

Université de Lille

Année Universitaire 2018/2019

Faculté de Pharmacie de Lille

**MEMOIRE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**DE PHARMACIEN HOSPITALIER**

**Soutenu publiquement le 20 Septembre 2019**

**Par Mme DECOENE Anaëlle**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur**

**tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS AU SEIN DU GROUPEMENT UNIHA :  
INCIDENCES POUR LES PHARMACIES D'ETABLISSEMENT ET PERSPECTIVES.**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
Faculté de pharmacie, Université Lille II - *CHU de Lille*

**Directeur de mémoire :**

**Monsieur le Docteur Patric MAZAUD**  
Pharmacien Praticien Hospitalier - *CHU de Lille*

**Assesseur(s) :**

**Mme le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET**  
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier,  
Faculté de Pharmacie d'Amiens - *CHU Amiens-Picardie*

**Madame le Docteur Amélie PRUVOST**

Pharmacien Praticien Hospitalier - *CH de Valenciennes*





Faculté de Pharmacie  
de Lille



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	ChérifaMounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

**Faculté de Pharmacie de Lille**

*3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX*

*Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64*

*<http://pharmacie.univ-lille2.fr>*

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

## **A Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et d'accepter de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **A Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, soyez assuré de ma reconnaissance.

## **A Monsieur le Docteur Patric MAZAUD,**

Je vous remercie d'avoir bien voulu diriger ce travail. Merci de votre accompagnement et de votre patience. Au travers de ces 4 années d'internat, vous m'avez permis de découvrir et d'appréhender cette spécialité qu'est l'approvisionnement. Vous avez toujours été à l'écoute et de bons conseils. J'espère que notre collaboration continuera. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

## **A Madame le Docteur Amélie PRUVOST,**

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Il était indispensable qu'un coordonnateur d'achat puisse lire mon travail. Je tenais à te remercier de ton enseignement et de m'avoir accordé ta confiance lors de cette période délicate de sélection. Travailler à tes côtés fut enrichissant professionnellement et personnellement, hâte de pouvoir continuer.

## **A Monsieur le Docteur Serri TRAORE,**

Merci pour ton accompagnement tout au long de ce travail. Nous sommes arrivés ensemble au secteur « achat-appro » et j'ai eu l'honneur d'être ta première interne. Je te remercie pour ta bienveillance, ton sourire et tes nombreux conseils.

Merci Marine, pour tes encouragements, tes conseils,

Merci aux Grands-mères qui m'ont suivie, du haut du Mont et de l'église d'Herzeele, et à toute ma famille,

A Marie, sans qui cette aventure n'aurait pas été la même,

A mes amis qui m'ont accompagnée, certains depuis de longues dates : Clémence – Erwan – Anne-Laure, et ceux rencontrés au fil de la vie : Delphine – Cyril – Adeline – Anthony – Tony,

A mes amies rencontrées sur les bancs de la faculté : Pauline, Asmaa, Juliette,

A tous mes co-internes, pour les moments de bonheur et de galère partagés, les petits déjeuners et les potins,

A tous les pharmaciens, préparateurs rencontrés tout au long de mes stages, je vous remercie de votre accueil et de m'avoir transmis l'envie de votre métier.

A Valenciennes et Lydie, pour ces recueils de données

# Table des matières

Liste des abréviations	14
Listes des figures	14
Liste des tableaux	14
<b>Introduction</b>	<b>15</b>
<b>Contexte</b>	<b>16</b>
I. La disponibilité des produits de santé au sein d'une PUI	16
A. L'achat des produits de santé	16
a. Définition et cadre réglementaire	16
b. Modalités d'achat	16
c. Les stratégies d'achat	17
B. L'approvisionnement en produits de santé	18
a. Définition et cadre réglementaire	18
b. Modalités et circuit d'approvisionnement d'une PUI	19
II. L'indisponibilité des produits de santé au niveau des PUI	20
A. Définitions et cadre réglementaire	20
a. L'arrêt de commercialisation	20
b. La tension d'approvisionnement	20
c. Le contingentement	20
d. La rupture	21
B. Gestion des indisponibilités par les PUI	21
C. Modes de communication sur les indisponibilités à l'intention des PUI	23
a. L'ANSM	23
b. Industrie et distribution pharmaceutique	23
c. DP-Ruptures et l'Ordre des pharmaciens	24
d. Opérateur d'achat	24
<b>Objectifs</b>	<b>25</b>
<b>Matériel et Méthodes</b>	<b>26</b>
I. Données exploitées	26
A. Données du GCS UniHA (Union des Hôpitaux pour les Achats)	26
B. Données du CHU de Lille	26
C. Données du CH de Valenciennes	27
II. Exploitation des données	27
A. Utilisation de la classification ATC	27
B. Harmonisation des données	28
C. Indicateurs retenus pour l'étude	29
D. Analyses comparatives	30
<b>Résultats</b>	<b>31</b>
I. Les données UniHA (objectif principal)	31
A. Données brutes	31
B. Données historisées	31
C. Indicateurs calculés	32
a. Médiane	32

b.	Profil d'indisponibilité	32
D.	Occurrences et récurrences par classe ATC	33
a.	Indisponibilités de la Classe ATC V : Divers	34
b.	Indisponibilités de la Classe ATC N : Système nerveux	34
c.	Indisponibilités de la Classe ATC J : antiinfectieux généraux à usage systémique	34
d.	Indisponibilités de la Classe ATC L : antinéoplasiques et immunomodulateurs	35
e.	Indisponibilités de la Classe ATC B : Sang et organes hématopoïétiques	35
E.	Les alternatives proposées	35
II.	Analyses comparatives (objectifs secondaires)	37
A.	Données UniHA vs Lille	37
a.	Analyse descriptive	37
b.	Analyses statistiques sur l'ensemble des données	37
1.	Profil d'indisponibilité	37
2.	Alternatives proposées et/ou utilisées	38
3.	Durée d'indisponibilité	39
c.	Analyses comparatives des classes ATC B, J, L, N, V	39
B.	Comparaison Lille vs Valenciennes	40
a.	Analyse descriptive	40
b.	Analyses statistiques sur l'ensemble des données	40
1.	Profil d'indisponibilité	40
2.	Alternatives proposées et/ou utilisées	41
3.	Durée d'indisponibilité	41
c.	Analyses comparatives des classes ATC B, J, L, N, V	42
	<b>Discussion</b>	<b>43</b>
I.	Méthodologie	43
A.	Les limites	43
B.	Les forces	43
II.	Interprétation des résultats	43
A.	Les situations d'indisponibilité rencontrées par UniHA (Objectif principal)	43
B.	Les indisponibilités suivant les classes ATC (Objectif principal)	45
C.	Les alternatives proposées	48
D.	Les études comparatives	49
a.	Les profils d'indisponibilité	49
b.	Les alternatives proposées/utilisées	50
c.	La durée d'indisponibilité	51
d.	Les classes ATC : B, J, L, N, V	51
III.	Perspectives	51
	<b>Conclusion</b>	<b>55</b>
	Bibliographie	56
	Annexe 1	60
	Annexe 2	62

## Liste des abréviations

AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé

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

ATC : Anatomique-Thérapeutique-Chimique

COMEDIMS : Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

ESPIC : Etablissement de Santé Publique d'Intérêt Collectif

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

GCS : Groupement de Coopération Sanitaire

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

## Listes des figures

Figure 1 - Etapes du processus d'achat .....	16
Figure 2 - Répartition en volume des flux du circuit de distribution de spécialités médicamenteuses en France .....	19
Figure 3 - Hiérarchisation des mesures palliatives selon leur complexité .....	22
Figure 4 - Détails du traitement des données .....	29
Figure 5 - Historique d'indisponibilité hebdomadaire des spécialités UNIHA sur la période étudiée .....	31
Figure 6 - Historique des profils d'indisponibilité selon leur type : Rupture(R) Contingement(C) Tension(T) .....	32
Figure 7 - Répartition des récurrences d'indisponibilité par année et classe ATC .....	33
Figure 8 - Historiques d'indisponibilité par niveau 4 d'ATC sur 4 ans.....	36

## Liste des tableaux

Tableau 1 - Durées médianes observées .....	32
Tableau 2 - Répartition par classe ATC des indisponibilités .....	33
Tableau 3 - Comparaison des profils d'indisponibilité entre UniHA et Lille .....	38
Tableau 4 - Comparaison de la proposition d'alternative entre UniHA et Lille.....	38
Tableau 5 - Comparaison de la durée d'indisponibilité entre UniHA et Lille .....	39
Tableau 6 - Comparaison des profils d'indisponibilité entre Lille et Valenciennes .....	40
Tableau 7 - Comparaison de la proposition d'alternative entre Lille et Valenciennes .....	41
Tableau 8 - Comparaison de la durée d'indisponibilité entre Lille et Valenciennes.....	41

# Introduction

De plus en plus médiatisées, les ruptures d'approvisionnement de médicaments ne sont pas un phénomène nouveau. Dès 2012, l'Ordre National des Pharmaciens s'alertait et proposait d'agir collectivement pour en réduire l'incidence [1]. Pour autant, les rapports annuels d'activité de l'ANSM ne cessent de constater une augmentation du nombre de signalements de ruptures de stock et tensions d'approvisionnement pour les spécialités pharmaceutiques commercialisées en France. En effet, ce nombre a été multiplié par 10 entre 2008 et 2014, et ne cesse d'augmenter depuis 2014 [2]. Leur impact est lourd sur l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament [3] : fabricants, distributeurs, pharmaciens dispensateurs. Elles deviennent désormais perceptibles pour les médecins [4], dommageables pour les patients [5] et, de fait, sensibles pour les autorités sanitaires [6]. De sporadiques et limitées, les ruptures deviennent régulières et touchent désormais toutes les aires thérapeutiques [7].

Le sujet étant devenu enjeu de santé publique à l'échelon national, il a fait l'objet d'un rapport sénatorial [8] cherchant à proposer des réponses à la mesure des causes. Parmi celles-ci sont retrouvées : la mondialisation de la production et l'appauvrissement des sources de matières premières ; un marché en expansion perpétuelle avec de nouvelles politiques de santé dans les pays émergents ; la massification des achats, le prix inégal des médicaments en Europe et au niveau mondial entraînant une distribution orientée des spécialités au plus offrant.

En établissement de santé, les ruptures d'approvisionnement ont des caractéristiques qui leur sont propres, par la mise à disposition exclusivement hospitalière des médicaments dits de « réserve hospitalière » [9], les modes d'approvisionnement très majoritairement directs, les volumes livrés par établissement, qui peuvent varier de la boîte à la palette.... Ces caractéristiques nécessitent des réponses adaptées à ce contexte. C'est l'objet du présent travail dont le périmètre est limité aux spécialités pharmaceutiques achetées pour les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) d'établissement public.

Dans un premier temps, sera exposé le contexte particulier des PUI d'établissement public et les moyens palliatifs mis en place pour y répondre. Dans un second temps, un état des lieux des indisponibilités sera réalisé sur un échantillon significatif d'incidents afin d'explorer et de mesurer leur incidence, la présence d'alternatives, puis de proposer des mesures afin d'y remédier plus précocement.

# Contexte

## I. La disponibilité des produits de santé au sein d'une PUI

### A. L'achat des produits de santé

#### a. Définition et cadre réglementaire

L'achat est une évaluation qualitative et quantitative des besoins réels et de leurs satisfactions aux meilleures conditions économiques. On dit qu'acheter c'est « anticiper, prévoir, sélectionner, contrôler...mais aussi consulter, écouter, agir sur les comportements et les habitudes, négocier... ». Il précède et contribue à un approvisionnement dans les meilleures conditions. Afin d'assurer les missions définies par le Code de la Santé Publique (CSP), dans le cadre des autorisations dont ils disposent, les établissements de santé définissent leurs besoins en produits de santé. Leurs achats sont régis par le Code de la Commande Publique en ce qui concerne les établissements de santé publics et les ESPIC [10].

#### b. Modalités d'achat

Le processus d'achat se déroule en plusieurs étapes, sous la responsabilité du pouvoir adjudicateur (direction de l'établissement). Les besoins sont définis sous la responsabilité de la Commission Médicale d'Établissement et forment le livret thérapeutique. Les pharmaciens de PUI sont chargés d'organiser la sélection des produits de santé en lien avec les équipes médicales et soignantes. Toutes ces étapes sont incluses dans un processus d'amélioration continue.

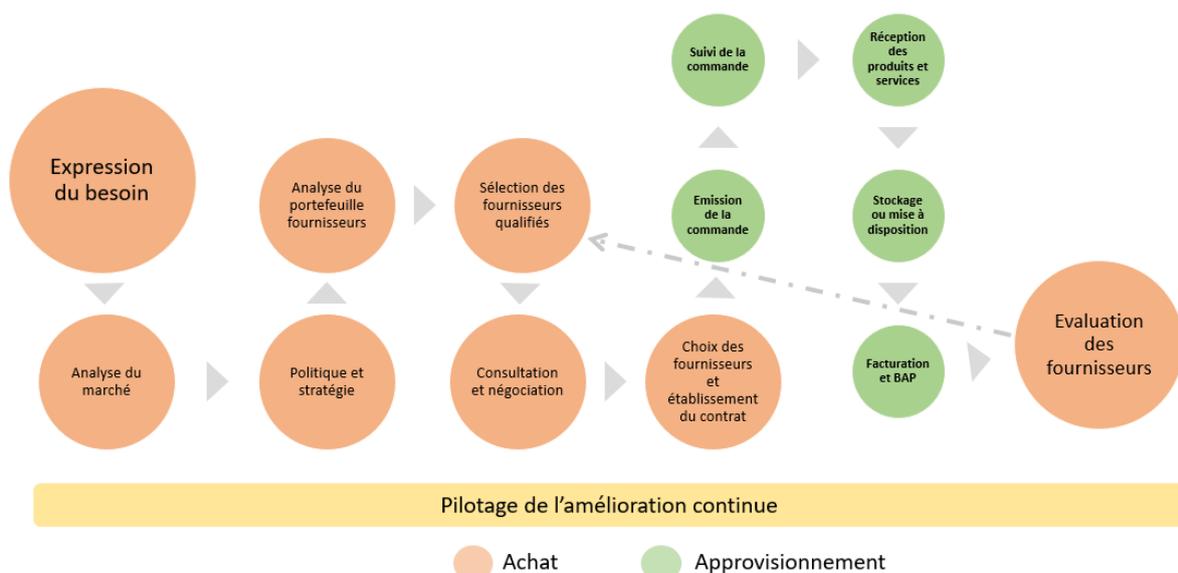


Figure 1 - Etapes du processus d'achat

Ces étapes sont identiques quelle que soit la procédure d'achat mise en place et répondent toujours à 3 principes de base : la liberté d'accès à la commande publique, l'égalité de traitement des candidats et la transparence des procédures. La disponibilité réelle des produits de santé tout au long des marchés qui seront ensuite conclus constitue un enjeu important.

A cette fin, l'évaluation des candidats se situe à 2 niveaux : au moment de l'évaluation des offres et lors de l'exécution du marché. Sachant que l'expérience passée avec un fournisseur ne peut être considérée comme critère juridiquement opposable, il est important d'évaluer, lors des choix, les prestations logistiques, l'assurance qualité, le service client et les mesures de prévention des ruptures d'approvisionnement proposés par les candidats.

### c. Les stratégies d'achat

Depuis octobre 2011, la DGOS a lancé le programme « Performance Hospitalière pour des Achats REsponsables » (PHARE) [11] afin de dynamiser la fonction achat des hôpitaux publics. Son objectif est de dégager des économies tout en conservant la qualité et le niveau actuel de prise en charge des patients. Plusieurs axes y sont développés, notamment les leviers d'achat et la mutualisation.

La mutualisation permet la mise en commun des moyens, la massification des achats (économie de volume), et le gain d'efficacité de par l'échange des pratiques (benchmarking). Deux types d'achats mutualisés sont possibles : l'achat groupé ou centralisé. Un établissement public ne peut plus acheter seul : il peut donc soit faire partie d'un groupement de commande ou adhérer à une centrale d'achat, soit être partie prenante d'un Groupement Hospitalier de Territoire (GHT), lui-même membre d'un groupement ou adhérent à une centrale. Dans le cadre du présent travail, les ruptures d'approvisionnements constatées par 2 groupements de commande de tailles différentes seront étudiées :

- GCS UniHA : Union des Hôpitaux pour les Achats (UniHA) regroupant près de 800 hôpitaux adhérents, dont le siège est situé à Lyon. C'est l'un des principaux acheteurs européens dans le domaine de la santé. Les procédures d'achat de médicaments sont menées par les 6 CHU coordonnateurs réparties entre eux selon les classes ATC. Ces hôpitaux coordonnateurs s'appuient sur un réseau d'hôpitaux collaborateurs. Le CHU de Lille est établissement coordonnateur et collaborateur. Il est adhérent à UniHA pour l'essentiel de son livret thérapeutique.
- GCS Pharma Hauts de France : regroupant, à ce jour, 90 hôpitaux adhérents, dont la coordination technique du secteur médicament est située au CH de Valenciennes. Il résulte de l'alliance de 2 groupements d'achat régionaux réalisée en 2016. Le GCS gère les achats

de médicaments concurrentiels et adhère à UniHA pour les médicaments dits d'exclusivité depuis le 1<sup>er</sup> juin 2019.

## B. L'approvisionnement en produits de santé

### a. Définition et cadre réglementaire

L'approvisionnement est une technique ou méthode permettant de livrer un bien, ou un service, à un tiers. Il se compose de deux flux : administratif (envoi et réception de données) et physique (acheminement du bien vers le demandeur). Il répond à toutes contraintes environnantes : « livrer de la marchandise au bon moment, au bon prix et au meilleur coût selon le choix du demandeur ». Les notions de coût et de sécurisation sont au cœur d'un approvisionnement de qualité.

Les produits de santé appartenant au monopole pharmaceutique, l'approvisionnement de ces derniers est donc une mission des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI). L'article L 5126-1 du Code de la santé publique [12] précise que: « Les pharmacies à usage intérieur répondent aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'établissement [...] A ce titre, elles ont pour missions: 1° 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, [...], et d'en assurer la qualité ; [...] ; 4° S'agissant des pharmacies à usage intérieur des établissements publics de santé, d'exercer les missions d'approvisionnement et de vente en cas d'urgence ou de nécessité mentionnées à l'article L. 5126-8 ».

Ce même code prévoit à l'article R. 5126-17 que : « Les pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur des établissements, services ou organismes mentionnés à l'article R. 5126-1 informent l'exploitant défini au 3° de l'article R. 5124-2, notamment par les centres d'appels d'urgence ou tout système équivalent mentionnés à l'article R. 5124-49-1, des ruptures d'approvisionnements sur un médicament dont ils assurent la délivrance et dont ils n'ont pas été déjà informés par l'exploitant ou par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et peuvent solliciter un approvisionnement en urgence.» [13] Il incombe donc au pharmacien de s'assurer d'un approvisionnement de qualité tant en spécialités dispensées qu'en modalités d'obtention et de dispensation au patient.

Ceci constitue le premier maillon de la sécurisation et de la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient comme le précise l'arrêté du 6 avril 2011. [14]

## b. Modalités et circuit d'approvisionnement d'une PUI

La gestion du stock est sous la responsabilité du pharmacien chargé de gérance de la PUI, il doit permettre de couvrir les besoins pharmaceutiques de l'établissement. Même s'il n'existe pas réglementairement de stock minimal à détenir contrairement aux grossistes-répartiteurs, chaque PUI fixe son seuil en fonction de ses besoins, son espace de stockage et ses contraintes financières. Plusieurs modes de réapprovisionnement existent afin de garantir la continuité des dispensations.

Plusieurs acteurs intègrent le circuit d'approvisionnement des PUI, ils disposent d'une autorisation d'activité de distribution en gros relevant de bonnes pratiques [15], afin d'assurer le maintien de la qualité des médicaments tout au long de la chaîne pharmaceutique. Les PUI s'approvisionnent principalement auprès des établissements pharmaceutiques ou de leurs dépositaires. Elles peuvent également s'approvisionner chez les grossistes-répartiteurs pour des spécialités disponibles dans ce circuit de distribution. Ci-dessous, la répartition des flux en volume du circuit de distribution. [16]

### Les flux en volume

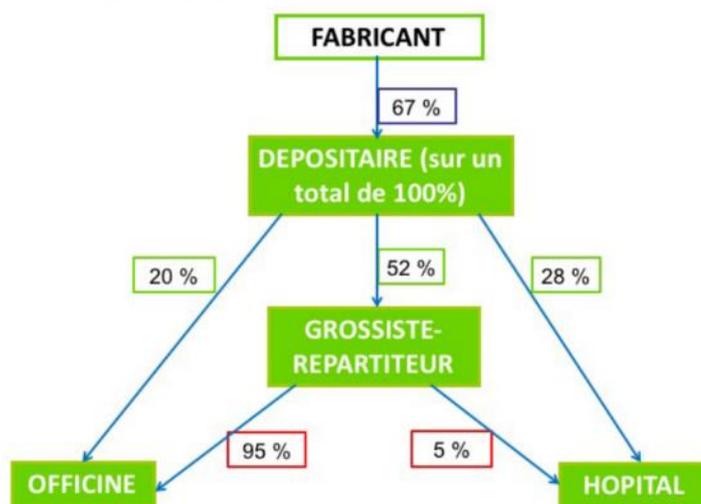


Figure 2 - Répartition en volume des flux du circuit de distribution de spécialités médicamenteuses en France

## II. L'indisponibilité des produits de santé au niveau des PUI

### A. Définitions et cadre réglementaire

Dans ce mémoire, on entend par indisponibilité des produits de santé, le fait ou le risque de ne pas pouvoir en disposer à la hauteur du besoin exprimé. A l'échelle d'une PUI, plusieurs situations d'indisponibilité existent :

- l'indisponibilité définitive : l'arrêt de commercialisation
- l'indisponibilité temporaire : la tension d'approvisionnement, le contingentement, et la rupture par ordre de criticité croissante

Un travail antérieur a montré que des indisponibilités annoncées comme temporaires s'avéraient définitives alors que cette différence est sensible pour assurer la continuité et la sécurité des soins. [17]

#### a. L'arrêt de commercialisation

Il est encadré par l'article L5124-6 du Code de la santé publique [18], c'est l'établissement pharmaceutique exploitant le médicament qui décide de son arrêt et en informe l'ANSM dans un délai imparti. Si la spécialité est indiquée dans une ou des pathologies graves et ne dispose pas immédiatement d'alternatives, il est précisé que l'arrêt ne peut s'effectuer qu'à la mise en place de solutions alternatives. Indirectement, l'arrêt de commercialisation d'une spécialité, avec ou sans concurrence, entraîne une indisponibilité à long terme où une/des alternative(s) doivent être trouvées.

#### b. La tension d'approvisionnement

Il n'existe pas de définition réglementaire, le LEEM la définit par le fait de disposer d'une quantité insuffisante de médicaments chez le fabricant [19]. Cela entraîne une situation anormale, caractérisée par l'incapacité temporaire de fournir le marché habituel. En pratique, lorsque le fabricant déclare une tension d'approvisionnement sur une spécialité, il avertit ses clients sur un risque potentiel de rupture et met en place, selon la durée, des mesures restrictives de distribution afin d'éviter une rupture totale.

#### c. Le contingentement

Là encore, aucune définition réglementaire n'est établie. Dans le dictionnaire du commerce international [20], on entend par contingentement : une limitation quantitative de la distribution d'un produit sur une période donnée afin de ne pas interrompre les livraisons d'un produit. Le LEEM intègre ce type d'indisponibilité au sein de l'organisation de la politique globale de distribution des spécialités au regard de l'objectif légitime d'approvisionnement optimal des

différents marchés nationaux et en fonction des besoins quantifiés de ces marchés, selon des critères objectifs et non discriminatoires (définition reprenant notamment le §379 de l'avis 13-A-24 de l'Autorité de la Concurrence). [19]

Le contingentement concerne des médicaments en situation de tension d'approvisionnement ou de rupture. Il est mis en place pour assurer une disponibilité optimale et sécurisée du médicament au plus grand nombre de patients, dans un objectif de santé publique pour éviter une rupture totale. En pratique, il peut revêtir plusieurs modalités notamment un approvisionnement limité et le cas échéant ciblé à une catégorie de patients en accord avec l'ANSM ou à son initiative. La mesure de contingentement peut également viser des mesures de restriction à la prescription ou à la délivrance du médicament.

#### d. La rupture

Si les termes contingentement et tension d'approvisionnement ne sont pas réglementairement définis, celui de rupture l'est au travers de 2 décrets successifs.

En effet, dès 2012, un premier décret encadre la définition de rupture d'approvisionnement et la 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 72h ». [21]

Face au nombre toujours croissant de rupture, en 2016 un second décret vient compléter cette définition et introduit le terme de MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur. Ainsi, il est ajouté à la définition de rupture, la nécessité d'avoir effectué une demande d'approvisionnement à deux établissements pharmaceutiques avant de se déclarer en rupture. Il est aussi précisé la distinction entre « rupture d'approvisionnement » et « rupture de stock ».

Une rupture de stock se définit « comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament ». Cette impossibilité peut être causée par un problème de fabrication ou de défaut de libération d'un lot sur le circuit de distribution. Son impact peut donc être national voire européen ou mondial.

#### B. Gestion des indisponibilités par les PUI

La gestion au quotidien de ces indisponibilités est chronophage et bouleverse le service d'approvisionnement d'une PUI. En effet, une enquête européenne estime, en 2013, à 12,8h par semaine le temps consacré à la gestion des ruptures d'approvisionnements (prise de connaissance de l'information, recherche d'alternative, discussion avec l'équipe soignante).

L'AGEPS estime ce temps à 16 équivalents temps plein (ETP) par semaine pour les hôpitaux de Paris (37 établissements). [8]

L'information d'indisponibilité est obtenue soit proactivement au travers des rapports hebdomadaires de suivi des stocks/pénuries des exploitants (ruptures anticipées) ou tardivement lors de non-réception de commande et appels téléphoniques aux fournisseurs (ruptures subies). Entre 2013 et 2014 ces dernières ont été très largement majoritaires. [17]

Les informations recueillies sont diverses et non uniformisées entre les exploitants. En pratique, on cherchera à connaître la spécialité concernée, le type d'indisponibilité, la durée et la mise à disposition d'alternatives par l'exploitant (importation, produit destiné initialement à l'export, ...). Puis au regard de la consommation, du niveau de stock et du caractère d'urgence, la recherche d'alternative sera menée afin d'assurer une continuité de traitement des patients hospitalisés. Au cas par cas, une décision de substitution<sup>1</sup>, d'achat pour compte<sup>2</sup> ou de restriction de dispensation<sup>3</sup> est prise en sachant, qu'une substitution sera généralement préférée à un achat pour compte afin de simplifier le circuit d'approvisionnement. Ci-dessous la hiérarchisation des mesures palliatives adoptées au CHU de Lille. [17]

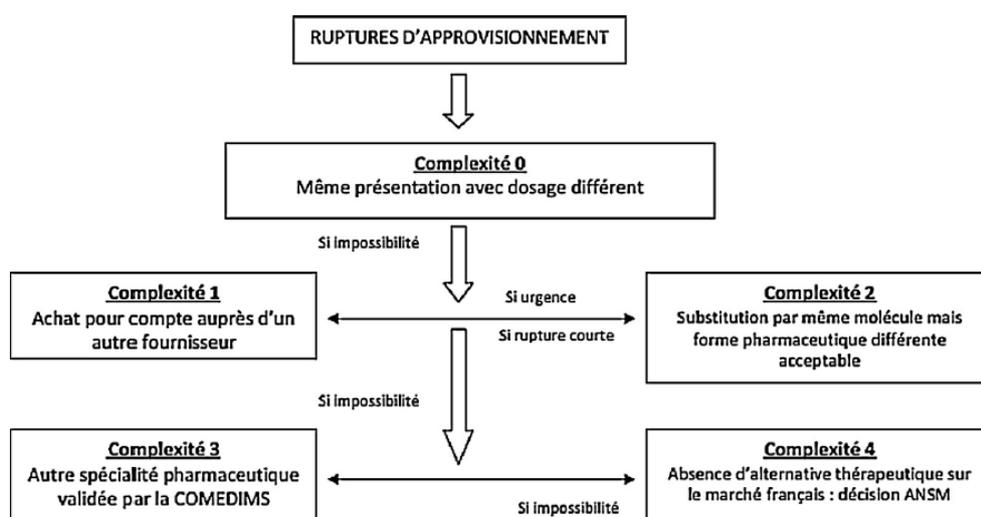


Figure 3 - Hiérarchisation des mesures palliatives selon leur complexité

<sup>1</sup>Substitution entendue ici au sens large, DCI pour DCI mais le dosage voire la forme galénique peuvent être changées.

<sup>2</sup> Achat pour compte : signifie que lorsqu'un laboratoire pharmaceutique titulaire du marché est dans l'incapacité d'approvisionner en une spécialité, l'acheteur hospitalier public peut recourir à une prestation par un tiers, aux frais et risques du titulaire. La différence tarifaire des 2 spécialités est remboursée par le titulaire du marché. (prévu par l'article 36 du cahier des clauses administratives générales des marchés publics)

<sup>3</sup> Restriction de dispensation : réservation du stock aux patients dont la substitution est impossible.

## C. Modes de communication sur les indisponibilités à l'intention des PUI

### a. L'ANSM

Depuis quelques années, l'ANSM gère de façon rapprochée les ruptures en produits de santé qualifiés MITM. On entend par MITM : « les médicaments ou classes de 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 les patients en regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie » (Article L.5111-4) [22]. C'est à l'appréciation de l'exploitant de définir au sein de son catalogue produit ses MITM ; cette liste reste interne. Pour certains MITM, pour lesquels la rupture ou le risque de rupture de stocks présente pour les patients un risque grave ou immédiat, il est demandé la communication d'un plan de gestion des pénuries (PGP) par les exploitants à l'ANSM uniquement.

L'ANSM au travers de « newsletters » et de sa rubrique internet consacrée aux ruptures d'approvisionnement permet d'avertir en temps réel les professionnels de santé [23]. De plus, elle collecte et parfois pilote les stratégies des stocks des exploitants afin d'organiser la répartition sur tout le territoire des spécialités en tension. Elle permet également d'accélérer les importations ou de ré-orienter le stock destiné à l'exportation.

Enfin, la sécurisation de la couverture des besoins sanitaires des patients en MITM est un des objectifs du contrat d'objectif et performance 2019-2023 de l'ANSM sous l'axe stratégique n°2 « Inscire la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes les missions de l'Agence ». Ainsi, au sein des diverses actions à mener, on note les notions de prévention des ruptures, communication et coordinations des informations. [24]

### b. Industrie et distribution pharmaceutique

Concernant les établissements pharmaceutiques, le décret de 2012 renforcé par celui de 2016 impose l'obligation de déclaration sans délai à l'ANSM d'une situation de rupture de stock par l'exploitant. « Lorsque l'exploitant anticipe, constate, ou est informé d'une situation de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur il en informe sans délai l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en précisant les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité et les délais prévisionnels de remise à disposition et l'identification de spécialités, le cas échéant, pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique en défaut ». La mise à disposition d'un centre d'appel d'urgence est également prévue afin d'obtenir une information précise et d'engager un dépannage si le cas se présentait. [21]

Les grossistes répartiteurs n'ont pas d'obligations réglementaires de ce type, pour l'officine comme les PUI, la réponse de disponibilité d'un médicament est connue dès la passation ou à la réception de la commande. Il existe un échange d'informations au travers de codes reliés par PharmaML. Actuellement pour les ruptures, 2 codes existent et se différencient par l'existence d'une commande. « Manque rayon » signifie que le grossiste ne possède pas le médicament par oubli de commande ou mauvais rangement, en général ce sont des ruptures courtes, inférieures à 1 semaine. « Manque fabricant » signifie que le répartiteur est en attente de réception d'une commande et qu'il ne possède plus le médicament en stock. Soit le retard de livraison est dû à un problème logistique et dans ce cas, la rupture sera courte ; soit cela est dû à une rupture au niveau de l'exploitant et la durée sera allongée. A l'avenir, il a été proposé une distinction du codage « Manque fabricant » en « Manque transitoire » : rupture < 21 jours et « Rupture fabricant » : rupture > 21 jours où la rupture aura été annoncée par les exploitants aux répartiteurs.

#### c. DP-Ruptures et l'Ordre des pharmaciens

Afin de faciliter l'application du décret du 28 septembre 2012, l'Ordre National des Pharmaciens a proposé d'utiliser les capacités du Dossier Pharmaceutique (DP) comme concentrateur de données. Déployé en 2014, le service DP-Ruptures [6,25] permet de renforcer la communication entre les professionnels de santé et les exploitants qui se sont abonnés à ce service, sur l'indisponibilité d'un produit de santé. L'information est, soit récoltée par le logiciel métier des pharmaciens officinaux automatiquement, soit saisie manuellement par les pharmaciens hospitaliers (accès en mode web). L'exploitant reçoit les déclarations et peut y répondre sur la cause, la durée de l'indisponibilité. De plus, cela lui permet de répondre aux exigences de l'ANSM quant à la communication trimestrielle des états de tensions d'approvisionnement de leurs produits commercialisés. A ce jour, 68% des pharmacies sont équipées du DP-Ruptures en module intégré au logiciel métier et 78 établissements pharmaceutiques y sont abonnés (26%). L'utilisation hospitalière reste sporadique [25], de fait son intérêt dans ce cadre reste à démontrer [17].

#### d. Opérateur d'achat

Il a été démontré que le recours à un opérateur d'achat peut permettre d'obtenir des informations sur les ruptures anticipées avec un impact mesurable sur la fiabilité et la précocité des informations par ce biais versus la communication directe par les fournisseurs.[17]

# Objectifs

Considérant la situation particulière que représentent les indisponibilités de médicaments pour les établissements de santé et le fait que les stratégies d'achat qu'ils mettent en œuvre sont susceptibles de modifier la disponibilité de certaines spécialités, l'objectif principal est de mettre en valeur les informations relatives aux situations d'indisponibilités de médicaments rencontrées par le GCS UniHA durant une période de 4 ans. Il s'agit d'un travail exploratoire visant à mieux connaître et mieux caractériser ces situations, leur évolution dans la durée ainsi que les aires thérapeutiques concernées, répondant en cela à une demande de l'ANSM auprès du CLAPS qui avait produit des résultats sur une période de temps restreinte [8].

Afin de consolider cette analyse, des travaux complémentaires sont conduits avec, comme objectifs secondaires :

- Comparer des données d'indisponibilités au sein de 2 PUI appartenant à des groupements différents,
- Déduire de ces résultats des mesures adaptées au contexte hospitalier, pour limiter les conséquences de ces situations.

# Matériel et Méthodes

## I. Données exploitées

Sur une période de 4 ans, du 1<sup>er</sup> juin 2014 au 31 Mai 2018, soit 208 semaines, ont été répertoriées toutes les indisponibilités des spécialités médicamenteuses rencontrées par :

- le groupement d’achat UniHA,
- l’un de ces établissements adhérents : le CHU de Lille,
- le centre hospitalier de Valenciennes, adhérent d’un autre groupement d’achat.

Celles-ci sont recueillies suivant trois méthodes différentes aboutissant à 3 bases de données où chaque évènement d’indisponibilité correspond à une entrée.

### A. Données du GCS UniHA (Union des Hôpitaux pour les Achats)

Le suivi des marchés est réalisé par échange de courriels entre coordonnateurs des marchés et adhérents. Ces courriels sont répertoriés au sein d’un tableur Excel® distinguant : le segment (médicament/dispositif médical) ; la date de réception du courriel ; l’établissement coordonnateur ; le numéro de procédure ; le type d’informations ; l’objet et la copie du courriel ; l’interlocuteur. Ainsi, un premier travail d’extraction, d’interprétation et de retranscription des données a été réalisé afin de les harmoniser. L’information d’indisponibilité d’un médicament provient de l’exploitant lui-même ou des adhérents si l’information n’a pas été donnée auparavant. Ce travail permet d’avoir une vue d’ensemble de tous les médicaments en marché via le groupement d’achat UniHA concernés par une indisponibilité.

### B. Données du CHU de Lille

Le service d’approvisionnements de la pharmacie répertorie les données d’indisponibilités de ses spécialités à travers un rapport hebdomadaire indiquant : la date de début de l’information, la spécialité concernée, son code de gestion interne et sa localisation, le type d’indisponibilité, la présence ou non d’alternative (substitution ou achat pour compte), les consignes internes d’approvisionnement et la date de fin, une fois connue. Les informations collectées sont obtenues au travers de 3 modes de communication : les courriels du groupement UniHA, les envois proactifs des fournisseurs et l’appel aux fournisseurs à la suite de commandes non reçues.

### C. Données du CH de Valenciennes

Les données du centre hospitalier de Valenciennes sont collectées au travers des informations délivrées par les fournisseurs par fax, ou appel téléphonique à la suite des relances de commandes partiellement ou non reçues. Ces informations sont répertoriées dans une base de données distinguant : la spécialité, l'exploitant, le type d'information (information, rupture, contingentement, retour à la normale, arrêt de commercialisation), les commentaires des pharmaciens responsables de la classe ATC dictant la conduite à tenir (alternative, achat pour compte) et la date de mise à jour de l'information ou de fin. La saisie du code produit permet le remplissage automatique des informations nécessaires à la construction du tableau, évitant ainsi la retranscription et les erreurs de saisie.

## II. Exploitation des données

### A. Utilisation de la classification ATC

L'analyse des données repose en partie sur le système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique, établi et actualisé par l'OMS. [26] Celui-ci permet de classer les médicaments selon l'organe cible et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. Cela se décline en 5 niveaux :

- Niveau 1 : groupe « anatomique »
- Niveau 2 : sous-groupe « thérapeutique »
- Niveau 3 : sous-groupe « pharmacologique »
- Niveau 4 : sous-groupe « chimique »
- Niveau 5 : sous-groupe « substance chimique »

Les substances médicamenteuses sont classées en fonction de leur utilisation thérapeutique principale en considérant qu'un seul code ATC est attribué pour un médicament (défini par la voie d'administration et la dose). Ainsi, plusieurs codes ATC peuvent être attribués pour une même DCI suivant sa voie d'administration et son indication. Par convention, dans la suite de ce travail on désignera par classe ATC, l'ensemble des spécialités classées au niveau 1.

## B. Harmonisation des données

Au sein de chaque base, un premier tri des informations a été réalisé suivant les sujets traités (médicaments/DM, achats/marché/approvisionnement) et secondairement une harmonisation a été réalisée afin d'exprimer les données en « évènement indisponibilité ». Ainsi, une ligne correspond pour une spécialité à une indisponibilité avec ses caractéristiques détaillées ci-dessous.

- Date de début : la date de prise de connaissance et/ou de diffusion de l'information
- Spécialité
- Code UCD7
- « Statut du médicament » : princeps, générique, ATU
- Exploitant
- Code ATC
- Type d'indisponibilité : rupture, contingentement, tension d'approvisionnement, arrêt de commercialisation
- Alternative proposée : détaillée en dosage, forme d'administration (buvable, comprimé, solution injectable, seringue pré remplie...), voie d'administration (IV, PO, IM), exploitant,
- Date de fin : la date réelle, lorsqu'elle est connue. A défaut, la date estimée si elle a été communiquée.

En cas de doute ou d'informations incomplètes sur les champs spécialité et ATC, il a été procédé à un alignement des enregistrements selon le code UCD en utilisant deux référentiels externes : CIOdc [27] et Catalogue CIP [28]. Lorsque la date de fin n'était pas clairement exprimée, il a été décidé :

- si retour annoncé début de mois -> indiquer en date de fin le 5 de chaque mois
- si retour annoncé milieu de mois -> indiquer le 15 de chaque mois
- si retour annoncé fin du mois -> indiquer le 30 de chaque mois
- si retour annoncé en semaine -> indiquer le vendredi de la semaine

*exemple : S1, soit du 1 au 7 janvier, fin le 5 janvier*

Enfin, l'étude se terminant le 31 Mai 2018, toute indisponibilité en cours, à cette date, porte cette date de fin.

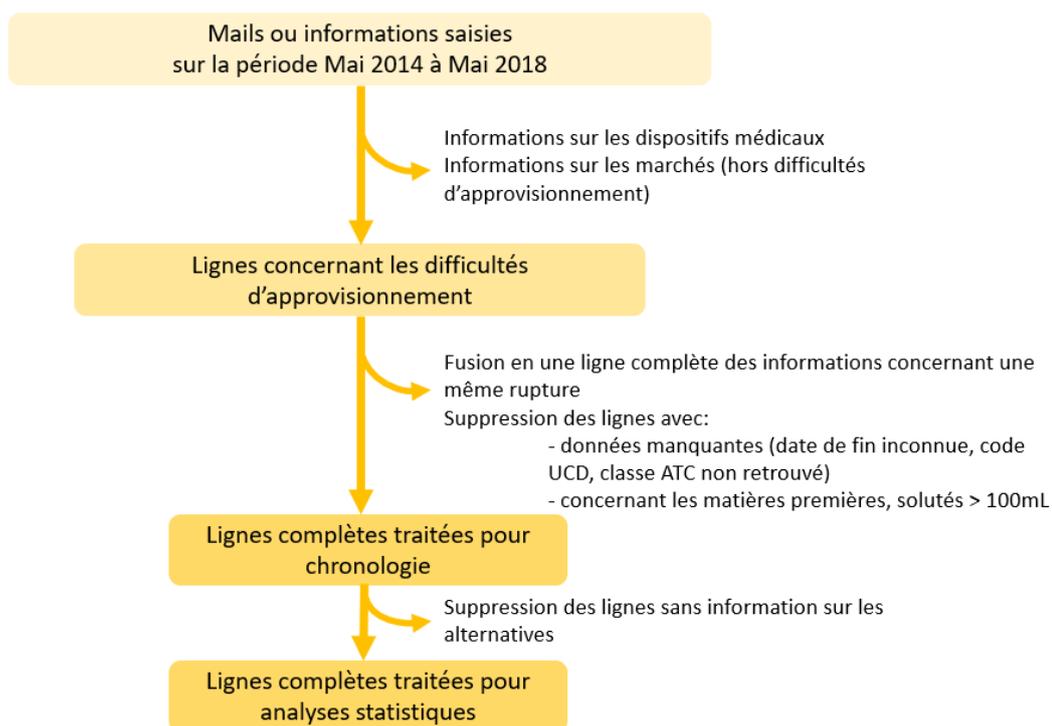


Figure 4 - Détails du traitement des données

### C. Indicateurs retenus pour l'étude

En regard de l'objectif principal, les indicateurs suivants sont retenus et calculés à l'aide du logiciel Excel® pour chaque entrée :

- le nombre de semaines d'indisponibilité,
- la durée médiane sur l'ensemble des entrées « évènement d'indisponibilité »
- l'occurrence = nombre d'indisponibilités
- la récurrence = nombre de répétitions d'indisponibilité = nombre d'occurrence – 1
- pour une même classe ATC sera calculé le taux d'indisponibilité obtenu en divisant le nombre d'occurrences par le nombre total de spécialités disponibles à mi période (2016)
- pour un même niveau 4 de l'ATC sera calculé, le nombre de récurrences.

Pour connaître la fluctuation du nombre de produits en difficultés d'approvisionnement, sera calculé, par semaine, le ratio du nombre de produits en rupture, contingentement ou tension d'approvisionnement rapporté au total des médicaments indisponibles : cet indicateur est appelé « profil d'indisponibilité ».

#### D. Analyses comparatives

Dans le cadre de l'objectif secondaire, deux comparaisons statistiques sont menées :

- UniHA *versus* CHU de Lille afin de différencier les indisponibilités constatées au niveau national et au niveau d'un établissement adhérent
- CHU de Lille *versus* CH de Valenciennes afin de différencier les indisponibilités entre 2 adhérents de groupement différent.

Ces comparaisons sont réalisées selon les critères :

- profil d'indisponibilité,
- présence d'alternatives,
- durée d'indisponibilité,

par l'équipe de statistiques du CHU de Lille, à l'aide du test du Chi-deux ou de Fisher.

Pour les classes ATC ayant les plus fortes fréquences d'indisponibilité, ces analyses ont été reproduites.

# Résultats

Tout d'abord, seront présentés les résultats obtenus dans le cadre de l'objectif principal selon les indicateurs retenus puis seront présentés les résultats des études comparatives dans le cadre des objectifs secondaires.

## I. Les données UniHA (objectif principal)

### A. Données brutes

Sur les 4 833 courriels reçus, 37 % concernaient des difficultés d'approvisionnements de spécialités médicamenteuses soit plus de 8 courriels reçus chaque semaine.

Sur la période, 1 305 spécialités ont été concernées par une difficulté d'approvisionnement : plus de 80% (1 087) ont été en situation de rupture, 11,41% (149) en contingentement et 5,28% (69) en tension d'approvisionnement. On recense 25 arrêts de commercialisation. Une augmentation générale des indisponibilités est remarquée à partir de l'année 2016, notamment sur les médicaments contingentés.

### B. Données historisées

La réalisation d'une frise chronologique du nombre de spécialités indisponibles par semaine sur la période permet d'obtenir un « historique d'indisponibilité » qui peut être global ou détaillé selon le niveau voulu. L'historique global sur l'ensemble des indisponibilités montre l'importance du nombre de médicaments en difficulté d'approvisionnement simultanément et leur augmentation croissante au fil des semaines. En effet, le nombre médian de spécialité en indisponibilité par semaine est de 54 (min : 20, max 107) pour la période étudiée (41, 46, 55, 66, 90,5 pour les années 2014, 2015, 2016, 2017 et 2018 respectivement).

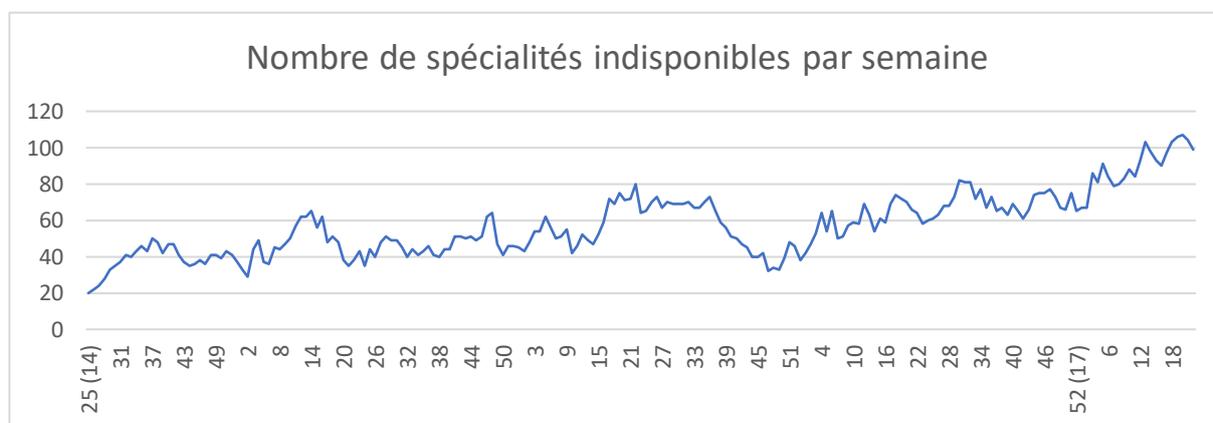


Figure 5 – Historique d'indisponibilité hebdomadaire des spécialités UNIHA sur la période étudiée

### C. Indicateurs calculés

#### a. Médiane

	TENSION		CONTINGEMENTEMENT		RUPTURE		Total	
	Nbre de spécialité	Durée médiane (semaine)						
2014 (6 mois)	10	29,71	6	2,43	142	4,57	158	4,78
2015	6	7,85	15	4,42	255	4,85	276	5
2016	15	19	28	11,28	269	4	312	4,35
2017	31	3,85	66	9,35	274	4,35	371	4,85
2018 (6 mois)	7	4	34	4,71	147	4,07	188	4,64
4 ans	69 (5,28%)	4,57	149 (11,41%)	8,28	1087(83,29%)	4,42	1 305	4,71

Tableau 1 - Durées médianes observées

La durée médiane d'une indisponibilité sur la période est de 4,71 semaines, cette durée est doublée pour les spécialités en contingentement.

#### b. Profil d'indisponibilité

De même, l'historique des profils d'indisponibilité hebdomadaires permet d'observer une augmentation croissante de la part des spécialités en situation de contingentement sur la période étudiée.

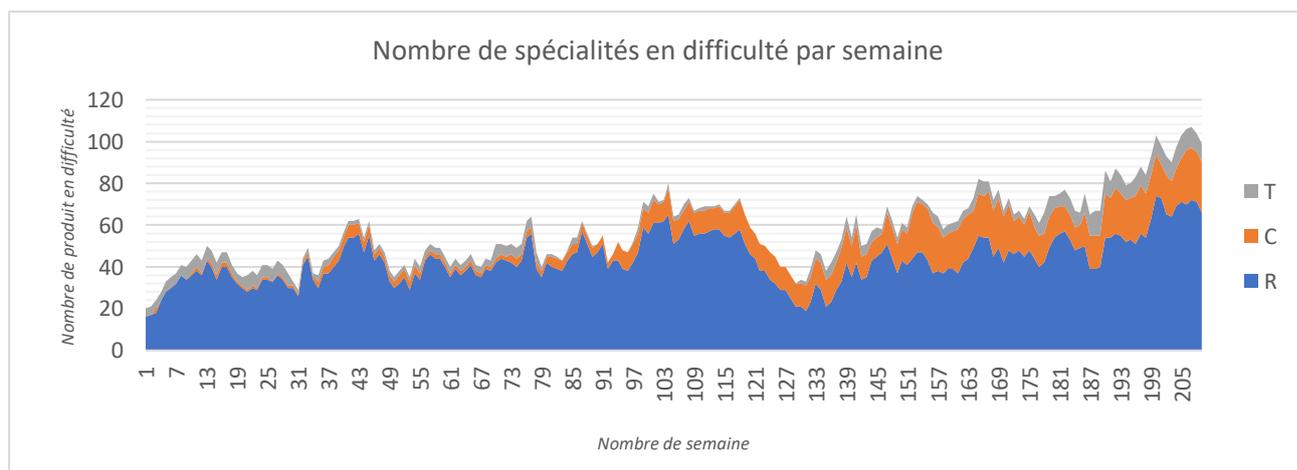


Figure 6 - Historique des profils d'indisponibilité selon leur type : Rupture(R) Contingementement(C) Tension(T)

#### D. Occurrences et récurrences par classe ATC

Sur la période, toutes les classes ATC ont été concernées par un défaut d'approvisionnement, avec une répartition inégale au sein des classes ATC tant par la durée médiane que le nombre d'occurrence.

Classe ATC	Nombre d'occurrence sur 4 ans	Nombre de spécialités dans la classe	Taux d'indisponibilité de la classe	Durée médiane d'indisponibilité en semaine
<b>N</b>	<b>279</b>	<b>3019</b>	<b>9,2%</b>	<b>4,4</b>
<b>V</b>	<b>253</b>	<b>664</b>	<b>38,1%</b>	<b>3,6</b>
<b>J</b>	<b>249</b>	<b>1410</b>	<b>17,7%</b>	<b>5,3</b>
<b>L</b>	<b>160</b>	<b>1028</b>	<b>15,6%</b>	<b>4,4</b>
<b>B</b>	<b>104</b>	<b>1233</b>	<b>8,4%</b>	<b>5,6</b>
C	68	3249	2,1%	4,3
A	59	1943	3,0%	4,0
D	38	547	6,9%	3,4
M	36	561	11,2%	5,9
H	23	247	9,3%	6,0
S	21	322	6,5%	8,3
G	18	877	2,1%	7,0
R	14	713	2,0%	3,1
P	11	78	14,1%	0,9

Tableau 2 - Répartition par classe ATC des indisponibilités

Cinq classes ATC : N, V, J, L, B se distinguent par leur plus grand nombre d'occurrences. Pour la suite de ce travail, ces classes ATC seront dites « à haut risque d'indisponibilité ».

Pour ces cinq classes, le cumul annuel des récurrences (indicateur défini ci-dessus comme étant représentatif des répétitions d'indisponibilité) montre des variations plus ou moins importantes suivant les années.

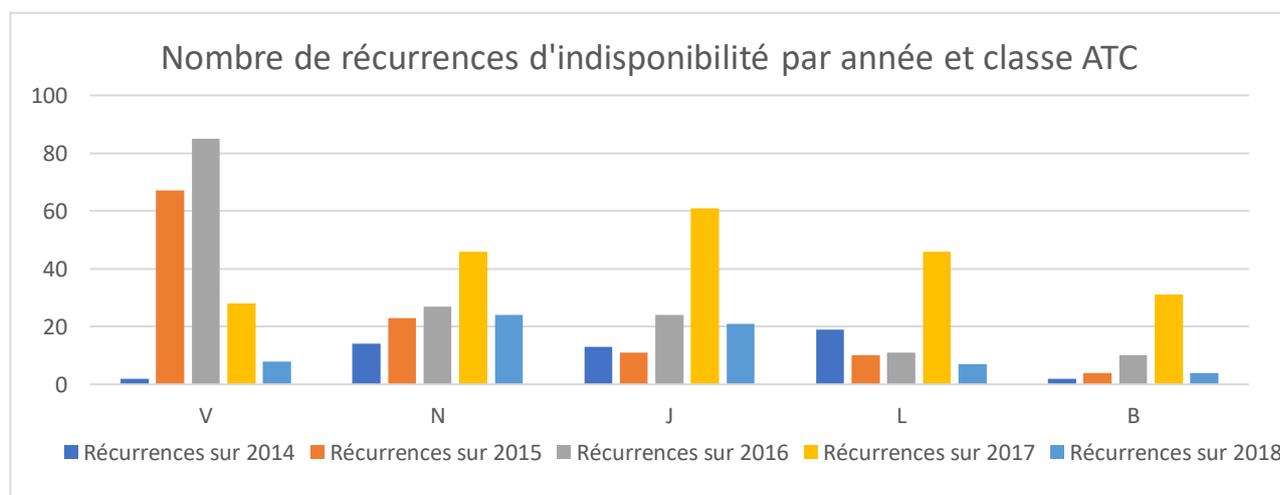


Figure 7 - Répartition des récurrences d'indisponibilité par année et classe ATC

Pour analyser plus finement ces 5 classes, on sélectionne les niveaux 4 d'ATC les plus représentatifs (>15 occurrences sur la période, détails de la répartition en Annexe 1) puis on réalise une frise chronologique, sur toute la période, superposant :

- Le nombre de d'occurrence hebdomadaires pour les 3 niveaux 4 de l'ATC les plus représentatifs
- Le nombre total d'occurrence hebdomadaire pour l'ensemble de la classe ATC

On obtient ainsi des historiques d'indisponibilité détaillés par niveau d'ATC (page 35).

#### a. Indisponibilités de la Classe ATC V : Divers

La classe ATC V est concernée par 229 ruptures dont 190 récurrences. On observe une concentration des indisponibilités sur les produits de contraste iodés (V08, 198). En analysant les 3 sous niveaux présentant le plus de récurrence, à savoir les produits hydrosolubles à tropisme rénal de haute et basse osmolarité (V08AA et V08AB) ainsi que les produits de contrastes pour IRM (V08CA), on observe des effets pics d'indisponibilité avec une augmentation progressive des indisponibilités au sein du même niveau et de la même période.

#### b. Indisponibilités de la Classe ATC N : Système nerveux

La classe N est la seconde classe ATC en nombre de récurrences d'indisponibilité (134). La répartition au sein des différents niveaux est très hétérogène et quasiment chaque niveau de la classe a été touché au moins une fois par une indisponibilité. Trois sous-classes ont un nombre de récurrence plus élevé que les autres : la classe des anesthésiques (N01BB), de l'analgésie (N02AA) et des antiépileptiques (N03AX). Si les indisponibilités sont linéaires au début de l'étude, on observe une augmentation en dent de scie pour les anesthésiques et antiépileptiques, témoins d'une succession d'indisponibilité sur plusieurs spécialités au sein de la même famille chimique.

#### c. Indisponibilités de la Classe ATC J : antiinfectieux généraux à usage systémique

Les ruptures d'approvisionnement et contingentement concernent tous les niveaux de la classe J. Comme précédemment, 3 sous classes se distinguent et représentent 70% des récurrences d'indisponibilités : les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (J01DD), les associations fixes de pénicillines et bêta lactamases (J01CR) et les immunoglobulines polyvalentes (J06BA). Le profil d'indisponibilité au cours des 4 années est en dent de scie, représentant parfaitement la multitude de rupture/contingentement au sein d'un même niveau chimique sur une courte période.

#### d. Indisponibilités de la Classe ATC L : antinéoplasiques et immunomodulateurs

Pour cette classe, 93 récurrences d'indisponibilité sont dénombrées. Les antinéoplasiques sont en majorité concernés, notamment les autres agents alkylants (L01AX), les analogues de la pyrimidine (L01BC) et les dérivés du platine (L01XA). Là aussi, un profil à type de pic d'indisponibilité est retrouvé sur la période étudiée.

#### e. Indisponibilités de la Classe ATC B : Sang et organes hématopoïétiques

Concernant la classe B, elle est concernée par 52 récurrences d'indisponibilité sur les 4 années étudiées. La répartition au sein des différents niveaux reste homogène avec une prédominance pour le niveau B02 comprenant les antihémorragiques. Le profil des 3 niveaux les plus redondants (B02AB, B02BB, B02BD) sur la période étudiée reflète des indisponibilités constantes sans augmentation au sein d'un même niveau sur une période.

#### E. Les alternatives proposées

Pour plus des deux tiers des produits déclarés en rupture (67,29%,685), une alternative a été trouvée. On note 17 produits pour lesquels une importation a été entreprise par l'exploitant en collaboration avec l'ANSM. Dans seulement 2 cas, un changement de voie d'administration a dû être envisagé : passage de la voie orale à la voie injectable. Dans 71,4% des cas, l'alternative avait le même dosage que la spécialité en rupture, et dans 86 % des cas, la même forme pharmaceutique a été utilisée.

Concernant les produits à la fois contingentés et en tension d'approvisionnement, dans un peu plus de 40% des cas, une alternative a été proposée par UNIHA.

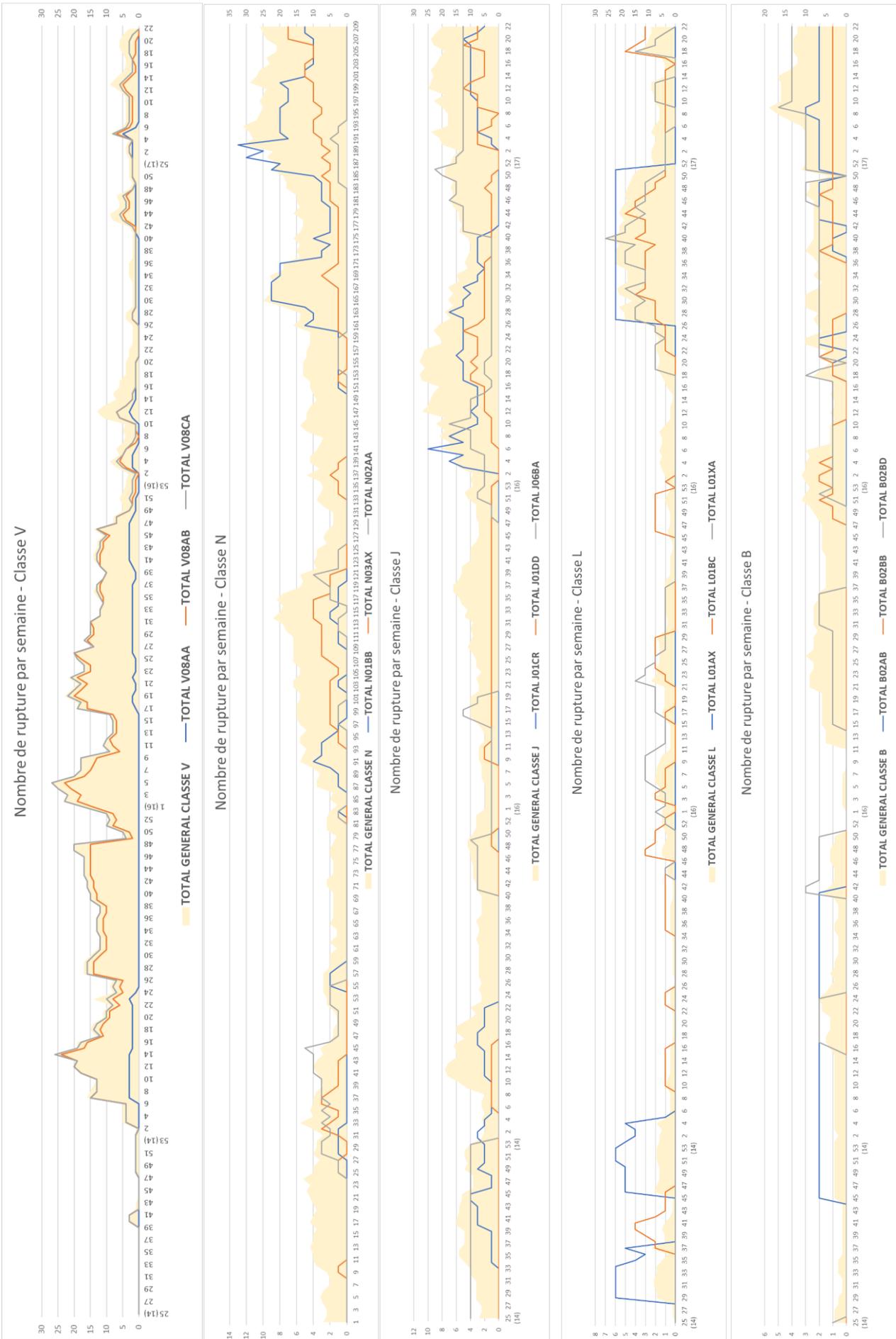


Figure 8 - Historiques d'indisponibilité par niveau 4 d'ATC sur 4 ans

## II. Analyses comparatives (objectifs secondaires)

Sont comparées les données du GCS UniHA et du CHU de Lille, afin de vérifier leur concordance. Puis, sont comparées, selon les mêmes critères, les données issues de l'activité du CHU de Lille et du CH de Valenciennes. Les données brutes seront présentées en premier lieu de façon descriptive sur l'ensemble des effectifs puis selon les classes ATC à haut risque d'indisponibilité. Ensuite, sont détaillés, les résultats des analyses statistiques réalisées sur l'ensemble des données et sur les 5 classes ATC à haut risque d'indisponibilité : profil d'indisponibilité, présence d'alternative et durée (*cf* Matériel & Méthode).

### A. Données UniHA vs Lille

#### a. Analyse descriptive

Le cumul des effectifs des deux échantillons montre une population totale de 1 696 « évènements indisponibilités », avec une répartition de 60,02% pour UniHA et 39,98% pour Lille. La durée médiane d'indisponibilité de cette population est de 5,64 semaines. La répartition par classe ATC est la suivante.

Classe ATC	Effectif (%)
V	339 (19,99%)
B	157 (9,26%)
L	259 (15,27%)
N	510 (30,07%)
J	431 (25,41%)

#### b. Analyses statistiques sur l'ensemble des données

##### 1. Profil d'indisponibilité

On retrouve une différence significative ( $p < 0,001$ ) entre les 2 centres concernant le profil d'indisponibilité, la répartition des ruptures, contingentement et tension d'approvisionnements. UniHA est concerné par 80,71% de rupture ; 12,89% de contingentement et 6,40% de tension contre pour le CHU de Lille 80,38% - 18,88% - 0,74% respectivement.

		<b>Rupture</b>	<b>Contingement</b>	<b>Tension</b>	<b>Total</b>
UniHA	Frequency	<b>820</b>	<b>131</b>	<b>65</b>	1016
	Percent	50.12	8.01	3.97	62.10
	RowPct	<b>80.71</b>	<b>12.89</b>	<b>6.40</b>	
	Col Pct	62.40	57.21	69.89	
Lille	Frequency	<b>545</b>	<b>128</b>	<b>5</b>	678
	Percent	32.17	7.56	0.30	40.02
	RowPct	<b>80.38</b>	<b>18.88</b>	<b>0.74</b>	
	Col Pct	39.93	49.42	7.14	
Total	Frequency	1 365	259	70	1 694
	Percent	80.58	15.29	4.13	100.00

Frequency Missing = 2

Statistic	DF	Value	Prob
<b>Chi-Square</b>	2	41.0605	<b>&lt;.0001</b>

Tableau 3 - Comparaison des profils d'indisponibilité entre UniHA et Lille

## 2. Alternatives proposées et/ou utilisées

Il existe une différence significative ( $p < 0,0001$ ) entre les 2 centres. En effet, on obtient 32,61% d'absence d'alternative, 67,39% de présence d'alternative pour UniHA versus respectivement 66,81% et 33,19% pour le CHU de Lille.

		<b>Absence d'alternative proposée</b>	<b>Alternative proposée</b>	<b>Total</b>
UniHA	Frequency	332	686	1 018
	Percent	19.58	40.45	60.02
	RowPct	32.61	67.39	
	Col Pct	42.29	75.30	
Lille	Frequency	453	225	678
	Percent	26.71	13.27	39.98
	RowPct	66.81	33.19	
	Col Pct	57.71	24.70	
Total	Frequency	785	911	1 696
	Percent	46.29	53.71	100

Statistic	DF	Value	Prob
<b>Chi-Square</b>	1	191.4687	<b>&lt;.0001</b>

Tableau 4 - Comparaison de la proposition d'alternative entre UniHA et Lille

### 3. Durée d'indisponibilité

Une différence significative est retrouvée ( $p < 0,0001$ ) concernant la durée médiane d'indisponibilité. En effet, elle est de 4,71 semaines [2 - 10,43] avec les données UniHA et 7,86 semaines [3,14 - 22,14] avec celles de Lille.

	<i>Nombre d'observation</i>	<i>Moyenne (ecart-type)</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Médiane en semaine</i>	<i>Q25 – Q75</i>
UniHA	1 018	10,29 (17,56)	0,14	183,1	4,71	2 – 10,43
Lille	678	17,72 (25,2)	0,57	203	7,86	3,14 – 22,14

<b>Wilcoxon Two-Sample Test</b>	
<b>Statistic</b>	655439.0000
<b>Normal Approximation</b>	
<b>Z</b>	8.3715
<b>One-Sided Pr &gt; Z</b>	<.0001
<b>Two-Sided Pr &gt;  Z </b>	<.0001

Tableau 5 - Comparaison de la durée d'indisponibilité entre UniHA et Lille

#### c. Analyses comparatives des classes ATC B, J, L, N, V

Concernant les profils d'indisponibilité, pour 3 classes ATC (B, N, J) la différence entre les 2 centres est significative. Pour la classe V et L, le test n'a pu être réalisé au vu du faible nombre dans certaines sous-catégories. Pour les alternatives, une différence significative est retrouvée pour chaque classe ATC étudiée avec un taux de présence d'alternative supérieure pour le centre UniHA versus Lille.

Enfin, pour la durée d'indisponibilité, on retrouve également une différence significative entre les données UniHA et Lille. Les résultats sont disponibles dans l'Annexe 2.

## B. Comparaison Lille vs Valenciennes

### a. Analyse descriptive

Au total, 1 298 « évènements d'indisponibilités » ont pu être comparés, avec 52,23% des données appartenant au CHU de Lille et 47,77% au CH de Valenciennes. La durée médiane d'indisponibilité est de 7,71 semaines. Concernant les 5 classes ATC, les effectifs sont les suivants :

Classe ATC	Effectif (%)
V	167 (12,87%)
B	127 (9,78%)
L	202 (15,56%)
N	461 (35,52%)
J	341 (26,27%)

### b. Analyses statistiques sur l'ensemble des données

#### 1. Profil d'indisponibilité

Une différence significative est retrouvée entre les établissements ( $p < 0,0001$ ). Concernant les ruptures et contingentement, la répartition semble homogène entre les 2 : 80,38% vs 79,68% et 18,88% vs 15,81% respectivement pour Lille et Valenciennes. Il existe une part plus importante de tension d'approvisionnement pour Valenciennes : 4,52% vs 0,74%.

		Rupture	Contingentement	Tension	Total
Lille	Frequency	<b>545</b>	<b>128</b>	<b>5</b>	678
	Percent	41.99	9.86	0.39	52.23
	RowPct	<b>80.38</b>	<b>18.88</b>	<b>0.74</b>	
	Col Pct	52.45	56.64	15.15	
Valenciennes	Frequency	<b>494</b>	<b>98</b>	<b>28</b>	620
	Percent	38.06	7.55	2.16	47.77
	RowPct	<b>79.68</b>	<b>15.81</b>	<b>4.52</b>	
	Col Pct	47.55	43.86	84.85	
Total	Frequency	1 039	226	33	1 298
	Percent	80.05	17.41	2.54	100
	Statistic		DF	Value	Prob
	<b>Chi-Square</b>		2	19.9642	<b>&lt;.0001</b>

Tableau 6 - Comparaison des profils d'indisponibilité entre Lille et Valenciennes

## 2. Alternatives proposées et/ou utilisées

Une différence non significative est retrouvée : la présence d'alternatives reste semblable (33,19% vs 33,44%), il en est de même pour la non-présence d'alternatives : 66,81% vs 66,56% respectivement pour le CHU de Lille et pour le CH de Valenciennes.

		Absence d'alternative proposée	Alternative proposée	Total
Lille	Frequency	453	225	678
	Percent	34.93	17.35	52.27
	RowPct	66.81	33.19	
	Col Pct	52.37	52.08	
Valenciennes	Frequency	412	207	619
	Percent	31.77	15.96	47.73
	RowPct	66.56	33.44	
	Col Pct	47.63	47.92	
Total	Frequency	865	432	1 297
	Percent	66.69	33.31	100
Statistic		DF	Value	Prob
<b>Chi-Square</b>		1	0.0095	<b>0.9224</b>

Tableau 7 - Comparaison de la proposition d'alternative entre Lille et Valenciennes

## 3. Durée d'indisponibilité

Concernant la comparaison des durées médianes d'indisponibilité, une différence significative est retrouvée entre les 2 centres ( $p=0,0405$ ) : 8 semaines [3 – 22] vs 7,64 [3,29 – 15] respectivement pour Lille et Valenciennes.

	Nombre d'observation	Moyenne (ecart-type)	Minimum	Maximum	Médiane en semaine	Q25 – Q75
Lille	678	17.69 (25.23)	1.00	203.00	8.00	[3.00 – 22.00]
Valenciennes	620	13.65 (22.08)	0.00	212.3	7.64	[3.29 – 15.00]

Wilcoxon Two-Sample Test	
Statistic	388285.5000
Normal Approximation	
Z	-2.0487
One-Sided Pr < Z	0.0202
Two-Sided Pr >  Z	<b>0.0405</b>

Tableau 8 - Comparaison de la durée d'indisponibilité entre Lille et Valenciennes

c. Analyses comparatives des classes ATC B, J, L, N, V

Concernant les profils d'indisponibilité, pour 2 classes ATC (classe B et J) la différence est significative entre les 2 centres, une différence non significative est retrouvée pour la classe L et N. Pour les alternatives proposées et/ou utilisées, 3 classes ATC (V – B – J) ne présentent pas de différence significative. Il est retrouvé pour les classes ATC L et N une différence significative avec respectivement 31% vs 59,80% ( $p < 0,0001$ ) et 32,90% vs 23,91% ( $p=0,0388$ ) pour Lille et Valenciennes.

Enfin, concernant la durée médiane d'indisponibilité, seulement pour la classe J, est retrouvée une différence significative entre les 2 centres 11 semaines [5 – 34,50] vs 8,14 semaines [3,14 – 18].

# Discussion

## I. Méthodologie

### A. Les limites

Pour pouvoir réaliser un état des lieux des situations d'indisponibilité communiquées par UniHA, il a été nécessaire de traiter rétrospectivement des données non prévues à l'intention de l'étude. En effet, les données étudiées sont utilisées dans le cadre d'un suivi quotidien administratif et non dans un but de traitement de données. De plus, le mode rétrospectif de l'étude engendre, de facto, un biais d'information. De fait, n'ont été retenues, dans les populations étudiées, que les entrées exhaustives et celles qui ont pu être fiabilisées par recoupement d'informations avec le recueil effectué par le CHU de Lille. Toute entrée dont la fiabilité n'a pu être établie a été écartée. Ces données manquantes sont estimées à 9,5 % de l'effectif initial. Les résultats sous estiment donc légèrement l'incidence réelle des ruptures.

### B. Les forces

Pour les établissements de santé, les travaux sur des grands effectifs et/ou des longues durées sont rares [29], les durées d'étude sont généralement limitées dans le temps, le plus souvent, on retrouve des sondages sur une durée limitée [8,30] ou des rapports sur une durée d'un an [7]. Certains indicateurs sont classiques comme le nombre d'occurrence, la durée médiane [7]. D'autres sont plus rarement étudiés comme le nombre de récurrence, le taux d'indisponibilité rapporté au nombre de spécialités disponibles. De même, des données comme la part des contingentements parmi les indisponibilités et l'évolution de ces dernières dans le temps ne sont pas disponibles concernant les établissements de santé alors qu'elles sont accessibles par les mesures continues faites en officine avec DP Ruptures [25]. Elles ont nécessité de construire des historiques et des profils d'indisponibilité voire de combiner les deux. Enfin la principale originalité du présent travail réside dans son approche comparative.

## II. Interprétation des résultats

### A. Les situations d'indisponibilité rencontrées par UniHA (Objectif principal)

Un travail local [31] avait montré que le nombre de médicaments simultanément en rupture croît de manière régulière non pas par une croissance du nombre de nouvelles ruptures mais par un allongement de la durée des ruptures en cours.

A l'échelon d'UniHA, cette tendance est confirmée. En effet, l'année 2016 montre un tournant irréversible au sein des ruptures d'approvisionnement et cela se confirme en 2017, avec

plus d'une indisponibilité déclarée par jour (312, 371 respectivement). Cette augmentation est aussi recensée dans la littérature, au travers de l'étude réalisée au sein de l'AP-HP, dénombrant 29 spécialités en rupture en 2011 contre 150 et 189 en 2016 et 2017 respectivement. [7]

Ceci est d'autant plus complexe que les indisponibilités se multiplient et cohabitent pendant plusieurs semaines ce que montre l'augmentation de la médiane sur la même période. Depuis mi-2014, on recense un nombre toujours croissant de spécialités simultanément en situation d'indisponibilité par semaine, allant de 20 à plus de 100 spécialités, avec un nombre médian de 54 spécialités. En 2018, le CHMS (Centre Hospitalier Métropole Savoie) de Chambéry déclare un nombre médian de 86 spécialités par semaine en rupture de stock [min :72 - max :114] [32]. Ainsi, toute la gestion du stock au sein d'une PUI est bouleversée pour une période plus ou moins longue : suivi des stocks plus rapproché et plus précis, déséquilibre des modes de passation de commande (préconisation/consommation moyenne bouleversée, nouvelles spécialités à intégrer au livret thérapeutique...).

Dans son dernier rapport [30], l'EAHP rapporte l'augmentation croissante des ruptures et l'inquiétude grandissante des pays européens face à ce phénomène perturbant l'organisation interne des PUI et la prise en charge optimale du patient (1 666 réponses (38 pays) vs 607 réponses en 2014). Plus de 90% des répondants considèrent les ruptures en produits de santé comme un problème commun et extrêmement fréquent. En effet, 39% y sont confrontés hebdomadairement, 36% quotidiennement, 16% mensuellement et seulement 11% occasionnellement. En moyenne, une indisponibilité en produit de santé standard dure 2,2 mois. Ici, la durée médiane retrouvée est de 4,71 semaines soit 1,1 mois. Seulement 7 pays déclarent des durées inférieures à 1 mois.

La situation évolue plus gravement pour les spécialités déclarées en contingentement : leur nombre a doublé en l'espace d'un an, passant de 28 en 2016 à 66 en 2017. De plus, la durée médiane d'indisponibilité des spécialités en contingentement est deux fois supérieure à celle des spécialités en rupture, montrant probablement une certaine fragilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament mais aussi l'utilisation plus fréquente de cette mesure préventive d'éviction d'une situation de rupture. Ce constat avait déjà été établi lors d'un précédent travail au sein du CHU de Lille [31]. En pratique, le contingentement peut prendre différentes formes : soit qualitatif ou quantitatif, mais son utilisation reste non protocolisé. En effet, suivant la spécialité et le niveau de stock disponible, il pourra être décidé d'allouer arbitrairement une quantité hebdomadaire, mensuelle ou par commande : soit au regard des

quantités commandées, soit à la taille de l'établissement ou soit à hauteur de la quantification communiquée au moment du marché. Cette dernière modalité n'est pas sans faire écho à l'une des propositions du rapport sénatorial [8] concernant les objectifs et dimensions des appels d'offres hospitaliers où le manque de clarté des prévisions communiquées par les établissements (contrat sans mini-maxi de commande) complexifie l'organisation des campagnes de production. Il a donc été envisagé d'introduire dans les contrats des engagements fermes de la part des établissements sur les volumes d'achat pour une année.

Le contingentement est dit qualitatif lorsqu'il est décidé d'accorder l'approvisionnement au regard d'une catégorie de patient ciblée ou même d'une indication. Il sera plus ou moins restrictif et contraignant quant aux justificatifs demandés (de la simple déclaration à la fourniture d'antibiogramme et d'avis médical). [33,34]

Il serait intéressant dans un premier lieu d'établir une définition précise de ce mode d'indisponibilité de plus en plus fréquent et complexe et d'évaluer l'efficacité de cette mesure en dénombrant le nombre de spécialités contingentées ayant subies une période de rupture avant, pendant ou après la période de contingentement.

#### B. Les indisponibilités suivant les classes ATC (Objectif principal)

Cette étude souligne un phénomène déjà connu [7,8,29] d'exposition différente des spécialités pharmaceutiques aux ruptures selon leur classe ATC. Cependant, le taux d'occurrence rapporté à l'effectif de la classe permet une approche différente et insiste sur l'appauvrissement, que peut causer une indisponibilité, sur les spécialités d'une même classe ATC. Il serait donc intéressant d'affiner ce calcul sur des niveaux plus fins de l'ATC voire par DCI.

Dans son rapport [30], l'EAHP retrouve également, parmi les classes thérapeutiques les plus fréquemment cités, les antibiotiques (77%), la vaccination (43%), les anticancéreux et les anesthésiques (39%) en précisant qu'il existe une disparité au sein des pays de l'union européenne. Il en est de même pour l'enquête réalisée par les Hospices Civils de Lyon, où sur les 9 ans d'étude, 22,6% des perturbations d'approvisionnement concernaient les anti-infectieux, 13,4% les médicaments du système nerveux et 10,8% les médicaments du sang et organes hématopoïétiques [7,29]. Enfin, une étude américaine, réalisée de 2005 à 2016, met également en évidence une fréquence plus importance des ruptures d'approvisionnement concernant les spécialités de chimiothérapies (17,5%), les antibiotiques (15,2%) et celles concernant le système nerveux central et particulièrement les anesthésiques (15,2%) [35].

Ce travail a permis de montrer que, suivant les années, les classes ATC étudiées sont touchées différemment, et pour certaines, le nombre de récurrences persistant interroge sur la

mise en place de mesures correctives à l'égard des faits passés et laisse supposer l'absence de mesure de fond efficace dans la durée sur certaines classes.

C'est ainsi que la classe V a connu un nombre important de récurrences d'indisponibilité pendant 2 années consécutives : 2015-2016, se soldant positivement par une diminution des indisponibilités de plus de 65% en 2017. Pendant cette longue période de perturbations d'approvisionnement, un autre exploitant a dû prendre le relais et à la fin de cette période, plusieurs spécialités ont connu un arrêt de commercialisation (reflété par le nombre plus faible d'indisponibilités en 2017). Son profil d'indisponibilité est caractéristique des perturbations d'approvisionnement en cascade. Sur la période 2015-2016, on remarque, pour les niveaux V08AD et V08CA, un accroissement semaine par semaine du nombre de spécialités en situation d'indisponibilité puis un inversement de la tendance, là aussi, semaine par semaine. Il est d'autant plus caractéristique que les spécialités concernées n'ont pas d'alternatives strictes au sein du même niveau de classe ATC (ici, niveau 4) mais sont commercialisées sous différentes présentations (pour exemple : DOTAREM® existe en flacons de 5-10 et 20 ml mais aussi en seringues préremplies seules ou incluses dans un kit d'administration. Ainsi les présentations peuvent se substituer entre elles et si la production n'est pas assez conséquente, la situation peut se solder en rupture au fur et à mesure par épuisement de stock). Afin de le démontrer plus précisément et chiffrer un taux d'indisponibilité, il serait intéressant de travailler en médicament virtuel, qui par définition regroupe des spécialités pharmaceutiques comportant : le ou les mêmes principes actifs, les mêmes dosages en base active des principes actifs et une forme galénique considérée comme cliniquement équivalente. [36]

Un profil d'indisponibilité similaire est retrouvé pour trois autres classes ATC : anti-infectieux (J), système nerveux (N) et anti néoplasiques (L). Cependant, l'effet cascade ou domino des indisponibilités n'est pas induit, comme pour la classe V, par un report sur les différentes présentations existantes mais bien par le basculement des consommations sur d'autres molécules appartenant ou non au même niveau 4 d'ATC.

Au cours de l'année 2017, la classe J a connu une forte augmentation d'indisponibilité et notamment de récurrence sur certains niveaux 4 de la classe ATC, notamment sur le niveau J01CR. En effet, en octobre 2016, un site chinois de production de matière première de piperacilline et tazobactam a subi une explosion entraînant une pénurie mondiale. [8] Cette pénurie a engendré le report des consommations de cet antibiotique sur d'autres, où la production n'était pas assez conséquente pour répondre immédiatement à la demande, de ce fait une augmentation est observée sur le niveau J01DD. A cette même période, la Chine pour

des raisons écologiques a décidé d'arrêter ses usines de fabrication dont celles synthétisant la matière première pour amoxicilline-acide clavulanique, engendrant par effet domino une pénurie mondiale de cet antibiotique. [8] Ces 2 exemples permettent de prendre conscience de la complexité des phénomènes observés et de la multitude de facteurs entrant en jeu lors d'une indisponibilité (géopolitique, incapacité de production, consommation non prévue).

La classe L, a elle aussi connu en 2017, une forte augmentation de ses récurrences d'indisponibilité. Deux niveaux 4 d'ATC sont concernés par des effets cascade d'indisponibilité notamment la substitution possible entre des dérivés du platine L01XA (Carboplatine – Cisplatine). Une étude américaine, menée sur les spécialités utilisées en première ligne dans le cancer du sein, du colon et du poumon, rapporte un effet domino des ruptures sur les différents fournisseurs d'une même spécialité. En effet, les spécialités anti-cancéreuses ayant un faible nombre d'exploitants présentent un risque plus important de rupture, que celles ayant au minimum 5 exploitants. Cependant les auteurs n'observent pas de relation linéaire entre les deux. De plus, ils ont remarqué une fréquence augmentée des ruptures concernant les spécialités anciennes, non protégées par un brevet. [37]

Concernant la classe N, on remarque une augmentation croissante des récurrences des indisponibilités sur la période d'étude. Elle apparaît fragile et sujette à de nombreuses indisponibilités même si son taux d'indisponibilité reste faible (9,2%). Dès 2011, la SFAR avait sollicité l'agence du médicament (ex AFSSAPS) [38] sur les difficultés d'approvisionnement des spécialités d'anesthésie-réanimation (N01BB), on remarque, 8 ans plus tard, que le problème n'est pas résolu. Il serait légitime de se demander si des mesures correctives ont été mises en place et suivies afin d'inverser la tendance.

Le taux d'indisponibilité faible parmi les spécialités de la classe B (8,4%) ne reflète pas la complexité de la situation connue en 2017 concernant les récurrences d'indisponibilité subies. En effet, elles ont principalement concerné des médicaments dérivés du sang (B02AB : alpha-1-antitrypsine ; B02BB : fibrinogène ; B02BD : facteurs de coagulation). Ainsi, le profil d'indisponibilité est linéaire car l'existence d'une autre spécialité au livret est rare (marché à monopole). De plus, si d'autres spécialités existent, le report des consommations ne peut être réalisé du fait de la raréfaction de la matière première. C'est pourquoi, l'année 2017, signe un tournant concernant les pénuries de médicaments dérivés du sang appartenant à la classe B mais aussi des immunoglobulines (J06BA). L'ANSM réalise en étroite relation avec les laboratoires un état des lieux fréquent de la couverture globale des besoins en médicaments dérivés du sang. [39]

Enfin, la variation du nombre de récurrences au sein des classes ATC étudiées et parfois leur persistance peuvent être expliquées par la modification de l'environnement dans lequel les classes ATC évoluent, concernant notamment la concurrence et les diminutions tarifaires. En effet, le groupement d'achat Garonne en 2018 s'est intéressé à l'évolution du marché fournisseurs. Ils ont constaté un nombre de candidatures en très forte progression (45% en 10 ans) mais en moyenne une diminution des offres de prix proposées par lot au cours de leurs différents appels d'offres avec une raréfaction des fournisseurs sur le marché des injectables. [40] Une étude américaine, démontre l'existence d'une variation tarifaire des médicaments. En effet, sur une période de 9 ans (2005-2016), les situations de rupture sont plus fréquentes pour les spécialités où le prix a diminué. De plus, il existe une augmentation du prix avec un taux élevé après la résolution de la rupture. [35]

### C. Les alternatives proposées

Le GCS UniHA est force de proposition concernant les alternatives avancées. En effet, plus des deux tiers des situations d'indisponibilité sont atténuées par la présence d'alternatives. Cependant, cette course à la recherche de spécialité de remplacement présente un risque non négligeable pour le patient appelé « effet de substitution ». [7] En effet, 2 risques iatrogènes sont décrits : celui lié à la non-substitution et celui lié à cette dernière. Si le premier semble évident, le second est plus difficile à appréhender et reste sous-évalué. Dans son enquête [30], l'EAHP dénombre, parmi les témoignages des répondeurs, une augmentation du délai de prise en charge (notamment sur les antibiotiques) dans 59% des cas de ruptures, 31% d'annulation de traitement, 20% d'augmentation du temps de séjour, 5% de réadmission suite à un arrêt forcé du traitement chronique et 1% de décès. En 2012, des conséquences similaires avaient déjà été remarquées dans une étude américaine : 40% des répondeurs signalaient que les ruptures avaient impliqué entre 1 à 5 effets indésirables et 1 à 10 erreurs médicamenteuses, plus de 70% de retard ou de non-administration.

Pour certaines classes ATC, notamment la J et la L, la stricte substitution n'est pas toujours possible et peut engendrer des conséquences directement imputables aux patients mais aussi à l'établissement en général. Dans une étude américaine, une rupture totale en Piperacilline-Tazobactam a entraîné un changement des pratiques de prescriptions avec l'utilisation massive de Meropenem et Cefepime. Un doublement du taux d'Enterocoques Résistants à la Vancomycine (VRE) et une augmentation des infections nosocomiales a été constatés. [41] Plusieurs études similaires ont été menées [7], et toutes retrouvent une répercussion négative sur l'écologie bactérienne des hôpitaux. Ainsi, en 2002, suite à une première rupture en

Piperacilline-Tazobactam, une augmentation d'utilisation de levofloxacine avait entraîné une augmentation des infections à *Clostridium difficile*.

Enfin, les ruptures en anticancéreux peuvent induire une perte de chance pour les patients suivant la substitution effectuée (moins efficace ou plus toxique) ou le délai d'attente suite à un report de cure. [7] Ici, ces cas n'ont pu être explorés étant donné le type d'étude réalisée et la multitude de facteurs imputables notamment concernant le développement de la résistance bactérienne.

Concernant le risque associé à la substitution, l'EAHP déclare un taux égal à 25% d'erreurs médicamenteuses en lien avec les ruptures d'approvisionnements. On dénombre les erreurs dues à une mauvaise reconstitution des produits injectables, l'administration de thérapeutiques sous dosées ou encore la confusion entre 2 spécialités portant un nom proche ou un emballage ressemblant. [30] De plus, l'alternative choisie doit prendre en compte le patient et sa clinique. Plusieurs exemples, rapportés suite à l'utilisation d'alternatives mal adaptées [7] (difficulté de mise en sécurité d'une seringue d'Enoxaparine suite à une spécialité destinée à l'export, changement de conditionnement d'une spécialité antinéoplasique passant 5 gélules à 20 [42,43]), renforcent la nécessité d'être vigilant et critique sur la recherche et la mise en circulation d'une alternative au sein d'un établissement. En l'absence d'une substitution optimale, il est préférable d'y ajouter une surveillance à la suite de l'introduction de l'alternative.

#### D. Les études comparatives

La première comparaison nous a permis d'évaluer indirectement le rôle du coordonnateur d'achat dans la gestion de l'information, notamment, concernant les indisponibilités. La seconde, quant à elle, nous renseigne sur les disparités auquel deux établissements appartenant à une même région doivent faire face.

##### a. Les profils d'indisponibilité

Dans les deux études comparatives, une différence significative entre les profils d'indisponibilité est retrouvée. En effet, on retrouve globalement le même taux de rupture mais un taux de contingentement et de tension d'approvisionnement différent. Ainsi, la non-standardisation des définitions de contingentement et tensions d'approvisionnement nuance la significativité de ce résultat. En effet, aucune définition réglementaire n'est établie en France mais aussi en Europe, car la pratique du contingentement ou quota n'est pas utilisé partout. De plus, dans le rapport sénatorial [8], sur les 30 propositions émises, l'une d'entre elles concerne l'établissement au niveau européen d'une définition de la rupture d'approvisionnement. En juillet 2019, au travers de la publication d'un guide pour la détection et la notification des

spécialités médicamenteuses en rupture, l'EMA (European Medicines Agency) et l'HMA (Head of Medicines Agencies) ont validé une définition européenne de rupture : « Une rupture de stock survient lorsque les approvisionnements ne satisfont pas la demande au niveau national ». [44] C'est cette définition qui est considérée dans le cadre des travaux du groupe européen sur les ruptures d'approvisionnement eCOST CA15105 (coopération européenne en sciences et technologies). Le mot rupture y est défini comme une perturbation actuelle, impromptue ou anticipée de l'approvisionnement d'un médicament ; où le médicament est entendu au sens de la directive 2001/82/EC et 2001/83/EC englobant les spécialités médicamenteuses à destination de l'Homme mais aussi des animaux. L'approvisionnement y fait référence au volume total de stock disponible sur le marché ; la demande englobe le besoin du professionnel de santé et du patient lui-même ainsi que la nécessité d'obtenir une quantité suffisante pour la continuité de la prise en charge. Enfin, les ruptures y sont considérées au niveau national c'est-à-dire d'un pays. C'est donc une définition plus large qui est proposée, où le patient lui-même est intégré.

Enfin, si on s'interroge sur la différence entre le CHU de Lille et le CH de Valenciennes, et outre la notion de définition, on peut se demander s'il n'existe pas une différence d'incidence des indisponibilités. En effet, il a déjà été remarqué que lorsque le premier établissement était encore soumis au contingentement d'une spécialité, le second lui en sortait du fait d'une consommation mensuelle inférieure à celle allouée par le contingentement. Par extrapolation, nous pourrions nous demander s'il n'existerait pas une différence de comportement des exploitants face aux établissements appartenant à des groupements d'achat différents. Une comparaison plus précise, période par période à exploitant égal, permettrait de confirmer cette hypothèse.

#### b. Les alternatives proposées/utilisées

Dans la première comparaison, il existe une différence significative entre les alternatives proposées par le coordonnateur d'achat (UniHA) et l'utilisation de ces dernières dans l'établissement adhérent (CHU de Lille). En effet, il est important de soumettre une alternative à un défaut d'approvisionnement mais son utilisation et sa mise en place dépend de facteurs intrinsèques à chaque établissement (détention au livret thérapeutique de la spécialité, niveau de stock, consommation moyenne journalière). C'est une des raisons expliquant cette différence, non retrouvée lors de la comparaison des deux établissements. De plus, l'absence d'alternative regroupe, ici, l'impossibilité de remplacer mais aussi l'absence de proposition. Cela expliquerait donc, hormis la période d'étude, le taux supérieur de présence d'alternatives retrouvées dans l'étude menée par les Hospices Civils de Lyon [29] (57% 363/637 spécialités en rupture, contre

34% pour les deux établissements). A l'avenir, il serait plus pertinent de créer une typologie concernant les alternatives pour éviter tout amalgame sur l'interprétation et d'adjoindre face à chaque évènement d'indisponibilité une alternative même si les conditions intrinsèques de l'établissement ne le nécessitent pas.

#### c. La durée d'indisponibilité

La différence significative retrouvée entre le coordonnateur d'achat et l'adhérent concernant la durée médiane d'indisponibilité reflète le manque de fiabilité des informations émises par les exploitants. En effet, la remise à disposition d'une spécialité peut être interprétée de deux manières différentes : au sens « coordination d'achat », l'information délivrée par l'exploitant de remise à disposition acte cet état, au sens « établissement adhérent » la remise à disposition n'est actée qu'après retour du produit en stock, ainsi un laps de temps peut être observé dû au délai de réapprovisionnement. Ce défaut de transparence concernant la remise à disposition d'une spécialité est aussi perçu dans d'autres travaux mais il serait intéressant de pouvoir le mesurer. [32]

Cependant, l'écart retrouvé entre les deux durées médianes des deux établissements renforce l'hypothèse formulée, à savoir, l'inégalité d'approvisionnement des établissements lors de situation de rupture.

#### d. Les classes ATC : B, J, L, N, V

Au sein de la comparaison CHU de Lille – CH de Valenciennes, il existe une divergence au sein des indicateurs calculés. En effet, on ne retrouve pas de différence significative concernant les profils d'indisponibilités pour les classes N et L et la durée médiane d'indisponibilité pour les classes V, B, L, N. Ainsi, il faudrait renforcer la qualité des informations enregistrées pour permettre une bonne interprétation.

### III. Perspectives

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont un problème mondial complexe [45–49]. Cela oblige différents pays ou espaces économiques à devoir prendre des mesures à l'échelon de leur territoire tout en tenant compte de cet environnement globalisé.

Depuis 2018, les autorités françaises ont pris conscience de l'importance du problème, en commençant par un rapport d'information émis par le Sénat où 30 propositions ont été annoncées et au travers du projet de loi publié en avril 2019. [8,50] Ces propositions découlent des différents entretiens réalisés avec des professionnels de la chaîne de distribution du médicament et ont pour but d'améliorer voire de résoudre les problèmes déjà rencontrés. On

retrouve deux axes majeurs dans la prévention des pénuries, un premier concernant celles résultantes de problème de production et un second pour celles résultantes des difficultés d'approvisionnement. Ainsi, les propositions se rapportant directement à la gestion des indisponibilités en PUI sont :

- « Poser les jalons d'une stratégie commune à l'échelon européen » : avec définition de la notion de médicament essentiel et l'établissement d'une liste, et celle de la rupture avec une grille standard d'évaluation du risque associé.
- « Aménager l'encadrement et la procédure des appels d'offres hospitaliers » : en révisant les objectif et la dimension des AO hospitaliers dans le but de sécuriser les approvisionnements et de préserver les solutions alternatives en cas de défaillance du titulaire du marché ; en encadrant les surfacturations opérées dans le cadre des procédures d'achat pour compte en fixant un seuil maximal de majoration.
- « Assurer la diffusion de l'ensemble de l'information disponible » : par la mise en place d'une plateforme d'information centralisée sur les situations de ruptures et de risques de rupture renseignée par l'ANSM et tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique.

Fort de ces propositions, le Ministère de la Santé, dans un communiqué datant du 7 juillet 2019, a annoncé les 4 axes de son plan ministériel prévu pour les années 2019 à 2022 afin de lutter contre les pénuries de médicaments. [51] On retrouve la notion de communication des ruptures au sein de l'axe 1 : « 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 » avec la proposition d'établir une stratégie de communication au travers d'un outil ou application de communication entre tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique.

Cette nécessité de communication ressort également dans les travaux du LEEM, où lors d'un récent workshop portant sur cette thématique (objectif 4 : « Optimiser le partage d'informations entre les acteurs de la chaîne du médicament et avec les patients ») [52], il a été envisagé différents axes d'amélioration complémentaires à ceux émis par la ministre de la santé. Parmi les mesures urgentes, la nécessité d'un outil commun de centralisation des informations relatives en rupture semble faire consensus. Un point essentiel est le besoin de fiabilité et de transparence des informations réclamé par les utilisateurs (pharmaciens, dépositaires) mais aussi les exploitants. DP-Ruptures apparaît comme un candidat potentiel car déjà opérationnel mais se pose le problème de sa généralisation aux établissements de santé. Par ailleurs, il est apparu important de définir des « correspondants ruptures » au sein de chaque établissement afin de

faciliter la communication. Le développement d'une interface entre DP-Ruptures avec les logiciels-métier des pharmacies hospitalières serait une piste d'amélioration certaine.

Il sera aussi à inclure dans le renforcement de cette communication, la notion de « iatrogénie rupture » afin d'améliorer la prise en charge du patient et d'éviter les effets indésirables abondamment décrits.

Enfin, le guide établi par l'EMA et l'HMA, répertoriant les items essentiels à communiquer pour les agences sanitaires de chaque pays, formerait une base pour le listing des données à notifier dans l'outil de communication. Ainsi, ils distinguent 4 catégories : une première concernant le produit (libellé, code ATC, DCI, forme pharmaceutique, posologie, voie d'administration) ; la rupture (date de début, date de fin prévisionnelle, raisons, codification du risque engendré par la rupture, proposition de plan de gestion des risques associés) ; la personne notifiant (nom, mail) et l'évaluation de l'impact (alternative possible, estimation du taux de patient affectés).

Cet outil de communication serait une réelle avancée pour la gestion au quotidien de la rupture mais aussi pour le traitement à posteriori des données. En effet, pour réaliser cette étude, une harmonisation des données provenant de différentes sources a été nécessaire et la fiabilité de ces dernières n'a pu être démontrée au préalable.

Les achats hospitaliers et leur amélioration sont abordés dans l'axe 2 : « Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament ». En effet, à l'instar des propositions émises par le sénat, il est attendu une meilleure qualité des prévisions lors des appels d'offres aux vues des quantités achetées. Ainsi, il ne serait pas étonnant de voir disparaître pour certaines classes thérapeutiques à risque élevé de rupture, la disparition des contrats sans mini-maxi. Un travail sera conduit sur l'adaptation des procédures d'achats avec une extension au recours des procédures multi-attributaires et des conditions de massification maîtrisées des procédures d'achat de médicaments monopolistiques ou concurrentiels. Au travers de son appel d'offre « anti-infectieux », le CHU de Toulouse a essayé de bouleverser les procédures d'achats communes en proposant la détention d'un stock, en contractualisant sur les quantités et en demandant un prix maximum aux répondants.

Enfin, la dimension GHT sera certainement à prendre en compte. Si la stratégie d'achat doit être commune au sein d'un même GHT, l'approvisionnement quant à lui reste libre. Ainsi, dans un premier temps, on pourrait uniformiser la gestion des pénuries et l'utilisation d'outils communs au sein des établissements appartenant à un même GHT. La mise en place d'entrepôt

globalisé afin d'amortir les pénuries est évoqué dans le plan ministériel. Cependant, la mise en commun des stocks pourra résoudre les perturbations d'approvisionnement de courte durée (lié à un défaut d'approvisionnement) mais ne pourra pas atténuer les incidences des ruptures longues de plus en plus fréquentes (Exemple de l'AGEPS, gérant l'approvisionnement pour les 37 hôpitaux parisiens, confronté au même titre que les autres établissements aux phénomènes de pénurie.)

## Conclusion

Pour diverses raisons précédemment exposées, l'indisponibilité des médicaments en établissement de santé est la résultante d'un problème de pénurie à l'échelle internationale. Elle est, en soi, préoccupante comme l'ont remarqué divers auteurs car elle menace la prise en charge médicamenteuse des patients les plus fragiles. De par son incidence croissante, elle déstabilise le bon fonctionnement des pharmacies d'établissement de santé par une consommation de ressources, non seulement en France mais en Europe.

Ce mémoire, faisant suite à d'autres travaux menés au CHU de Lille mais également d'autres établissements, montre qu'il n'est pas, pour l'instant, permis d'espérer une diminution de cette incidence malgré les dispositions prises jusqu'à présent. Il est légitime de s'interroger sur leur efficacité en ce qui concerne les établissements de santé. Parmi ces mesures, certaines comme les contingentements et les importations sont également consommatrices de ressources pour toutes les parties prenantes : autorités, exploitants, pharmacies à usage intérieur. Les diverses aires thérapeutiques sont diversement touchées et varient dans le temps.

Afin de mieux comprendre les conséquences de ces indisponibilités et leur évolution, il est important de pouvoir les étudier sur des échantillons significatifs de données. Il est également important de disposer d'indicateurs pertinents et significatifs, le nombre de spécialités en rupture à un instant donné devant être abandonné au profit d'indicateurs plus dynamiques. L'opportunité de mobiliser et traiter de grande masse de données homogènes est la condition préalable, comme l'a montré ce travail rétrospectif.

Au quotidien on doit pouvoir détecter, anticiper, pallier des problèmes d'indisponibilité en établissement de santé, pour cela il est indispensable que l'information soit rapidement disponible et exploitable et non plus issue de la compilation d'informations issues des exploitants elle mêmes reprises par diverses structures d'achat ou par des établissements de manière isolée.

Cette charge de travail se surajoutant aux surconsommations de ressources citées plus haut, les contributions de l'industrie pharmaceutique et des autorités sont attendues pour y mettre fin. Dans ce nouveau contexte les opérateurs d'achat, conscients de leur responsabilité, intègrent la sécurisation des approvisionnements à leur stratégie d'achat.

## Bibliographie

1. Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement - Analyse et réflexions de l'Ordre national des pharmaciens. 2012;
2. Bilans / Rapports d'activité - ANSM / publications institutionnelles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2019 sept 4]; Available from: <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publications-institutionnelles>
3. Ruptures d'approvisionnement de médicaments - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2019 août 15]; Available from: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/Ruptures-d-approvisionnement-de-medicaments>
4. Pénurie de corticoïdes en rhumatologie | La Société Française de Rhumatologie [Internet]. [cité 2019 sept 4]; Available from: <https://sfr.larhumatologie.fr/actualites/penurie-corticoides-rhumatologie>
5. France Assos Santé. Pénuries de médicaments et de vaccins. 2018;
6. Lucas S. L'implication du pharmacien inspecteur de santé. 2014;71.
7. Académie nationale de pharmacie. Indisponibilité des médicaments. 2018.
8. Yves Daudigny, Jean-Pierre Decool. Rapport d'information n°737 fait au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins. Sénat de la République Française; 2018.
9. Code de la santé publique - Article R5121-82 , R5121-83.
10. Code de la commande publique | Legifrance.
11. DGOS. Achats hospitaliers [Internet]. Ministère Solidar. Santé2019 [cité 2019 juill 3]; Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/performance-des-etablissements-de-sante/achats-hospitaliers-10860/phare>
12. Code de la santé publique - Article L5126-1.
13. Code de la santé publique - Article R5126-17.
14. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
15. Décision du 20 février 2014 relative aux bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain et modifiant l'arrêté du 30 juin 2000.
16. Le circuit du médicament en France [Internet]. [cité 2019 juill 10]; Available from: <https://www.logsante.org/index.php/le-metier/le-circuit-du-medicament-en-france>

17. 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. *Pharm. Hosp. Clin.* 2017;52:196-207.
18. Code de la santé publique - Article L5124-6.
19. Définitions - Document interne LEEM Workshop juillet 2019.pdf.
20. Définition de contingentement [Internet]. [cité 2019 juill 11]; Available from: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/contingentement.html>
21. Code de la santé publique - Article R5124-49-1.
22. Code de la santé publique - Article L5111-4.
23. Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2019 juill 11]; Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>
24. Contrat d'Objectif et de Performance 2019-2023 ANSM.
25. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2019 juill 11]; Available from: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
26. WHOCC - Structure and principles [Internet]. Available from: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)
27. CIOdc, le référentiel d'interopérabilité du médicament – Phast [Internet]. [cité 2019 sept 5]; Available from: <http://www.phast.fr/ciodc/>
28. CIP, Cip Club, Club Inter Pharmaceutique, UCD, santé, médicaments, distribution, échanges interprofessionnels, base de données, annuaire, fiche produit dématérialisée, normalisation, codification, code, traçabilité, Data Matrix, marquage, Edipharm, recommandations, cahiers CIP/ACL, sérialisation [Internet]. [cité 2019 sept 5]; Available from: <https://basesdedonnees.cipclub.org/Referentiel/Maintenance.aspx?raison=%22Heure%20de%20maintenance%20quotidienne%20du%20site%22>
29. Rousseau A. Problématique des ruptures de médicaments à l'hôpital au Québec et en France. 2016;
30. Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages | European Journal of Hospital Pharmacy [Internet]. [cité 2019 juin 8]; Available from: <https://ejhp-bmj-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/content/26/2/60>
31. Anaëlle Decoene, Théo Kosciolk, Serri Traore, Bérénice Bro, Patric Mazaud, Pascal Odou. Le contingentement: une réponse adaptée aux tensions d'approvisionnement ? Tendances et conséquences pour la pharmacie à usage intérieur [Internet]. 2018; Available from:

<http://mediatheque.synprefh.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediald=44763&channel=23854>

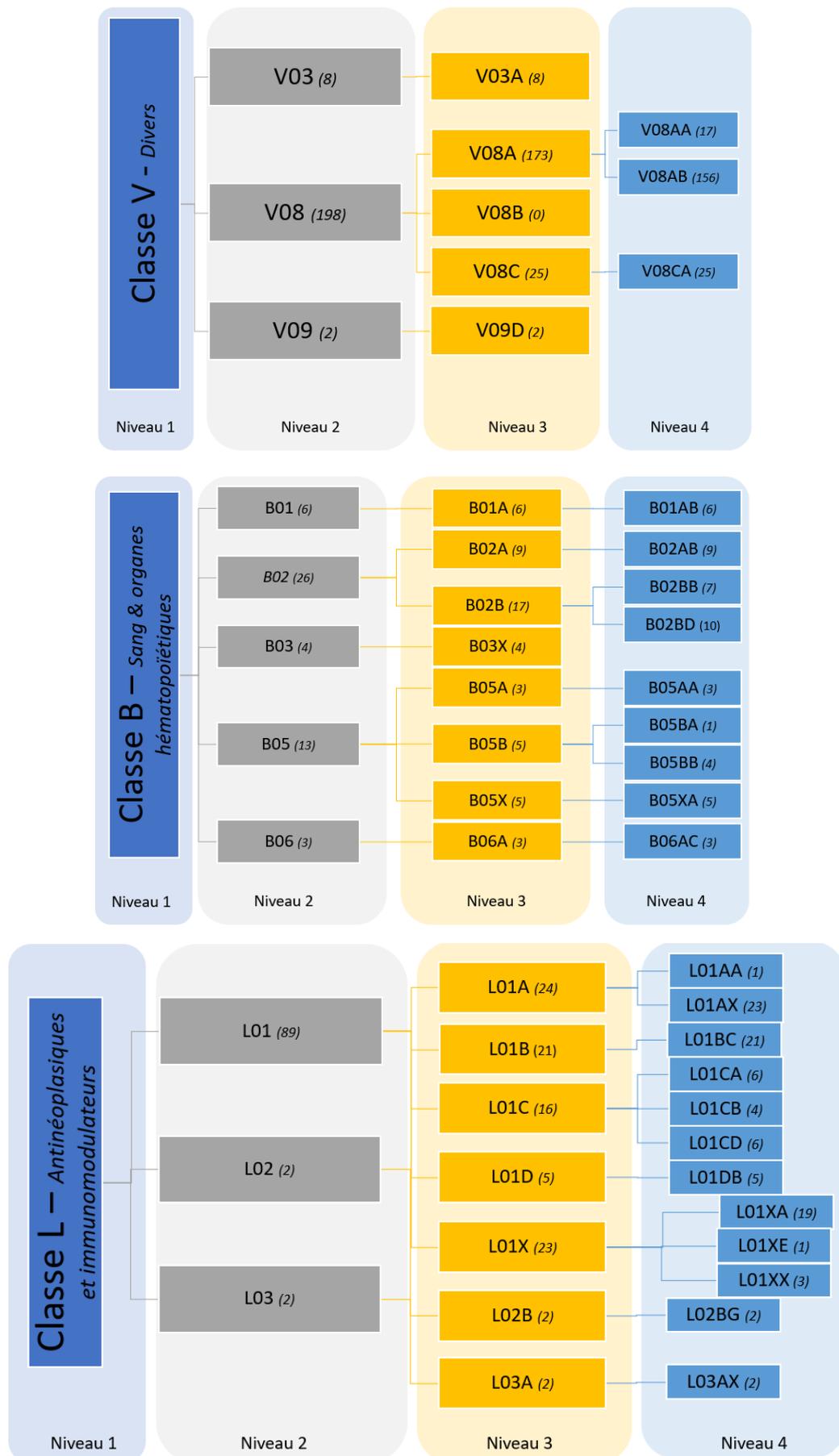
32. Audrey Roselli, Aurélie Armand, Alexia Faucitano, Sophie Raymond, Georges Rabatel. Etat des lieux des ruptures et tensions d'approvisionnement en 2018 dans un centre hospitalier [Internet]. 2019; Available from: <http://mediatheque.synprefh.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediald=63495&channel=23854>
33. CELESTENE CHRONODOSE 5,70 mg/ml, suspension injectable - CELESTENE 4 mg/1 ml, solution injectable - Risque de rupture de stock/Tensions d'approvisionnements - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2019 sept 5]; Available from: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/CELESTENE-CHRONODOSE-5-70-mg-ml-suspension-injectable-CELESTENE-4-mg-1-ml-solution-injectable-Risque-de-rupture-de-stock-Tensions-d-approvisionnements>
34. FOSFOCINE 1 g et 4 g I.V., poudre pour solution pour perfusion - Risque de rupture de stock - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2019 sept 5]; Available from: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/FOSFOCINE-1-g-et-4-g-I.V.-poudre-pour-solution-pour-perfusion-Risque-de-rupture-de-stock>
35. Alevizakos M, Detsis M, Grigoras CA, Machan JT, Mylonakis E. The Impact of Shortages on Medication Prices: Implications for Shortage Prevention. *Drugs* 2016;76:1551-8.
36. Certification des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) [Internet]. Haute Aut. Santé [cité 2019 sept 5]; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_671889/fr/certification-des-logiciels-d-aide-a-la-prescription-lap](https://www.has-sante.fr/jcms/c_671889/fr/certification-des-logiciels-d-aide-a-la-prescription-lap)
37. Parsons HM, Schmidt S, Karnad AB, Liang Y, Pugh MJ, Fox ER. Association Between the Number of Suppliers for Critical Antineoplastics and Drug Shortages: Implications for Future Drug Shortages and Treatment. 2016;12.
38. Communiqué de presse - Rencontre AFSSAPS - SFAR sur la gestion et l'accompagnement des difficultés d'approvisionnement en médicaments utilisés en anesthésie et en réanimation. 2011;
39. Situation des approvisionnements - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2019 sept 2]; Available from: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Situation-des-approvisionnements2/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Situation-des-approvisionnements2/(offset)/0)
40. Loïc Rolland, Vincent Hurot, J-François Husson, Gérald Vieilhomme. Groupement d'achat Garonne - Evolution des appels d'offres. *Gest. Hosp.* 2018;578:428.
41. King ST, Barber KE, Parham JJ, Stover KR. Shifts in antimicrobial consumption and infection rates before and during a piperacillin/tazobactam shortage. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2017;11:111-3.
42. BELUSTINE 40 mg, gélule - Rupture de stock - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2019 sept 5]; Available from:

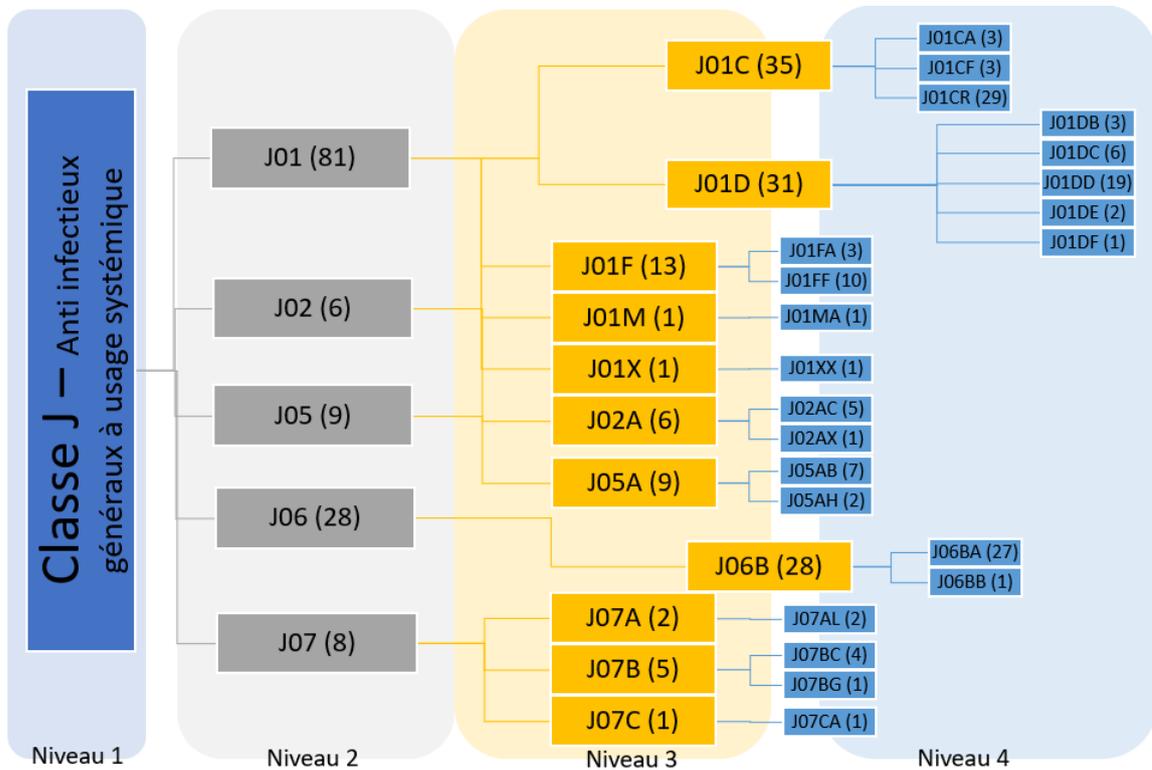
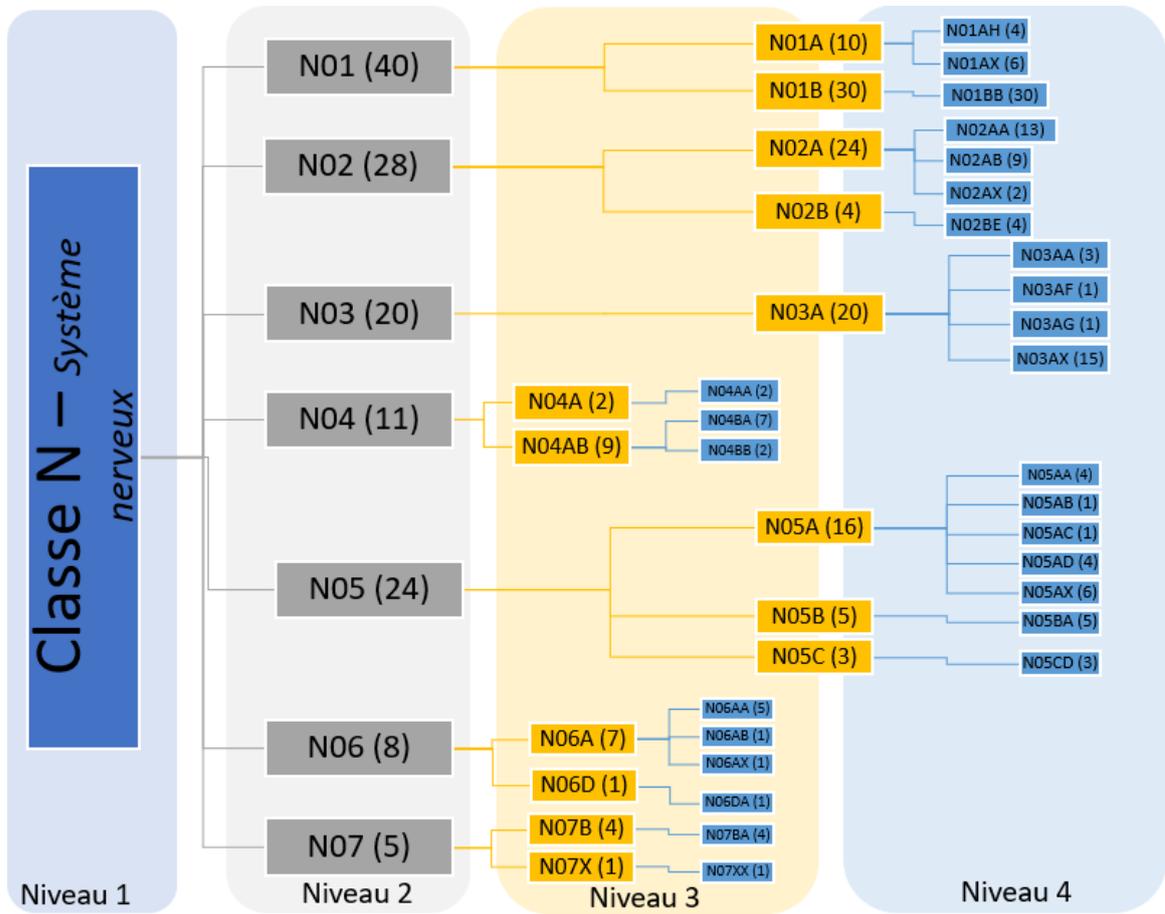
<https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/BELUSTINE-40-mg-gelule-Rupture-de-stock>

43. LOVENOX 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie - Reprise progressive de la distribution - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2019 sept 5]; Available from: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/LOVENOX-4-000-UI-40-mg-0-4-ml-solution-injectable-en-seringue-preremplie-Reprise-progressive-de-la-distribution>
44. EMA, HMA. Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA) [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/medicine-shortages-eu-network-takes-steps-improve-reporting-communication>
45. Sarnola K, Linnolahti J. A regulatory perspective on the availability of medicines and medicine shortages in outpatient care: case Finland. *Int. J. Clin. Pharm.* 2019;
46. Fox ER, McLaughlin MM. ASHP guidelines on managing drug product shortages. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2018;75:1742-50.
47. Drug shortages roundtable: Minimizing the impact on patient care. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2018;75:816-20.
48. Hughes DA. Medicines Shortages in the United Kingdom. *Clin. Pharmacol. Ther.* [Internet] 2019 [cité 2019 sept 5]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1495>
49. Nonzee NJ, Luu TH. The Drug Shortage Crisis in the United States: Impact on Cancer Pharmaceutical Safety [Internet]. In: McKoy JM, West DP, éditeurs. *Cancer Policy: Pharmaceutical Safety*. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 2019 sept 5]. page 75-92. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-43896-2\\_6](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-43896-2_6)
50. Decool PMJ-P, Daudigny Y, Chasseing MD, Malhuret C, Mélot MC, Alain M. visant à lutter contre les pénuries de médicaments et de vaccins,. 2019.
51. Ministère des solidarités et de la santé. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en france - Feuille de route 2019-2022.
52. ATELIER PRESSE - Pénuries de médicaments : Le Leem présente son plan d'actions en 6 axes pour prévenir et mieux gérer les situations à risque | Leem [Internet]. [cité 2019 sept 5]; Available from: <https://www.leem.org/presse/atelier-presse-penuries-de-medicaments-le-leem-presente-son-plan-dactions-en-6-axes-pour>

# Annexe 1

## Détails du nombre de récurrences par niveau de classe ATC





## Annexe 2

### Analyse statistique – Comparaison UniHA versus CHU de Lille

- **Profils d'indisponibilité**

		RUPTURE					CONTINGEMENT					TENSION D'APPROVISIONNEMENT				
		ATC V	ATC B	ATC L	ATC N	ATC J	ATC V	ATC B	ATC L	ATC N	ATC J	ATC V	ATC B	ATC L	ATC N	ATC J
<b>UNIHA</b>	Frequency	227	60	133	240	160	0	17	21	25	68	5	24	5	13	18
	Percent	<b>66.96</b>	<b>38.22</b>	<b>51.35</b>	<b>47.15</b>	<b>37.21</b>	<b>0.00</b>	<b>10.83</b>	<b>8.11</b>	<b>4.91</b>	<b>15.81</b>	<b>1.47</b>	<b>15.29</b>	<b>1.93</b>	<b>2.55</b>	<b>4.19</b>
	RowPct	97.84	59.41	83.65	86.33	65.04	0.00	16.83	13.21	8.99	27.64	2.16	23.76	3.14	4.68	7.32
	Col Pct	69.00	67.42	64.25	53.45	54.98	0.00	41.46	44.68	55.56	56.20	100.00	88.89	100.00	86.67	100.00
<b>CHU LILLE</b>	Frequency	102	29	74	209	131	5	24	26	20	53	0	3	0	2	0
	Percent	<b>30.09</b>	<b>18.47</b>	<b>28.57</b>	<b>41.06</b>	<b>30.47</b>	<b>1.47</b>	<b>15.29</b>	<b>10.04</b>	<b>3.93</b>	<b>12.33</b>	<b>0.00</b>	<b>1.91</b>	<b>0.00</b>	<b>0.39</b>	<b>0.00</b>
	RowPct	95.33	51.79	74.00	90.48	71.20	4.67	42.86	26.00	8.66	28.80	0.00	5.36	0.00	0.87	0.00
	Col Pct	31.00	32.58	35.75	46.55	45.02	100.00	58.54	55.32	44.44	43.80	0.00	11.11	0.00	13.33	0.00

Statistic Chi-Square      DF      Value      Prob

<b>Classe V</b>	<b>Pas de test car peu d'effectif</b>		
<b>Classe B</b>	2	16.8090	<b>0.0002</b>
<b>Classe L</b>	<b>Pas de test car peu d'effectif</b>		
<b>Classe N</b>	2	6.4779	<b>0.0392</b>
<b>Classe J</b>	2	14.1032	<b>0.0009</b>

- **Alternatives proposées**

		PAS DE PROPOSITION D'ALTERNATIVE					ALTERNATIVES PROPOSEES				
		ATC V	ATC B	ATC L	ATC N	ATC J	ATC V	ATC B	ATC L	ATC N	ATC J
<b>UNIHA</b>	Frequency	36	33	74	116	73	196	68	85	163	174
	Percent	<b>10.62</b>	<b>21.02</b>	<b>28.57</b>	<b>22.75</b>	<b>16.94</b>	<b>57.82</b>	<b>43.31</b>	<b>32.82</b>	<b>31.96</b>	<b>40.37</b>
	RowPct	15.52	32.67	46.54	41.58	29.55	84.48	67.33	53.46	58.42	70.45
	Col Pct	37.11	45.21	51.75	42.80	36.32	80.99	80.95	73.28	68.20	75.65
<b>CHU DE LILLE</b>	Frequency	61	40	69	155	128	46	16	31	76	56
	Percent	<b>17.99</b>	<b>25.48</b>	<b>26.64</b>	<b>30.39</b>	<b>29.70</b>	<b>13.57</b>	<b>10.19</b>	<b>11.97</b>	<b>14.90</b>	<b>12.99</b>
	RowPct	57.01	71.43	69.00	67.10	69.57	42.99	28.57	31.00	32.90	30.43
	Col Pct	62.89	54.79	48.25	57.20	63.68	19.01	19.05	26.72	31.80	24.35

Statistic Chi-Square      DF      Value      Prob

<b>Classe V</b>	1	61.7185	<b>&lt;.0001</b>
<b>Classe B</b>	1	21.7505	<b>&lt;.0001</b>
<b>Classe L</b>	1	12.5224	<b>0.0004</b>
<b>Classe N</b>	1	33.0572	<b>&lt;.0001</b>
<b>Classe J</b>	1	67.8293	<b>&lt;.0001</b>

- La durée médiane d'indisponibilité

CENTRE	CODE_ATC	N Obs	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	Median	Lower Quartile	Upper Quartile
UNIHA	ATC V	232	23 2	6.91	8.09	0.14	54.00	<b>3.79</b>	<b>1.79</b>	<b>8.79</b>
	ATC B	101	10 1	10.91	13.1 0	0.29	47.57	<b>5.57</b>	<b>2.14</b>	<b>14.14</b>
	ATC L	159	15 9	7.79	9.81	0.14	59.14	<b>4.43</b>	<b>2.00</b>	<b>9.43</b>
	ATC N	279	27 9	9.34	13.4 0	0.14	121.6	<b>4.57</b>	<b>2.00</b>	<b>11.86</b>
	ATC J	247	24 7	15.88	28.8 3	0.43	183.1	<b>5.29</b>	<b>2.86</b>	<b>15.00</b>
CHU DE LILLE	ATC V	107	10 7	13.12	17.2 9	0.71	103.0	<b>5.29</b>	<b>3.00</b>	<b>15.43</b>
	ATC B	56	56	22.26	25.5 7	1.00	128.0	<b>14.72</b>	<b>4.07</b>	<b>33.79</b>
	ATC L	100	99	16.09	20.9 0	0.71	127.3	<b>8.14</b>	<b>3.43</b>	<b>22.00</b>
	ATC N	231	23 0	13.40	20.1 4	0.57	134.6	<b>6.00</b>	<b>3.00</b>	<b>15.86</b>
	ATC J	184	18 4	25.28	33.6 8	0.71	203.0	<b>11.14</b>	<b>5.07</b>	<b>34.57</b>

<i>Wilcoxon Two-Sample Test</i>		ATC V	ATC B	ATC L	ATC N	ATC J
Z		3.2625	3.1761	3.8968	3.1772	5.0562
One-Sided Pr < Z		0.0006	0.0007	<.0001	0.0007	<.0001
Two-Sided Pr >  Z  = p-value		<b>0.0011</b>	<b>0.0015</b>	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.0015</b>	<b>&lt;.0001</b>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom :** DECOENE

**Prénom :** ANAELLE

**Titre du mémoire / thèse :** RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS AU SEIN DU GROUPEMENT UNIHA : INCIDENCES POUR LES PHARMACIES D'ETABLISSEMENT ET PERSPECTIVES.

**Mots-clés :** Rupture, approvisionnement, circuit pharmaceutique, pharmacie à usage intérieur

---

**Résumé :**

Depuis plusieurs années, l'augmentation des indisponibilités de spécialités médicamenteuses préoccupe l'ensemble des professionnels de santé et est un enjeu de santé publique. Dans de nombreux pays, le constat est similaire et cette situation entrave une prise en charge médicamenteuse optimale des patients.

Cette étude rétrospective, réalisée sur 4 ans (2014-2018), permet de donner un aperçu de l'incidence des indisponibilités au sein d'une pharmacie à usage intérieur. Après harmonisation des données recueillies au sein du groupement d'achat UniHA, différents indicateurs sont calculés : la durée médiane, le nombre d'occurrence et de récurrence d'indisponibilité, le taux d'indisponibilité par classe ATC ainsi que le nombre de récurrence et des profils d'indisponibilités. Enfin, une comparaison des données d'indisponibilités provenant de deux établissements différents est menée.

En 4 ans, 1 305 spécialités ont été concernées par une difficulté d'approvisionnement : 80% (1 087) en rupture, 11,41% (149) en contingentement et 5,28% (69) en tension d'approvisionnement. La durée médiane d'indisponibilité est de 4,71 semaines avec un nombre médian d'indisponibilité par semaine de 54. Les classes ATC sont impactées inégalement avec 5 classes ATC se distinguant : N (279/9,2%), V (253/38,1%), J (249/17,7%), L (160/15,6%), B (104/8,4%) (nombre d'occurrence/taux d'indisponibilité respectivement). Concernant les études comparatives, des différences significatives sont observées sur les profils d'indisponibilité et la durée médiane. Il n'existe aucune différence pour les propositions d'alternatives.

Ce travail permet d'avoir un aperçu des conséquences des indisponibilités de médicament et de leur évolution. L'incidence croissante déstabilise le bon fonctionnement des pharmacies d'établissement de santé. Il est important de pouvoir bénéficier d'informations fiables et de les partager entre établissements de manière proactive et dynamique.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN**, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie, Université Lille II - *CHU de Lille*

**Assesseur(s) :**

**Monsieur le Docteur Patric MAZAUD**, Pharmacien Praticien Hospitalier - *CHU de Lille*

**Mme le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET**, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie d'Amiens - *CHU Amiens-Picardie*

**Madame le Docteur Amélie PRUVOST**, Pharmacien Praticien Hospitalier - *CH de Valenciennes*