – Reims 1995
- 5 Siècles de Pharmacie Hospitalière 1495-1995 – F. CHAST et P. JULIEN – Ed : HERVAS, Paris 1995
- Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens N° 383 Juillet 2004 – L'Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris – D. PRADEAU et M.D. CAMPION
- Assistance Publique Actualités N° 55 Mai 1983
- Rapport du Sénat N° 828 Juillet 2023 – S. de la PROVOTE et L.COHEN
- Dépêche APM News du 8 Septembre 2023

## BILAN SCIENTIFIQUE

- >**1832** Préparation du chloroforme – 1<sup>er</sup> anesthésique général
- **1964** Solutions de perfusion
- **1965** Solutions concentrées pour hémodialyse
- **1972** Solutions injectables polyioniques, liquides de conservation d'organes
- **1972** Fludrocortisone 50 microgrammes
- **1973** Sirop de méthadone
- **1975** 1<sup>ers</sup> gants de chirurgie jetable, champs et habillements chirurgicaux en non tissés
- **1980** 4-méthylpyrazole (Fomépipazole) Prix Galien 2001
- **1985** Cystéamine collyre (échec pour l'AP-HP) AMM Cystadrops® (aujourd'hui Titulaire de l'AMM : Recordati Rare Diseases) 1995 3,4-diaminopyridine
- **2003** Acide cholique

- **2003** Essai clinique d'oligonucléotide anticancéreux
- **2005** Acétate de dexaméthasone
- **2005** AMM FER AP-HP 0,5 mg NOUVEAU-NE, gélule v 2007  
AMM pour la méthadone en gélules
- **2008** AMM Fludrocortisone 50 µg
- **2009** AMM Amifampridine → Firdapse® (aujourd'hui Titulaire de l'AMM : SERB SA)
- **2010** AMM Mexilétine® (aujourd'hui AMM reprise par Lupin Healthcare (UK) Ltd)
- **2011** AMM Pediaven®
- **2013** AMM Orphacol® (aujourd'hui Titulaire de l'AMM : CTRS)
- **2016** AMM Neofordex® (dexaméthasone) (aujourd'hui Titulaire de l'AMM : CTRS)
- **2020** AMM Méthadone : Zoryon® (douleur chronique d'origine cancéreuse non soulagée de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3.

## GLOSSAIRE

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de sante

**AGEPS** : Agence générale des équipements et des produits de Santé

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ARH** : Agence Régionale d'Hospitalisation

**CDS** : Comité de Développement Scientifique

**CHU** : Centre Hospitalo Universitaire

**DHOS** : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

**DGS** : Direction Générale de la Santé

**DINA** Dispensation Individuelle Nominative Automatisée

**EPHP** : Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris

**FOS** : Formes Orales Solides

**IGAS** : Inspection Générale des Affaires Sanitaires

**MITM** : Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur

**PCA** : Pharmacie Centrale des Armées.

**PCH-AGAM** : Pharmacie Centrale des Hôpitaux Agence Générale des Approvisionnements Médicaux

**PCHP** : Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris

**PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur

**SAD** : Service Approvisionnement Distribution