



HAL
open science

Les problèmes d'approvisionnement : évaluation des conséquences organisationnelles et cliniques au sein d'un centre hospitalier universitaire

Agathe Fournier-Bidoz

► To cite this version:

Agathe Fournier-Bidoz. Les problèmes d'approvisionnement : évaluation des conséquences organisationnelles et cliniques au sein d'un centre hospitalier universitaire. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03352807

HAL Id: dumas-03352807

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03352807>

Submitted on 24 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

LES PROBLÈMES D'APPROVISIONNEMENT : ÉVALUATION DES
CONSÉQUENCES ORGANISATIONNELLES ET CLINIQUES AU SEIN
D'UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE
TENANT LIEU DE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Mme Agathe FOURNIER-BIDOZ

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 21/09/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Pierrick BEDOUCH

Membres :

M. le Docteur Etienne BRUDIEU (Directeur de thèse)

Mme le Docteur Prudence GIBERT (Directrice de thèse)

M. le Professeur Claude DUSSART

Mme le Professeur Karine SAMUEL

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2020 / 2021

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**
Vice-Doyen Pédagogie - **Mr Pierre CAVAILLES**
Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 11/05/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	Oui
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	Oui
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	
PAST	RIEU	ISABELLE	-	
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 11/05/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SYMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 11/05/2021 Sana HACHANI

Remerciements

Au **Professeur Pierrick Bedouch**, de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci d'avoir suivi mon parcours durant toutes ces années d'internat.

Au **Docteur Prudence Gibert** et au **Docteur Etienne Brudieu**, de m'avoir encadrée sur ce projet et j'espère que ce travail vous aidera pour la gestion des ruptures à la pharmacie... Je vous remercie d'avoir passé du temps à me relire et à coter ces fameuses lignes jusqu'au dernier moment... Merci pour votre disponibilité et vos conseils. J'ai apprécié de travailler à vos côtés au cours de mon parcours.

Au **Professeur Claude Dussart**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de me faire part de vos commentaires sur ce travail.

Au **Professeur Karine Samuel**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de m'avoir fait partager vos connaissances.

À ma famille,

À mes parents, vous avez toujours été là pour nous, depuis le début et encore maintenant...
Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel.

À mon frère qui essaiera toujours de m'embarquer dans des expositions, musées, théâtres, et spectacles !! Merci pour tous les moments qu'on a partagés ensemble !!

À mes grands-parents : à mon grand-père, le premier fan de ces petits-enfants, ma mamie, toujours là pour nous et à ma grand-mère centenaire.

À mes anciens cointernes,

À Aurane et Sophie, les lyonnaises !! On m'avait dit que les premiers cointernes seront plus que des amis et en effet, depuis ce semestre Stéphanois, nous ne sommes plus jamais quittées et en plus j'arrive sur Lyon et ça vous ne l'aviez jamais imaginé !!!! Sophie, je me souviendrais toujours de ce 2 novembre 2017 avec tes roses aux pralines (puis les macarons...) !! Aurane, on se rappellera de ce semestre Clermontois avec cette superbe colloc'!!

À Jeanice et Margaux (notre bordelaise) pour ce semestre au CHAL, les sessions zumba et aux randos nocturnes !!

À la quokka team : Caro, la surfeuse de la team, cette garde du lundi de Pâques restera ancrée dans nos mémoires... Justine, notre pâtissière attirée, merci pour tes pâtisseries, dignes des plus grands, du dimanche après-midi à défauts des apéros (et merci Nico) !! Manon, on t'a tous admirée pour ton courage ! Les Paulines, la voyageuse de la team et puis la meilleure chercheuse sur Vinted !! Et puis, Marie, une des plus belles rencontres de l'internet, on s'en souviendra de ce semestre (le fax, le comptage et pleins d'autres choses...) et voilà qu'on va se retrouver à Lyon !! On n'oubliera pas nos sessions plongées, ski de fond, et bien sûr aux Brugs où la charte des jetons a vu le jour !!

À Sacha, je pense qu'on ne s'imaginait pas vivre un semestre comme celui-ci. À Candice (et tes nombreuses questions sur la vie...) et Jérémie, nos petits FFI qui sont devenus un (peu) plus grands. On s'en souviendra de ce semestre... On a quand même bien rigolé !!

À tous les autres internes que j'ai pu rencontrer pendant ces 4 années : Quentin et ces frigos, Ramzi, notre coach sportif (Marie, il faudra qu'on s'en retrouve un à Lyon...), Lucie, Lénaïk, Laura, Léa, Elodie, Anne-Flore, Marion et puis tous les autres.

À mes chefs,

À Odile, Cécile, Isabelle, Jonathan, Aude, Agathe, Catherine, Florence, Caroline, Carole, Julien (et ces plantes), Elodie (et notre fameux Pharm'escape) et Deborah, je vous remercie pour ces semestres passés à vos côtés.

À l'équipe d'Aix-les-Bains (François, Christelle, Camille, Émilie et aux préparateurs), je n'oublierais jamais ce semestre et aux sorties sportives du midi accompagnées du burger !! Je sais qu'on se reverra à vos pique-niques annuels au bord du lac...

À Armance, Prudence et Etienne, vous m'avez connu en tant qu'externe et puis interne pendant 2 semestres (et même un peu plus...) un peu exceptionnels, je vous remercie pour tout, je crois que vous m'avez fait grandir tant au niveau professionnel que personnel !!

À Aude, Isabelle, Dominique et Maëlle (et tes chansons plus ou moins actuelles...) je vous remercie pour ces deux semestres passés avec vous.

À Agathe MN, « Agathe mini » te remercie pour tous tes conseils, ta disponibilité et ta bonne humeur en toute circonstance :)

À tous les préparateurs avec qui j'ai pu travailler, notamment aux préparateurs de Vercors et particulièrement à Cécile, Christel, Delphine, Sevilay et aux préparateurs des cytos pour m'avoir appris à manipuler (Elodie, Morgane, Marie, Solène, Anne Laure, Maxence, Vanessa, Céline, Julien, Mélanie, Marie-Christine) !!

À toutes les personnes ayant pris le temps de coter les nombreuses lignes, notamment à Arnaud (promis, la prochaine fois je t'apporterai un gâteau au chocolat), Sami et bien sûr à Armance...

Table des matières

Table des illustrations.....	11
Table des tableaux	11
Table des abréviations	12
Introduction.....	13
Partie 1 : Présentation générale.....	15
1. L’approvisionnement en médicaments dans les établissements de santé	15
1.1. Définition du médicament.....	15
1.2. Le circuit du médicament.....	15
1.3. Rôle du pharmacien hospitalier.....	16
1.4. Référencement des médicaments à l’hôpital.....	17
1.5. Procédure d’achat.....	17
2. Les problèmes d’approvisionnement.....	18
2.1. Données récentes.....	18
2.2. Définition	19
2.3. Réglementation	20
2.4. Moyen de communication.....	23
2.5. Causes	24
2.6. Conséquences.....	26
2.6.1. Conséquences sur le patient	26
2.6.2. Conséquences organisationnelles.....	29
2.6.3. Conséquences économiques.....	31
3. Présentation de l’étude	32
Partie 2 : L’impact des problèmes d’approvisionnement au sein d’un Centre Hospitalier Universitaire	33
1. Introduction.....	33
2. Matériels et méthodes	34
2.1. Organisation de l’établissement.....	34
2.2. Construction de l’algorithme de classement des problèmes d’approvisionnement....	36

2.3.	Élaboration de la cartographie des impacts organisationnels	37
2.4.	Évaluation de l'impact clinique	38
2.5.	Recueil des données	39
3.	Résultats	40
3.1.	Données descriptives de l'algorithme de classement.....	40
3.2.	Données quantitatives	42
3.3.	Données qualitatives	45
3.4.	Impact organisationnel.....	47
3.5.	Impact clinique.....	49
4.	Discussion.....	52
5.	Conclusion.....	59
	Discussion	60
	Conclusion	65
	Bibliographie	67
	Annexes	73
1.	Annexe 1 : Algorithme de classement des problèmes d'approvisionnement.....	73
2.	Annexe 2 : Cartographie des impacts organisationnels selon la catégorie du problème d'approvisionnement	75
3.	Annexes 3 : Exemples de problèmes d'approvisionnement avec leur impact organisationnel	76

Table des illustrations

Figure 1 Vulnérabilité de la chaîne d’approvisionnement du médicament.....	16
Figure 2 Distribution des problèmes d'approvisionnement selon leur durée	43
Figure 3 Répartition des catégories de problèmes d'approvisionnement selon l’algorithme	46
Figure 4 Répartition des problèmes d'approvisionnement selon leur nombre d'impacts organisationnels.....	49

Table des tableaux

Tableau 1 Échelle Clinical Impact of Medication Shortage (CIMS).....	39
Tableau 2 Caractéristiques des problèmes d'approvisionnement.....	44
Tableau 3 Description des impacts cliniques des problèmes d'approvisionnement selon les évaluateurs.....	50
Tableau 4 Description des impacts cliniques des problèmes d'approvisionnement (exprimé en moyenne).....	51

Table des abréviations

AGEPS	Agence Générale des Équipements et Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APC	Achat Pour Compte
APHP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARS	Agence Régionale de Santé
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIMS	Clinical Impact of Medication Shortage
COMEDIMS	Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles
DCI	Dénomination Commune Internationale
DM	Dispositifs Médicaux
DMDIV	Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
EMA	European Medicines Agency
HCL	Hospices Civils de Lyon
LEEM	Les Entreprises du Médicaments
MDS	Médicaments Dérivés du Sang
MITM	Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur
MISS	Médicament d'Intérêt Sanitaire et Stratégique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Problème(s) d'approvisionnement
PGP	Plan de Gestion des Pénuries
PPH	Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
SPF	Santé Publique France

Introduction

Au sein des établissements de santé, le circuit du médicament, processus complexe avec de nombreux interlocuteurs, est dissocié en 2 processus interconnectés (1) : le circuit clinique avec la prise en charge médicamenteuse du patient hospitalisé et le circuit d'approvisionnement qui concerne le médicament en tant que produit de santé. Une des préoccupations majeures dans ce circuit est la disponibilité du médicament dans l'objectif de l'administrer au patient.

Les problèmes d'approvisionnement (PA) des médicaments constituent une véritable préoccupation quotidienne de santé publique et mondiale. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les a décrits comme un défi mondial complexe (2). Depuis les années 2000, les professionnels de santé ont constaté une hausse constante du nombre de ces PA aussi bien pour les médicaments commercialisés depuis plusieurs années que ceux mis à disposition plus récemment et les génériques (3–5). Ils concernent toutes les classes médicamenteuses. Force est de constater que ce phénomène est largement sous-estimé dans le débat public : dans une enquête de l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) de 2019, 95% des pharmaciens hospitaliers ont répondu qu'il s'agissait d'un problème actuel et majeur dans leur établissement (6).

En France, plusieurs dispositifs juridiques ont été adoptés pour lutter contre les problèmes de pénuries en encadrant et en renforçant l'approvisionnement en médicament. De nouvelles obligations pour les fabricants et distributeurs ont été introduites, en 2012 puis en 2016. Néanmoins, le dispositif juridique mis en place n'a pas évité de nouvelles ruptures de stocks de médicaments (4).

Les causes des PA sont multiples (7). Ils ont de nombreux impacts sur l'ensemble du circuit du médicament et sur ces interlocuteurs, l'hôpital étant plus concerné que les pharmacies de ville (8). Les PA entraînent des conséquences sanitaires majeures, des risques financiers importants, une perte de temps médical et logistique sur l'ensemble du circuit. Le rapport sur la mission d'information sur les pénuries de médicaments et de vaccins du Sénat signale que ce phénomène favorise la déstabilisation du système de santé en France et manifeste une perte d'indépendance sanitaire préoccupante pour le pays comme pour l'Europe (9).

En juillet 2019, la Ministre des Solidarités et de la Santé de la République Française a présenté une feuille de route structurée autour de 4 grands axes et comprenant 28 mesures pour lutter contre les pénuries de médicaments et améliorer leur disponibilité en France (4) :

- Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs : du professionnel de santé au patient
- Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament
- Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments
- Mettre en place une nouvelle gouvernance nationale.

La nécessité de mettre en place des mesures et de s'unir pour lutter contre les pénuries a été renforcée par la crise sanitaire du Covid-19 qui a démontré la fragilité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments où la gestion de certaines ruptures de médicaments a impacté les établissements de santé. Dans ce contexte de crise sanitaire, l'augmentation de la demande mondiale pour les mêmes médicaments a engendré de nombreuses tensions d'approvisionnement et de ruptures.

Partie 1 : Présentation générale

1. L'approvisionnement en médicaments dans les établissements de santé

1.1. Définition du médicament

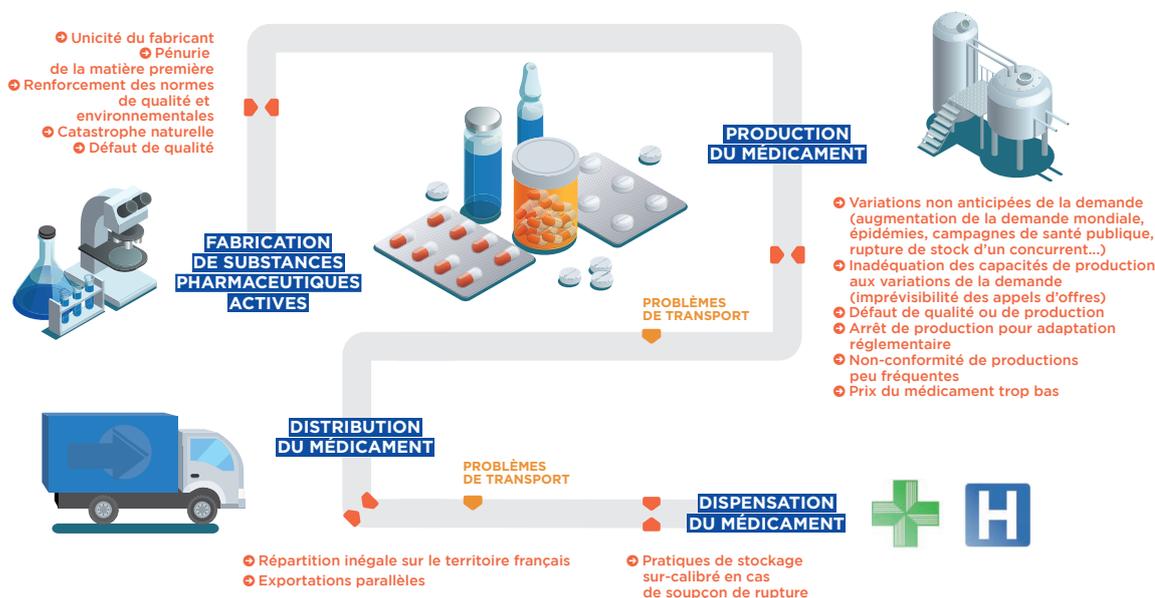
Le code de la Santé Publique (article L.5111-1) définit le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez 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. » (10).

Pour que les médicaments puissent être mis à disposition dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des patients, ils doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

1.2. Le circuit du médicament

Le circuit du médicament est assez complexe et fait intervenir de nombreux acteurs depuis la production des matières premières jusqu'à la dispensation dont l'objectif est de prendre en charge les patients en toute sécurité. Un incident isolé pourra avoir des répercussions sur l'ensemble du circuit. Les entreprises du médicaments (LEEM) qualifient ce circuit de vulnérable et décrit les points d'impacts existants sur l'ensemble des étapes : fabrication de substances pharmaceutiques actives, production, distribution et dispensation du médicament (Figure 1) (11).

VULNÉRABILITÉ DE LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT DU MÉDICAMENT



FÉVRIER 2019 • @LEEMFRANCE • WWW.LEEM.ORG

Figure 1 Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament

1.3. Rôle du pharmacien hospitalier

Les pharmacies à usage intérieur (PUI) permettent de répondre aux besoins pharmaceutiques en lien avec la prise en charge thérapeutique des patients au sein des établissements de santé en assurant la qualité et la sécurité du circuit du médicament. Une des principales missions des pharmaciens hospitaliers est « d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments » selon l'article L5126-1 du code de Santé Publique (12). Le pharmacien de la PUI est responsable de la gestion du stock permettant de couvrir les besoins pharmaceutiques de l'établissement. Réglementairement, il n'existe pas de stock minimum à détenir, le seuil est défini selon les besoins, l'espace de stockage et les contraintes financières.

1.4. Référencement des médicaments à l'hôpital

Les établissements de santé sont autorisés à acheter uniquement des médicaments inscrits sur une liste ministérielle, appelée liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités, après avis de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé. En lien avec les équipes médicales, les pharmaciens hospitaliers sélectionnent les médicaments à référencer au sein de l'établissement. Sous la responsabilité de la Commission Médicale d'Établissement, ces besoins en médicaments sont formalisés, validés et permettent de définir le livret thérapeutique.

1.5. Procédure d'achat

Les achats de médicaments au sein des établissements de santé publics s'effectuent dans le respect d'une procédure régie par le code des marchés publics (13,14) dont les grands principes sont la liberté d'accès à la commande publique, l'égalité de traitement des candidats et la transparence des procédures d'achats. En 2011, la direction générale de l'offre de soins du Ministère de la Santé a mis en place le programme suivant « Performance hospitalière pour des achats responsables » (PHARE) dans l'objectif de mieux structurer la fonction achats au sein des établissements de santé (9). La mise en place de ce programme ainsi que la constitution des groupements hospitaliers de territoire a conduit les établissements de santé à généraliser les achats de médicaments groupés au travers de centrale d'achats. Les achats de médicaments sont réalisés dans le cadre de groupements d'achats nationaux (exemple : UniHA), régionaux, ou localement par l'établissement. Ces achats groupés ont l'avantage de diminuer dans l'ensemble les dépenses de santé en permettant une meilleure négociation avec les laboratoires mais en contrepartie ils

engendrent artificiellement une hausse ou une chute de la demande, susceptible de désorganiser le circuit du médicament.

Les médicaments sont majoritairement achetés directement auprès des fabricants, de leurs dépositaires ou des exploitants. Seuls 5% des achats sont effectués auprès des grossistes-répartiteurs, le plus souvent pour des compléments non prévus dans les appels d'offres (15). Dans notre établissement, 87% des médicaments sont commandés à travers un groupement d'achat (UniHA).

Les groupements d'achats peuvent activer la clause d'achat pour compte (APC) pour faire face aux conséquences des ruptures de stocks. Cette clause contractuelle précise que lorsqu'un médicament est en rupture, c'est au fournisseur retenu dans le cadre du marché, de fournir les quantités demandées, même s'il les paye plus cher en s'approvisionnant auprès d'un autre fournisseur (16).

2. Les problèmes d'approvisionnement

2.1. Données récentes

Les PA augmentent de façon préoccupante au niveau mondial (8). Selon le rapport d'activité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments (ANSM) de 2019, 1504 signalements de ruptures de stock et de risque de ruptures ont été gérés, avec recherche d'alternatives thérapeutiques pour les produits indispensables, contre 871 en 2018 soit une augmentation de 72% en 1 an (17).

Selon l'ANSM, les ruptures touchant des Médicaments d'Intérêts Thérapeutiques Majeurs (MITM) concernent plus généralement les classes thérapeutiques suivantes :

système cardiovasculaire, système nerveux et antiinfectieux généraux à usage systémique (17). Selon le LEEM, en 2017, plus de la moitié des ruptures concerne les antiinfectieux, les médicaments du système nerveux et les anticancéreux (8). Selon l'étude de l'EAHP de 2019, les classes de médicaments les plus touchées par les ruptures étaient les antiinfectieux (63%), les anticancéreux (47%) et les agents anesthésiques (38%) (6).

2.2. Définition

Il n'existe pas de définition unique concernant la notion de pénurie de médicament étant donné la complexité du phénomène (18,19). De nombreuses définitions existent selon la législation, les organisations, les autorités et les acteurs, plus d'une vingtaine ont été identifiées (18). Afin de définir la notion de rupture de médicaments, les éléments suivants seraient à prendre en compte (20) :

- **La rupture partielle ou totale** : la tension d'approvisionnement, définie par le fait que le fabricant ne dispose que d'une quantité insuffisante de médicament (8), peut être inclut dans la définition générale et introduit ainsi la notion de contingentement. Ce dernier est mis en place dans un objectif de santé publique pour éviter une rupture totale. Les laboratoires mettant en place un contingentement peuvent limiter les approvisionnements en honorant que partiellement les commandes et/ou en demandant une justification. Aucune définition réglementaire n'est établie pour ces deux notions.
- **Le niveau de rupture sur la chaîne d'approvisionnement** : la rupture peut avoir un impact au niveau des fournisseurs/grossistes, des pharmacies ou du patient. Dans certaines définitions, tant qu'il n'y a pas de demande d'un patient pour le médicament, les PA ne sont pas considérés comme des ruptures.

- **La durée de rupture** : les ruptures peuvent être temporaires ou définitives (arrêt de commercialisation).
- **Le délai avant la déclaration** : les PA n'entraînent pas obligatoirement une rupture si celle-ci est anticipée et que des mesures préventives sont mises en place.
- **L'impact clinique** : le caractère indispensable du médicament pour la prise en charge thérapeutique du patient et les conséquences potentielles que pourraient entraîner la rupture doivent être pris en compte.

En France, selon l'article R. 5124-49-1 du Code de la Santé Publique, la rupture d'approvisionnement se définit comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient » (21). Cette définition a été complétée par le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 (22) en ajoutant l'élément suivant : « après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments ». Le terme de MITM est aussi introduit et la distinction entre « rupture d'approvisionnement » et « rupture de stock » est faite. La rupture de stock est définie par l'impossibilité pour un laboratoire de fabriquer ou d'exploiter un médicament (22).

2.3. Réglementation

Depuis 2011, la législation en France a été considérablement renforcée et a évolué dans un objectif de mieux prévenir et gérer les pénuries de médicaments. Cependant, elle ne permet pas d'intervenir sur les origines des ruptures lorsqu'elles surviennent en amont de la phase de distribution.

Le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 (21) impose de nouvelles obligations aux industriels lorsqu'une rupture potentielle d'approvisionnement est constatée. Ils doivent en informer l'ANSM en précisant les délais de survenue, l'état de leur stock, les modalités de disponibilité, les délais de retour à la normale et l'alternative proposée le cas échéant. Ils disposent de centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens hospitaliers entre autres. L'ANSM communique, auprès des professionnels de santé, les ruptures d'approvisionnement effectives ou anticipées et transmettent les recommandations éventuelles pour les gérer.

La loi de modernisation du système de santé de 2016 (23) a intégré de nouvelles dispositions de lutte contre les ruptures dont la notion de MITM, la mise en œuvre de plan de gestion de pénuries (PGP) par les exploitants français concernés ou l'interdiction d'exporter pour les grossistes répartiteurs si la rupture concerne un MITM. Les MITM sont définis comme des « médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie » (24). Cette définition concerne jusqu'à la moitié des médicaments commercialisés (8). Chaque exploitant transmet à l'ANSM la liste de MITM que contient son catalogue. Lors d'une rupture de stock ou d'un risque de ruptures de stock d'un MITM, le laboratoire en informe l'ANSM et active avec son accord des solutions alternatives pour y faire face. Sous le contrôle de l'ANSM, il accompagne et informe les professionnels de santé et le grand public (25).

De nouvelles mesures permettant de consolider les dispositifs juridiques existants ont été mises en place et publiées dans un décret en mars 2021 (26). Il oblige les entreprises pharmaceutiques de constituer un stock de sécurité pour tous les médicaments destinés au marché national. Pour les MITM, l'obligation de stock de sécurité minimal est fixée à 2 mois ou 4 mois en cas de risques de rupture ou de rupture de stocks réguliers constatés dans les deux dernières années et sur décision de l'ANSM. Pour les autres médicaments, le stock de sécurité minimal correspond à une semaine de couverture de besoins et une obligation fixée à 1 mois est possible.

En Septembre 2021, un nouveau décret va être publié sur l'élaboration des PGP des MITM par les industriels. Ces PGP permettront d'identifier les risques d'indisponibilité et, en cas de difficultés d'approvisionnement, d'apporter dans les meilleurs délais des solutions pour assurer la continuité des traitements pour les patients concernés. Chaque PGP devra intégrer des informations générales sur le médicament considéré, une appréciation des risques pouvant conduire à une rupture de stock, les moyens de maîtrise prévus pour lutter contre ces risques (notamment stocks de sécurité, sites alternatifs de fabrication de la substance active et du produit fini) et les mesures de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture avérée (contingement du stock résiduel, alternatives thérapeutiques, information des professionnels de santé et des patients, importations de médicaments). En juin 2021, l'ANSM a lancé une consultation publique, à destination des professionnels de santé, patients, grand public et industriels, sur le contenu et les attentes à intégrer aux PGP afin d'enrichir la réflexion et d'apporter leur contribution (27).

2.4. Moyen de communication

Les pharmaciens découvrent souvent à leurs dépens, lors de la non livraison de leur commande, la rupture de médicament sans en être informés au préalable par les fournisseurs ou par les autorités sanitaires (28,29) même si la déclaration est obligatoire en France depuis 2004 (30). Selon le rapport de Birgli (31), il est constaté que le manque de communication et de coordination entre toutes les parties prenantes concernées est un des points de faiblesse pour améliorer la gestion des pénuries.

En 2013, l'Ordre national des pharmaciens a développé un outil, DP-Ruptures, dans l'objectif d'améliorer la circulation d'information entre les acteurs du circuit et la gestion des ruptures d'approvisionnement (32). Il permet aux pharmaciens d'officines et hospitaliers de signaler les ruptures d'approvisionnement à l'industriel concerné et aux autorités sanitaires. En retour, le laboratoire concerné transmet les informations relatives sur la rupture du médicament concerné.

Sur le site internet de l'ANSM, les MITM ayant actuellement des difficultés d'approvisionnement et pour lesquels, aucune alternative thérapeutique est disponible sur le marché français sont recensés. En mai 2021, l'ANSM a lancé une nouvelle plateforme, Trustmed, pour faciliter les échanges avec les industriels permettant la déclaration en ligne des risques de rupture ou de ruptures de stock des MITM (33). Elle aura aussi comme mission de mieux partager les données et les actions effectuées pour pallier les ruptures de stocks auprès des professionnels de santé et des patients.

2.5. Causes

Les causes des PA sont multiples et reposent sur l'ensemble des intervenants de la chaîne de fabrication et de distribution (7,31,34). Les différents points de rupture peuvent être au niveau du fournisseur de matière première, des fabricants, des grossistes, et des distributeurs.

Le Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie (7) sur l'indisponibilité des médicaments distingue trois grandes causes :

- Les causes économiques : certains industriels n'investissent plus dans leur site de production du fait de leur faible rentabilité pour certains médicaments commercialisés depuis une longue période et dont le prix n'a pas été actualisé. Certaines fois, ils sont amenés à arrêter leur commercialisation. D'autre part, le différentiel de prix entre les pays entraînent parfois les laboratoires à prioriser certains marchés. De plus, en privilégiant la massification dans le cadre des appels d'offres et le fournisseur unique dans la politique d'achat des établissements ont entraîné la diminution du nombre d'industriels proposant des médicaments et donc la multiplication des difficultés d'approvisionnement.
- Les causes industrielles : la mondialisation de l'industrie a modifié le circuit du médicament avec entre autres la délocalisation de la production. En France, 35% des matières premières utilisées dans la fabrication des médicaments proviennent de l'Inde, de la Chine et des États-Unis (9). En 2016, la France comptait respectivement 128 et 92 sites de production de médicaments et de principes actifs contre plusieurs milliers en Inde et en Chine (9). Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), 80% des principes actifs sont produits hors de l'Union Européenne contre 20% il y a 30 ans et environ 40% des médicaments commercialisés dans l'Union Européenne proviennent de l'extérieur de ses frontières, principalement de l'Inde (9). La

complexification de la chaîne logistique, la difficulté des prévisions de vente, des productions avec de multiples destinations peuvent aussi expliquer ce phénomène.

- Les causes réglementaires : les normes de Bonne Pratique de Fabrication et réglementaire sont de plus en plus contraignantes. Ils s'ajoutent à cela les contraintes administratives de plus en plus complexes.

Selon le rapport de Birgli (31), les causes-racines ont été regroupées en trois catégories : facteurs économiques, facteurs commerciaux et facteurs en lien avec la fabrication et la chaîne logistique.

L'enquête de l'EAHP de 2019 (6) a recueilli, auprès de différents professionnels de santé, les causes possibles des ruptures. Selon le type de professionnel, les réponses étaient différentes. Pour les pharmaciens hospitaliers, les causes étaient principalement la rupture d'un principe actif, les problèmes de fabrication et de chaîne d'approvisionnement. Pour les médecins, le prix du médicament, les problèmes de la chaîne d'approvisionnement et les problèmes liés à l'exportation parallèle étaient les principales causes. Les infirmiers, quant à eux, ont répondu qu'ils s'agissaient du prix du médicament, des problèmes de fabrication et des problèmes de chaînes d'approvisionnement.

Selon l'ANSM, les causes des ruptures de médicaments en France sont les suivantes : défaut des outils de production (15%), manque de matières premières et d'articles de conditionnement (15%), capacité de production insuffisante (15%), augmentation du volume de vente (20%), contrôles des médicaments non conformes (9%) et autres (modifications d'AMM, arrêts de commercialisation, logistique) (25%) (25).

Cependant lorsque les pharmaciens sont confrontés à un PA, la cause est souvent inconnue (35–38) ou sous-déclarée (29,39). Selon une étude sur 5 pays (40), pour 73,9% des ruptures recensées la cause était inconnue, ce qui pourrait mettre en évidence un manque de communication, comme constaté dans le rapport de Birgli (31).

2.6. Conséquences

Les PA ont de multiples conséquences tant sur l'exercice des professionnels de santé que sur la prise en charge des patients et impactent l'ensemble du circuit du médicament. Ils déstabilisent l'organisation des soins et produisent des coûts humains et financiers. Selon le médicament concerné et le type de PA, la rupture aura des conséquences plus ou moins importantes.

2.6.1. Conséquences sur le patient

Les PA peuvent avoir des conséquences d'importances très variables pour le patient : des retards de prise en charge des patients, des ré-hospitalisations, des risques d'erreurs médicamenteuses, des problèmes d'efficacité et de tolérance. En effet, le temps nécessaire pour trouver une alternative thérapeutique, un nouveau mode d'approvisionnement, peut allonger le temps de prise en charge. Les alternatives trouvées par les pharmaciens (autres dosages, autres formes galéniques, étiquetage différent) peuvent favoriser les erreurs médicamenteuses dues au changement des pratiques des professionnels de santé. Les répercussions sur le patient peuvent être de deux types, soit avoir des effets d'absences (effet sur l'efficacité des traitements), ou soit avoir des effets de substitution (événements indésirables suite à la mise en place de stratégies alternatives) (7).

Selon l'EAHP (6), plus de la moitié des pharmaciens hospitaliers et des médecins (63% et 58% respectivement) ont indiqué qu'ils avaient connu des pénuries ayant un impact sur les soins aux patients dans leur établissement. Les raisons possibles de cet impact négatif sur les patients pour les professionnels de santé interrogés sont : le retard dans les soins ou dans la prise en charge (42%), manque d'efficacité dans le traitement (28%), annulation des soins (27%), et augmentation de la durée du séjour (18%). Dans une étude américaine (41), 40% des pharmaciens ont signalé que les ruptures avaient contribué à faire survenir entre 1 et 5 effets indésirables et entre 1 et 10 erreurs médicamenteuses (omission, erreur sur la dose ou sur le médicament administré). La bioéquivalence, les dosages, les concentrations et les conditionnements seraient les raisons les plus à risque d'erreurs entre le médicament en rupture et le médicament alternatif (42).

Selon une étude du LEEM en 2018 (8), 31% des français ont été confrontés une ou plusieurs fois à l'indisponibilité d'un médicament due à une rupture de stock avec majoritairement des patients sous traitements chroniques. Dans cette même enquête, l'échantillon représentatif de la population française estime que les responsables des ruptures de stocks sont les entreprises du médicament (55%), les entreprises en charge de la distribution des médicaments (22%), le pharmacien (11%), les autorités de santé (8%) et le médecin (4%). Selon le rapport du Sénat de 2018, l'indisponibilité récurrente de certains médicaments suscite de la défiance de la part du grand public dans le système de santé français : « les pénuries de vaccins, notamment, suscitent l'incompréhension des malades et sont susceptibles de remettre en cause la fragile adhésion de certaines populations à la stratégie vaccinale » (9).

Quelques exemples de conséquences cliniques causées par des PA sont décrits ci-dessous :

- En 2012, la France a connu une rupture de stock de Phénytoïne orale (Dihydan[®]). L'alternative trouvée par l'ANSM était l'importation d'une spécialité belge contenant de la phénytoïne sodique (Diphantoïne[®]). Cette substitution a eu des conséquences graves, notamment des récurrences de crises épileptiques chez certains patients, provoquées par la non-bioéquivalence entre ces deux spécialités (43).
- En 2018, la spécialité Viperfav[®] était en rupture et une spécialité anglaise Viperatab[®] a été importée. Des complications graves ont été rapportées après administration de l'alternatif du fait d'un sous dosage en immunoglobulines antivenimeuses de vipères européennes (44). En effet, la posologie du Viperfav[®] est un flacon de 4ml alors que celle du Viperatab[®] est de 2 ampoules de 4ml.
- En 2019, pour pallier à la rupture de Belustine[®], le laboratoire avec l'accord de l'ANSM met à disposition la spécialité allemande Cecenu[®]. Des erreurs médicamenteuses graves, avec surdosage en lomustine dont un décès, ont été rapportées liées à la différence de conditionnement entre l'alternatif (boîte de 20 gélules) et la spécialité en rupture (boîte de 5 gélules) (45). Suite à ces événements, l'ANSM et le laboratoire ont diffusé des recommandations et ont demandé aux pharmacies hospitalières de reconditionner le Cecenu[®] par flacon de 5 gélules.

Des mesures de protection ou de prévention sont émises auprès des patients et des professionnels de santé mais, malheureusement, souvent après avoir constaté des erreurs. Les événements indésirables en lien avec des ruptures de médicaments sont sous-déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance, il est donc essentiel de les signaler pour mieux anticiper. Il reste quand même difficile de relier directement des pénuries de médicaments à

des conséquences cliniques pour le patient. En 2020, le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance a lancé une étude nationale sur les effets indésirables des ruptures de stocks de médicaments (46). L'objectif est de quantifier les conséquences sur la santé des patients et faire de la prévention pour accompagner les professionnels de santé et les patients. Les résultats ne sont encore pas publiés.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude globale évaluant l'impact clinique d'un PA sur la prise en charge du patient.

2.6.2. Conséquences organisationnelles

La gestion de ces PA monopolise de nombreuses heures aux professionnels de santé (47,48). Chaque PA entraîne à la fois des conséquences au niveau logistique, administratif et sur la dispensation des soins. En 2013, selon une enquête auprès de pharmaciens hospitaliers européens, 12,8 heures par semaine étaient consacrées à la gestion des PA répartis de la manière suivante : 4 heures à l'identification et à l'achat des alternatives thérapeutiques, 2,2 heures au suivi des ruptures, 2 heures aux modifications de stock, 2 heures aux échanges avec les médecins, 1,6 heures au changement de protocole et 1 heure à la diffusion de l'information (29). En 2018, à l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), 16 équivalents temps plein se consacrent hebdomadairement à la gestion des pénuries de médicaments (9). Dans un sondage américain, il a été montré que le nombre d'équivalents temps pleins consacré à la gestion des pénuries a dû être augmenté (41).

Le temps passé par les équipes pharmaceutiques peut être facilement réduit si les industriels informent en amont les pharmaciens hospitaliers de la cause, la durée du problème et si possible l'alternative existante. En effet, un tiers du temps total a été dédié à la collecte d'informations du PA auprès des industriels dans une étude belge (49). D'autre

part, le manque de visibilité sur la survenue et l'évolution de ceux-ci compliquent la mise en place de mesures appropriées (9).

La gestion des PA n'est pas uniquement réalisée par les pharmaciens mais aussi par les préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH), les agents logistiques et administratifs. Il a été montré que 59% du temps total consacré aux PA a été accompli par les pharmaciens hospitaliers, 27% par les PPH et le reste par le personnel logistique ou administratif (49). Les solutions trouvées pour gérer ces PA ont dans plus de la moitié des cas un impact administratif sur le fonctionnement de la pharmacie (50). Au niveau de la pharmacie, l'augmentation du nombre de commandes, les appels auprès des laboratoires, le suivi du stock et des commandes, les modifications dans le livret thérapeutique et/ou dans les logiciels de dispensation et de prescription sont des missions chronophages pour gérer les PA. Il est assez difficile d'estimer le temps journalier ou hebdomadaire que les équipes passent à gérer ces PA du fait de la multitude des intervenants et des interruptions des autres activités.

Les conséquences ne sont pas uniquement au niveau de la pharmacie mais aussi au niveau des services de soins même si leur implication directe dans la prise en compte des PA est moindre. Dans une enquête américaine de 2011, il a été montré que les pharmaciens, les PPH, les médecins et le personnel infirmier consacraient en moyenne, respectivement 9 heures, 8 heures, 0,5 heure et moins de 0,5 heure par semaine pour la gestion des ruptures de médicaments (51). Les prescripteurs doivent dans certains cas prioriser des indications pour les médicaments concernés ou modifier leurs prescriptions (52).

Certaines mesures comme la notification obligatoire avant la survenue effective ou la centralisation des informations pourront contribuer à diminuer la charge de travail des pharmaciens hospitaliers, à anticiper les pénuries de médicaments et donc de réduire l'impact clinique sur les patients.

2.6.3. Conséquences économiques

Dans une enquête européenne, plus de 30 % des pharmaciens hospitaliers ont indiqué que les pénuries de médicaments étaient toujours ou souvent associées à une augmentation des coûts pour les hôpitaux, à une augmentation des coûts de personnel et à des médicaments alternatifs plus onéreux (29). En effet, lorsque les pharmacies hospitalières sont contraintes de s'approvisionner de médicaments alternatifs, ils sont souvent facturés à un prix supérieur à celui qui est en rupture (48,53,54). Les Hospices Civils de Lyon (HCL) et l'APHP ont estimé un surcoût total, dû à l'activation de la clause d'achat pour compte, pour les laboratoires défaillants de 722 000 € et de 1 302 007 € respectivement (8,55). Lors de l'activation d'un APC, l'établissement de santé doit avancer la différence de coût au laboratoire alternatif et ne se fait rembourser par le fournisseur défaillant qu'après la fin de la rupture et de la clôture de la procédure. Dans une étude américaine datant de 2012, l'impact économique potentiel d'une pénurie de paclitaxel chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire nouvellement diagnostiqué et non traité a été estimé à une augmentation de coût de 11 168 \$ par patiente (56). Un autre impact économique est le coût de la main d'œuvre pour la gestion des PA, estimé à 216 millions de dollars par an aux États Unis (51). Il est assez difficile d'estimer le coût des ruptures de médicaments car de nombreux paramètres sont à prendre en compte. Il faut bien sûr intégrer les coûts directs, c'est-à-dire les dépenses liées au médicament mais aussi les coûts indirects, c'est à dire le personnel, l'allongement de l'hospitalisation, des ré hospitalisations, ou des interventions.

3. Présentation de l'étude

Les PA, sujet actuel et mondial, préoccupent les professionnels de santé et particulièrement les pharmaciens hospitaliers. Comme il a été évoqué, les PA ont des conséquences multiples notamment au niveau organisationnel mais aussi sur la prise en charge du patient. En effet, il a été constaté que leur gestion au sein des centres hospitaliers est consommatrice de nombreuses heures de travail. L'objectif principal de cette étude est de pouvoir caractériser les différents modes de gestion des PA dans un établissement de santé afin d'améliorer leur gestion et les pratiques professionnelles tout en évaluant de façon global leur impact sur l'organisation. L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact clinique du dommage engendré sur le patient par ces PA.

Partie 2 : L'impact des problèmes d'approvisionnement au sein d'un Centre Hospitalier Universitaire

1. Introduction

Les PA des médicaments, phénomène mondial, constituent une véritable préoccupation de santé publique (2). La complexité de cette problématique rend difficile de s'accorder sur une définition unique, il en existe plus d'une vingtaine, selon l'organisation, le pays, les acteurs (18,19). Depuis les années 2000, les professionnels de santé constatent une augmentation du nombre de rupture de médicaments ayant des répercussions sur toutes les classes de médicaments (3–5). En 2019, l'ANSM a enregistré 1504 signalements de ruptures de stock et de risque de ruptures contre 871 en 2018 (17). Les causes sont multiples et peuvent être au niveau des fournisseurs de matière première, des fabricants, des grossistes et des distributeurs (6,7,25,31,34). L'Académie Nationale de Pharmacie distingue trois grandes causes : économique, industrielles et réglementaires (7). Cependant, les pharmaciens ne sont pas souvent informés de la raison (35–38,40).

En France, la rupture d'approvisionnement se définit comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments. » (22). Plusieurs dispositifs juridiques ont été mis en place, au niveau national, pour lutter contre ces pénuries avec notamment l'obligation de déclaration, l'introduction de la notion de MITM et la mise en place par les industriels de PGP (21,23,26,27).

Les PA ont des conséquences sur l'ensemble du circuit du médicament et de ses protagonistes. Les conséquences sont multiples, aussi bien cliniques que financières mais aussi organisationnelles. En effet, la gestion de ces ruptures est devenue une activité

chronophage et quotidienne des pharmaciens hospitaliers (47,48,55). Dans la littérature, il est souvent rapporté des cas d'évènements indésirables suite à une rupture d'un médicament mais, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur la quantification de l'impact clinique.

Dans un but d'améliorer les pratiques professionnelles et de proposer une meilleure gestion des PA, l'objectif principal est de quantifier l'impact organisationnel des PA rencontrés dans notre établissement en caractérisant les différents modes de gestion et ainsi de définir le type de gestion le plus adapté à mettre en place. L'objectif secondaire est de quantifier et d'évaluer l'impact clinique du dommage engendré par les PA.

2. Matériels et méthodes

2.1. Organisation de l'établissement

Notre établissement est doté de plus de 2100 lits et places organisés en séjour de Médecine Chirurgie Obstétrique, Soins de Suite et Réadaptation, Psychiatrie et Hospitalisation à Domicile avec en moyenne 2819 entrées, consultations ou séances par jour.

La PUI de l'établissement est organisée en différentes unités : Médicaments, Dispositifs médicaux et Stérilisation, Pharmacotechnie, Pharmacie clinique, Dispensation ambulatoire et statut particulier et Support administratif pharmaceutique. L'unité médicale « Médicaments » est notamment en charge de l'approvisionnement des médicaments dispensés aux patients hospitalisés et aux patients ambulatoires dans le cadre de la rétrocession. Au total, environ 2 200 références de médicaments sont inscrites au livret thérapeutique hors anticancéreux intraveineux, matières premières et médicaments radiopharmaceutiques. Au sein du secteur, trois pharmaciens, deux internes en pharmacie ainsi que deux PPH interviennent sur le processus d'approvisionnement en médicament. Une

de leurs missions est la gestion des incidents ou écarts en lien avec ce dernier. Hebdomadairement, l'équipe se réunit afin de discuter des événements en cours ou nouvellement apparus. Un tableau de suivi est mis à jour et diffusé à l'ensemble de l'équipe en charge de la dispensation des médicaments. Les PA sont principalement transmis à l'équipe en charge du processus par le secteur achats et référencement de l'unité médicale « Support administratif pharmaceutique » en lien avec le groupement d'achats et les fournisseurs.

Au sein de notre établissement, le circuit du médicament fait intervenir différents acteurs tels que les médecins, pharmaciens, internes, infirmiers, PPH, magasiniers et agents administratifs. Le livret thérapeutique contient différents types de médicaments tels que des spécialités ayant une AMM ou une ATU, des médicaments relevant de la réglementation des stupéfiants, des médicaments dérivés du sang (MDS) et des médicaments rétrocédables. En lien avec le groupement d'achat UniHA et les fournisseurs, le secteur achat et référencement coordonne les activités de référencement des médicaments suite à la sollicitation du pharmacien référent de la classe thérapeutique et de la Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS). Les PPH du secteur approvisionnement effectuent les précommandes dans le logiciel WMS Copilote® selon le stock, les besoins et les paramétrages de commande préétablis pour chaque médicament puis sont transmises aux laboratoires. Après réception des commandes fournisseurs, les médicaments sont stockés à la pharmacie centrale, dans le respect de leurs modalités de conservation (robot de délivrance globalisé et son module de déconditionné, « manuel », chambre froide). Pour chaque changement de spécialités, des modifications doivent être apportées entre autres aux niveaux de la base de gestion, du livret thérapeutique et de l'interface du robot de dispensation. Au niveau des services de soins, la prescription est informatisée et les médecins prescrivent en

Dénomination Commune Internationale (DCI) à partir du livret thérapeutique accessible directement dans le logiciel d'aide à la prescription (Cristal-Link®). Chaque service est doté d'armoire plein-vide et le personnel infirmier commande si besoin leur dotation ou des médicaments hors dotation via le logiciel Cristal-Link®. A la pharmacie centrale, chaque commande des services est validée quotidiennement par le PPH référent de l'unité. La commande est ensuite préparée et livrée au sein du service de soins. Certains services de soins tels que les services de réanimations, sont dotés d'armoires sécurisées réapprovisionnées directement par les PPH référents de l'unité. La délivrance des médicaments peut être globalisée, pour les médicaments en dotation et ceux prescrits ponctuellement pour un patient hospitalisé, ou nominative, pour les médicaments nécessitant d'une validation pharmaceutique systématique et ne pouvant donc pas faire l'objet de dotation. Les médicaments à statut particulier tels que les médicaments à ATU, les MDS, les stupéfiants, ont un circuit de délivrance propre à leur statut.

2.2. Construction de l'algorithme de classement des problèmes d'approvisionnement

À l'aide du tableau de suivi des difficultés d'approvisionnement, une analyse rétrospective a été faite afin de construire un algorithme de classement de ces problèmes ainsi que leur mode de gestion. L'algorithme s'articule en deux catégories principales, Contingement (C) et Rupture (R). Une des premières étapes consiste à évaluer le stock disponible sur l'établissement à la date d'annonce du contingentement ou de la rupture et de définir si le stock disponible permet de pallier à leurs conséquences pendant la durée annoncée. Ensuite, une évaluation de la place du médicament dans l'arsenal thérapeutique par rapport à son indication est réalisée afin de savoir s'il y a nécessité de prendre des mesures appropriées pour pallier ou non à ce PA. Enfin, plusieurs modes de gestion du PA sont proposés en prenant en compte la disponibilité des alternatives si elles existent.

2.3. Élaboration de la cartographie des impacts organisationnels

Une cartographie des impacts organisationnels de chaque catégorie de cet algorithme selon l'organisation interne du circuit du médicament a été élaborée. Vingt-trois points ont été identifiés avec 17 concernant le service pharmacie et 6 pour les unités de soins. Le temps consacré à chaque point d'impact n'ayant pas pu être évalué, nous n'avons pas défini de pondération pour chaque situation.

Au sein de la pharmacie, de nombreux secteurs et intervenants (pharmaciens, internes en pharmacie, PPH, magasiniers et agents administratifs) sont impactés par les PA. Les 17 points d'impacts se répartissent de la manière suivante :

- Achat-Référencement (n=4) : communication avec le groupement d'achat ou fournisseur, paramétrage au niveau de la base de gestion, demande de prix pour les alternatives.
- Approvisionnement auprès des fournisseurs (n=4) : suivi du stock, lien avec les fournisseurs, modalités de commandes à adapter.
- Livret thérapeutique informatisé (n=2) : paramétrage du livret thérapeutique.
- Réception-Stockage (n=2) : paramétrage du robot et du déconditionné, lieu de stockage à adapter.
- Accompagnement - Bon usage (n=4) : lien avec les référents de la classe thérapeutique, diffusion de notes d'information aux services et/ou patients, traduction et reconditionnement.
- Dispensation (n=1) : dispenser l'alternative en adaptant les quantités si nécessaire.

Au sein de l'unité de soins, les 6 points d'impacts identifiés sont :

- Prescription (n=2) : modification ou justification de la prescription.

- Commande (n=1) : commander le médicament alternatif.
- Stockage (n=1) : adapter le stockage en termes de quantité ou de modalité.
- Administration (n=1) : manipulation supplémentaire à effectuer.
- Patient (n=1) : modification dans sa prise de médicaments.

2.4. Évaluation de l'impact clinique

Une échelle à 4 niveaux permettant d'évaluer l'impact clinique des PA a été construite : Clinical Impact of Medication Shortage (CIMS) (Tableau 1). Trois évaluateurs, deux pharmaciens hospitaliers et un interne en pharmacie, ont évalué indépendamment l'impact clinique probable des PA recensés durant la période d'étude. L'impact clinique est évalué selon le scénario où le pharmacien n'intervient pas sur le PA. Dans un premier temps, ils les ont évalués lors de leurs annonces sans avoir connaissance de l'état du stock ni du mode de gestion mis en place à la pharmacie, appelé la situation « naïve » dans l'étude. Ils avaient connaissance des données suivantes : la DCI, le dosage, la forme galénique, les PA concomitants, les références existantes dans le livret thérapeutique de l'établissement. Dans un second temps, les mêmes évaluateurs ont réévalué ces problèmes en ayant connaissance du mode de gestion mis en place, appelé la situation « documentée ». En complément des trois évaluateurs initiaux, deux autres intervenants, un pharmacien hospitalier et un interne en pharmacie, ont évalué les PA dans les deux situations, « naïve » et « documentée ». L'impact clinique réel sur le patient n'a pas été évalué.

L'analyse de concordance, exprimée par le coefficient Kappa (κ), est utilisée pour évaluer la concordance entre chaque évaluateur. L'interprétation du coefficient κ est basée sur l'échelle de Landis et Koch (57) ($\kappa < 0$: désaccord ; 0,01-0,20 : faible concordance ; 0,21-0,40 : légère concordance ; 0,41-0,60 : concordance moyenne ; 0,61-0,80 : concordance importante ; 0,81-1,00 : concordance presque parfaite).

Impact clinique	Définition	Exemple
Nul	Le problème d'approvisionnement n'a pas d'influence concernant l'état clinique et la prise en charge du patient.	Modes de gestion suivants : R.1.1 ; C.1 ; R.1.2 ; R.3.2 ; R.3.3 ; R.5.3
Mineur	Le problème d'approvisionnement peut provoquer un dommage qui ne requiert pas de surveillance (clinique et biologique). Il existe un risque d'erreurs médicamenteuses.	Dosage différent (voie orale et parentérale) Forme galénique : switch forme buvable vers comprimé orodispersible ; switch comprimé vers forme buvable Autre spécialité avec la même voie d'administration mais ne nécessitant pas de surveillance
Moyen	Le problème d'approvisionnement peut provoquer un dommage qui requiert une surveillance (clinique et biologique) ou qui entraîne une modification de la prise en charge du patient mais n'entraînant pas ou n'allongeant pas le séjour hospitalier.	Forme galénique : switch voie orale vers parentérale Autre spécialité nécessitant une surveillance
Majeur	Le problème d'approvisionnement peut altérer la prise en charge du patient provoquant un dommage qui entraîne ou allonge le séjour hospitalier.	Les alternatives existantes au livret thérapeutique peuvent présenter un échec dans la prise en charge du patient. Aucune alternative existante dans le livret thérapeutique

Tableau 1 Échelle Clinical Impact of Medication Shortage (CIMS)

2.5. Recueil des données

Du 1^{er} Novembre 2019 au 30 Avril 2021, un recueil prospectif et descriptif des PA du secteur Médicaments a été réalisé à partir des données de vie réelle et des courriers, courriers électroniques et appels téléphoniques reçus. Les PA concernant les médicaments prioritaires (curares, midazolam et propofol) survenus pendant la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid-19 ont été exclus du recueil. Les données recueillies et exploitées dans un tableau grâce au logiciel Microsoft Excel[®] sont les suivantes :

- La date d'enregistrement : date à laquelle l'information a été transmise au secteur Médicament ;
- Le médicament impliqué : le nom de la spécialité et/ou DCI, la forme galénique, la classe Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC), le stock et la localisation à la pharmacie, la consommation mensuelle ;
- Le PA : le type de rupture ou contingentement, la date de fin annoncée ;
- La date d'archivage : fin réelle du PA au sein de la pharmacie.

Chaque PA, recensé lors de la période d'étude, a été classé selon une des catégories de l'algorithme. Le mode de gestion peut évoluer pendant la durée du contingentement ou de la rupture et tout changement a été considéré comme nouveau PA. Sur l'ensemble des PA, il a été recueilli les points d'impacts organisationnels ainsi que l'évaluation de l'impact clinique de chaque évaluateur.

3. Résultats

3.1. Données descriptives de l'algorithme de classement

L'algorithme de classement construit se trouve en Annexe 1. L'étude rétrospective des PA et de leurs modes de gestion a permis d'identifier 23 catégories qui se répartissent entre Contingentement (C) et Rupture (R). Concernant les contingentements (C), les 4 catégories sont les suivantes :

- C.1 - Stock suffisant.
- C.2 - Contingentement supérieur aux besoins : les modalités du contingentement permettent de répondre aux besoins de l'établissement :

- C.2.1 - Contingentement sur nombre de commandes/quantité : le laboratoire peut mettre en place un contingentement sur le nombre de commandes ou sur la quantité honorée, souvent calculée sur la base de nos consommations habituelles.
 - C.2.2 - Déblocage suite à un appel téléphonique/justification : le laboratoire demande à ces clients de justifier leur demande, en appelant ou en complétant un formulaire, afin que la commande soit débloquée.
- C.3 - Contingentement inférieur aux besoins : le contingentement mis en place par le laboratoire est inférieur aux besoins réels de l'établissement. Nous considérerons que cette situation doit être prise en charge comme une rupture.

Concernant les ruptures, les 19 catégories identifiées sont les suivantes :

- R.1.1 - Pas de recherche alternative – stock suffisant.
- R.1.2 - Pas de recherche d'alternative – Médicament non essentiel : il est envisagé de retarder ou d'annuler la prise en charge des patients puisque l'indication est jugée non prioritaire. Dans ce cas-là, il est intéressant de s'interroger sur le réel intérêt de garder ce médicament au sein du livret thérapeutique.
- R.2 - Alternative trouvée dans le livret thérapeutique : Une alternative thérapeutique peut être recherchée dans le livret thérapeutique soit avec une DCI identique mais avec un dosage différent (R.2.1.a) ou une galénique différente (R.2.1.b), soit avec une DCI différente (R.2.2).
- R.3 - Alternative fournie par le laboratoire : le laboratoire peut proposer directement lors de l'annonce de la rupture une alternative soit en distribuant le médicament avec un conditionnement différent (R.3.1), soit une autre spécialité (R.3.2) ou soit en important une spécialité étrangère (R.3.3).

- R.4 - Achat pour compte (APC) : une des mesures pouvant être mis en place est l'activation de la clause d'achat pour compte avec les alternatives suivantes : si un générique est en rupture, un APC pour un autre générique peut être effectué soit avec un conditionnement identique (R.4.1.a) ou différent (R.4.1.b). Si la rupture concerne un générique ou une spécialité, un APC pour une spécialité ou un générique avec conditionnement identique (R.4.2.a) ou différent (R.4.2.b) peut être fait. Un APC pour un autre dosage (R.4.3), pour une autre classe thérapeutique et/ou galénique différente (R.4.4), pour une importation étrangère avec un dosage identique (R.4.5.a) ou avec un dosage différent (R.4.5.b) peuvent aussi être ouverts.
- R.5 - Alternative commercialisée non trouvée : Aucune alternative n'a pu être trouvée au sein du livret thérapeutique ou d'un autre laboratoire. Les mesures alternatives peuvent être les suivantes : fabrication de préparation magistrales ou hospitalières à la pharmacotechnie (R.5.1), dépannage auprès d'un autre établissement (R.5.2) ou aucune alternative existante (R.5.3).

3.2. Données quantitatives

Du 1^{er} novembre 2019 au 30 avril 2021, 312 PA sont enregistrés dont 84% (n=261) terminés lors de la fin de l'étude. Initialement ou durant la période, 43% (n=134) des PA ont comme date de fin annoncée « sans délai ». Concernant les PA terminés, la durée médiane est de 47 jours avec une durée minimum et maximum de 2 et 645 jours respectivement. La distribution est représentée dans la Figure 2.

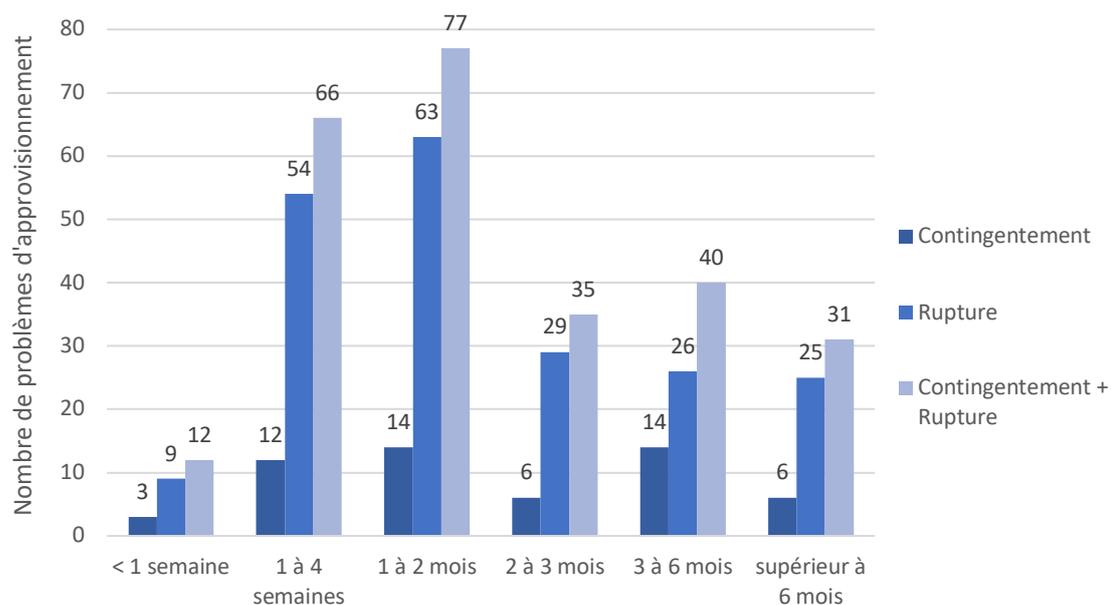


Figure 2 Distribution des problèmes d'approvisionnement selon leur durée

Les caractéristiques des PA sont représentées dans le Tableau 2. Toutes les aires anatomiques sont concernées. Les trois premières classes thérapeutiques impactées sont : les médicaments du système nerveux (n=86 ; 27,6%), les anti-infectieux généraux à usage systémique (n=68 ; 21,8%) et les médicaments des voies digestives et métabolisme (n=37 ; 11,9%). La majorité des PA concerne des médicaments administrés par voie orale (n=169 ; 54,2%) et des MITM (n=286 ; 91,7%).

	Contingentement (C) N = 71	Rupture (R) N = 241	Total N = 312
Classe Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC)			
A Voies digestives et métabolisme	4 (5,6%)	33 (13,7%)	37 (11,9%)
B Sang et organes hématopoiétiques	3 (4,2%)	17 (7,1%)	20 (6,4%)
C Système cardiovasculaire	4 (5,6%)	23 (9,5%)	27 (8,7%)
D Médicaments dermatologiques	0 (0,0%)	10 (4,1%)	10 (3,2%)
G Systèmes génito urinaire et hormones sexuelles	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,3%)
H Hormones systémiques, Hormones sexuelles exclues	2 (2,8%)	13 (5,4%)	15 (4,8%)
J Anti-infectieux généraux à usage systémique	38 (53,5%)	30 (12,4%)	68 (21,8%)
L Antinéoplasiques et immunomodulateurs	7 (9,9%)	8 (3,3%)	15 (4,8%)
M Muscle et squelette	0 (0%)	5 (2,1%)	5 (1,6%)
N Système nerveux	6 (8,5%)	80 (33,2%)	86 (27,6%)
P Antiparasitaires, insecticides	2 (2,8%)	3 (1,3%)	5 (1,6%)
R Système respiratoire	0 (0%)	3 (1,3%)	3 (0,9%)
S Organes sensoriels	1 (1,5%)	7 (2,9%)	8 (2,6%)
V Divers	4 (5,6%)	8 (3,3%)	12 (3,8%)
Voie d'administration			
Voie orale	28 (39,5%)	141 (58,5%)	169 (54,2%)
Voie parentérale	40 (56,3%)	78 (32,4%)	118 (37,8%)
Voie cutanéomuqueux	3 (4,2%)	22 (9,1%)	25 (8,0%)
Médicaments d'Intérêt Thérapeutiques Majeurs (MITM)			
Oui	69 (97,2%)	217 (90,0%)	286 (91,7%)
Non	2 (2,8%)	24 (10,0%)	26 (8,3%)

Tableau 2 Caractéristiques des problèmes d'approvisionnement

Au total, 249 spécialités différentes, soit 11% des références du livret thérapeutique, se sont retrouvées à un moment donné avec un PA. La Daptomycine injectable s'est retrouvée en rupture ou en contingentement sur cinq périodes distinctes. Ceci a engendré, 4 ouvertures d'APC (R.4.1.a ou R.4.2.a) dont une suite à un contingentement inférieur à nos besoins et 1 contingentement supérieur à nos besoins avec nécessité de débloquer la commande en

appelant le laboratoire (C.2.2). La lotion Diprosalic[®] a été quatre fois en rupture durant la période d'étude mais à chaque fois le stock était suffisant à la pharmacie pour tenir jusqu'à la fin de celle-ci (R.1.1). De plus, 20% (n=49) des références se sont retrouvées avec un PA sur 2 ou 3 périodes différentes.

3.3. Données qualitatives

Parmi les 312 PA, 23% (n=71) sont des contingentements et 77% (n=241) des ruptures. La pharmacie n'a pas été concernée pour 34% (n=114) des PA recensés. Les principales catégories sont la rupture annoncée avec stock suffisant à la pharmacie (R.1.1) (33% ; n=103), le contingentement supérieur à nos besoins avec un contingentement sur la quantité (C.2.1) (11% ; n=33) et la rupture entraînant l'ouverture d'un APC générique vers spécialité ou inversement avec un conditionnement identique (R.4.2.a) (9% ; n=29). Parmi les 71 contingentements annoncés par le laboratoire, 2 sont des contingentements inférieurs à nos besoins (C.3) ce qui a entraîné l'ouverture d'un APC (R.4.1.a et R.4.2.a). La répartition des catégories initiales des PA selon l'algorithme est présentée dans la Figure 3.

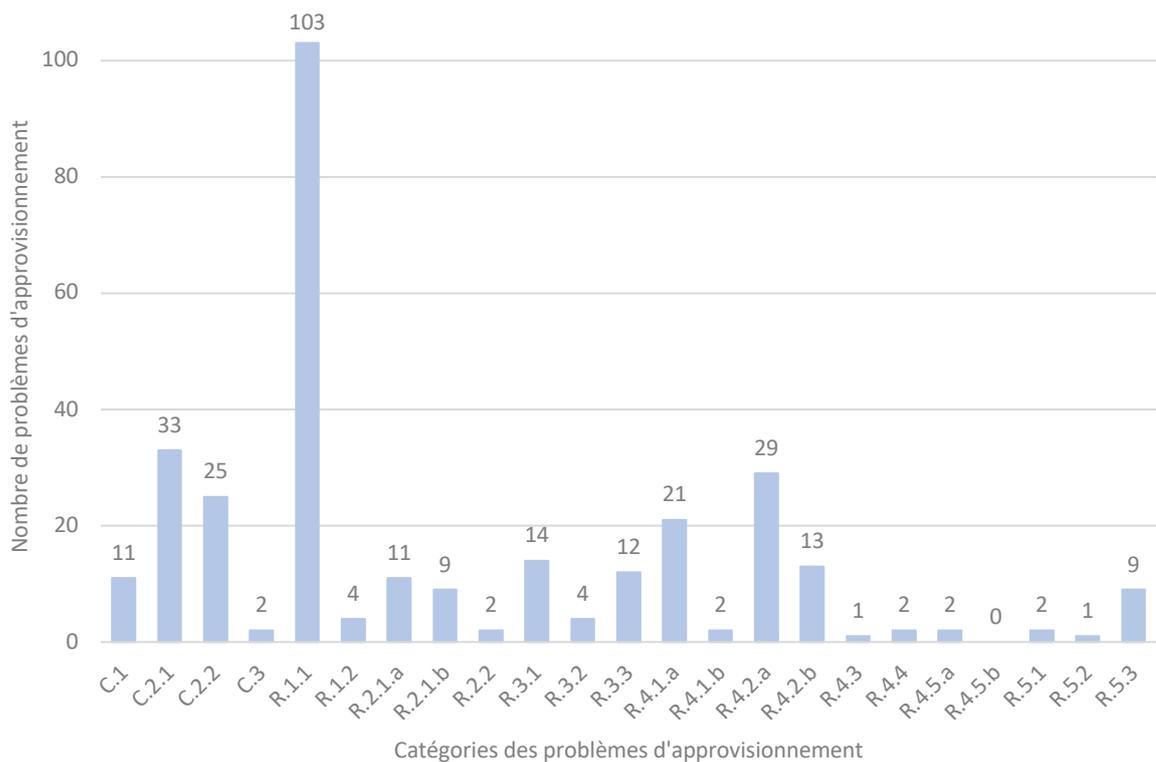


Figure 3 Répartition des catégories de problèmes d'approvisionnement selon l'algorithme

Il est à noter le caractère évolutif du mode de gestion proposé. Durant la période d'étude,

12 PA ont changé une ou plusieurs fois de classification :

- Le contingentement d'Exacyl[®] 500mg comprimé avec stock suffisant (C.1) est devenu une rupture avec ouverture d'un APC (R.4.4).
- L'Amoxicilline/Acide clavulanique 1g/200mg injectable annoncée initialement comme une rupture par le laboratoire conduisant à l'ouverture d'un APC (R.4.2.a) a été modifié par ce dernier en contingentement (C.2.1).
- La prolongation de 7 ruptures annoncées avec stock suffisant (R.1.1) a amené soit à l'ouverture d'un APC (R.4.2.a ou R.4.1.a) pour 5 d'entre elles (Levodopa-Carbidopa-Entacapone pour 3 dosages différents, Mianserine 10mg comprimé, Phloroglucinol 80mg comprimé dispersible), soit à une alternative trouvée dans le

livret thérapeutique pour le Diazepam 5mg comprimé (R.2.1.a), soit à une alternative trouvée par le laboratoire pour le Refresh[®] collyre (R.3.1).

- Une rupture de Rifabutine[®] 150mg gélule avec alternative fournie par le laboratoire (R.3.3) a évolué vers la non recherche d'alternative (R.1.2) suite à la péremption du stock de la pharmacie et après avis des pharmaciens et médecins de la classe.
- Deux PA ont vu leur mode de gestion évoluer plusieurs fois suite à de nombreux prolongement de la date de retour annoncée :
 - Un contingentement supérieur à nos besoins (C.2.1) initié par le laboratoire pour le Voriconazole injectable a évolué en rupture avec ouverture d'un APC (R.4.2.a) puis avec alternative trouvée par le laboratoire (R.3.3) avec deux spécialités importées différentes.
 - Une rupture annoncée de la Mianserine 30mg comprimé avec stock suffisant (R.1.1) a évolué en contingentement avec stock suffisant (C.1) puis de nouveau en rupture avec stock suffisant (R.1.1). La prolongation de cette rupture a amené à ouvrir un APC (R.4.1.a). Par la suite, le laboratoire a annoncé cette rupture en contingentement (C.2.1) puis de nouveau en rupture avec une alternative fournie par le laboratoire (R.3.1).

3.4. Impact organisationnel

La cartographie avec les différents points d'impact pour chaque catégorie de PA ainsi que des exemples se trouvent en Annexe 2 et 3. Sur l'ensemble de l'étude, il y a eu 2436 points d'impacts organisationnels avec 2034 impacts pour l'ensemble des secteurs de la pharmacie et 402 impacts pour les services cliniques.

Les points d'impact organisationnels sur le circuit du médicament ont été déterminés pour chaque type de PA identifié dans l'algorithme de classement (Figure 4). Les

contingentements ont un nombre d'impact moins important que les ruptures, ils ont respectivement en moyenne 6 et 12 points d'impacts. Les PA les plus impactant au niveau organisationnel sont :

- L'ouverture d'un APC d'une importation étrangère avec dosage différent (R.4.5.b) : 18 points d'impacts ;
- La rupture avec une autre spécialité ou une importation étrangère fournie par le laboratoire (R.3.2 et R.3.3), l'ouverture d'un APC d'une galénique différente ou d'une même classe thérapeutique (R.4.4) et l'ouverture d'un APC d'une importation étrangère avec le même dosage (R.4.5.a) : 17 points d'impacts ;
- La rupture avec alternative trouvée dans le livret thérapeutique de DCI identique mais de dosage différent (R.2.1.b) et ouverture d'un APC d'un autre dosage (R.4.3) : 14 points d'impacts

A l'inverse, les PA les moins impactant au niveau organisationnel sont : la rupture d'un médicament « non essentiel » sans recherche d'alternative (R.1.2) avec 4 points d'impacts ainsi que la rupture et le contingentement avec stock suffisant à la pharmacie (R.1.1 et C.1) avec 2 points d'impacts.

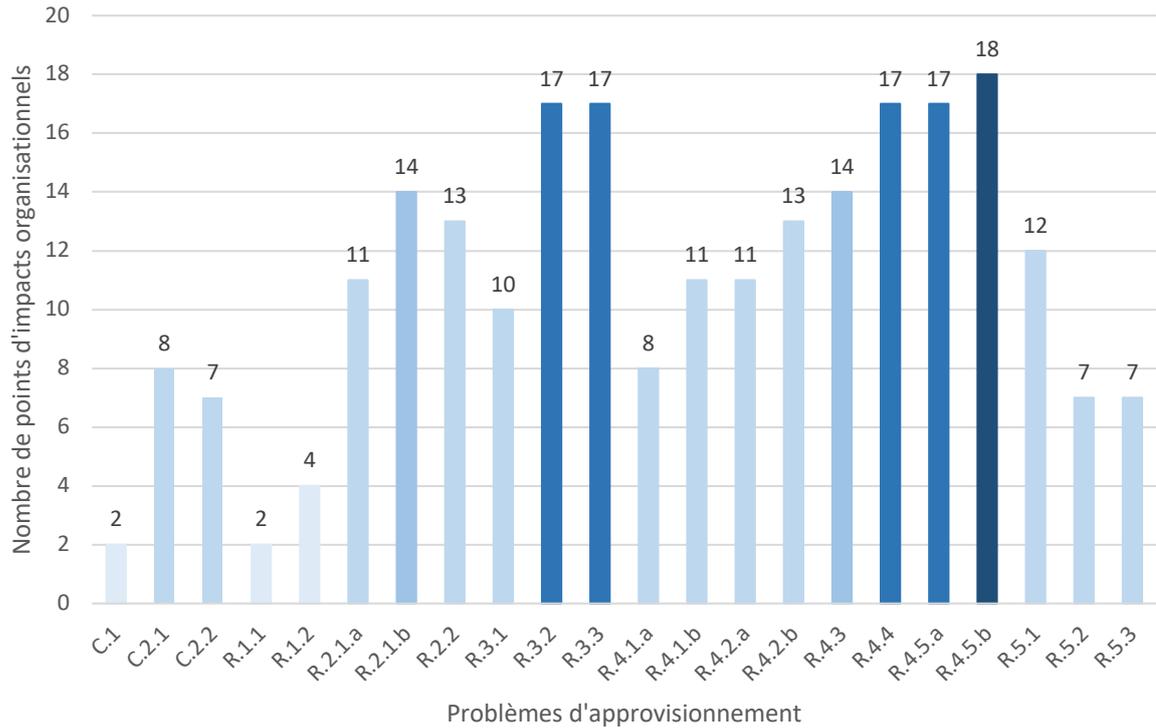


Figure 4 Répartition des problèmes d'approvisionnement selon leur nombre d'impacts organisationnels

3.5. Impact clinique

Les PA sont évalués de manière identique dans la situation « naïve » dans 94% (n=312) des cas, soit un coefficient κ de 0,94 entre les 3 évaluateurs initiaux et dans 90% (n=298) des cas, soit un coefficient κ de 0,94 entre les 5 évaluateurs correspondant chacun à une correspondance presque parfaite. Dans la situation « documentée », les PA sont codifiés de manière identique dans 98% (n=326) des cas, soit un coefficient κ de 0,98 entre les 3 évaluateurs initiaux et dans 95% (n=317) des cas, soit un coefficient κ de 0,97 entre les 5 évaluateurs correspondant chacun à une correspondance presque parfaite. Dans la situation « naïve », les PA ont principalement un impact clinique mineur, contrairement à la situation « documentée » où l'impact clinique nul est majoritaire (Tableau 3).

	Évaluateur 1 N=332 (100%)	Évaluateur 2 N=332 (100%)	Évaluateur 3 N=332 (100%)	Évaluateur 4 N=332 (100%)	Évaluateur 5 N=332 (100%)	Moyenne N=332 (100%)
Situation « Naïve »						
Nul	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Mineur	145 (43,7%)	140 (42,2%)	147 (44,3%)	144 (43,4%)	146 (44,0%)	144 (43,4%)
Moyen	107 (32,2%)	105 (31,6%)	105 (31,6%)	99 (29,8%)	107 (32,2%)	105 (31,6%)
Majeur	79 (23,8%)	86 (25,9%)	79 (23,8%)	88 (26,5%)	78 (23,5%)	82 (24,7%)
Situation « Documentée »						
Nul	163 (49,1%)	163 (49,1%)	163 (49,1%)	163 (49,1%)	163 (49,1%)	163 (49,1%)
Mineur	60 (18,1%)	59 (17,8%)	62 (18,7%)	60 (18,1%)	62 (18,7%)	61 (18,4%)
Moyen	64 (19,3%)	64 (19,3%)	62 (18,7%)	59 (17,8%)	63 (19,0%)	62 (18,7%)
Majeur	45 (13,5%)	46 (13,8%)	45 (13,5%)	50 (15,0%)	44 (13,2%)	46 (13,8%)

Tableau 3 Description des impacts cliniques des problèmes d'approvisionnement selon les évaluateurs

Parmi les PA ayant un impact clinique probabiliste « majeur », les principales classes ATC représentées sont les médicaments anti-infectieux généraux à usage systémique (J), et les antinéoplasiques et immunomodulateurs (L), avec respectivement 46% (n=21), 20% (n=9) dans la situation « documentée ». Concernant les médicaments injectables, 46% (n=57) ont un impact clinique « majeur » dans la situation « naïve » contre 28% (n=34) dans la situation « documentée ». Les MITM ont principalement un impact clinique mineur dans la situation « naïve » et nul dans la situation « documentée » avec respectivement 41% (n=125) et 48% (n=145) des PA. Le Tableau 4 représente la description des impacts cliniques des PA dans la situation « naïve » et « documentée ».

	Situation « Naïve »				Situation « Documentée »				Total N= 332
	Nul	Mineur	Moyen	Majeur	Nul	Mineur	Moyen	Majeur	
Classe ATC									
A	0 (0%)	23(61%)	10 (26%)	5 (13%)	21 (55%)	9 (24%)	8 (21%)	0 (0%)	38 (100%)
B	0 (0%)	10 (48%)	4 (19%)	7 (33%)	9 (43%)	5 (24%)	3 (14%)	4 (19%)	21 (100%)
C	0 (0%)	20 (74%)	3 (11%)	4 (15%)	11 (41%)	12 (45%)	2 (7%)	2 (7%)	27 (100%)
D	0 (0%)	9 (90%)	1 (10%)	0 (0%)	9 (90%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
G	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
H	0 (0%)	10 (67%)	4 (27%)	1 (6%)	6 (40%)	7 (47%)	2 (13%)	0 (0%)	15 (100%)
J	0 (0%)	10 (13%)	33 (44%)	32 (43%)	28 (37%)	5 (7%)	21 (28%)	21 (28%)	75 (100%)
L	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	13 (87%)	4 (27%)	0 (0%)	2 (13%)	9 (60%)	15 (100%)
M	0 (0%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)	5 (100%)
N	0 (0%)	50 (52%)	39 (41%)	7 (7%)	53 (55%)	19 (20%)	20 (21%)	4 (4%)	96 (100%)
P	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)	3 (60%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)	5 (100%)
R	0 (0%)	2 (67%)	0 (0%)	1 (33%)	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
S	0 (0%)	6 (67%)	3 (33%)	0 (0%)	6 (67%)	2 (22%)	1 (11%)	0 (0%)	9 (100%)
V	1 (8%)	1 (8%)	3 (25%)	7 (59%)	7 (58%)	0 (0%)	1 (8%)	4 (34%)	12 (100%)
Voies d'administration									
Voie orale	0 (0%)	89 (49%)	73 (40%)	21 (11%)	86 (47%)	40 (22%)	47 (26%)	10 (5%)	183 (100%)
Voie parentérale	0 (0%)	38 (31%)	28 (23%)	57 (46%)	59 (48%)	16 (13%)	14 (11%)	34 (28%)	123 (100%)
Voie cutanéomuqueux	1 (4%)	17 (66%)	4 (15%)	4 (15%)	18 (69%)	4 (15%)	2 (8%)	2 (8%)	26 (100%)
MITM									
Oui	0 (0%)	125 (41%)	103 (34%)	77 (25%)	145 (48%)	54 (18%)	61 (20%)	45 (14%)	305 (100%)
Non	1 (4%)	20 (74%)	1 (4%)	5 (18%)	18 (66%)	7 (26%)	1 (4%)	1 (4%)	27 (100%)

Tableau 4 Description des impacts cliniques des problèmes d'approvisionnement (exprimé en moyenne)

Il est à noter qu'en moyenne 51% (n=170) des PA ont un impact clinique probabiliste identique lorsque l'évaluateur a connaissance du mode de gestion mis en place au sein de la pharmacie (situation « documentée »). Dans les autres cas, les PA ont un impact clinique moindre (n=162), décomposé de la manière suivante :

- 84 PA ont un impact abaissé d'1 point,
- 42 PA ont un impact abaissé de 2 points,
- 36 PA ont un impact abaissé d'3 points.

4. Discussion

Cette étude prospective menée au sein d'un centre hospitalier universitaire (CHU) d'une durée de 18 mois a permis d'évaluer qualitativement l'impact organisationnel et clinique des PA rencontrés. Un PA présente en moyenne 7 points d'impacts organisationnels sur l'ensemble du circuit du médicament. En moyenne, 14% (n=46) des PA ont un impact clinique majeur lorsque le pharmacien avait connaissance du mode de gestion mis en place (situation « documentée »). Cette problématique récurrente concerne 11% des références du livret thérapeutique de l'établissement, il est de 8% dans une étude comparable (47). La durée, très variable rapportée également dans l'étude de David et al (47), complexifie leur gestion au sein des PUI.

Toutes les classes médicamenteuses sont concernées par les PA avec principalement les classes ATC suivantes : médicaments du système nerveux, antiinfectieux à usage systémique et médicaments des voies digestives, donnée comparable à l'étude de David et al (47). Dans la littérature (6,7,20,47,58), les anti-infectieux sont dans le top 3 des classes ATC les plus impliquées par les PA. Une des conséquences est l'augmentation de l'utilisation des

antibiotiques à large spectre et à haut risque d'infection à *Clostridium difficile* notamment pendant la pénurie de Pipéracilline-Tazobactam (59). Les sociétés savantes émettent des recommandations pour préserver l'utilisation de certains anti-infectieux en période de pénurie en mettant en place des restrictions d'indication ou une alternative satisfaisante comme lors des tensions d'approvisionnement de pénicilline M ou de fosfomycine (52). Les PA recensés concernent principalement des médicaments administrés par voie orale contrairement aux études existantes (8,20) où les médicaments injectés par voie parentérale sont principalement retrouvés. Contrairement à d'autres études (6,7), notre travail n'a pas permis d'évaluer le poids réel des ruptures des médicaments anti-cancéreux car les anti-cancéreux injectables ont été exclus de notre étude du fait d'un mode de gestion spécifique.

L'algorithme de classement construit sur un recueil exhaustif de trois ans de façon rétrospective détaille toutes les possibilités de mode de gestion pour pallier aux PA. Dans 24% (n=80) des situations, l'ouverture d'un APC a été effectuée, ce qui est comparable à d'autres études (47). Les laboratoires proposent et livrent des alternatives dans 10% (n=34) des cas. La solution pour pallier à la rupture a été, dans seulement 7% (n=23) des PA recensés, une alternative dans le livret thérapeutique. Sur la période d'étude, toutes les catégories sont représentées à part l'ouverture d'un APC pour une importation étrangère avec un dosage différent. Cependant, ce mode de gestion a été mis en place pendant la crise sanitaire du Covid-19 pour les médicaments prioritaires de réanimation (curares, midazolam et propofol). Nous avons décidé d'exclure de l'étude tout PA relatif à la pandémie pour éviter les influences de cet événement exceptionnel sur nos données. Il est à noter que 3% (n=9) des PA sont des ruptures sans aucune alternative (R.5.3) et les spécialités concernées sont toutes des MITM selon la liste définie de l'arrêté de 2016 (60) ce qui justifie l'importance de sécuriser l'approvisionnement de ce type de médicament.

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'impact organisationnel d'un PA sur l'ensemble du circuit du médicament de la pharmacie jusqu'au service de soins et même au patient. David et al (47) a proposé une hiérarchisation des mesures palliatives avec 5 niveaux de complexité mais sans prendre en compte tous les points d'impacts existants. L'évaluation des conséquences organisationnelles sur l'organisation interne de l'établissement a été réfléchi en prenant en compte l'organisation des ressources humaines, ses moyens logistiques et son système d'information. La cartographie réalisée pourra être extrapolée à d'autres centres hospitaliers afin qu'ils puissent prendre en compte les conséquences des PA sur leur propre organisation mais devra être adaptée à leur propre circuit. La standardisation mise en place pour chaque catégorie à l'aide de la cartographie permet de mieux appréhender chaque nouveau PA au sein de la pharmacie. Pendant l'étude, 83% (n=2034) des impacts organisationnels recensés faisaient référence au service pharmacie contre 17% (n=402) pour les unités de soins.

Le mode de gestion idéal pour un PA est de type R.1.1, catégorie majoritaire dans l'étude, ou C.1 selon l'algorithme, c'est-à-dire un stock suffisant pour pallier la rupture ou le contingentement. Ces modes de gestion moins impactant sur notre organisation impliquent de connaître la date de retour et que cette donnée soit fiable et que le stock à la pharmacie soit conséquent. Sachant que la durée médiane d'un PA est de 47 jours, donnée comparable à d'autres études (8,47), l'allongement des couvertures de stock des médicaments à 2 mois pourrait être une mesure préventive intéressante. En réalité, ceci est difficilement faisable du fait des contraintes financières, de l'espace de stockage et des fluctuations de consommations. A titre d'exemple, au sein de notre établissement, la couverture de stock pour une référence ayant une consommation régulière et peu onéreuse est d'environ 30 jours. L'impact clinique était majoritairement moindre lorsque les évaluateurs avaient

connaissances du mode de gestion mis en place (situation « documentée »), où 33% (n=103) des problèmes étaient des ruptures avec un stock suffisant (R.1.1), ce qui pourrait justifier l'intérêt d'avoir un stock suffisant au sein de la pharmacie. L'augmentation du stock ne peut pas être la seule solution à cette problématique du fait de la grande variabilité de leur durée, entre 2 et 645 jours dans l'étude.

En revanche, le mode de gestion à éviter est l'importation depuis l'étranger afin de limiter l'impact organisationnel sur le circuit du médicament. Pendant la crise sanitaire du Covid-19, de telles spécialités médicamenteuses importées destinées à une prise en charge en réanimation comme le midazolam, le propofol ou les curares ont été mises à disposition par Santé Publique France (SPF) au sein des pharmacies hospitalières. Les pharmaciens ont dû sécuriser leur délivrance en accompagnant et en informant les personnels soignants en charge de la dispensation, de la préparation et de l'administration de ces médicaments. La part purement logistique de ce mode de gestion est très impactant, mais il faut bien sûr prendre en compte l'accompagnement pharmaceutique des professionnels sur le bon usage et le risque iatrogène des importations étrangères. Des notes d'informations peuvent être faites auprès des médecins et personnels infirmiers pour attirer leur attention sur les différences concernant les dosages et les concentrations. La sécurisation de la délivrance des produits étrangers est primordiale afin d'éviter toute erreur médicamenteuse comme ce qui a pu se passer lors de la rupture de Belustine[®](45), Viperfav[®] (44) ou de Dihydan[®] (43).

Selon notre organisation, l'ouverture d'un APC d'une spécialité médicamenteuse générique vers générique est le plus satisfaisant à mettre en œuvre avec idéalement un conditionnement identique. Bien évidemment, une ouverture d'un APC engendre des coûts financiers qui n'ont pas été mesurés dans notre étude.

Une des limites à cette évaluation des conséquences organisationnelles est le fait d'avoir considéré que chaque point d'impact identifié sur le circuit du médicament a le même poids.

Les multiples intervenants ou le temps passé pour aborder chaque impact identifié n'ont pas été pris en compte. En effet, certains retentissements comme le paramétrage du livret thérapeutique ou de la base de données du robot de dispensation sont à considérer de manière unique pendant la durée du PA alors que d'autres tâches, telles que les commandes, la dispensation ou l'administration, désorganisent le circuit tout au long de la période et se répètent. Le temps consacré pour chaque étape n'a pas été calculé du fait de la complexité des activités et des multiples intervenants même si dans certaines études une estimation du temps a été faite avec une évaluation de 12-20 heures par semaine (47). D'autre part, dans l'évaluation de l'impact organisationnel, nous n'avons pas distingué les médicaments ne concernant que certaines unités de soins, et les médicaments utilisés dans l'ensemble de l'établissement. Lorsqu'un PA concerne un nombre limité de services médicaux, la gestion et la communication auprès des utilisateurs sont plus faciles à réaliser que pour un médicament utilisé à l'échelle de tout l'établissement.

Pour mettre en œuvre le meilleur mode de gestion pour le PA en question, il est primordial d'obtenir dès son annonce des informations concrètes et fiables. Pour 43% (n=134) des PA répertoriés, la date de retour à la normale est inconnue donc considérée sans délai, cette donnée était de 57% dans une autre étude (47). En ayant connaissance de cette dernière, le personnel pharmaceutique peut mieux anticiper et gérer le problème. L'absence de délai ne permet pas de savoir si le stock physique à la pharmacie permettra que le PA n'ait pas de conséquences. De plus, la fiabilité de l'information transmise par le fournisseur lorsque la pharmacie prend connaissance du PA est extrêmement déterminante et peut avoir des conséquences sur la gestion et son évolution. Durant la période d'étude, il a été constaté des changements de mode de gestion causés soit par un prolongement du PA ou soit par un changement de gestion au niveau du laboratoire. Dans la littérature, il est retrouvé que dans 19,3% des cas, l'information transmise n'était pas fiable (47). L'organisation au sein de la

pharmacie et des services de soins est ainsi bouleversée. Pour améliorer la gestion des PA même si tout est fait en amont, il est essentiel que l'information transmise soit fiable et durable. D'autre part, l'information relative doit être relayée par les fournisseurs et/ou les groupements d'achats. Cette donnée n'a pas été mesurée dans notre travail mais une étude recensant 176 spécialités en rupture rapporte que pour 38% aucune information n'avait été transmise par le groupement d'achat (47).

La récurrence des médicaments ayant un PA est à noter. Au cours de notre étude, 20% (n=51) des références concernées par des ruptures ont connu au moins 2 PA pendant la période d'observation avec pour la moitié des modes de gestion différents. Ceci s'explique par un contexte particulier (durée, autres médicaments ayant un PA...) pour chaque situation.

Dans la littérature, des cas d'évènements indésirables suite à des ruptures de médicament ou des sondages auprès de professionnels de santé sur l'impact négatif des PA sont rapportés (6,41). Les erreurs médicamenteuses les plus souvent constatées par les pharmaciens suite à des pénuries sont l'omission, l'administration d'une mauvaise dose ou d'un mauvais médicament (41). À notre connaissance, il n'existe pas d'échelle évaluant l'impact clinique d'un PA dans l'objectif d'évaluer dans sa globalité leurs conséquences cliniques. La dimension clinique de l'échelle CLEO, seule échelle validée évaluant les interventions pharmaceutiques (61), a été testée pour évaluer l'impact clinique des PA. Dans notre travail, une nouvelle échelle adaptée afin d'évaluer l'impact clinique potentiel des PA a été construite. Cette échelle a permis d'obtenir une évaluation homogène par les différents évaluateurs. Facile à appréhender du fait d'exemples concrets, elle a été élaborée selon 4 niveaux. Les quelques discordances retrouvées sont liées aux connaissances et à l'expérience du pharmacien par rapport aux médicaments impliqués.

La principale limite concernant la validation de cette échelle est que seulement cinq personnes l'ont testée. L'évaluation a été réalisée uniquement par des pharmaciens et internes en pharmacie ayant des connaissances dans le domaine de l'approvisionnement, il serait judicieux d'impliquer d'autres professionnels comme des médecins. Il semble, également nécessaire de prendre en compte la durée du PA. Enfin nous n'avons pas répertorié l'impact clinique avéré sur les patients mais uniquement de sa probabilité de survenue.

De nombreux PA ont un impact clinique nul lorsque le mode de gestion est connu (situation « documentée ») puisque, pour une grande majorité, le stock était suffisant à la pharmacie ou que le laboratoire fournissait une alternative sans que le pharmacien intervienne. Une faible part des PA ont un impact clinique majeur et concernent pour la plupart des médicaments injectables. Environ 90% (n=286) des PA recensés concernent des MITM, catégorie définie par l'arrêté du 27 juillet 2016 (60), et peuvent avoir un impact clinique nul, mineur, moyen ou majeur. Les MITM n'ont pas obligatoirement un impact clinique majeur selon l'échelle CIMS. La notion de MITM est très vaste puisque la législation définit uniquement les classes thérapeutiques contenant des MITM sans définir de DCI. D'autre part, c'est au fournisseur de définir les MITM dans leur catalogue et des discordances de classification d'un même produit entre les industriels ont pu être observées (62). Si le PA est anticipé soit par la mise en place d'alternative stricte par le laboratoire ou par un stock suffisant au sein des pharmacies, avec bien évidemment des informations fiables dès leur annonce, l'impact sur le patient est négligeable. Les laboratoires doivent détenir un stock de sécurité de 2 mois pour les MITM (26), lorsque ce stock est atteint, une alerte pourrait être transmise pour mettre en place un contingentement et des règles de bon usage comme ce qui a été le cas pendant la crise Covid-19 avec la publication de MARS sur l'utilisation des médicaments prioritaires (63).

La dimension économique des PA n'a pas été prise en compte dans cette étude. Dans une prochaine évaluation, il sera intéressant de mesurer l'impact des PA l'aspect financier de cette problématique en incluant bien évidemment les coûts directs et indirects.

5. Conclusion

La caractérisation des différents modes de gestion des PA, dans l'objectif d'améliorer leur gestion au sein de la pharmacie, a permis d'identifier et de prévoir systématiquement l'impact sur chaque étape du circuit du médicament. L'évaluation globale a permis de distinguer l'impact sur l'organisation interne de la pharmacie mais aussi au sein des unités de soins d'un centre hospitalier. L'ensemble des professionnels de santé est ainsi concerné par cette problématique où la communication est essentielle. L'évaluation de la dimension clinique permet de quantifier l'impact sur les patients, peu impactés si la gestion du PA est bien anticipée par le pharmacien hospitalier. Ce dernier prend une place importante pour la gestion des PA que ce soit concernant la délivrance effective d'un médicament permettant de pallier au problème que l'accompagnement sur le bon usage auprès des services de soins.

Discussion

Les PA sont une préoccupation majeure de santé publique depuis de nombreuses années, souvent peu connus du grand public (9). Pour pallier à cette problématique, l'existence sur le marché de plusieurs industriels produisant la même référence pharmaceutique sous forme de générique est primordiale surtout pour les MITM même s'il a été montré que cette classification intègre une large part de médicaments. En effet, la possibilité d'avoir plusieurs génériques sur le marché réduirait l'impact du PA au niveau organisationnel et au niveau de la prise en charge du patient.

Il est souvent rapporté que les procédures d'achats actuelles des médicaments en établissement de santé sont à risque d'intensifier les PA (9). Une des actions évoquée dans la feuille de route 2019-2022 du ministère des solidarités et de la santé est de les adapter, dans l'objectif de sécuriser l'approvisionnement des médicaments en établissement de santé en effectuant par exemple des appels d'offres multi attributaires (4). Dans son plan d'actions sur les pénuries de médicaments de 2019, le LEEM propose de revoir les appels d'offres pour les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS), liste de médicaments plus restreinte que les MITM proposée aussi par le LEEM : appels d'offres multi-attributaires, précision des volumes à fournir pour chacun des fournisseurs, visibilité renforcée sur les calendriers de livraison (8). A titre d'exemple, l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS) a introduit dans ses procédures d'appels d'offre un critère d'évaluation concernant les moyens mis en œuvre pour assurer la sécurité de l'approvisionnement par les fournisseurs (62). L'efficacité de ce nouveau critère pour prévenir les ruptures n'a pas encore été calculée.

La crise sanitaire liée à la pandémie de Covid-19 a mis en lumière cette problématique bien connu des professionnels de santé par la presse grand public (64,65), notamment du fait des difficultés d'approvisionnements, particulièrement pour cinq principes actifs utilisés en réanimation (midazolam, propofol, atracurium, cisatracurium et rocuronium). Malgré la décision d'exclure de l'étude cette problématique exceptionnelle, il paraît judicieux d'expliquer les mesures mises en place pour assurer l'approvisionnement de ces produits au niveau national. La demande pour ces médicaments a largement dépassé les capacités de production, et ceci a créé des tensions d'approvisionnement dans le monde et bien évidemment en France. Pour pallier à ces difficultés, par la publication du décret n°2020-466 du 23 avril 2020 (66), l'État a mis en place un approvisionnement et une distribution centralisée de ces produits sur le territoire national en lien avec SPF et les Agences Régionales de Santé (ARS) (63,67). Selon le stock et la consommation de ces produits sensibles au sein des établissements, transmis via une plateforme dédiée (maPUI puis E-Dispostock), l'ANSM allouait à chaque établissement une certaine quantité de ces références pharmaceutiques. Les sources d'approvisionnement étaient diversifiées, de nombreux produits distribués provenaient de l'étranger, impliquant ainsi une surcharge de travail aux pharmacies hospitalières. A titre d'exemple, les HCL ont réceptionné 20 spécialités différentes en provenance de 12 pays et dont 6 avec des dosages non référencés au livret thérapeutique et/ou non commercialisées en France et livrées sans ré-étiquetage non traduit dans notre langue (55). Le produit importé de l'étranger a bien sûr des inconvénients comme l'étiquetage en langue étrangère, un conditionnement différent, des dosages et/ou des concentrations différents. Dans le but de sécuriser la dispensation de ces produits, des notes d'informations devaient être communiquées aux services utilisateurs en les alertant notamment sur les changements de concentrations afin d'éviter les risques d'erreurs

médicamenteuses. La place du pharmacien dans l'accompagnement et le bon usage de ces médicaments auprès des personnels soignants est ainsi primordiale.

D'autre part, cette crise sanitaire a confirmé la dépendance de l'industrie pharmaceutique de l'Europe et donc de la France à l'égard de l'Asie. Pour pallier à cette problématique, la relocalisation de la production en France et plus largement en Europe est à réfléchir (4), proposition déjà faite par l'Académie nationale de Pharmacie (7) et par le LEEM (8,68). Au début de la pandémie, un rapport de l'Académie nationale de Pharmacie et l'intervention de 9 CHU européens ont rappelé l'importance de relocaliser la production de médicaments (64,69). En juin 2021, le président de la République a annoncé un plan d'investissement pour cette relocalisation (70). En réponse à la crise sanitaire, où le risque de pénuries en médicaments a été démontré, la France, l'Allemagne et l'Union Européenne envisagent un projet important d'intérêt commun européen sur l'industrie pharmaceutique dont un des objectifs est de réduire la dépendance de l'Europe vis-à-vis des importations de médicaments (71).

La prévention et la lutte contre les pénuries ne peuvent pas être uniquement une stratégie nationale mais doit faire l'objet d'une stratégie européenne comme précisé dans la feuille de route du Ministère de de la Santé et des Solidarités « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France » (4). Une harmonisation entre les pays concernant la réglementation et les moyens de communication serait primordiale, action proposée par le LEEM (8). Dans cette même perspective, l'EMA en 2019, a proposé une définition commune de la notion de pénurie dans l'objectif d'une approche harmonisée de la notification et de la gestion des pénuries (72) : « Une pénurie d'un médicament à usage humain ou vétérinaire se produit lorsque l'offre ne répond pas à la demande au niveau national ».

Dans cette étude, nous avons abordé uniquement les PA concernant les médicaments mais il ne faut pas oublier ceux concernant les dispositifs médicaux (DM). Les ruptures de DM entraînent des conséquences organisationnel, économique et aussi un risque dans la prise en charge des patients suite à des modifications de pratiques pour pallier à leur absence (73). Le rôle du pharmacien dans la gestion et l'accompagnement auprès des services de soins est aussi essentiel dans le cas des ruptures de DM. En France, la législation concernant la lutte contre les pénuries des DM est inexistante à ce jour par rapport à celle des médicaments. Depuis le 1^{er} Septembre 2021, l'ANSM sécurise l'approvisionnement et la disponibilité des DM et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) considérés comme indispensables, c'est-à-dire leur absence pourrait avoir un impact sur la prise en charge des patients (25). Les industriels doivent signaler à l'ANSM toute rupture de stock ou d'approvisionnement de ces produits. L'ANSM recense ainsi sur son site internet les DM et DMDIV indispensables ayant actuellement des PA (74). Auparavant, l'ANSM publiait uniquement les difficultés d'approvisionnement des MITM et des vaccins. Une procédure de gestion anticipée des ruptures et risques de ruptures de ces produits, pilotée par le fournisseur, a été mise en place par l'ANSM afin d'éviter un impact sur la prise en charge des patients (75).

Les PA font désormais partie intégrante du quotidien des pharmaciens hospitaliers et ont des conséquences sur l'organisation interne des établissements de santé. Certaines mesures, afin de pallier à leurs conséquences, sont plus évidentes à mettre en œuvre comme par exemple l'existence sur le marché de différents fournisseurs pour un même médicament. En revanche, l'importation de médicaments en provenance d'un pays étranger a un impact majeur sur le circuit du médicament et sur le risque d'erreur iatrogène médicamenteux. Le

rôle du pharmacien hospitalier est ainsi primordial dans l'accompagnement et la sécurisation de leur dispensation.

Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : FOURNIER-BIDOZ Agathe

TITRE :

LES PROBLÈMES D'APPROVISIONNEMENT : ÉVALUATION DES CONSÉQUENCES ORGANISATIONNELLES ET CLINIQUES AU SEIN D'UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CONCLUSION :

Les problèmes d'approvisionnement des médicaments au sein des centres hospitaliers sont une préoccupation majeure et mondiale de santé publique. Depuis des années, les professionnels de santé constatent leurs augmentations. Tous les types de médicaments et classes thérapeutiques sont concernés. Cette problématique, complexe et multifactoriel, fait partie intégrante des activités quotidiennes des pharmaciens hospitaliers. L'arrivée d'un problème d'approvisionnement désorganise l'ensemble du circuit du médicament et peut avoir des répercussions sur la prise en charge du patient.

Cette étude prospective menée pendant 18 mois au sein d'un centre hospitalier universitaire a permis d'évaluer les conséquences organisationnelles et cliniques des problèmes d'approvisionnement. Définir les différents modes de gestion des problèmes d'approvisionnement au sein d'une pharmacie hospitalière a permis d'identifier et de prévoir les impacts sur l'organisation au sein de la pharmacie et des services de soins. L'amélioration de leur gestion permet ainsi de diminuer les conséquences sur la prise en charge des patients. Le pharmacien hospitalier occupe une place importante dans leur suivi et leur résolution mais aussi dans l'accompagnement auprès des services de soins et dans le bon usage du médicament alternatif afin de réduire le risque iatrogène et les erreurs médicamenteuses. La collaboration avec les autres professionnels de santé est un point essentiel toujours dans l'objectif d'une meilleure prise en charge pour le patient.

Malgré les dispositifs juridiques mis en place, les problèmes d'approvisionnement sont toujours d'actualité et se sont aggravés lors de la crise sanitaire. Il est primordial que l'information sur un problème d'approvisionnement soit transmise de manière anticipée auprès des professionnels. Cette information doit être communiquée au bon moment et doit être fiable. Une collaboration entre les industriels, les autorités sanitaires et les professionnels est fondamentale pour lutter contre ce fléau et mettre en œuvre les meilleures mesures dans l'objectif de diminuer la répercussion au sein d'un centre hospitalier et sur la prise en charge thérapeutique des patients.

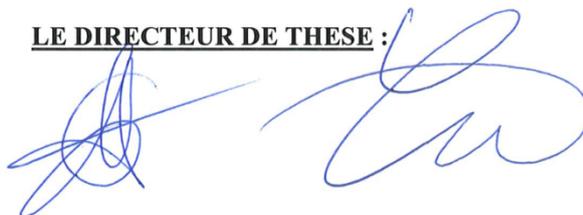
VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 01/09/2021

LE DOYEN


Michel SEVE



LE DIRECTEUR DE THESE :



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

P^r Pierrick BEDOUCH
Pharmacien PU-PH
Responsable de Pôle
Pôle Pharmacie
CHU GRENOBLE ALPES
N° ordre de section : 120414-H
N° RPPS : 10001813269

Bibliographie

1. Cubaynes M-H, Noury D, Dahan M, Falip E. Le circuit du médicament à l'hôpital [Internet]. 2011 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article232>
2. Gray A, Manasse Jr HR. Shortages of medicines: a complex global challenge. Bull World Health Organ. mars 2012;90:158-158.
3. European Association of Hospital Pharmacists. Medicines Shortage Survey [Internet]. 2014 [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages/2014-medicines-shortage-survey>
4. Ministère des Solidarités et de la Santé. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/lutter-contre-les-penuries-et-ameliorer-la-disponibilite-des-medicaments-en>
5. OMEDIT Pays de la Loire. Enquête régionale sur les ruptures et contingentements de médicaments [Internet]. 2018 [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-sante/ruptures/>
6. European Association of Hospital Pharmacists. Medicines Shortages Report : Medicines shortages in European Hospitals [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_2019_medicines_shortages_report.pdf
7. Académie Nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie : Indisponibilité des médicaments [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf
8. Leem. Pénuries de médicaments : le plan d'action du Leem [Internet]. 2019 [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/atelier-presse-penuries-de-medicaments-le-leem-presente-son-plan-dactions-en-6-axes-pour>
9. Decool J-P. Pénurie de médicaments et de vaccins - Sénat [Internet]. 2018 [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: https://www.senat.fr/espace_presse/actualites/201809/penurie_de_medicaments_et_de_vaccins.html
10. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
11. Leem. Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/vulnerabilite-de-la-chaine-dapprovisionnement-du-medicament>
12. Article L5126-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043424060/
13. Décret n° 2016-360 du 25 mars 2016 relatif aux marchés publics. 2016-360 mars, 2016.
14. Ordonnance n° 2015-899 du 23 juillet 2015 relative aux marchés publics. juill 23, 2015.
15. Ministère des Solidarités et de la Santé. Le circuit de distribution du médicament en

France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>

16. Cour des comptes. Les achats hospitaliers [Internet]. 2017 [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/les-achats-hospitaliers>

17. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Rapport d'activité 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://ansm.dialogues.fr/Rapport2019.pdf>

18. De Weerd E, Simoens S, Casteels M, Huys I. Toward a European definition for a drug shortage: a qualitative study. *Front Pharmacol* [Internet]. 30 oct 2015 [cité 11 nov 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626567/>

19. Bogaert P, Bochenek T, Prokop A, Pilc A. A Qualitative Approach to a Better Understanding of the Problems Underlying Drug Shortages, as Viewed from Belgian, French and the European Union's Perspectives. *PLOS ONE*. 5 mai 2015;10(5):e0125691.

20. Rousseau A. Problématique des ruptures de médicaments à l'hôpital au Québec et en France. [Lyon]: Université Claude Bernard; 2016.

21. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. 2012-1096 sept, 2012.

22. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. 2016-993 juill, 2016.

23. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv, 2016.

24. Article L5111-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850/

25. ANSM. Nos missions - Assurer la disponibilité - ANSM [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite>

26. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national. 2021-349 mars, 2021.

27. ANSM. Actualité - Disponibilité des médicaments : consultation publique sur les plans de gestion des pénuries des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur - ANSM [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-consultation-publique-sur-les-plans-de-gestion-des-penuries-des-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur>

28. Institute For Safe Medication Practices. Special Issue: Drug shortages: National Survey Reveals High Level of Frustration, Low Level of Safety [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. 2010 [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/resources/special-issue-drug-shortages-national-survey-reveals-high-level-frustration-low-level>

29. Pauwels K, Simoens S, Casteels M, Huys I. Insights into European Drug Shortages: A Survey of Hospital Pharmacists. Conly J, éditeur. *PLoS ONE*. 16 mars 2015;10(3):e0119322.

30. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1). 2004-806 août, 2004.

31. An evaluation of medicines shortages in Europe [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: https://www.eaepc.org/images/An_evaluation_of_medicines_shortages_in_Europe_.pdf
32. Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. 2021 [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
33. ANSM. Actualité - Le 3 mai, l'ANSM lance Trustmed, plateforme dédiée à la déclaration des ruptures de stock des MITM - ANSM [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/le-3-mai-lansm-lance-trustmed-plateforme-dediee-a-la-declaration-des-ruptures-de-stock-des-mitm>
34. Ottino G, Lebel D, Bussièrès J-F. Perspective face aux causes des ruptures d'approvisionnement de médicaments. *Pharmactuel* [Internet]. 2012 [cité 30 juin 2020];45(3). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/873>
35. Ventola CL. The Drug Shortage Crisis in the United States. *P T*. nov 2011;36(11):740-57.
36. Sidikou O, Arcizet J, Leroy B, Renzullo C, Penaud J, Coutet J. Difficultés d'approvisionnement en médicaments : quelles conséquences sur l'activité de la pharmacie à usage intérieure ? *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 mars 2017;52(1):e13.
37. Reed BN, Fox ER, Konig M, Jackevicius CA, Masoudi FA, Rabinstein AA, et al. The impact of drug shortages on patients with cardiovascular disease: causes, consequences, and a call to action. *American Heart Journal*. 1 mai 2016;175:130-41.
38. Tucker EL, Cao Y, Fox ER, Sweet BV. The Drug Shortage Era: A Scoping Review of the Literature 2001–2019. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(6):1150-5.
39. Pauwels K, Huys I, Casteels M, Simoens S. Drug shortages in European countries: a trade-off between market attractiveness and cost containment? *BMC Health Services Research*. 26 sept 2014;14(1):438.
40. Videau M, Chemali L, Stucki C, Saavedra-Mitjans M, Largana S, Guerin A, et al. Drug Shortages in Canada and Selected European Countries: A Cross-Sectional, Institution-Level Comparison. *Can J Hosp Pharm*. 2019;72(1):7-15.
41. McLaughlin M, Kotis D, Thomson K, Harrison M, Fennessy G, Postelnick M, et al. Effects on patient care caused by drug shortages: a survey. *J Manag Care Pharm*. déc 2013;19(9):783-8.
42. Pénuries de médicaments : sources d'erreurs et d'évènements indésirables parfois graves, à notifier. *La Revue Prescrire*. juin 2020;40(440):422-4.
43. Auffret M, Tyvaert L, Laroche M-L, Godet B, Peyron R, Guy C, et al. Des ruptures de stock aux conséquences parfois graves : l'exemple de la phénytoïne, à propos de 7 cas. *Therapies*. juill 2015;70(4):377-80.
44. Morsure de vipère : risque d'erreur médicamenteuse entre VIPERFAV et VIPERATAB [Internet]. VIDAL. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22800-morsure-de-vipere-risque-d-erreur-medicamenteuse-entre-viperfav-et-viperatab.html>
45. Rupture de stock de BELUSTINE : risque d'erreurs médicamenteuses avec CECENU

importé en remplacement [Internet]. VIDAL. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23787-rupture-de-stock-de-belustine-risque-d-erreurs-medicamenteuses-avec-cecenu-importe-en-remplacement.html>

46. Le réseau des CRPV lance une étude nationale sur les effets indésirables des ruptures de stock de médicament [Internet]. APM News. 2020. Disponible sur: https://www.apmnews.com/print_story.php?uid=36479&objet=347198

47. David C, Mazaud P, Dambrine M, Delpech L, Bouchrim L, Granier E, et al. Gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments dans un établissement de santé. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 juin 2017;52(2):196-207.

48. Tena IP, Bernad MC, Torres CM. Impact of medicine shortages on an outpatient clinic of a general hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 1 mars 2020;27(Suppl 1):A18-A18.

49. De Weerd E, De Rijdt T, Simoens S, Casteels M, Huys I. Time spent by Belgian hospital pharmacists on supply disruptions and drug shortages: An exploratory study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174556.

50. Claus B, Noerens K, Van Wetter C, Baert M, Commeyne S. Indisponibilité des médicaments à l'hôpital: analyse d'impact et comparaison avec la banque de données nationale. *Journal de Pharmacie de Belgique*. 1 janv 2019;42-9.

51. Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B, et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. *Am J Health Syst Pharm*. 1 oct 2011;68(19):1811-9.

52. Castan B, Gauzit R, Tattevin P. Gestion des pénuries d'antibiotiques en réanimation. *Méd Intensive Réa*. 1 juin 2019;28(3):194-8.

53. Asin MP, Marín MM, Nicolás BT, Manzanos MLF de, Villacampa AG, Elizondo MC, et al. Drug shortages: Analysis of the economic impact. *Eur J Hosp Pharm*. 1 mars 2019;26(Suppl 1):A34-A34.

54. Goncette V, Crickboom V, Defourny C, Gérardy B, Maesen D. Quantitative evaluation and economic impact of medicine shortages in a teaching hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 1 mars 2021;28(Suppl 1):A12-A12.

55. Lapostolle S. Des ruptures de stock toujours très chronophages pour les PUI qui attendent des solutions [Internet]. APM News. 2021 [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=369833>

56. Havrilesky LJ, Garfield CF, Barnett JC, Cohn DE. Economic impact of paclitaxel shortage in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. juin 2012;125(3):631-4.

57. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.

58. Zarate B, López ÁP, Blanc RM, Carbajo AI, Asteinza CÁ, Blazquez AL, et al. Impact of supply problems in a hospital pharmacy service. *Eur J Hosp Pharm*. 1 mars 2020;27(Suppl 1):A8-A8.

59. Beuvelet M. Impact d'une rupture d'approvisionnement de Piperacilline-Tazobactam sur la consommation des antibactériens et la prise en charge des pneumonies au centre hospitalier de l'université de Montréal. 27 sept 2019;105.

60. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique.

61. Vo TH, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose F-X, et al. Développement de l'échelle multidimensionnelle « Cléo » pour évaluer la pertinence d'une intervention pharmaceutique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 juin 2014;49(2):e21.
62. Vergne H, Loubière A, Lawruk A, Poisson N, Paubel P. Sécurité d'approvisionnement : mieux connaître l'organisation des fournisseurs. *Annales Pharmaceutiques Françaises* [Internet]. 27 mars 2021 [cité 26 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450921000456>
63. Ministère des Solidarités et de la Santé, Direction Générale de la santé. MARS_2020_43 Achat et approvisionnement des établissements de santé pour certains médicaments prioritaires, dans le cadre de lutte contre l'épidémie COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/500358/2274512/version/1/file/MARS_2020_43.pdf
64. Coronavirus: «Le risque de rupture de stocks de médicaments est réel» [Internet]. RFI. 2020 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.rfi.fr/europe/20200417-coronavirus-risque-rupture-stocks-m%C3%A9dicaments-r%C3%A9el>
65. Le Saint R. Coronavirus – Pénurie de médicaments vitaux à craindre [Internet]. 2020 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-coronavirus-penurie-de-medicaments-vitaux-a-craindre-n78079/>
66. Décret n° 2020-466 du 23 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. 2020-466 avr, 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000041817209>
67. Ordre national des pharmaciens. Covid-19 : un nouveau système d'achat et d'approvisionnement des établissements de santé pour les médicaments en tension - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. 2020 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Covid-19-un-nouveau-systeme-d-achat-et-d-approvisionnement-des-etablissements-de-sante-pour-les-medicaments-en-tension>
68. Leem. Le point sur les tensions d'approvisionnement en médicaments liées à la pandémie de coronavirus [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2020-05/QA%20pénuries_%205%20mai%202020.pdf
69. Académie Nationale de Pharmacie. Coronavirus des impacts à ne pas négliger [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/COM_ANP_RELOCALISATION_2_VF_2020.02.12.PDF
70. Investissements, recherche, accès au marché, relocalisation : le détail des annonces du 9e Csis [Internet]. APM News. 2021 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=369684>
71. La France, l'Allemagne et l'UE envisagent un « projet important d'intérêt commun européen » sur l'industrie pharmaceutique [Internet]. APM News. 2021 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=368311>
72. Agence Européenne du Médicament. Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union

(EEA) [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf

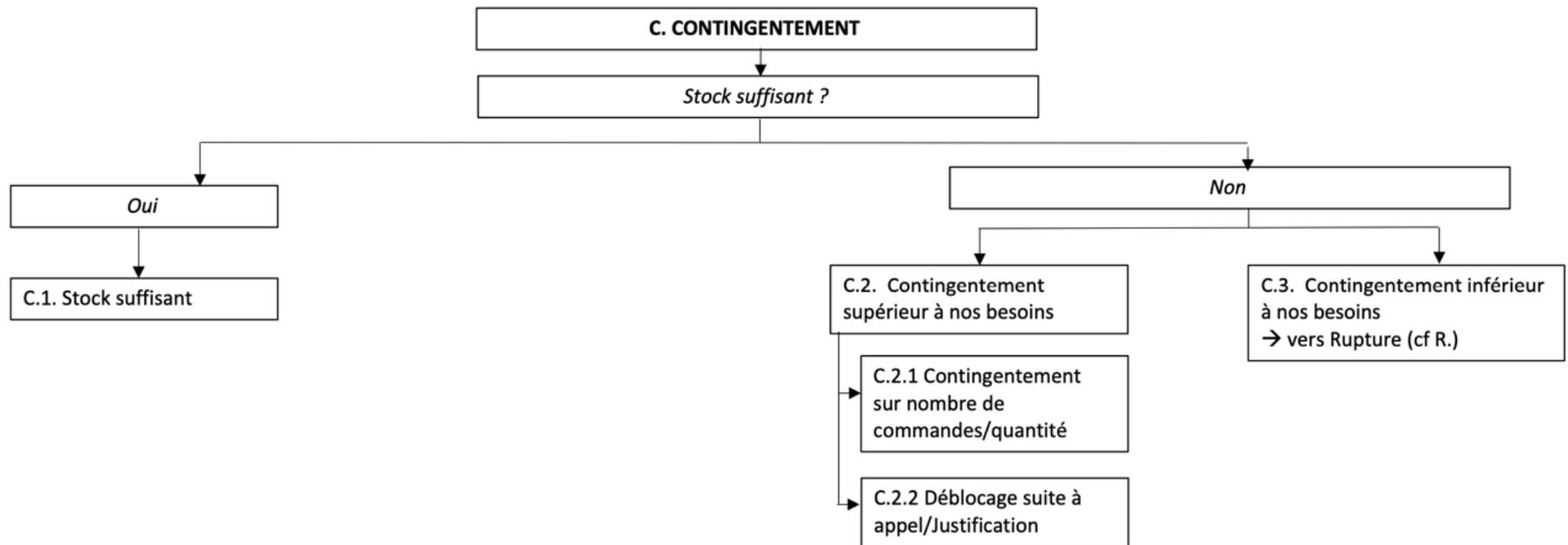
73. Mathias M, Bros A, Martin M, Capelle F, Wisniewski S, Gourieux B. Ruptures d'approvisionnement en dispositifs médicaux stériles : quels enjeux pour le pharmacien hospitalier ? [Internet]. Euro-Pharmat. 2019 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.euro-pharmat.com/communications-affichees/4541-enquete-de-satisfaction-d-un-outil-de-communication-des-ruptures-des-dispositifs-medicaux-steriles>

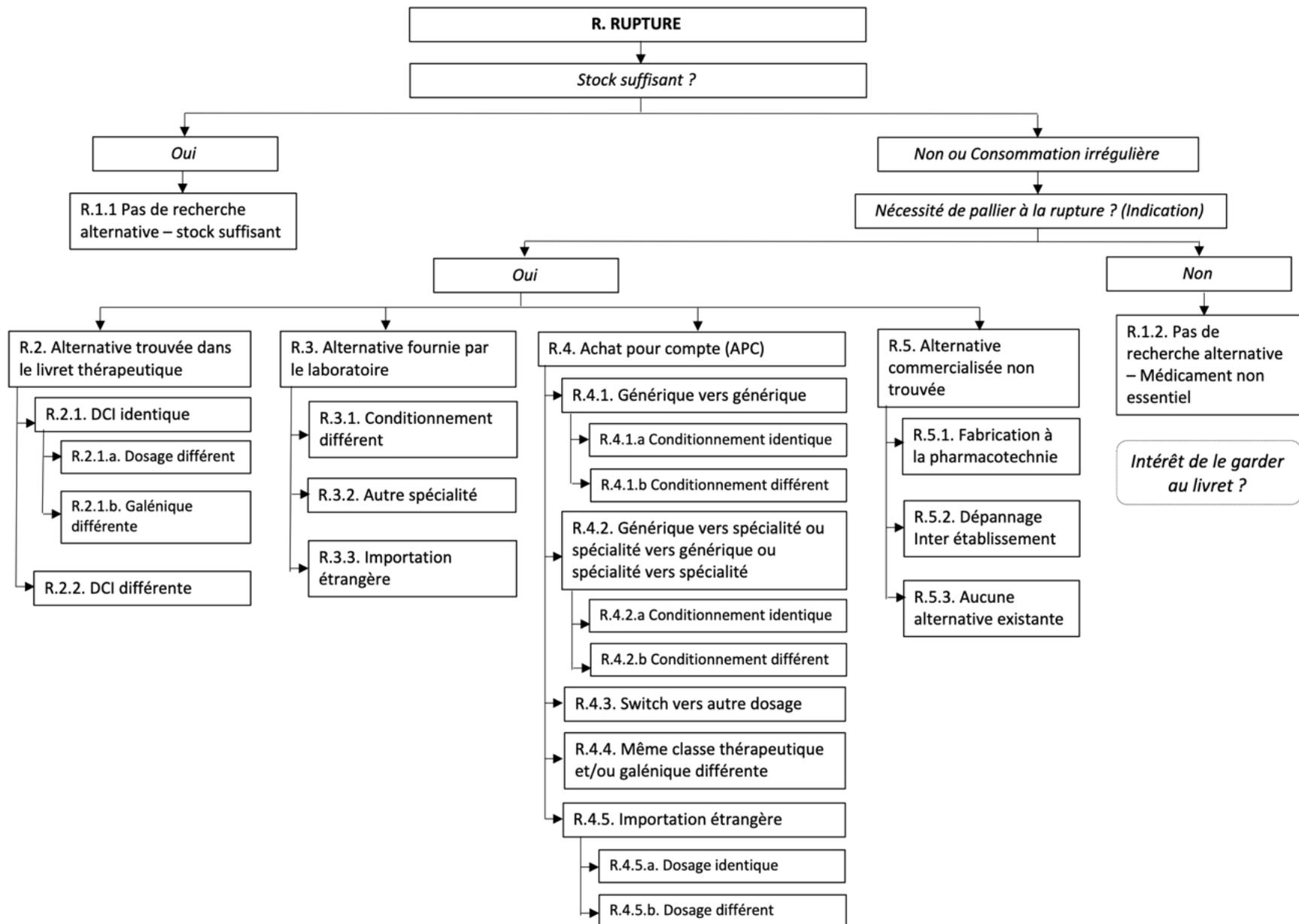
74. ANSM. Disponibilités des produits de santé de type dispositifs médicaux - ANSM [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/dispositifs-medicaux>

75. ANSM. Déclarer une rupture dans la disponibilité d'un dispositif médical - ANSM [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declarer-une-rupture-dans-la-disponibilite-dun-dispositif-medical-ou-dun-dispositif-medical-de-diagnostic-in-vitro-indispensable>

Annexes

1. Annexe 1 : Algorithme de classement des problèmes d'approvisionnement





2. Annexe 2 : Cartographie des impacts organisationnels selon la catégorie du problème d'approvisionnement

Secteur Acteur	Service Pharmacie														Service Clinique						Total				
	Achats-Références <i>Pharmacien, Interne en pharmacie, Agent administratif</i>				Approvisionnement <i>Pharmacien, Interne en pharmacie, PPH</i>				Livret thérapeutique informatisé <i>Pharmacien</i>		Réception et Stockage <i>Pharmacien, Interne en pharmacie, PPH, Magasinier</i>		Accompagnement et Bon usage <i>Pharmacien, Interne en pharmacie</i>				Dispensation <i>Pharmacien, Interne en pharmacie, PPH</i>		Prescription <i>Médecin, interne en médecine</i>			Commande IDE	Stockage IDE	Administration Médecin, IDE	Patient
	Impact identifié	Lien avec groupement d'achat ou fournisseur	Demande prix pour l'alternative	Paramétrage de la base de gestion		Suivre le stock	Adapter les commandes		Lien avec les fournisseurs	Paramétrage		Paramétrage du robot et déconditionné	Adaptation du lieu de stockage	Lien avec références de la classe médicamenteuse concernée	Rédaction-diffusion de notes d'informations (service et patient)	Traduction de l'étiquetage et RCP	Reconditionnement	Dispenser l'alternative en adaptant les quantités	Modification de la prescription	Justification prescription		Commander l'alternative	Adapter stockage	Manipulation à réaliser en plus	Modification dans sa prise de médicaments
Inactivation/Création				Modification	Paramétrage des seuils		Justification du besoin	Inactivation/Création		Modification															
C.1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
C.2.1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8
C.2.2	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	7
R.1.1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
R.1.2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
R.2.1.a	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	11
R.2.1.b	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	14
R.2.2	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	13
R.3.1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	10
R.3.2	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	17
R.3.3	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	17
R.4.1.a	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
R.4.1.b	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	11
R.4.2.a	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	11
R.4.2.b	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	13
R.4.3	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	14
R.4.4	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	17
R.4.5.a	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	17
R.4.5.b	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	18
R.5.1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	12
R.5.2	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
R.5.3	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	7
Total	22	9	1	11	21	17	1	19	5	12	12	13	13	12	4	4	15	6	1	12	11	13	6		

3. Annexes 3 : Exemples de problèmes d'approvisionnement avec leur impact organisationnel

Médicament concerné	Mode de gestion proposé	Explication
Amoxicilline/Acide clavulanique 2g/200mg injectable	C.1	Le contingentement mis en place par le laboratoire est basé sur les consommations habituelles de l'établissement.
Hizentra [®] (tous dosages)	C.2.1	Au début de chaque mois, la commande doit être passée avec le quota en gramme établi par le laboratoire en le répartissant entre tous les dosages existants. Cette quantité doit donc être répartie entre tous les dosages selon les consommations de notre établissement. A la rétrocession, il a été décidé de dispenser quinze jours de traitement et non un mois, ceci implique donc les patients à se rendre plusieurs fois par mois à la rétrocession.
Vaccin BCG Medac [®]	C.2.2	Commandes nominatives en transmettant le score de gravité pour chaque patient au laboratoire. Lien avec les médecins pour connaître le score pour chaque patient.
Aspegic nourrisson [®] 100mg sachet	R.1.1	Rupture annoncée de 10 jours. Le stock à la pharmacie était de 1 mois donc suffisant pour tenir jusqu'à la fin de la rupture.
Atorvastatine 80mg comprimé	R.2.1.a	Alternative trouvée dans le livret : atorvastatine 40mg comprimé Inactivation dans le livret thérapeutique du médicament en rupture
Fluoxétine 280mg/70ml solution buvable	R.2.1.b	Alternative trouvée dans le livret : fluoxétine 20mg comprimé dispersible Inactivation dans le livret thérapeutique du médicament en rupture
Tranxene 20mg/2ml injectable	R.2.2	Alternative trouvée dans le livret : autre benzodiazépine injectable disponible dans le livret, pas d'alternative stricte Rédaction d'un tableau d'équivalence entre les benzodiazépines injectables disponibles au livret Communication auprès des services consommateurs.
Cetirizine 10mg comprimé	R.3.1	Alternative fournie par le laboratoire : Cetirizine 10mg comprimé en boîte de 15 comprimés et blister non unitaire au lieu de boîte 60 comprimés avec blister unitaire. Paramétrage du robot et du module de déconditionné

Acide Zoledronique 5mg/100ml injectable	R.3.2	Le laboratoire fournit la spécialité Aclasta [®] Paramétrage du robot
Belustine	R.3.3	Un reconditionnement a dû être réalisé du fait de la différence de conditionnement entre la spécialité allemande Cecenu [®] (boite de 20 gélules) et la spécialité française (boite de 5 gélules).
Alprazolam 0,25mg comprimé	R.4.1.a	Stock à la pharmacie non suffisant pour tenir la rupture. Ouverture d'un APC chez un autre laboratoire pour un générique avec le même conditionnement. Paramétrage du robot
Furosemide 40mg comprimé	R.4.1.b	Stock à la pharmacie non suffisant pour tenir la rupture. Ouverture d'un APC chez un autre laboratoire pour un générique avec un conditionnement différent (boite de 90 comprimés vs boite de 30 comprimés). Paramétrage du robot
Eupantol [®] 40mg injectable	R.4.2.a	Stock à la pharmacie non suffisant pour tenir la rupture. Ouverture d'un APC chez un autre laboratoire pour un générique avec le même conditionnement (Pantoprazole 40mg IV). Paramétrage du robot
Cromoptic [®] 2% collyre unidose	R.4.2.b	Stock à la pharmacie non suffisant pour tenir la rupture. Ouverture d'un APC pour un conditionnement en flacon. Paramétrage du robot
Locapred [®] 0,1% crème	R.4.3	Stock à la pharmacie non suffisant pour tenir la rupture. Ouverture d'un APC pour Tridesonit [®] 0,05% crème. Paramétrage du robot
Kaleorid LP [®] 600mg comprimé	R.4.4	Stock à la pharmacie non suffisant pour tenir la rupture. Ouverture d'un APC pour Diffu-K [®] gélule. Paramétrage du robot
Burinex [®] 2mg/4ml solution injectable	R.4.5.a	Stock à la pharmacie non suffisant pour tenir la rupture. Ouverture d'un APC d'une spécialité néerlandaise. Paramétrage du robot
Glycine L AP-HP 500mg gélule	R.5.1	Fabrication de gélules de glycine à la pharmacotechnie de l'établissement.
Mephenon [®]	R.5.2	Plusieurs dépannages effectués auprès de trois établissements de la région.
Zerbaxa [®] 1g/0,5g injectable	R.5.3	Rupture suite à un retrait de lot. Pas d'alternative équivalente existante. Information aux infectiologues faite.



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

FOURNIER-BIDOZ Agathe

LES PROBLÈMES D'APPROVISIONNEMENT : ÉVALUATION DES
CONSEQUENCES ORGANISATIONNELLES ET CLINIQUES AU SEIN D'UN
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

RÉSUMÉ :

Les problèmes d'approvisionnement des médicaments constituent une véritable préoccupation de santé publique. Malgré la mise en place de dispositifs juridiques, cette problématique est toujours d'actualité. Ils ont des répercussions sur l'ensemble du circuit du médicament. Les conséquences peuvent être organisationnelles, financières mais aussi cliniques. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact organisationnel et clinique des problèmes d'approvisionnement au sein d'un centre hospitalier universitaire.

Un algorithme de classement des problèmes d'approvisionnement a été construit selon différents critères. Une cartographie des impacts organisationnels de chaque catégorie de cet algorithme selon l'organisation interne du circuit du médicament a été élaborée, avec 23 points identifiés. L'impact clinique potentiel de chaque problème d'approvisionnement recensé a été évalué à l'aide d'une échelle à 4 niveaux.

Sur une période de 18 mois, 312 problèmes d'approvisionnements ont été enregistrés dont 77% classés comme rupture. Sur l'ensemble de l'étude, 2436 points d'impacts organisationnels ont été identifiés avec 2034 impacts pour le service pharmacie et 402 impacts pour les services cliniques. Environ 90% des médicaments ayant un problème d'approvisionnement concernent des médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs (MITM). Lorsque le mode de gestion est connu, 49% et 14% des problèmes d'approvisionnement ont respectivement un impact clinique nul et majeur.

Dans l'objectif d'améliorer les gestions des problèmes d'approvisionnement, la caractérisation des différents modes de gestion a permis d'identifier et de prévoir systématiquement l'impact sur l'ensemble du circuit du médicament. Le patient est ainsi peu impacté si la gestion du problème d'approvisionnement est bien anticipée par le pharmacien hospitalier. Ce dernier prend une place importante pour la gestion des problèmes d'approvisionnement mais aussi dans l'accompagnement et le bon usage auprès des services de soins.

MOTS CLÉS : Problèmes d'approvisionnement, impact organisationnel, impact clinique

SPÉCIALITÉ : Pharmacie Hospitalière – Pratique et Recherche