

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2021**

THESE 2021 TOU3 2042

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

VERGNES INES

**RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT DE MEDICAMENTS :
ETUDE OBSERVATIONNELLE DE LA GESTION DES « MANQUANT FABRICANT »
EN OFFICINE.**

Le lundi 5 juillet 2021

Directeur de thèse : Geneviève DURRIEU

JURY

Président : Pr Anne ROUSSIN
1er assesseur : Dr Geneviève DURRIEU
2ème assesseur : Dr Bernard CHAMPANET

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er octobre 2020)

REMERCIEMENTS

Au Docteur Geneviève Durrieu,

Merci infiniment de m'avoir accordé votre confiance pour la réalisation de ce projet, de votre gentillesse, et de vos précieux conseils. Merci d'avoir toujours cru en ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Au Professeur Anne Roussin,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Aussi, merci du soutien que vous avez apporté à ce projet, et de l'intérêt que vous y avez porté. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et de mes sincères remerciements.

Au Docteur Bernard Champanet,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci d'avoir soutenu ce projet, merci de votre disponibilité, de votre gentillesse et de vos conseils.

A Samuel Tessier, Julien Jacquot, Vanessa Rousseau, Carole Nicol,

Merci de votre implication dans ce projet.

Maman,

Sans aucun doute la meilleure des mamans à des kilomètres à la ronde, merci d'avoir été aussi présente, aussi patiente et aussi aimante.

Papa,

Tel père telle fille, telle fille tel père, je m'y perds... !

Alix,

Il y en a beaucoup qui auraient rompu le contrat de fraternité à ta place, surtout la fois où... et aussi la fois où... Merci d'être encore là, pour les meilleurs moments mais aussi pour les pires. Et surtout, merci de m'avoir élue 3^{ème} personne la plus drôle de ta vie.

A mes amies de toujours et de pour toujours,

Oriane, je ne pensais pas qu'un cours d'EPS pourrait me marquer si longtemps (je croyais que ça servait à faire de la musique avec les relais et de la balançoire sur les cordes d'escalade). A nos 15 ans d'amour, à cette belle année pour nous deux. Merci d'avoir été toujours là. Je suis fière de toi, fière de t'avoir dans ma vie, et fière de nous.

Manon, mon citron qui me manque tous les jours, et avec qui j'aimerais refaire le monde indéfiniment.

Chloé, mon ~~aleolyte~~ acolyte de toujours. Merci d'être dans mes meilleurs, mais aussi dans mes pires souvenirs, (tu l'as ?) (y compris l'élimination d'Anne-Laure dans la Star Ac') (excepté pendant les 3 semaines où j'ai disparu sans que tu t'en rendes compte) (sauf les jours où c'est mitose).

Alice, des souvenirs depuis le bus scolaire jusqu'à San Pedro de Atacama. Je suis fière et admirative de la manière dont tu évolues.

Clémence, ton soutien m'a été si précieux, et tu le sais. Merci pour toutes ces cigarettes fumées, tous ces gerblés mangés, tous ces surnoms donnés, toutes ces heures passées à rire et aussi à pleurer.

Chachou, merci pour ton soutien, merci pour ces balades nocturnes, merci d'avoir pris un ticket coupe file pour l'enfer avec moi, merci pour tous ces cornets de glace partagés (au moins 2).

Laetitia, on aurait peut-être mieux réussi dans la vie si on n'avait pas passé notre lycée ensemble. Mais qu'est-ce qu'on a ri.

Marine, même si je sais que tu m'en veux encore pour la fois où j'ai versé tout le sucre d'un coup, sache que je ne t'aurais destituée de ton rôle de pire binôme pour rien au monde.

A Emma, Charlotte, Clémence, Gabriel, Emilie, à ceux que j'oublie.

A Benjamin,

A cette première année, et aux prochaines.

A Léa,

J'allais t'oublier !!! Imagine t'as une amie comme ça. Je ne t'ai pas toujours aimée et d'ailleurs ça reste instable, mais grâce à toi j'ai découvert les olives aux anchois, merci, merci, merci.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	10
TABLE DES ILLUSTRATIONS	10
TABLE DES MATIERES DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	11
I. LE MEDICAMENT	12
A. MEDICAMENTS DE PRESCRIPTION MEDICALE OBLIGATOIRE	12
a. <i>Médicament d'intérêt thérapeutique majeur</i>	12
b. <i>Médicament à marge thérapeutique étroite</i>	13
c. <i>Médicament essentiel</i>	13
B. MEDICAMENTS DE PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE	14
II. CIRCUIT DU MEDICAMENT EN FRANCE	14
A. ACTEURS MAJEURS ET QUOTIDIENS	14
a. <i>Laboratoires pharmaceutiques (producteurs)</i>	17
b. <i>Grossistes répartiteurs</i>	17
c. <i>Pharmacies d'officine</i>	17
B. APPROVISIONNEMENT DE LA FRANCE EN MEDICAMENTS	18
III. LA RUPTURE	19
A. DIFFERENTS TYPES DE RUPTURES	19
a. <i>Ruptures de stock</i>	19
b. <i>Ruptures de distribution</i>	21
IV. LOIS ET DISPOSITIFS RELATIFS A L'APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS	22
A. LOIS ET DECRETS	22
a. <i>Laboratoires</i>	22
b. <i>Grossistes répartiteurs</i>	25
c. <i>Dispensateurs</i>	26
B. DISPOSITIFS AUTRES INTERVENANT DANS LA GESTION DES RUPTURES DE STOCK	26
a. <i>Plan de Gestion des Pénuries</i>	26
b. <i>DP-Ruptures</i>	27
c. <i>Vigirupture</i>	29
d. <i>Feuille de route 2019-2022</i>	29
e. <i>Contrat d'objectifs et de performances 2019-2023</i>	32
V. PROJET MED-OFF	33
A. INTRODUCTION	33
a. <i>Objectifs de l'étude</i>	34
B. MATERIEL ET METHODES	34
a. <i>Schéma de l'étude</i>	34
b. <i>Mise en place et déroulement de l'étude</i>	34
c. <i>Recueil des données</i>	37
d. <i>Aspects éthiques et légaux</i>	41
C. RESULTATS.....	41
a. <i>Questionnaire prise en charge</i>	42
b. <i>Questionnaire patient</i>	46
c. <i>Questionnaire prescripteur</i>	47
d. <i>Questionnaire officine</i>	48
D. DISCUSSION	49
a. <i>Questionnaire prise en charge</i>	49
b. <i>Questionnaire patient</i>	53

c. Questionnaire prescripteur.....	54
d. Questionnaire « officine »	54
e. Limites et forces de l'étude.....	55
CONCLUSIONS.....	57
BIBLIOGRAPHIE.....	58
ANNEXES	62

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM = Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM = Autorisation de mise sur le marché
ARS = Agence Régionale de Santé
ATC = Anatomical therapeutic chemical
BPF = Bonnes pratiques de fabrication
COP = Contrat d'Objectifs et de Performances
CRPV = Centre Régional de pharmacovigilance
CSP = Code de la Santé Publique
DCI = Dénomination commune internationale
DRCI = Délégation à la recherche clinique et à l'innovation
LGO = Logiciel de gestion officinale
MTE = Marge thérapeutique étroite
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
PGP = Plan de Gestion des Pénuries
PMF = Prescription médicale facultative
PMO = Prescription médicale obligatoire

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1: Circuit du médicament en France (2020) (18).....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 2: Risques de ruptures de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (ANSM)</i>	<i>21</i>
<i>Figure 3: Fonctionnement de l'outil DP-Ruptures.</i>	<i>28</i>
<i>Figure 4: Objectif annuel des indicateurs marquant la sécurisation des besoins sanitaires en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur (48).....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 5: Suivi des indicateurs n°7 et n°8 lors du bilan 2019 du COP 2019-2023.....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 6: Répartition des médicaments manquants par classe ATC.</i>	<i>44</i>

TABLE DES MATIERES DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Tableau comparatif des différentes variables en fonction du type de traitement. Légende N= Nombre ; SD = écart type ; p-value = probabilité critique des test (Test de Welch*, Chi-deux**, Fisher***).45</i>	
<i>Tableau 2: Comparaison de la prise en charge d'une rupture de générique VS rupture d'un princeps</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 3: Tableau descriptif des variables recueillies dans le questionnaire prescripteur dans les officines. Légende : N = Nombre.</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 4: Profil des pharmacies avec et sans ruptures selon les variables recueillies. Légende : N = Nombre ; SD = Ecart-type ; IQR= intervalle interquartiles ; p-value = probabilité critique des tests (Fisher, Chi-deux, Wilcoxon).</i>	<i>49</i>

INTRODUCTION

Problème encore méconnu à l'aube des années 2000, le système de santé français est aujourd'hui confronté à une franche augmentation des tensions en approvisionnement et des ruptures de stocks de médicaments, généralement regroupées sous le terme générique de « pénuries ». Quarante-quatre en 2008, 868 en 2018 (1), 1500 pour l'année 2019 (2).

En 2020, selon les prévisions de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), le nombre de médicaments en rupture aurait franchi la barre des 2000, pour atteindre 2400 (3). Il est important de noter que ces chiffres, publiés annuellement par l'ANSM, ne concernent que les médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur sur lesquels elle statue : ainsi, de nombreuses ruptures ne sont pas comptabilisées, bien qu'existantes (4). Plus de la moitié des ruptures concernent les anti-infectieux (vaccins, antibactériens, antiviraux), les médicaments du système nerveux (antiépileptiques, antiparkinsoniens, anesthésiques), et les anticancéreux et immunomodulateurs (5) : souvent vitaux, rarement substituables, chaque médicament ne pouvant être délivré constitue un risque potentiel pour les patients concernés.

Les professionnels de santé sont aussi victimes de ce problème de santé publique grandissant. Ainsi, dans ce travail, nous avons souhaité nous intéresser à l'impact qu'ont les ruptures de stock dans le quotidien des pharmacies d'officine, mais aussi dans celui des prescripteurs, sans perdre de vue leurs conséquences éventuelles sur les patients.

En 2020, la crise sanitaire causée par la pandémie de COVID-19 a révélé au grand public l'importance de ces pénuries mais aussi la fragilité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments.

Avant d'en évoquer les conséquences pratiques/ sur le terrain, nous définirons le médicament et son circuit, ainsi que les mécanismes qui amènent le plus souvent à un défaut d'approvisionnement.

I. LE MEDICAMENT

L'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) définit le médicament comme une "substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique» (6).

La notion de médicament peut elle-même être scindée en différentes sous-catégories, basées notamment sur leurs propriétés pharmacologiques, ou encore leur intérêt en matière de santé publique. Deux grandes catégories se distinguent en premier lieu ; il s'agit des médicaments de prescription médicale obligatoire (PMO), que l'on oppose aux médicaments de prescription médicale facultative (PMF) (7).

A. Médicaments de prescription médicale obligatoire

Les médicaments à prescription médicale obligatoire sont inscrits sur une liste (I ou II) selon l'article L.5132-6 du CSP (8), dès lors que ce sont :

- Des substances dangereuses présentant un risque direct ou indirect pour la santé (exemple : psychotropes, stupéfiants...)
- Des médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé,
- Des médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale,
- Tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects.

a. Médicament d'intérêt thérapeutique majeur

Selon l'article L-5111-4 du CSP, on entend par médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (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 au regard du potentiel évolutif de la maladie
- Ou pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponibles en quantité suffisante sur le territoire national (9).

Dans le cadre des risques de rupture et de ruptures, l'ANSM intervient exclusivement pour ces médicaments.

b. Médicament à marge thérapeutique étroite

Un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) est un médicament pour lequel la différence entre la dose efficace et la dose toxique est faible. Ainsi, une légère différence dans la quantité disponible dans l'organisme peut avoir des conséquences plus graves que pour d'autres médicaments. C'est pourquoi tout changement en cours de traitement doit être réalisé avec précaution, qu'il s'agisse du passage d'un princeps vers un autre, d'un princeps vers une spécialité générique ou d'une spécialité générique vers une autre (10). On préfère d'ailleurs, lorsqu'il s'agit de marges thérapeutiques étroites, éviter ce phénomène de « switching thérapeutique », même si une bioéquivalence plus stricte sur les principaux paramètres pharmacocinétiques est attendue pour ces médicaments : la fourchette d'intervalle de confiance habituellement utilisée de 80-120 % passe à 90-111 % pour un médicament à marge thérapeutique étroite. Si elle doit avoir lieu, le patient fera l'objet d'un suivi médical plus rapproché durant la période de transition, avec une éventuelle adaptation de dose.

c. Médicament essentiel

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1977 la notion de médicament essentiel, qui est matérialisée sous forme de liste (11). Ce sont des médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité. Ils devraient être disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté (12).

Autre définition du médicament essentiel ou indispensable selon l'Ordre des Pharmaciens (13), il s'agit alors d'un médicament placé dans une liste spécifique par les industriels pour son caractère « indispensable ». Parmi les critères retenus : la gravité de la maladie traitée, les pertes de chances potentielles des patients, le manque d'alternatives thérapeutiques, la population cible, la spécificité de la forme pharmaceutique...

B. Médicaments de prescription médicale facultative

Les médicaments de prescription médicale facultative, ou médication officinale, sont des médicaments dont la toxicité est modérée, y compris en cas de surdosage et d'emploi prolongé.

(7). Ils sont régis par le CSP, et répondent aux conditions suivantes :

- L'autorisation de mise sur le marché n'indique pas qu'ils sont soumis à prescription au titre d'une des catégories prévues à [l'article R. 5121-36](#) ;
- Les indications thérapeutiques, la durée de traitement et les informations figurant dans la notice permettent leur utilisation, avec le conseil particulier du pharmacien d'officine prévu à [l'article R. 4235-48](#), sans qu'une prescription médicale n'ait été établie ;
- Le contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise est adapté à la posologie et à la durée de traitement recommandées dans la notice ;
- L'autorisation de mise sur le marché ou la décision d'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restriction en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique (14).

C'est notamment le cas des médicaments dits de confort, qui n'est ni un terme réglementaire ni médical, mais une appellation visant à désigner des médicaments destinés à soulager des patients atteints de pathologies bénignes.

II. CIRCUIT DU MEDICAMENT EN FRANCE

A. Acteurs majeurs et quotidiens

En France, la distribution du médicament met en jeu quatre acteurs principaux, à savoir :

- Les laboratoires pharmaceutiques, c'est-à-dire les producteurs,

- Les grossistes répartiteurs pharmaceutiques,
- Les pharmacies hospitalières (qui ne seront pas développées dans ce travail),
- Les pharmacies d'officines (1).

Le lien entre ces acteurs est illustré par la figure 1.

Avant de les définir plus amplement, il est nécessaire de présenter l'ANSM, créée par la loi du 29 décembre 2011. Il s'agit d'un établissement public sous tutelle du ministère chargé de la santé, qui agit au nom de l'état afin que les produits de santé disponibles en France soient sûrs, efficaces, innovants, accessibles et bien utilisés. L'ANSM est compétente pour les médicaments, mais aussi produits biologiques, dispositifs médicaux (...). L'article L5311-1 du CSP stipule que l'Agence participe à l'application des lois et règlements et prend, dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives à l'évaluation, (...) à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros (...) (16). En matière de disponibilité de produits de santé, l'action de l'ANSM est centrée sur la gestion des ruptures de stock et risques de ruptures de stock des médicaments à MTE, pouvant entraîner un risque de santé publique. Il appartient également à l'ANSM de publier, sur son site internet, la liste des médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques appropriées ou disponibles en quantité suffisante pour lesquels une rupture ou un risque de rupture de stock est mis en évidence, et de décider si ces médicaments peuvent être vendus au détail par les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux ou si les spécialités importées, le cas échéant, peuvent être délivrées en officine. Ainsi, l'ANSM tient à jour sur son site internet (www.anism.sante.fr) une rubrique qui recense ces médicaments faisant l'objet de difficultés d'approvisionnement en France, accompagnée d'un certain nombre de documents d'information à l'attention des professionnels de santé et des patients, sur la situation relative à l'approvisionnement de la spécialité concernée ainsi que sur les mesures mises en œuvre pour assurer le traitement des patients (17).

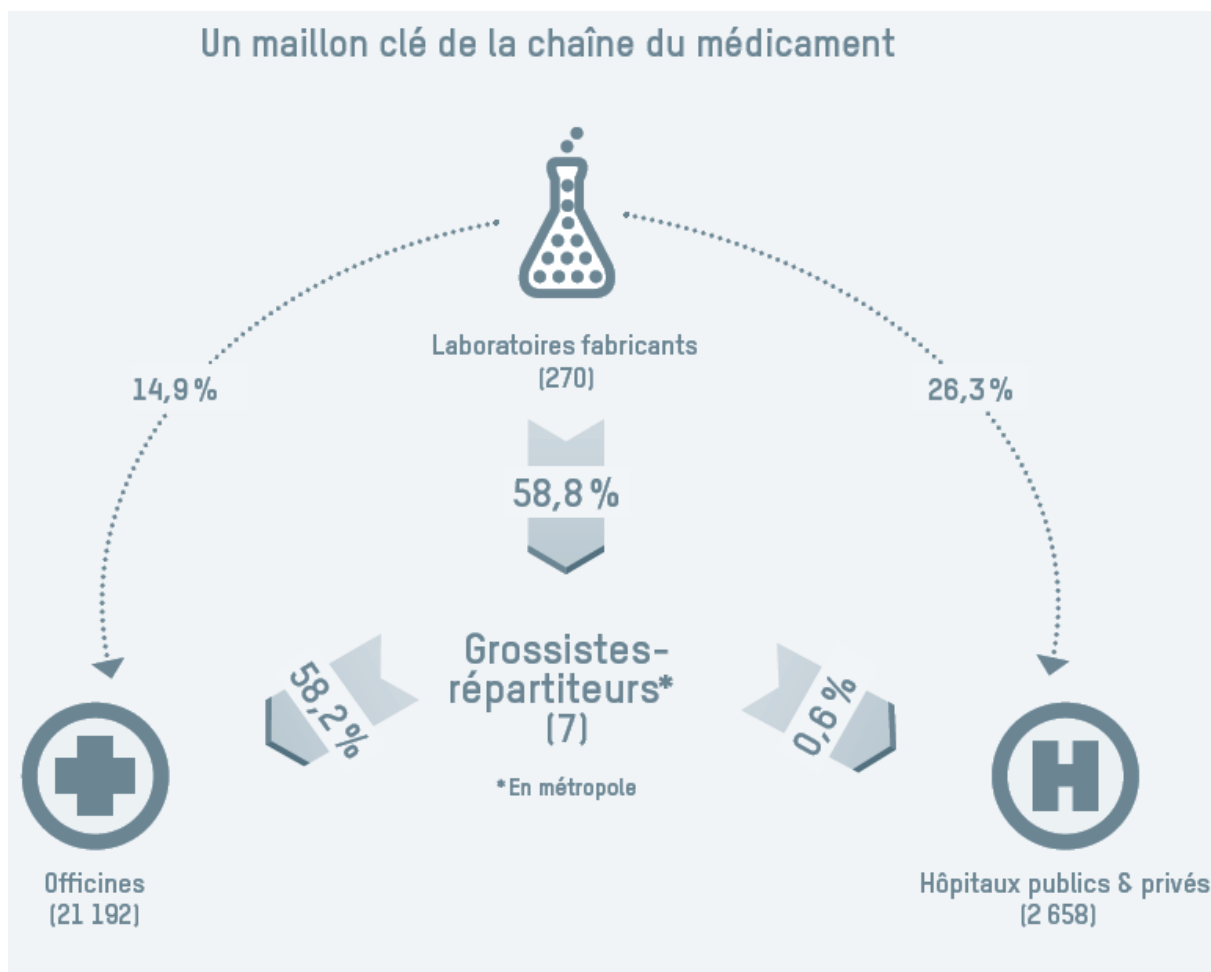


Figure 1: Circuit du médicament en France (2020) (18)

Selon l'article L5124-1 du CSP, la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments, (...) ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques régis par le présent chapitre (19). En d'autres termes, les laboratoires pharmaceutiques, et les grossistes répartiteurs, en charge notamment de la distribution en gros de médicaments, ont le statut d'établissement pharmaceutique, dont découle des obligations de service public, qui seront développées ultérieurement. Ils doivent être déclarés et autorisés par l'ANSM, selon l'article L-5124-3 du CSP (20). Les officines de pharmacie sont quant à elles des établissements affectés à la dispensation au détail des médicaments, et des autres produits entrant dans le monopole des pharmaciens (21).

a. Laboratoires pharmaceutiques (producteurs)

Bien que très nombreux sur le territoire français (250 entreprises comptabilisées en 2020 (22)), les laboratoires pharmaceutiques ne constituent que la deuxième source d'approvisionnement en médicaments des officines. Leur champ d'activité est vaste, puisqu'ils sont en charge de la recherche, de la production, de la fabrication et de la commercialisation des médicaments. Lorsque l'approvisionnement en médicaments se fait via le laboratoire pharmaceutique, on parle de vente directe. Elles sont minoritaires, puisqu'elles ne représentent que 20,3 % (18) des achats de l'officine, et constituent en général le stock de plusieurs mois de vente. Celles-ci s'expliquent tant par l'intérêt commercial du laboratoire, que par l'intérêt financier de l'officine. Elles concernent généralement les médicaments génériques et conseil, c'est-à-dire des médicaments non prescrits, non remboursables.

b. Grossistes répartiteurs

En France, 7 grossistes répartiteurs se partagent 97,7 % du marché de la répartition, par le biais de 185 établissements répartis sur tout le territoire métropolitain (23), qui desservent et approvisionnent les 21061 officines françaises (24). La répartition pharmaceutique fait office d'interface entre les laboratoires et les pharmacies de ville. Ainsi, le rôle des grossistes est d'acheter en grande quantité aux laboratoires fabricants, puis de gérer et stocker dans l'ensemble de leurs établissements, plus de 30 000 références de médicaments. Les grossistes répartiteurs assurent généralement une livraison biquotidienne, répondant à une commande passée, à l'ensemble des officines, dans un délai moyen de 2h15. Leur grande réactivité permet aux officines de ne pas stocker toutes les spécialités existantes, mais de les commander unitairement et au besoin. La répartition est la source principale d'approvisionnement des officines, puisqu'elle concerne 79,7 % des médicaments (18).

c. Pharmacies d'officine

Dernier maillon de la chaîne de distribution du médicament, c'est au sein des pharmacies d'officine qu'est réalisée ce que l'on appelle de la distribution au détail de médicaments, pour

honorer une prescription médicale, ou à la suite d'une demande du patient qui se verra délivrer des médicaments conseil.

B. Approvisionnement de la France en médicaments

Outre les étapes de commercialisation et de distribution du médicament, il est de rigueur de s'intéresser à la manière dont la France produit et/ou s'approvisionne en médicaments, pour comprendre, dans le cadre de ce travail, la survenue d'une « pénurie ». Malgré les 250 laboratoires implantés en France (25), et sa 5^{ème} place en valeur de production en Europe, sur les 315 médicaments qui ont eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe entre 2016 et 2019, seulement 25 sont produits dans l'Hexagone (26). Aussi, la chimie fine pharmaceutique en France, en charge de la production d'intermédiaires et de principes actifs, est une industrie qui emploie 12 000 personnes et génère chaque année entre 2 et 2,5 milliards d'euros. Mais il est important de noter que ce secteur est largement tourné vers l'export : 2/3 des sociétés de cette industrie ont une part de leur chiffre d'affaires à l'export supérieur à 50 % (27). On comprend donc que la production pharmaceutique en France n'est pas tournée vers une consommation nationale. En parallèle, la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique européen, donc français, est globale et complexe. Le médicament, produit final, résulte de l'assemblage de principes actifs (API en anglais), d'intermédiaires pharmaceutiques et de matières premières réglementées, dont l'origine est aujourd'hui mondiale (27). En réalité, la chaîne de production pharmaceutique a principalement été délocalisée en Inde et en Chine. Il y a 20 ans, 80 % de la chaîne de valeur de la production des médicaments, à savoir les matières premières enregistrées (RSM en anglais), les principes actifs, les intermédiaires pharmaceutiques et matières premières réglementées était assurée en Europe. La tendance s'est complètement retournée depuis 10 ans : plus de 80 % des précurseurs chimiques et des matières premières enregistrées pour les produits pharmaceutiques génériques proviennent de l'Inde et de la Chine (27) (28).

III. LA RUPTURE

Selon l'article R. 5124-49-1 du CSP, « une rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L.5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient » (29).

A. Différents types de ruptures

Les ruptures telles que perçues à l'officine résultent en fait de deux causes distinctes, survenant à différents stades de la chaîne de fourniture et de distribution du médicament. Il s'agit de ruptures de stock, ou bien de ruptures dans la chaîne de distribution. Ces deux types de ruptures constituent alors les ruptures d'approvisionnement, définies ci-dessus.

a. Ruptures de stock

Il s'agit de l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament, le problème se situe alors au niveau des matières premières, du façonnage, de la fabrication ou du conditionnement. C'est la rupture de stock à proprement parler, dont les causes sont très variables (cf. figure 2) :

- Difficultés liées à la production,
 - o Capacité de production insuffisante,
 - o Retard de production,
 - o Incapacité de production par manque de matières premières (17 % des ruptures de stock (17)),
 - o Usines détruites,
 - o Défauts de qualité des matières premières importées.

On estime que 14 % des ruptures de stocks de médicaments auraient pour origine une difficulté d'approvisionnement en matières premières à usage pharmaceutique (28). Les incidents de production sont des causes de ruptures imprévisibles, et surviennent à différents stades de la chaîne du médicament. Globalement, ces dysfonctionnements à l'origine de ruptures sont isolés

et ponctuels, et ne remettent pas en question l'organisation de cette chaîne, performante et organisée (30).

Également, à l'origine des ruptures de stock sont retrouvés des facteurs économiques tels que :

- Mondialisation de la fabrication, donc de la demande,
- Augmentation subite des ventes,
- Libre circulation des biens, distribution vers d'autres pays à prix plus avantageux (exportation parallèle par les grossistes répartiteurs) (31).

Ces facteurs économiques, résultats de la mondialisation, peuvent être plus révélateurs de certaines tendances qui tendent à rendre bancal l'approvisionnement de la France en médicaments. La délocalisation massive qui s'est opérée ces dernières années en matière de production de substances actives pharmaceutiques, a différentes conséquences qui posent régulièrement des problèmes dans l'acheminement des médicaments jusqu'aux officines françaises :

- Tous les marchés européens voire mondiaux se fournissant aux mêmes endroits, la loi de l'offre et de la demande s'applique, alors parfois, l'export d'un médicament sera favorisé en direction d'un pays où le prix de vente est plus rentable pour le laboratoire exploitant,
- La France impose le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), pour la production d'actifs pharmaceutiques. Cependant, la localisation et le nombre de sites de productions empêche les autorités françaises de réaliser des inspections régulières. Alors, parfois, des défauts de qualité sont décelés à posteriori, et sont à l'origine d'une rupture par défaut de qualité de matière première (30).



Figure 2: Risques de ruptures de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (ANSM)

b. Ruptures de distribution

Il s'agit d'un non-approvisionnement d'une pharmacie, que ce soit de ville ou bien l'hôpital. Ici, la faille se situe au niveau des distributeurs, transporteurs, ou grossistes répartiteurs, ces derniers assurant chaque jour la livraison de plus de 6 millions de boîtes, parmi les 30 000 références qu'ils stockent (32). Peuvent survenir des incidents affectant les transporteurs, un non-respect des cadencements de livraison, des retraits de lot à la demande du laboratoire. Aussi, à l'échelle locale, la remise des produits peut être compromise par des incidents de transport ou une mauvaise ventilation des produits dans les établissements de répartition.

Néanmoins, force est de constater que malgré la survenue possible de ruptures d'approvisionnement, les grossistes répartiteurs permettent plutôt de limiter les indisponibilités : malgré une moyenne de 85 % de produits commandés reçus, l'approvisionnement est assuré à 95 %. La bonne observation des obligations de service public par les grossistes répartiteur permet de diviser par trois le nombre de ruptures à la sortie de la chaîne de distribution (32).

Selon le syndicat professionnel des entreprises du médicament, le Leem, la durée moyenne des ruptures constatées en 2017 est d'environ 14 semaines, avec une médiane à 7,5 semaines (32).

IV. LOIS ET DISPOSITIFS RELATIFS A L'APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS

Compte tenu du statut particulier du médicament, une réglementation très stricte lui est appliquée à tous les stades de son cycle de vie, y compris lors de la production et de la distribution. Chacun des acteurs de la chaîne du médicament est alors tenu de respecter un certain nombre d'obligations, définies en majorité dans le CSP. Une des premières lois encadrant les ruptures de stock date de 2004, et impose aux exploitants d'informer les autorités de santé d'un risque de rupture de stock, pour les produits pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique (13). Les années suivantes, le nombre de ruptures en constante évolution malgré la législation déjà en place pousse le gouvernement à ajouter de nouvelles lois encadrant le médicament, et qui visent à prévenir les ruptures, mais aussi encadrer leur prise en charge.

A. Lois et décrets

a. Laboratoires

Dès 2004, alors que les ruptures ne sont pas encore une préoccupation majeure de santé publique, la loi du 9 août relative à la politique de santé publique prévoit que les exploitants informent les autorités de santé (Afssaps, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) d'un risque de rupture de stock pour les produits sans alternative thérapeutique disponible, et pour les produits qui connaissent un accroissement brutal et inattendu de la demande (33). Cette obligation est complétée avec la publication de différents décrets (20 juillet 2016, 28 septembre 2012), qui définissent que les laboratoires produisant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sont tenus, de déclarer à l'ANSM, dès qu'ils en ont notion, tout risque de rupture de stock les concernant mais aussi toute rupture avérée (34). Ils doivent aussi informer l'Agence du délai de survenue, des stocks disponibles et des délais prévisionnels, si possible. Les centres d'appel d'urgence sont rendus obligatoires (35). Aussi, un bilan trimestriel est instauré pour chaque laboratoire, il contient alors la liste des dispensateurs ayant déclaré une rupture, ainsi que la liste de tous les approvisionnements

d'urgence, dans l'ordre chronologique, avec mention pour chaque médicament, des quantités fournies et de leurs destinataires. Ce bilan est adressé à l'ANSM, mais aussi à l'Agence Régionale de Santé (ARS). Jusqu'au 3 mai 2021, cette déclaration se faisait par le biais d'un formulaire à compléter et à retourner par mail à l'ANSM. Passé cette date, une télé déclaration est mise en place, en remplacement du formulaire (36).

L'article L5121-33, modifié par LOI n°2019-1446 du 24 décembre 2019 – art.48 (V) (37), prévoit, qu'en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur pour lequel une rupture ou un risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, mais aussi pour certains vaccins, en l'absence d'alternatives médicamenteuses disponibles sur le territoire national et de mesures communiquées par l'exploitant jugées suffisantes pour couvrir les besoins nationaux, que le directeur général de l'ANSM, peut faire procéder à l'entreprise défailante, à l'importation de toute alternative médicamenteuse à proportion de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock, selon les modalités prévues à l'article L. 5124-13 et dans la limite de la durée de la rupture de stock. L'entreprise pharmaceutique défailante verse à la Caisse nationale de l'assurance maladie la différence entre les montants remboursés par l'assurance maladie au titre de la prise en charge de l'alternative importée et ceux qui auraient résulté de la prise en charge au titre du médicament initial pendant la période de rupture mentionnée au premier alinéa du présent I dans la limite de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock (38).

Comme évoqué précédemment, l'ANSM participe à l'application des lois et règlements et prend, dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives notamment à la fabrication, à la distribution en gros. Depuis 2015, l'Agence sanctionne financièrement les entreprises pharmaceutiques qui faillissent dans la gestion de la rupture de l'un de leurs médicaments (39), ils sont en effet responsables de la disponibilité des médicaments qu'ils commercialisent.

Les exploitants, c'est-à-dire les laboratoires, ont aussi l'obligation d'assurer l'approvisionnement des grossistes-répartiteurs, afin que ces derniers puissent remplir leurs obligations de service public (32).

La notion de sanction financière est renforcée par la loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 qui impose aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché, sous peine d'amende :

- La constitution d'un stock de sécurité destiné au marché national,
- L'élaboration d'un plan de gestion des pénuries permettant de prévenir et de pallier toute rupture de stock, et la déclaration à l'ANSM la liste des médicaments pour lesquels il élabore un plan de gestion des pénuries,
- Pour les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, de pas procéder à l'importation d'une alternative au médicament en rupture de stock, comme l'exige l'ANSM (40).

Pour assurer au mieux la sécurité des patients malgré la survenue de ruptures de stock, l'article L. 5121-31 du CSP impose à l'entreprise de prendre, après accord de l'Agence, les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé, ainsi que les mesures permettant l'information des patients, notamment par l'intermédiaire des associations de patients.

Le 31 mars 2021, la France a publié un décret qui s'inscrit dans le cadre des engagements de la feuille de route ministérielle « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France », concernant l'obligation de constitution d'un stock de sécurité de médicaments destinés au marché national. Ce stock est variable selon l'intérêt thérapeutique, ainsi les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ont une obligation de stock de sécurité fixée à deux mois. Une hausse du niveau de stock attendu à 4 mois pourra être envisagée, après décision de l'ANSM, pour des médicaments fréquemment en rupture ou à risque de ruptures (41).

En d'autres termes, face à un risque ou une rupture avérée de médicament à marge thérapeutique étroite, le laboratoire concerné est tenu de :

- Informer les professionnels de santé et les patients, (cf. annexe 1)
- Identifier des médicaments équivalents commercialisés en France,
- Augmenter la production pour couvrir les besoins,
- Contrôler la distribution en vue d'une répartition équitable sur le territoire ou orientée vers les patients prioritaires,
- Importer des médicaments habituellement non commercialisés en France ou distribuer des lots initialement destinés à d'autres pays,
- Suivre et gérer les stocks (42) (43).

b. Grossistes répartiteurs

Contrairement aux laboratoires pharmaceutiques, les grossistes répartiteurs ne sont pas responsables de la disponibilité des médicaments qu'ils distribuent, mais sont tenus par des obligations propres définies à l'article R. 5124- 59 du CSP. Comme toute entreprise pharmaceutique, ils doivent être déclarés à l'ANSM, mais également déclarer le territoire sur lequel chacun de ses établissements exerce son activité de répartition. Alors, « sur son territoire de répartition, l'établissement est tenu aux obligations de service public suivantes :

1° Il est en mesure, en dehors du samedi après 14 heures, du dimanche et des jours fériés

- a) De satisfaire à tout moment la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines ;
- b) De livrer dans les vingt-quatre heures toute commande passée avant le samedi 14 heures, de toute présentation des spécialités effectivement commercialisées, à l'exception de médicaments réservés à l'usage hospitalier, des plantes médicinales et des médicaments homéopathies ; néanmoins, pour les spécialités pharmaceutiques appartenant à des groupes génériques, il doit être en mesure et livrer la spécialité de référence et au moins une spécialité générique et, dans le cas d'un groupe générique sans spécialité de référence, au moins deux spécialités ;
- c) De livrer tout médicament et, lorsqu'il en assure la distribution dans les conditions prévues à l'article R.5124-8, tout autre produit, objet ou article mentionné à l'article L.4211-1 et tout produit officinal divisé mentionné au 4° de l'article L.5121-1 exploité en France à toute officine qui le lui demande » (44).

Aussi, l'entreprise dispose d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France. Le grossiste répartiteur doit informer l'exploitant de toute rupture d'approvisionnement dont il n'a pas déjà été notifié par l'ANSM. Dans leurs obligations de service public figure également un système d'astreinte pour les week-ends et jours fériés, qui permet de livrer un médicament dans un délai de 8 heures. La loi du 20 juillet 2016 interdit aux grossistes répartiteurs l'export ou la vente de médicaments figurant sur la liste des MITM en rupture ou tension d'approvisionnement sur le site de l'ANSM (17).

La législation à laquelle doivent se soumettre les grossistes-répartiteurs est le reflet de leur importance en termes de santé publique, mais surtout de l'importance du médicament, et de son approvisionnement continu pour la population.

c. Dispensateurs

Depuis le décret du 28 septembre 2012, le dispensateur, c'est-à-dire le pharmacien hospitalier ou d'officine, mais au sens plus large tous les pharmaciens, ont pour obligation de signaler les ruptures en médicaments dont ils n'ont pas encore été informés par l'exploitant ou par l'ANSM. Ce signalement se fait via les centres d'appel d'urgence. L'article 15121-33 II du CSP prévoit lui, que les officines de pharmacie peuvent dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation d'importation délivrée par l'ANSM et des produits de santé pour pallier une rupture d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur sur décision du directeur général de l'agence, publiée sur son site internet (38).

B. Dispositifs autres intervenant dans la gestion des ruptures de stock

a. Plan de Gestion des Pénuries

Le décret 2016-993 du 20 juillet 2016 a contribué à renforcer la législation encadrant les ruptures d'approvisionnement, en amont comme en aval (45). Il stipule notamment que les exploitants de médicaments à marge thérapeutique étroite pour lesquels une rupture ou un risque de rupture présentent pour les patients un risque grave et immédiat, doivent, depuis 2017, faire l'objet d'un Plan de Gestion de Pénurie (PGP). La liste de ces médicaments doit être communiquée tous les ans à l'ANSM. Ce sont globalement les médicaments dont le remplacement est complexe. De manière plus précise, l'inclusion à un Plan de Gestion des Pénuries dépend :

- De l'existence ou non de spécialités de remplacement (génériques ou princeps),
- Des besoins thérapeutiques pour ce médicament,

- De la part de marché de l'industriel,
- D'éventuels points de fragilité sur la chaîne d'approvisionnement.

Un document détaillant le plan de gestion de pénurie est préparé à priori par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et doit pouvoir être fourni à l'ANSM sur demande. Il doit contenir des informations sur le produit, à savoir sa classe thérapeutique, l'usage qui en est fait, les parts de marché, le nombre d'acteurs sur le marché, les canaux de distribution, mais surtout une identification des alternatives thérapeutiques, avec les éventuelles conditions de la substitution. Le plan de gestion des pénuries est aussi l'occasion pour le laboratoire exploitant de procéder à une analyse des risques et points de fragilité liés à la production, la chaîne d'approvisionnement. Aussi, lors de la survenue d'une rupture, la réflexion des différents départements du laboratoire organisée autour du PGP permet une meilleure gestion de ces situations complexes, et en limitent l'impact. Comme l'illustre le Leem (les entreprises du médicament), lors d'une rupture sur un anticancéreux, « si le laboratoire a préparé un PGP en amont, il se tiendra prêt à envoyer un courrier informant les oncologues de la situation et saura comment organiser le contingentement du médicament en question, pour le réserver aux cas cliniques pour lesquels il n'y a pas d'alternative. Toutefois, quelles que soient les mesures prévues au PGP, elles ne permettront pas d'éviter toutes les ruptures. Le risque « 0 » de ruptures n'existe pas » (46).

b. DP-Ruptures

Face à la hausse importante des ruptures d'approvisionnement en médicaments constatée dès 2006, l'Ordre des Pharmaciens a développé en 2013 un outil informatique : le DP-Ruptures. En février 2021, 19 785 officines en sont utilisatrices. Le DP-ruptures permet de faciliter la transmission d'informations entre les acteurs du circuit du médicament, et d'améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement. Ce service ne peut néanmoins agir sur les ruptures d'approvisionnement en elles-mêmes. En pratique, comme l'illustre la figure 3, DP-ruptures déclenche une déclaration de rupture via le logiciel de l'officine dès lors que la pharmacie ne peut plus s'approvisionner en un médicament pendant 72 heures. La déclaration de rupture est faite, d'une part au pharmacien responsable du laboratoire exploitant, et d'autre part, à l'ANSM. Alors, en retour de la déclaration effectuée, le pharmacien officine a accès, comme

le stipule le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012, aux informations suivantes : date de retour prévue, médicaments alternatifs.

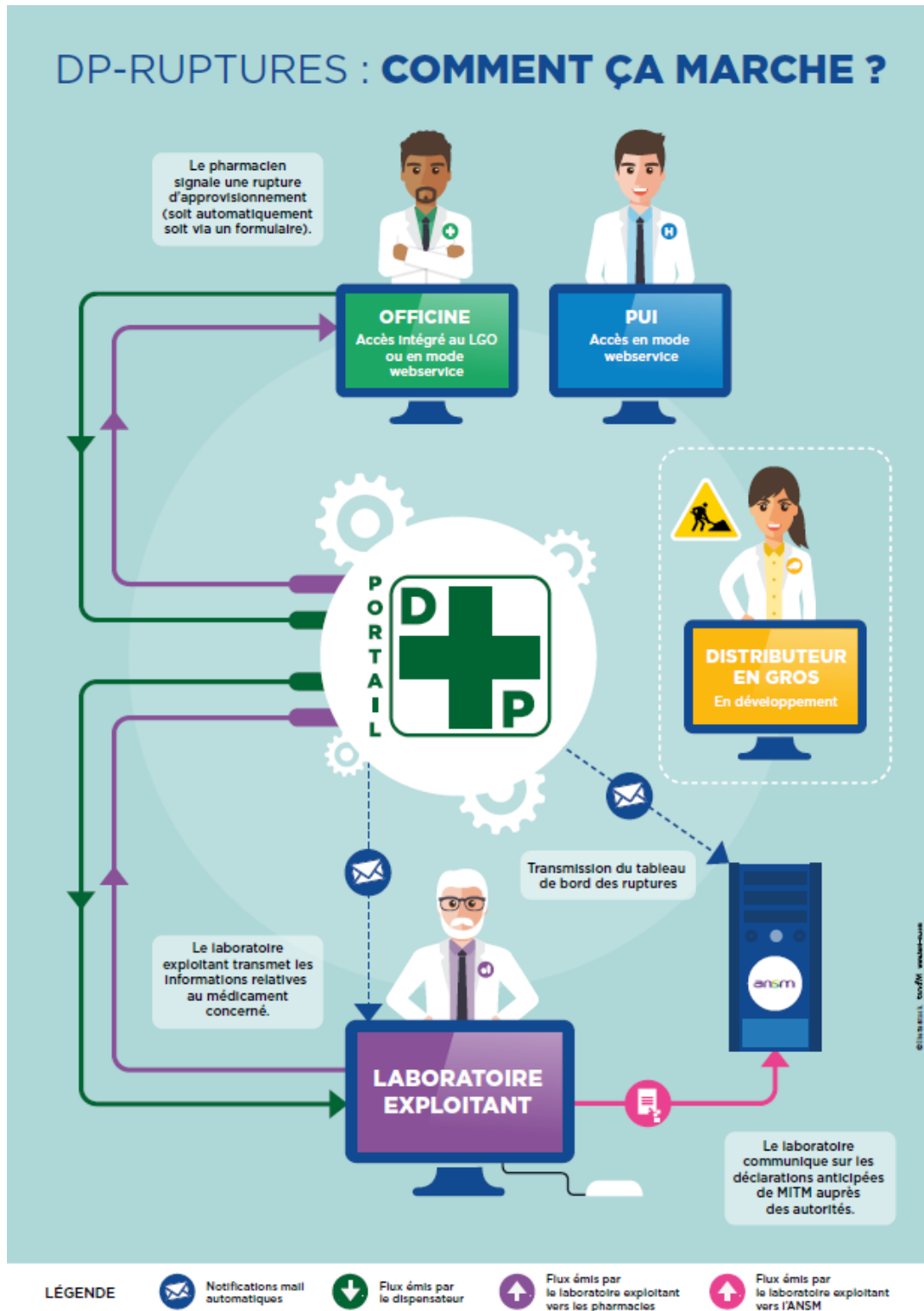


Figure 3: Fonctionnement de l'outil DP-Ruptures.

c. Vigirupture

Début 2019, Offisanté, une start-up de e-santé spécialisée dans la collecte, le traitement et l'analyse de données pharmaceutiques met au point une application dédiée aux ruptures de stock. Il s'agit de Vigirupture, un site internet qui, après inscription du pharmacien et grâce à un système de géolocalisation, permet d'identifier la disponibilité éventuelle d'un médicament en rupture dans les pharmacies environnantes (sous réserve qu'elles soient aussi inscrites). On estimait en juillet 2020 que 2000 dépannages quotidiens étaient réalisés entre les 6500 officines qui utilisaient ce service (47).

d. Feuille de route 2019-2022

Le 8 juillet 2019, Agnès Buzyn, alors ministre des Solidarités et de la Santé, présente sa feuille de route 2019-2022, contenant 28 mesures pour agir contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France. Son but est de promouvoir la transparence et la qualité de l'information, mais aussi agir sur l'ensemble du circuit du médicament, afin de prévenir au mieux la survenue de pénuries de médicaments, au niveau national comme Européen. Ce plan d'action est découpé en 4 grands axes, qui regroupent l'ensemble des mesures envisagées dans cette feuille de route.

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	1	Généralisation de l'utilisation du DP-ruptures à toute la chaîne de distribution du médicament
	2	Diffusion d'une information adaptée sur la disponibilité des médicaments, des fournisseurs aux pharmaciens, et vers les patients
	3	Qualité, transparence et partage de l'information sur les flux et les stocks de médicaments
	4	Mise en place d'un outil partagé de signalement des indisponibilités
	5	Adaptation de la communication à destination des professionnels de santé et des patients

	6	Prévention de la « iatrogénie ruptures »
	7	Renforcer la coordination ARS/ ANSM pour établir une communication adaptée à destination des patients
	8	Refonte du site internet de l'ANSM pour le rendre plus accessible au grand public
	9	Établissement par l'ANSM d'un bilan annuel pondéré des tensions d'approvisionnement
AXE 2 : Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament	10	Simplifier le parcours du patient en rendant possible le remplacement des médicaments par les pharmaciens d'officine en cas de rupture d'un MITM
	11	Poursuivre le travail préfigurateur du Conseil Stratégique des Industries de Santé sur les anticancéreux à fort risque de pénurie
	12	Trouver des solutions pour les antibiotiques à risque fort de pénuries
	13	Impliquer les patients dans l'évaluation des plans de gestion des pénuries PGP
	14	Développer le nouveau concept de « PGP renforcé »
	15	Adapter les procédures d'achat pour sécuriser l'approvisionnement des médicaments en établissement de santé
	16	Mobiliser les grossistes-répartiteurs pour garantir une distribution adaptée aux besoins des officines

	17	Renforcer les contrôles des distributeurs en gros, notamment les « short liners », par l'ANSM et les ARS
AXE 3 : Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments	18	Renforcer la capacité de régulation de l'ANSM pour lutter et anticiper les pénuries
	19	Mieux prendre en compte le prix de revient industriel pour certains médicaments anciens indispensables et sans alternative
	20	Expertiser la mise en place d'une solution publique pour organiser des approvisionnements en cas de pénurie avérée
	21	Œuvrer à une harmonisation des pratiques réglementaires européennes
	22	Proposer des solutions innovantes et des mesures d'incitations financières et fiscales au maintien / relocalisation de sites de production en France ou en Europe
	23	Soutenir les expériences d'achat groupé de vaccins essentiels au niveau européen
	24	Mettre en place une information partagée sur les pénuries entre les pays européens
AXE 4 : Mettre en place une nouvelle gouvernance nationale	25	Instaurer un Comité de pilotage (COFIL) chargé de la stratégie de prévention et de lutte contre les pénuries de médicaments
	26	Mettre en place une « task force » interministérielle
	27	Renforcer l'ANSM en tant que chef de file des actions de prévention des pénuries de MITM fixées dans le contrat d'objectifs et de performance (COP) 2019-2023
	28	Évaluer de manière continue la feuille de route

e. Contrat d'objectifs et de performances 2019-2023

En parallèle, l'ANSM a signé avec l'État le 23 mai 2019 le COP, contrat d'objectif et de performances pour les années 2019 à 2023.

Concernant les ruptures de stock, l'ANSM semble vouloir sécuriser la couverture des besoins sanitaires des patients en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur.

Les risques de rupture ou les ruptures de MITM sont des situations sanitaires à risque élevé, et doivent être mieux anticipées, mais aussi prévenues grâce à la mobilisation des outils existants, et par une plus grande responsabilisation des acteurs du médicament. Pour cela, l'ANSM propose :

- L'identification des produits d'intérêt thérapeutique majeur sensibles exposés à des ruptures d'approvisionnement,
- L'anticipation de la gestion des situations de tension et de rupture à risque identifiées,
- Mise en place par les industriels d'un dispositif de télé-déclaration de leurs données d'approvisionnement pour les produits sensibles, et l'application d'une politique de sanction des manquements des industriels à leurs obligations de transparence, ces deux mesures visant à renforcer la prévention des situations de rupture,
- Le développement de l'information et de la coordination avec les agences régionales de santé pour la gestion des ruptures.

L'efficacité des mesures mises en place dans les COP est suivie par des indicateurs, et des objectifs. Ici, les indicateurs sont :

- Le taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque a été proposée dans les délais,
- La progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des actions financières prises par l'Agence,

Les objectifs illustrés ci-après (cf. figure 4), sont suivis par le comité de suivi du COP.

n°7	Taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais	Mise en place du processus Socle : 70% Cible : 80%	Socle : 80% Cible : 100%	Socle : 90% Cible : 100%	Socle : 95% Cible : 100%	Socle : 95% Cible : 100%
n°8	Progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises par l'Agence	Cible ≥ 10%	Cible ≥ 15%	Cible ≥ 20%	Cible ≥ 25%	Cible ≥ 30%

Figure 4: Objectif annuel des indicateurs marquant la sécurisation des besoins sanitaires en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur (48).

L'ANSM réalise, tous les ans, un bilan annuel de mise en œuvre du COP, et les résultats atteints pour l'année passée. Le bilan d'activité 2019 de l'ANSM (49), publié à la fin de l'année 2020, montre que les objectifs des indicateurs 7 et 8, ont été atteints (cf. figure 5).

Objectif : sécuriser la couverture des besoins sanitaires des patients en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur



Indicateur N°	Titre de l'indicateur	Socle	Cible	Réalisé	Fin 2019
7	Taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais	70%	80%	80%	
8	Progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises à l'Agence	-	≥ 10%	50%	

Figure 5: Suivi des indicateurs n°7 et n°8 lors du bilan 2019 du COP 2019-2023.

V. PROJET MED-OFF

A. Introduction

Compte tenu de la constante augmentation des ruptures de médicaments en France et l'absence de données en vie réelle, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse a eu la volonté de réaliser une étude « sur le terrain », en officine, pour décrire l'impact quotidien de ces ruptures dans l'activité quotidienne d'une officine. Pour cela, nous avons réalisé une

étude observationnelle afin de décrire la prise en charge de la délivrance de ces médicaments par les officinaux. L'étude a aussi permis d'analyser les impacts des ruptures de médicaments sur les patients et les prescripteurs, et enfin de déceler d'éventuelles erreurs médicamenteuses, déséquilibres des patients et/ ou effets indésirables, appelé aussi « iatrogénie ruptures ».

a. Objectifs de l'étude

i) Objectif principal

- Décrire la prise en charge de la rupture de stock des médicaments sur les pharmacies d'officines en région Occitanie.

ii) Objectifs secondaires

- Déterminer les caractéristiques de la prise en charge des ruptures,
- Analyser l'impact de la prise en charge de la rupture de stock des médicaments fabricants sur les patients,
- Analyser l'impact de la prise en charge de la rupture de stock des médicaments fabricants sur les prescripteurs,
- Décrire le profil des officines incluses dans l'étude.

B. Matériel et méthodes

a. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle multicentrique.

b. Mise en place et déroulement de l'étude

Cette étude a été réalisée du 11 au 16 janvier 2021, puis du 1^{er} au 6 février 2021, grâce à l'intervention des étudiants en 6^e année de pharmacie, en stage de professionnalisation du 04 janvier 2021 au 18 juin 2021. La formation des étudiants stagiaires a été réalisée en amont, par le coordonnateur. Le 9 novembre, le projet MED-OFF leur a été présenté dans sa globalité par un PowerPoint à l'occasion d'une réunion concernant leur stage en officine : rappel du contexte

autour des ruptures de médicaments, présentation de l'objectif principal et des objectifs secondaires de l'étude, et organisation globale d'une semaine de collecte. A la suite de cette introduction, la formation des étudiants stagiaires a continué par le biais d'un groupe Facebook et d'une Dropbox créée par le coordonnateur dans le cadre du projet MED-OFF. Sur le groupe Facebook ont été ajoutés les tutoriels suivants (annexe 2), de manière hebdomadaire :

- 01 décembre 2020 : rappel général,
- 07 décembre 2020 : tutoriel questionnaire prise en charge,
- 21 décembre 2020 : tutoriel questionnaire prescripteur,
- 28 décembre 2020 : tutoriel questionnaire patient,
- 04 janvier 2021 : récapitulatif global.

A l'issue de ces 5 semaines de formation, chaque étudiant était en mesure de participer à l'étude et de remplir les questionnaires de manière conforme et reproductible dans l'officine dans laquelle il était en stage. Le coordonnateur est resté disponible tout au long du projet pour répondre aux éventuelles questions. La Dropbox dédiée au projet MED-OFF contenait aussi les questionnaires, le consentement patient, et le tableau de bord de l'étude ou table de correspondance.

Les maîtres de stages ont été prévenus du déroulement et de l'implication de leur étudiant stagiaire par courrier, ainsi que les Conseils de l'Ordre des Médecins et des Pharmaciens.

Les variables nécessaires à l'étude ont été relevées par le remplissage de 4 questionnaires (annexes 3, 4, 5) :

- Un questionnaire « prise en charge du médicament en rupture »,
- Un questionnaire patient,
- Un questionnaire prescripteur.

Ces trois premiers questionnaires étaient pris en charge par l'étudiant stagiaire.

Le quatrième questionnaire, dit questionnaire « officine », a été conduit par le coordonnateur. Au cours des deux semaines de collecte, chaque ordonnance faisant l'objet d'au moins un médicament en rupture a été signalée et traitée par l'étudiant stagiaire selon le protocole suivant.

i. Questionnaire « prise en charge ».

Le questionnaire « prise en charge », était rempli de manière systématique à J0. Il renseignait sur les démarches qui ont été effectuées par l'équipe officinale au moment où se présentait une rupture. Pour les besoins de l'étude, chaque questionnaire « prise en charge » devait être associé à une copie anonyme de l'ordonnance. Enfin, le tableau de bord ou table de correspondance (cf. annexe 6), renseignant des informations sur le patient, l'ordonnance et le prescripteur était aussi rempli. Il a permis au coordonnateur de numéroté les trois questionnaires à posteriori, ainsi seuls des documents anonymes sont sortis des officines.

ii. Questionnaire patient.

Le questionnaire patient était scindé en deux parties ; une partie à remplir à J0 et une partie qui était à remplir ultérieurement.

La première partie, J0, a été remplie systématiquement, au même moment que le questionnaire prise en charge. La seconde partie, qui a fait l'objet d'un appel différé au patient, a été remplie à deux conditions :

- Le patient était majeur et présent à l'officine.
- Le patient était consentant pour faire partie de la suite de l'étude : une fiche d'information et de consentement lui ont alors été remises.

Sous réserve d'avoir donné son accord, le patient a été rappelé à la fin de son traitement lorsqu'il s'agissait de traitements ponctuels, ou à J+21 pour les traitements chroniques.

iii. Questionnaire prescripteur.

N'étant pas associé à un patient en particulier, le questionnaire prescripteur ne relevait pas du consentement patient et devait être rempli dans tous les cas :

- au moment de la délivrance du médicament alternatif si celle-ci nécessitait un avis médical,
- ou à J+21 si le prescripteur n'avait pas été contacté entre temps.

iv. Questionnaire officine.

En plus des questionnaires présentés ci-dessus, l'étudiant stagiaire a été contacté, par téléphone, à la fin de sa mission dans l'étude. Cet appel téléphonique a été l'occasion de remplir le questionnaire officine, qui a permis de déterminer les profils des officines incluses dans l'étude, ayant rencontré, ou non, des ruptures d'approvisionnement. L'appel a aussi permis au coordonnateur de déterminer quelles officines avaient rencontré des ruptures et donc devaient faire l'objet d'une visite de sa part en vue de récupérer les données attendues : les 3 questionnaires précédemment évoqués, mais également une liste des médicaments manquants dans l'officine sur la semaine de recueil, les copies anonymes des ordonnances présentant une rupture, le nombre d'ordonnances délivrées quotidiennement versus le nombre d'ordonnances concernées par une rupture.

Pour chaque questionnaire, un masque de saisie des données a été préalablement réalisé, sur l'outil Google Forms. La saisie des données a permis d'obtenir un fichier Excel, à la base de l'analyse statistique.

c. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué à l'aide des 3 questionnaires, prise en charge, patient et prescripteur, standardisés en version papier. Un quatrième questionnaire a été rempli à l'occasion d'un appel téléphonique par le coordonnateur de l'étude.

i. Questionnaire prise en charge d'un médicament en rupture

Les données recueillies à partir de ce questionnaire sont décrites ci-dessous.

❖ Caractéristiques ordonnance.

- Nombre de médicaments prescrits.

❖ Caractéristiques patient.

- La personne présente est concernée par la prescription (oui/ non),
- Sexe (homme/ femme),

- Age (en années),
- Contraintes vis-à-vis de la substitution.

❖ Médicament.

- DCI du médicament et laboratoire,
- Génériques et princeps,
- Indication,
- Dosage, (en mg/ autres),
- Posologie,
- Traitements chroniques ou ponctuels,
- Nombre de jours de traitement restants.

❖ Recherche informatique d'un équivalent.

- Réalisation d'une recherche (oui/ non),
- DCI et laboratoire de l'équivalent,
- Type de médicament : groupe générique ou princeps,
- Forme pharmaceutique,
- Disponibilité du médicament alternatif chez le grossiste (oui/ non),
- Présence du médicament alternatif dans le stock de la pharmacie (oui/ non).

❖ Contacts réalisés.

- Appel(s) au(x) grossiste(s) (oui/ non),
- Appel(s) au(x) laboratoire(s) (oui/ non),
- Appel(s) à un/ plusieurs confrère(s) (oui/ non),
- Contact du prescripteur (oui/ non),

❖ Solution adoptée.

- Alternative thérapeutique trouvée VS pas d'alternative,
- Forme pharmaceutique de l'alternative,

- Source d'approvisionnement de l'alternative (pharmacie/ grossistes/ laboratoire/ confrères),
 - Délai de délivrance (nul/ dans la journée/ supérieur à 24h/ autre),
 - Rupture ou retard d'initiation de traitement (oui/ non).
- ❖ Estimation du risque d'erreur médicamenteuse par le pharmacien.
- Avis émis à priori par le dispensateur sur le risque de survenue d'une erreur médicamenteuse (Pas de risque à priori/ Non adhésion du patient au changement/ Défaut d'observance/ Incompréhension du patient/ Erreur de posologie possible).

ii. Questionnaire patient

Ce questionnaire a été rempli en présence du patient à l'officine, puis lors d'un appel téléphonique, pour recueillir les variables suivantes.

❖ Questions à J0

- Connaissance des ruptures de stock par le patient (oui/ non),
- Patient ayant déjà été confronté à un médicament en rupture (oui/ quel médicament/ non),
- Importance pour le patient : initiation du traitement dans les temps VS respect de la prescription initiale.

❖ Appel téléphonique au patient

- Difficultés rencontrées (oui/ non),
- Contact du médecin à la suite du changement de médicament/ de la non-délivrance du médicament initialement prescrit (oui/ non),
- Consultations à la suite du changement de médicament/ de la non-délivrance du médicament initialement prescrit (oui/ non),
- Survenue d'effet(s) indésirable(s) (oui/ non/ de quel ordre).

iii. Questionnaire prescripteur

Les données recueillies par le questionnaire prescripteur étaient les suivantes :

- Fréquence de contact des prescripteurs par les officines au sujet de médicaments en rupture (pluriquotidienne/ quotidienne/ hebdomadaire/ mensuelle à bimensuelle),
- Notion d'adaptation des prescriptions compte tenu des ruptures (oui/ non),
- Conséquences médicales consécutives à la délivrance d'un autre médicament que celui initialement prescrit (oui/ non/ de quel ordre).

iv. Questionnaire « officine »

Le questionnaire officine, rempli par le coordonnateur suite à la prise de contact par téléphone à chaque étudiant stagiaire, a permis de déterminer, par centre :

- La survenue de ruptures (oui/ non),
- Grossiste répartiteur majoritaire et secondaire (CERP, Alliance, Phoenix, OCP, Giphar, Virtuose),
- Génériqueurs principaux (Biogaran, Mylan, Teva, Arrow, EG, Sandoz, Zydus, Virtuose),
- Effectifs des officines (3 à 5, 6 à 8, >8),
- Intérêt porté au projet (étudiant/ titulaire) (/10),
- Éventuelles missions confiées à l'étudiant.

v. Analyse des données

❖ Analyse principale :

L'analyse principale de cette étude a été descriptive. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de paramètres de tendance centrale et de dispersion comme la moyenne, la médiane, l'écart-type et l'étendue. Les variables catégorielles ont été décrites en nombre et pourcentage. A partir des variables relevées dans les questionnaires, nous avons déterminé des données complémentaires :

- Classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) des médicaments en rupture,

- Appartenance des médicaments aux catégories suivantes : médicaments à marge thérapeutique étroite/ médicaments d'intérêt thérapeutique majeur,
- Nombre d'étapes réalisées pour la recherche d'un équivalent.

❖ Analyses secondaires :

Des analyses comparatives ont été effectuées pour les données suivantes :

- Prise en charge selon le type de prescription (chronique/ ponctuelle),
- Prise en charge selon que le type de médicament (générique/ princeps),
- Profil des officines selon qu'elles ont présenté des ruptures ou non.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test de Student pour comparaison de moyennes si les conditions d'application étaient respectées. Les tests non paramétriques de Welch ou Mann-Whitney ont été utilisés le cas échéant. Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test du Chi-deux ou du test exact de Fisher si les effectifs étaient trop réduits. La significativité statistique a été fixée pour une probabilité critique inférieure au seuil de risque de première espèce $\alpha=5\%$ sous l'hypothèse nulle. Toutes les analyses ont été réalisées sous le logiciel R (version 4.0.3).

d. Aspects éthiques et légaux

Cette étude s'inscrit dans l'une des méthodologies pour lesquelles la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) du CHU de Toulouse s'est engagée à respecter la conformité, et ne requiert donc pas de déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

C. Résultats

Au cours des deux semaines de collecte de données réalisées dans le cadre du projet MEDOFF, parmi les 65 pharmacies incluses dans l'étude, 41 pharmacies ont été confrontées à des ruptures de stock, 22 n'en ont pas eu, et deux pharmacies sont dites « non-répondantes ». 55 des pharmacies participantes étaient situées dans le département de la Haute-Garonne, dont 26 à Toulouse. Pour les 9 pharmacies restantes, elles étaient pour deux d'entre elles dans l'Ariège,

une dans l'Aveyron deux dans le Gers, deux dans le Tarn, et enfin deux dans les Hautes-Pyrénées. Le nombre de ruptures enregistrées lors de cette enquête a été de 143, soit 143 réponses au questionnaire « prise en charge d'un médicament en rupture ». En revanche, 26 prescripteurs ont répondu au questionnaire prescripteur, sur les 121 prescripteurs impliqués. En ce qui concerne le questionnaire patient, nous avons obtenu 78 réponses, pour 142 patients impactés (un patient a été concerné par deux ruptures).

Les résultats globaux sont présentés dans l'annexe 7.

a. Questionnaire prise en charge

- Données descriptives :

Le nombre de médicaments prescrits sur les ordonnances était, pour le plus fréquent, de 5 médicaments ou plus, 39 %, et de 1 médicament, pour 27 % des cas.

La personne concernée par la prescription était présente dans 64% des cas à l'officine au moment de la délivrance. Les patients concernés étaient à 59 % des femmes. L'âge moyen des patients était de $58,1 \pm 21,2$ ans (min = 0,42 ; max = 100). A 92 %, les patients ne présentaient pas de contraintes qui limitaient les alternatives thérapeutiques possibles ; 6 % d'entre eux ont refusé le générique, 2 % présentaient des difficultés d'administration et 1 % présentaient des allergies à un excipient.

Les médicaments impactés par des ruptures étaient, à 77 %, des princeps.

En réalité, sur les 143 ruptures obtenues et donc sur les 143 combinaisons « DCI + laboratoire » retrouvées, 69 médicaments étaient des princeps non génériques, soit 48 %, 41 médicaments étaient des princeps pour lesquels il existe des génériques, soit 29 %, et 33 médicaments étaient des génériques, soit 23 % des médicaments en rupture (50).

Les indications retrouvées, parmi celles renseignées (N=49), étaient, en première position l'hypertension artérielle (29 %), puis l'hypothyroïdie, à 18 %. Sur les 143 ruptures ; 118, soit 83 % étaient relatives à des prescriptions chroniques. A 85 %, les médicaments en rupture étaient des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, et 6 % étaient, en plus d'être d'intérêt thérapeutique majeur, des médicaments à marge thérapeutique étroite.

La recherche informatique d'un équivalent a été effectuée pour prendre en charge 24 % des cas. Pour les prises en charge qui ont nécessité une recherche informatique, 8 d'entre elles (6 %) sont allées au-delà de la première recherche. Une d'entre elles est allée jusqu'à 9 lignes de recherche. Le prescripteur a été contacté dans 20 % des cas, et avait déjà été contacté à 13

% . Le grossiste a été contacté dans 10 % des cas. Un confrère a été contacté dans 10 % des cas. Le laboratoire a été contacté dans 3 % des cas. En considérant toutes les étapes de recherches confondues, c'est-à-dire la recherche informatique via le logiciel de gestion d'officine (LGO) mais aussi l'appel au grossiste, au laboratoire, à un confrère, ou au prescripteur, la répartition des ruptures en fonction du nombre d'étapes réalisées (%) est la suivante :

- 0 étape : 52 %,
- 1 étape : 34 %,
- 2 étapes : 12 %,
- 3 étapes : 2 %.

Sur les 143 médicaments en rupture pris en charge au cours de cette étude, une alternative a été trouvée pour 113 d'entre eux, soit 79 %. 82 % des alternatives se trouvaient dans la pharmacie. 12 % ont été livrées par un grossiste répartiteur, 1 % par le laboratoire. Dans 5 % des cas, les officines se sont dépannées chez un confrère pour obtenir un médicament alternatif (ou celui initialement prescrit). A 86 %, le patient a pu repartir avec le médicament alternatif au moment de la prise en charge, ou bien l'obtenir dans la journée. Le délai de délivrance survenait quand le patient attendait le retour du médicament initialement prescrit, mais aussi lorsqu'une alternative était trouvée mais non délivrée immédiatement. Il a été à l'origine de 12 ruptures de traitement et 4 retards de début de traitement, ce qui correspondait à 13 % des ruptures rencontrées (N=143).

21 % des patients sont restés sans alternative. Dans 57 % des cas, ils attendaient le retour du médicament prescrit, et dans 30 % des cas, aucune alternative n'était possible. Les 13 % restants correspondaient à des non-délivrances consécutives à l'avis du prescripteur.

Entre le médicament initialement prescrit et le médicament finalement délivré, en termes de dosage, 55 % des médicaments alternatifs présentaient un dosage différent de celui prescrit. La posologie, comme la forme pharmaceutique, variaient dans 20 % des cas. Un changement de dosage correspond, pour exemple, à la délivrance de Kardégic® 75mg alors qu'il était prescrit de l'Aspirine Protect® 100mg. Cette substitution est aussi un exemple de changement de forme pharmaceutique, on passe d'un comprimé à un sachet.

Pour 94 % des participants, il a été répondu qu'il n'y avait pas de risque d'erreur à priori à la suite de la substitution. Dans les 6 % restants, 2 % ont pensé à une erreur médicamenteuse par défaut d'observance, 2 % par une erreur de posologie, et 1 % par une incompréhension du patient.

La distribution des médicaments en rupture en fonction de la classification ATC (niveau 1) sur le période de l'étude est présentée sur la figure 6. La classe des médicaments du système

cardiovasculaire était la plus souvent citée suivie par les classes ATC Voies digestives/métabolisme et Système nerveux. Pour les principes actifs les plus concernés par des ruptures sur ces deux semaines d'étude, il s'agissait de l'acide acétylsalicylique (29,37 %), suivi du diazépam (8,39 %), puis de la lévothyroxine sodique et de l'irbésartan (6,29 %).

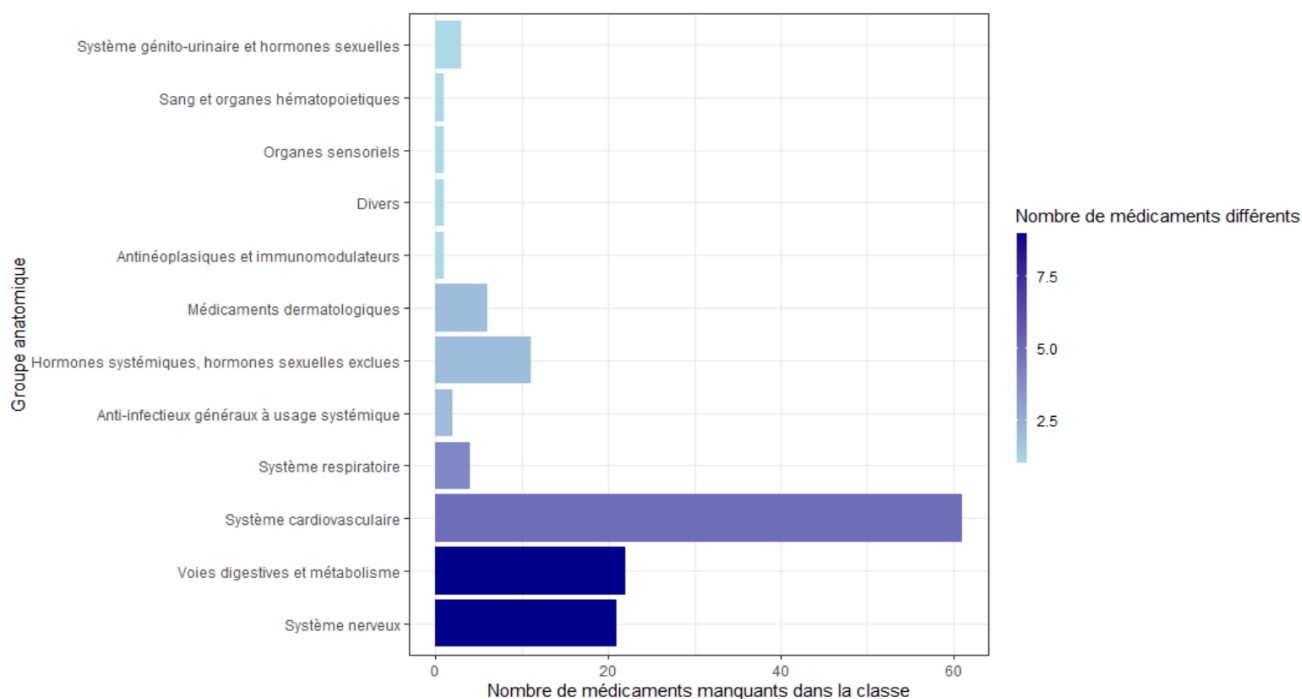


Figure 6: Répartition des médicaments manquants par classe ATC.

- Données comparatives :

L'analyse comparative des données en fonction du type de traitement (chronique/ aigu) est détaillée dans le tableau 1.

Variable	N	Total, N = 143	Aigu, N = 25	Chronique, N = 118	p-value
Age – années	142				<0.001
Moyenne (SD)		58.1 (21.2)	34.1 (21.9)	63.3 (17.2)	
Sexe	143				0.76
Femme		84 (59%)	14 (56%)	70 (59%)	
Homme		59 (41%)	11 (44%)	48 (41%)	
Nombre de médicaments	143				0.014
1 médicament		39 (27%)	10 (40%)	29 (25%)	
2 médicaments		16 (11%)	3 (12%)	13 (11%)	
3 médicaments		16 (11%)	4 (16%)	12 (10%)	
4 médicaments		16 (11%)	5 (20%)	11 (9%)	
5 médicaments ou plus		56 (39%)	3 (12%)	53 (45%)	
La personne présente est le patient	143				0.18
Non		52 (36%)	12 (48%)	40 (34%)	
Oui		91 (64%)	13 (52%)	78 (66%)	
Catégorie de médicament	143				0.15
Générique		33 (23%)	3 (12%)	30 (25%)	
Princeps		110 (77%)	22 (88%)	88 (75%)	
Médicament alternatif trouvé	143				0.042
Non		30 (21%)	9 (36%)	21 (18%)	
Oui		113 (79%)	16 (64%)	97 (82%)	
Délai de délivrance de l'alternative	112				0.62
> 24h		15 (13%)	1 (6.2%)	14 (15%)	
Dans la journée		15 (13%)	3 (19%)	12 (12%)	
Immédiat, le patient repart avec le médicament		82 (73%)	12 (75%)	70 (73%)	

Tableau 1 : Tableau comparatif des différentes variables en fonction du type de traitement. Légende N= Nombre ; SD = écart type ; p-value = probabilité critique des test (Test de Welch*, Chi-deux**, Fisher***).

L'analyse comparative a révélé des différences significatives. L'âge des patients était en moyenne de 34,1 ans pour les patients concernés par un traitement ponctuel, les patients intéressés par un traitement chronique avaient en moyenne 63,3 ans. Les médicaments chroniques étaient retrouvés à 45 % sur des ordonnances contenant 5 médicaments ou plus. Les traitements ponctuels étaient à 40 % prescrits seuls. Enfin, un médicament alternatif a été trouvé pour 82 % des médicaments chroniques, et pour 64 % des médicaments ponctuels (p-value = 0,042).

Le comparatif réalisé entre la prise en charge d'une rupture d'un médicament générique ou princeps n'a révélé aucune différence significative, comme l'illustre le tableau 2.

Variable	N	Total, N = 143	Générique, N = 33	Princeps, N = 110	p- value
Type de traitement	143				0.15
Aigu		25 (17%)	3 (9%)	22 (20%)	
Chronique		118 (83%)	30 (91%)	88 (80%)	
Médicament alternatif trouvé	143				0.97
Non		30 (21%)	7 (21%)	23 (21%)	
Oui		113 (79%)	26 (79%)	87 (79%)	
Délai de délivrance	112				0.26
> 24h		15 (13%)	3 (12%)	12 (14%)	
Dans la journée		15 (13%)	6 (24%)	9 (10%)	
Immédiat, le patient repart avec le médicament		82 (73%)	16 (64%)	66 (76%)	

Tableau 2: Comparaison de la prise en charge d'une rupture de générique VS rupture d'un princeps

b. Questionnaire patient

87 % des 78 personnes ayant répondu au questionnaire patient avaient connaissance qu'il existe des ruptures de stock de médicaments. 64 % d'entre eux avaient déjà été confrontés à une rupture préalablement à notre étude. Dans 60 % des cas, il s'agissait du même médicament que celui qui fait l'objet d'une rupture au cours de notre étude, à savoir : l'acétylleucine, l'acide acétylsalicylique, le chlorure de potassium, le clotiazépam, le diazépam, la chlorhexidine, l'estradiol, l'irbésartan, le lactulose la lévothyroxine sodique et l'urapidil. Pour les patients n'ayant jamais été confrontés à une rupture, 25 % d'entre eux souhaitaient avoir le médicament habituel/ initialement prescrit quitte à avoir une rupture de traitement ou un retard d'initiation.

Cette proportion était de 14 % chez les patients ayant déjà été confrontés à une rupture.

9 % des patients rappelés ont déclaré ne pas avoir été compliants suite à la délivrance de l'alternative, et 2 % ne pas avoir bien compris, ou oublié les instructions données à la pharmacie. Le médecin a été recontacté dans 4 % des cas, et 6 % des patients ont présenté des effets indésirables.

c. Questionnaire prescripteur

81 % des prescripteurs répondants (N=26) jugeaient être souvent contactés au sujet de ruptures de médicaments. A 50 %, ces contacts ont été estimés à une à deux fois par mois, et 41 % des prescripteurs disaient être appelés une fois par semaine. Ils étaient 92 % à avoir déjà adapté leurs prescriptions en fonction des ruptures. 15 % d'entre eux avaient déjà été confrontés à une conséquence médicale à la suite d'une rupture ; une description détaillée se situe dans le tableau 3.

Variable	N	N = 26
Souvent contacté au sujet de rupture	26	
Non		5 (19%)
Oui		21 (81%)
Fréquence de contact	22	
Une à deux fois par mois		11 (50%)
Une fois par jour		2 (9%)
Une fois par semaine		9 (41%)
Déjà adapté en fonction des ruptures	26	
Non		2 (8%)
Oui		24 (92%)
Conséquences médicales à la suite d'une rupture	26	
Non		22 (85%)
Oui		4 (15%)
Type de conséquences	4	
Défaut d'observance (durée de traitement non respectée, omission de prise)		1 (25%)
Déséquilibre de l'état clinique du patient		1 (25%)
Déséquilibre de l'état clinique du patient, Défaut d'observance (durée de traitement non respectée, omission de prise)		1 (25%)
Effet indésirable, Défaut d'observance (durée de traitement non respectée, omission de prise)		1 (25%)

Tableau 3: Tableau descriptif des variables recueillies dans le questionnaire prescripteur dans les officines. Légende : N = Nombre.

d. Questionnaire officine

La comparaison des résultats du questionnaire officine en fonction de l'existence ou non d'une rupture de stock est présentée dans le tableau 4. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes.

Variable	N	Total, N = 60	Pas de rupture, N = 20	Rupture, N = 40	p-value
Grossiste répartiteur majoritaire	60				0.31
Alliance		11 (18%)	6 (30%)	5 (12%)	
Cerp		19 (32%)	5 (25%)	14 (35%)	
OCP		19 (32%)	7 (35%)	12 (30%)	
Phoenix		11 (18%)	2 (10%)	9 (22%)	
Autre(s) grossiste(s) répartiteur(s)	51				
Alliance		21 (40%)	7 (35%)	14 (42%)	
Cerp		8 (15%)	4 (20%)	4 (12%)	
Giphar		1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	
OCP		11 (20%)	1 (5%)	10 (30%)	
Phoenix		11 (20%)	7 (35%)	4 (12%)	
Virtuose		1 (2%)	1 (5%)	0 (0%)	
Généricieurs principaux	60				0.32
Arrow		4 (6%)	1 (5%)	3 (6%)	
Biogaran		28 (42%)	9 (43%)	19 (41%)	
EG		5 (7%)	3 (14%)	2 (5%)	
Mylan		18 (27%)	3 (14%)	15 (33%)	
Sandoz		5 (7%)	3 (14%)	2 (4%)	
Teva		4 (6%)	1 (5%)	3 (7%)	
Virtuose		2 (3%)	1 (5%)	1 (2%)	
Zydus		1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	
Effectif de la pharmacie	60				0.17
> 8		17 (28%)	4 (20%)	13 (32%)	
3 à 5		20 (33%)	5 (25%)	15 (38%)	
6 à 8		23 (38%)	11 (55%)	12 (30%)	
Intérêt porté au projet par l'étudiant	60				0.94
Moyenne (SD)		6.3 (1.6)	6.2 (1.6)	6.3 (1.7)	
Médiane [IQR]		7.0 [5.0, 7.0]	7.0 [5.0, 7.0]	7.0 [5.8, 7.0]	
Etendue		2.0, 10.0	3.0, 8.0	2.0, 10.0	

Intérêt porté au projet par le titulaire	60			0.94
Moyenne (SD)	5.9 (1.8)	5.9 (1.5)	5.9 (1.9)	
Médiane [IQR]	6.0 [5.0, 7.0]	6.0 [5.0, 7.0]	6.0 [5.0, 7.0]	
Etendue	1.0, 10.0	3.0, 9.0	1.0, 10.0	
Mission(s) confiée(s)	60			0.35
Non	25 (42%)	10 (50%)	15 (38%)	
Oui	35 (58%)	10 (50%)	25 (62%)	

Tableau 4: Profil des pharmacies avec et sans ruptures selon les variables recueillies. Légende : N = Nombre ; SD = Ecart-type ; IQR = intervalle interquartiles ; p-value = probabilité critique des tests (Fisher, Chi-deux, Wilcoxon).

D. Discussion

Au cours de cette étude, nous avons obtenu 143 questionnaires « prise en charge du médicament en rupture », 78 questionnaires « patient » et 26 questionnaires « prescripteur ». L'analyse de ces questionnaires a montré tout d'abord que pour 79 % des médicaments en rupture, un médicament alternatif a été délivré. Ce résultat plutôt positif face aux ruptures de médicaments ne doit pas néanmoins occulter les différents risques pouvant survenir lors de la délivrance d'un médicament alternatif, ou lors de l'absence de traitement, faute d'alternative.

a. Questionnaire prise en charge

Le questionnaire prise en charge, et notamment la partie qui s'intéressait à la recherche d'une alternative, a révélé qu'environ une rupture sur deux (52 %) a été traitée sans effectuer aucune étape de recherche. De ce constat, découlent deux points :

- dans 48 % des cas, soit près d'une rupture sur deux, au moins une étape de recherche a dû être effectuée par l'équipe officinale.
- ces résultats sont la conséquence de ruptures récurrentes pour certains médicaments, pour lesquels la marche à suivre est déjà bien connue, mais aussi de ruptures qui durent dans le temps : par exemple, à la 6ème semaine d'une rupture, rares sont les chances de trouver le médicament manquant (ou équivalent, qui voit de fait ses ventes augmenter de manière notable), tant chez un confrère qu'en dépannage d'urgence via le laboratoire pharmaceutique.

Outre la récurrence et la durée dans le temps des ruptures de médicaments, d'autres facteurs apparaissent comme des freins à la délivrance et donc à la recherche d'alternatives thérapeutiques.

Par exemple, lors de ruptures d'un médicament de type princeps, non inscrit au répertoire des génériques (48 % des cas de notre étude), il est évident que la recherche d'un équivalent strict sur le Logiciel de Gestion Officinale (LGO) ne donnera pas de résultat positif.

Une autre situation rencontrée concernait les laboratoires pharmaceutiques. 3 des 4 laboratoires contactés ne faisaient pas de dépannage d'urgence : deux appels passés pour du diazépam, et un pour de la lévopromazine se sont en effet soldés par une réponse négative. Pourtant, en cas de rupture de MITM, comme le sont ces médicaments, les laboratoires ont pour rôle d'importer des médicaments habituellement non commercialisés en France, ou bien de distribuer des lots initialement destinés à d'autres pays (43). Seul un laboratoire, contacté pour une rupture d'imatinib, médicament anticancéreux, a permis l'obtention d'un dépannage d'urgence. A force de réponses négatives, on peut penser que l'étape du contact au laboratoire n'est pas privilégiée dans la recherche d'une alternative.

Le prescripteur peut représenter un autre facteur limitant. Celui-ci a été contacté au moment de l'étude dans 20 % des cas. Dans 37 % des cas, le prescripteur n'a pas pu être joint de manière immédiate. L'étape du contact au prescripteur est en effet la plupart du temps très chronophage, et n'aboutit pas toujours : horaires de consultations ou de secrétariat différents de ceux d'une officine, praticien exerçant sur plusieurs sites, ... Il implique en suivant de recontacter le patient, et/ ou de le faire venir une seconde fois à la pharmacie dans le cas où une alternative a été trouvée. Si le prescripteur est injoignable, la conséquence est certainement une non-délivrance du médicament. Pour 13 % des ruptures survenues au cours de notre étude, les équipes officinales avaient préalablement contacté le prescripteur et établi avec lui la conduite à tenir.

Dans l'analyse de ce questionnaire, nous nous sommes aussi intéressés aux risques engendrés par la délivrance d'un médicament alternatif, mais aussi par la non-délivrance de médicament (21 % des cas).

Les patients inclus dans notre étude étaient principalement des personnes âgées, mais aussi polymédiqués (>5 médicaments prescrits). Ce sont donc des patients pour lesquels une rupture, si elle se solde par une non-délivrance du médicament, peut occasionner un déséquilibre de la pathologie, quand elle est chronique. En cas de changement de traitement, le

risque d'erreur médicamenteuse est accru chez un patient âgé, en comparaison à un patient jeune, car le risque d'incompréhension ou de confusion est majoré. Le risque de confusion est également majoré lorsqu'il s'agit de traitements chroniques (83 % des cas) auxquels les patients sont alors habitués.

Par ailleurs, nous avons aussi observé que seules 23 % des ruptures recensées concernaient des médicaments génériques. En réalité, à force de ruptures, les équipes officinales ont dû s'accommoder et apprendre à anticiper : quand il y a quelques années, les commandes d'une officine étaient centrées sur le même laboratoire génériqueur, aujourd'hui, il est fréquent de retrouver dans les tiroirs des officines des boîtes de différents laboratoires pour un même principe actif, selon la disponibilité des uns et des autres. Alors, on peut facilement penser que pour notre étude, les signalements de ruptures de stock, concernant les génériques, ont été sous-estimés, puisque de plus en plus anticipées. Bien que cette pratique permette d'assurer une continuité des soins aux patients, elle n'est pas optimale d'un point de vue pharmacologique : ce n'est qu'entre le princeps et un générique que la bioéquivalence, qui signifie que la quantité de principe actif disponible et la vitesse à laquelle celui-ci atteint la circulation sanguine sont identiques, est assurée. Par conséquent, lorsque l'on doit délivrer à un patient un médicament d'un laboratoire différent de celui auquel il est habitué pour son traitement, on perd l'assurance de la bioéquivalence. Si la rupture concerne un médicament à marge thérapeutique étroite, le risque de déséquilibrer l'état clinique du patient est encore plus grand.

Comme rappelé précédemment, 21% des patients sont repartis sans alternative thérapeutique. Pourtant, en cas de rupture d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, les laboratoires sont tenus d'identifier les médicaments équivalents commercialisés en France, ou bien d'importer des médicaments habituellement non commercialisés en France, ou de distribuer des lots initialement destinés à d'autres pays. Cette obligation ne semble alors pas respectée. À ces patients pour lesquels aucune alternative n'a été possible, s'ajoutent les patients qui se sont vus confrontés à un délai de délivrance, à l'origine d'interruption ou de retard de début de traitement dans 13 % des ruptures rencontrées. Il s'agit là d'une cause de non-observance, bien qu'indépendante du patient. Selon l'OMS, l'observance insuffisante est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs médicaments (51). Elle peut être à l'origine d'une altération de l'état de santé du patient, d'une baisse de sa qualité de vie, mais aussi d'importantes conséquences économiques, si des complications médicales surviennent.

On peut aussi facilement imaginer que, dans le cas d'un patient initialement réticent à la prise d'un traitement, le fait d'être confronté à une rupture de ce dernier, et encore plus s'il y a une récurrence, ne pourra que l'encourager à ne pas poursuivre, ou bien à le poursuivre « en pointillés ».

Les changements de posologie, de dosage ou de forme pharmaceutique ont été fréquents au cours de notre étude. Alors qu'un changement de dosage, comme dans le cas d'une substitution d'Aspirine Protect® par du Kardégic®, peut être sans impact, à court terme, la forme pharmaceutique ou la posologie peuvent avoir des conséquences plus directes. Le changement de posologie peut concerner notamment les 6 principes actifs de notre étude qui ont été délivrés de manière séparée, et qui révèlent une pratique bien réelle (par exemple : lévothyroxine sodique à prendre en deux comprimés pour recréer le dosage manquant, irbésartan et hydrochlorothiazide délivrés indépendamment l'un de l'autre, au lieu de l'association prescrite). Cette modification du schéma de prise peut ne pas être assimilée par le patient et donc pas respectée (mauvais moment de prise, oubli, prise d'un seul des deux médicaments alternatifs...). C'est notamment le cas de la lévothyroxine sodique, Lévothyrox MERCK®, qui est un médicament à marge thérapeutique étroite, en plus d'être un MITM : il n'est pas rare de voir un ou plusieurs dosages en rupture. Lors de ruptures de Lévothyrox MERCK® 88µg, la solution adoptée, faute de mieux, est la délivrance de deux dosages : 75µg et 25µg. Il est alors demandé aux patients de prendre chaque matin, 1 comprimé dosé à 75µg et 1/2 comprimé dosé à 25µg, pour obtenir 87,5µg de lévothyroxine sodique. Les comprimés n'étant pas sécables et relativement petits en taille, il est évident que la dose administrée à ces patients fluctue d'un jour à l'autre.

La forme pharmaceutique, quant à elle, peut constituer un obstacle à l'observance. Pour reprendre l'exemple de la substitution Aspirine Protect® par Kardégic®, de nombreux patients auront plus de réticence à avoir un médicament présenté sous forme de sachet, mais aussi n'auront pas forcément l'occasion de le prendre : pas de verre d'eau à proximité, souci de discrétion, oubli de la boîte car plus encombrante, ... Aussi, malgré les explications fournies à l'officine, certains patients oublieront et ne feront pas le lien entre le médicament initialement prescrit et l'alternative délivrée, une fois à domicile. Alors, ces patients sont sujets à une rupture thérapeutique.

Enfin, l'estimation du risque d'erreur médicamenteuse à la suite de la délivrance d'un médicament alternatif, tout comme la délivrance du traitement, sont réalisées alors que dans 36 % des cas le patient n'était pas présent à l'officine : dans ce cas-là, le pharmacien est en réalité

dans l'incapacité d'émettre un jugement à priori sur le risque d'erreur, mais il ne peut surtout pas s'assurer que les informations données parviendront jusqu'à la personne concernée. Là encore, le risque d'iatrogénie ruptures est accru. Dans ces risques, figurent la survenue potentielle d'effets indésirables médicamenteux. Ce sujet fait d'ailleurs l'objet d'une étude en cours coordonnée par les CRPV Dijon, Limoges et Angers

b. Questionnaire patient

Les 78 questionnaires patients recueillis illustrent l'ampleur du problème que représentent les ruptures d'approvisionnement en médicaments : 87 % des patients interrogés en avaient connaissance, et 64 % y avaient déjà été confrontés. A 60 %, les patients déjà confrontés à une rupture l'avaient été pour le même médicament que celui pour lequel ils étaient interrogés. Nous avons établi qu'il s'agissait de l'acétylleucine, de l'acide acétylsalicylique, de la chlorhexidine, du chlorure de potassium, du clotiazépam, du diazépam, de l'estradiol, de l'irbésartan, du lactulose, de la lévothyroxine sodique et de l'urapidil. Sur ces 11 principes actifs soumis en apparence à des ruptures récurrentes :

- 8 sont prescrits pour des pathologies chroniques,
- 9 sont des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels, rappelons-le, une interruption de traitement est : susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou bien représente une perte de chance importante pour les patients au regard du potentiel évolutif de la maladie, ou pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponibles en quantité suffisante sur le territoire national,
- 1 est, en plus d'être un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, à marge thérapeutique étroite.

Seuls le lactulose et la chlorhexidine ne sont pas des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Le fait d'être fréquemment confrontés à des ruptures et donc à des changements ou interruptions de traitements peut être à l'origine, pour les patients, d'une lassitude, mais aussi d'une perte de confiance vis-à-vis du système de santé et d'une influence négative sur leur observance.

Les patients qui avaient déjà été confrontés à des ruptures de médicaments ont été plus enclins à accepter un changement de traitement que ceux qui rencontraient leur première rupture ; en effet, 25 % des patients n'ayant jamais été confrontés à une rupture souhaitaient se

voir délivrer le médicament initialement prescrit, quitte à retarder le début du traitement ou à avoir une rupture dans leur traitement. Ils n'étaient que 14 % dans ce cas pour les patients ayant déjà été confrontés à une rupture.

L'appel passé aux patients à la fin de leur traitement ponctuel, ou à J+21 pour les traitements chroniques, a mis en évidence, pour 11 % d'entre eux, des difficultés rencontrées suite au changement, malgré les explications fournies à l'officine. Ce chiffre est faible mais à la fois trop important ; la délivrance d'une alternative thérapeutique ne devrait en aucun cas mettre en difficulté les patients. A cela s'ajoute le fait qu'il ne s'agit là que des patients qui se sont effectivement rendu compte de leur erreur. Il est évident que d'autres patients ont pu se tromper dans le nouveau schéma de prise sans s'en rendre compte. Par ailleurs, des erreurs ont pu survenir chez des patients qui n'ont pas été rappelés.

c. Questionnaire prescripteur

Nous avons obtenu 26 questionnaires prescripteur au cours de notre étude. Malgré ce nombre restreint de répondants, les résultats confirment nos hypothèses : les ruptures d'approvisionnement sont fréquentes et impactent bien évidemment patients et officinaux, mais aussi les prescripteurs.

Les résultats du questionnaire patient (« contact du médecin suite au changement ») et ceux du questionnaire prescripteur (« avez-vous déjà été confronté à des conséquences médicales liées à la délivrance d'un autre médicament que celui initialement prescrit (ou bien pas de délivrance) car ce dernier était en rupture ? ») se recoupent : les alternatives thérapeutiques délivrées aux patients sont généralement des alternatives qui leur conviennent, et les changements qui en résultent semblent assimilés et tolérés par les patients.

Toutefois, les données manquantes ne nous permettent pas de conclure avec certitude, et ne prennent pas en compte les patients laissés sans traitement.

d. Questionnaire « officine »

Le questionnaire « officine », dont le but était d'établir un profil de pharmacies, et un comparatif de ce dernier selon qu'elles déclaraient avoir rencontré des ruptures

d'approvisionnement au cours de notre étude ou non, n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les pharmacies ayant ou non participé.

e. Limites et forces de l'étude

❖ Limites

Un test « en vie réelle » préalable au lancement de l'étude sur une seule officine avait comptabilisé 7 ruptures sur une durée d'une semaine (35 heures), nous permettant d'estimer le nombre de ruptures que nous collecterions à 400. Nous avons obtenu au cours de notre étude moins de questionnaires qu'attendu.

Concernant le questionnaire prise en charge, nous pouvons évoquer le caractère non obligatoire de ce projet, demandé aux étudiants stagiaires, mais aussi un contexte particulier lié à la crise sanitaire à laquelle nous faisons face depuis 2020, notamment ponctué par la réalisation de tests antigéniques dans un certain nombre d'officines début 2021.

De surcroît, il est évident que la situation est variable d'une semaine à l'autre, certaines semaines rencontrant plus de ruptures que d'autres.

Le nombre de questionnaires patients recueillis est de 78, pour 142 patients inclus dans l'étude. Cela peut s'expliquer, entre autres par le fait que tous les patients ne nécessitaient pas d'être rappelés : le questionnaire patient s'intéressait aux conséquences du changement de médicament, 113 de ces 142 patients ont effectivement été confrontés à un changement de médicament, mais 30 dossiers se sont soldés par une non-délivrance du médicament manquant. L'autre facteur expliquant ce faible nombre de réponses est le fait que certains patients n'ont pas donné leur consentement, ou bien ont précisé ne pas être d'accord pour être rappelés.

Quant au questionnaire prescripteur, le nombre de répondants est de 26, pour 121 prescripteurs réellement inclus dans l'étude. Ce faible taux de réponse s'explique par la difficulté qu'ont rencontré les étudiants stagiaires à joindre les prescripteurs, qui parfois ne souhaitaient pas répondre. Nous avons également pu relever une incompréhension du protocole par les étudiants, malgré la formation réalisée et les tutoriels à leur disposition : l'appel au prescripteur devait être systématique, mais certains semblaient avoir compris que le questionnaire ne devait être rempli qu'à l'occasion d'un appel au prescripteur pour une rupture.

Une autre limite à notre étude concerne l'extrapolation des données à un niveau national. Notre étude ayant été réalisée à l'échelle régionale, il est difficile de garantir sa

représentativité à une échelle plus large. Il en est de même pour la durée de l'étude, qui a été de 2 fois 2 semaines. Nous ne pouvons généraliser ces résultats à l'échelle d'une année.

Enfin, la récurrence et la durée dans le temps des ruptures a pu fausser les résultats. En effet ; les marches à suivre étaient, pour beaucoup, déjà connues et ne nécessitaient pas de démarches de recherche. Peut-être aurait-il fallu s'intéresser uniquement aux « nouvelles ruptures » pour pouvoir en déterminer les réelles conséquences sur la pratique officinale.

❖ Forces

Malgré les limites évoquées, le projet MED-OFF s'illustre par son caractère inédit, et nous a permis d'obtenir non seulement des données chiffrées, mais surtout un reflet de la réalité de la manière dont sont gérées les ruptures de médicaments, en temps réel. Le fait d'avoir été mené dans une soixantaine d'officines lui confère une bonne représentativité.

L'implication des étudiants stagiaires dans cette étude révèle qu'ils peuvent être acteurs, ou intermédiaires, de différents travaux de recherche. Leur rôle de stagiaire les rendant, en théorie, plus disponibles que le reste de l'équipe, a été un facteur favorisant la réalisation de l'étude. De plus, ce travail a montré l'intérêt des moyens de communication via internet qui ont facilité en premier lieu leur formation, puis les interactions avec le coordonnateur.

CONCLUSIONS

Les mesures législatives statuant sur la disponibilité des produits de santé sont, comme nous l'avons illustré au cours de ce travail, de plus en plus nombreuses. C'est aussi le cas des outils permettant d'améliorer leur prise en charge. Cependant, force est de constater que malgré cela, le nombre de médicaments en rupture en France ne cesse de croître. En 2020, 2 sanctions financières (52) ont été prononcées par l'ANSM à l'encontre de laboratoires ayant failli à leurs obligations en matière de ruptures de stock, alors que 2400 MITM ont été en rupture. Cette constatation illustre alors une législation qui n'est pas assez ferme ou qui n'agit pas sur les bons axes. Néanmoins, à la suite du décret du 30 mars 2021, évoqué dans ce travail, entrera en vigueur au 1^{er} septembre 2021, l'obligation pour tous les laboratoires exploitants de MITM l'élaboration de PGP, avec pour objectif l'identification des risques d'indisponibilité afin d'apporter rapidement, le cas échéant, des solutions pour assurer la continuité des traitements. La relocalisation de la production des médicaments, en France ou en Europe, largement évoquée à la suite de la crise du COVID-19, apparaît aujourd'hui comme une solution pour limiter la survenue de ruptures. Enfin, l'ANSM a mis en place, pour enrichir la réflexion, une consultation publique, à laquelle professionnels de santé, industriels mais aussi patients, sont invités à participer (53).

Le projet MED-OFF a permis d'apporter des informations sur la prise en charge en officine des ruptures pour lesquelles, selon une étude européenne, il serait consacré en moyenne 6,3 heures par semaine (54). Dans le cadre de notre étude, une rupture sur deux a déclenché au moins une étape de recherche, avec notamment le contact du prescripteur, fréquemment sollicité. Bien que les Pharmaciens s'efforcent de pallier au mieux les ruptures qui surviennent, leurs conséquences négatives potentielles sur les patients ne sont pas négligeables : interruptions de traitements, pathologies non traitées, risques de confusion, diminution de l'observance, ...

Le protocole du projet MED-OFF pourrait être les prémices d'autres travaux, afin d'obtenir des résultats sur un échantillon d'officines plus grand et/ou en prenant en compte d'autres variables pour mesurer différemment l'impact de ces ruptures. Il serait également intéressant de réfléchir à un outil qui aiderait à la prise en charge des ruptures de médicaments, en intégrant les prescripteurs dans le circuit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Communiqué de presse - Secteur du médicament [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/partage/11151-communique-de-presse-secteur-du-medicament>
2. 6c30be5af41dfb185e078d230f294be9.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6c30be5af41dfb185e078d230f294be9.pdf
3. Pénuries de médicaments - Sénat [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2020/qSEQ201219336.html>
4. Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>
5. 130219-rupture-appro.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/130219-rupture-appro.pdf>
6. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
7. Le médicament - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-medicament>
8. Article L5132-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025021371/
9. Article L5111-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850/
10. MMTE, Médicament à marge thérapeutique étroite - Définition - BNDS [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.bnds.fr/dictionnaire/mmte.html>
11. La revue Prescrire. Médicaments essentiels : l'OMS redresse le cap. mai 2003;381-2.
12. OMS | Médicaments essentiels [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/
13. CTOP008_Ruptu.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptu
14. Article R5121-202 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025786570/2013-02-12/
15. Pourville G de, Conti C, Bilbault E. 46. La distribution du médicament en France [Internet]. Traité d'économie et de gestion de la santé. Presses de Sciences Po; 2009 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/traité-d-economie-et-de-gestion-de-la-santé--9782724611144-page-427.htm>
16. Article L5311-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033897163/
17. Rupture d'approvisionnement de médicaments - Sénat [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2016/qSEQ161224569.html>
18. Le circuit du médicament | CSRP [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur:

<https://www.csrp.fr/le-circuit-du-medicament>

19. Article L5124-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655444/

20. Article L5124-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104764/

21. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Circuit du médicament – pharmaciens [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/circuit-du-medicament-pharmaciens>

22. Vaxelaire S. Bilan économique édition 2020. 2020;102.

23. Le marché | CSRP [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur:

<https://www.csrp.fr/le-marche>

24. Nombre d’officines - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines>

25. Vaxelaire - 2020 - Bilan économique édition 2020.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-10/BilanEco2020correc.pdf>

26. Exportations et importations [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur:

<https://www.leem.org/exportations-et-importations>

27. sicos - 10 mesures clés relocalisation re industrialisation 20200505_3_.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2021]. Disponible sur: http://chimiefine-biochimie.fr/IMG/pdf/sicos_-_10_mesures_cles_relocalisation_re_industrialisation_20200505_3_.pdf

28. Recommandations ruptures de stocks et appro_VF_2013.04.24.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur:

https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stocks_et_appro_VF_2013.04.24.pdf

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

30. Sautreau Y. Pénurie de médicaments en France: état des lieux, causes et législation. 2019;104.

31. Ruptures d’approvisionnement et DP-Ruptures - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur:

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

32. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l’éthique de santé publique dans la chaîne du médicament [Internet]. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur:

<https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7374.html>

33. CTOP008_Ruptu.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur:

http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptu

34. Article R5124-49-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032926283/2016-07-23

35. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Rupture d’approvisionnement d’un médicament [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 13 avr 2021].

Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et->

maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/rupture-d-approvisionnement-d-un-medicament

36. Déclarer une rupture de stock MITM - ANSM [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declarer-une-rupture-de-stock-mitm>

37. LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (1). 2019-1446 déc 24, 2019.

38. Article L5121-33 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397703/

39. Pénuries de médicaments : comment les réduire ? [Internet]. [cité 18 févr 2021].

Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/penuries-de-medicaments-comment-les-reduire>

40. Article L5423-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur:

https://circulaire.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039779787/

41. A D, A D. Mise en oeuvre de l'obligation de stockage des médicaments pour les industriels : une avancée majeure pour assurer aux patients un accès pérenne aux traitements [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 17 avr 2021]. Disponible sur:

<https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/mise-en-oeuvre-de-l-obligation-de-stockage-des-medicaments-pour-les-industriels>

42. Chapitre Ier quater : Lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments (Articles L5121-29 à L5121-34) - Légifrance [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000031920882/>

43. Nos missions - Assurer la disponibilité - ANSM [Internet]. [cité 15 avr 2021].

Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite>

44. Article R5124-59 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026446691/

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

46. DP-Leem-Pénurie-VF.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur:

<https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

47. Vigirupture répond au problème des ruptures de médicaments [Internet]. Partenaires Libération. 2020 [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <http://scribeo.liberation.fr/e-sante-nouveaux-enjeux/vigirupture/>

48. ANSM. CONTRAT D'OBJECTIFS ET DE PERFORMANCE 2019-2023.

49. 277095.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/277095.pdf>

50. Répertoire des médicaments génériques. 2021;770.

51. BrochureObservance-imprim1.pdf [Internet]. [cité 7 mai 2021]. Disponible sur: <https://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>

52. Actualité - Bilan 2020 des sanctions financières prononcées par l'ANSM - ANSM

[Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/bilan-2020-des-sanctions-financieres-prononcees-par-lansm>

53. Formulaire [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur:

https://iccnq.ansm.sante.fr/di_cp_proj_pgp/Formulaire_Home.html

54. Ruptures d'approvisionnement : résultats de l'enquête annuelle des pharmaciens

d'officine européens - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 13

mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Ruptures-d-approvisionnement-resultats-de-l-enquete-annuelle-des-pharmaciens-d-officine-europeens>

ANNEXES

<i>Annexe 1: Information aux patients et professionnels de santé.....</i>	<i>63</i>
<i>Annexe 2: Tutoriels de formation au projet MED-OFF.....</i>	<i>64</i>
<i>Annexe 3 : Questionnaire "prise en charge"</i>	<i>85</i>
<i>Annexe 4 : Questionnaire prescripteur</i>	<i>90</i>
<i>Annexe 5 : Questionnaire patient.....</i>	<i>91</i>
<i>Annexe 6 : Table de correspondance</i>	<i>93</i>
<i>Annexe 7: Résultats de l'analyse statistique.....</i>	<i>94</i>



ACTUALISÉ LE 26/05/2021

HEPARINE CHOAY 25 000 UI/5 ml |solution injectable IV

Tension d'approvisionnement 26 mai 2021

DCI

Héparine sodique

Indications

Traitement curatif de :

- Thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë,
- Infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable à la phase aiguë,
- Embolies artérielles extra cérébrales,
- Cas de coagulopathie.

Prévention de :

- Accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle,
- Coagulation dans les circuits de circulation extra-corporelle et d'épuration extra-rénale.

Laboratoire exploitant

Chéplapharm

Observations particulières

- En officine de ville : Remise à disposition HEPARINE CHOAY 25 000 UI/5 ml, solution injectable, Boite de 1 flacon
- A l'hôpital : tension d'approvisionnement HEPARINE CHOAY 25 000 UI/5 ml, solution injectable, boite de 5 flacons
Report vers :
 - l'HEPARINE CHOAY 5 000 UI/1 ml, solution injectable, boîte de 50 ampoules de 1ml
 - l'HEPARINE SODIQUE PANPHARMA 5 000 UI/ml, solution injectable (I.V.), boîte de 10 flacons de 5ml (soit 25 000 UI par flacon).

Afin de sécuriser autant que possible la situation en France et de préserver les stocks disponibles, la vente et l'exportation du médicament par les pharmaciens de ville et les hôpitaux sont limitées à compter du 26 mai 2021. En conséquence, les stocks des pharmacies de ville et des hôpitaux sont limités jusqu'à la fin de la période de disponibilité nationale. Les stocks des pharmacies de ville et des hôpitaux sont limités jusqu'à la fin de la période de disponibilité nationale. Les stocks des pharmacies de ville et des hôpitaux sont limités jusqu'à la fin de la période de disponibilité nationale.



Projet MED-OFF
Prise en charge des
médicaments manquants à
l'officine

*Sous la responsabilité du Centre Régional
de Pharmacovigilance de Toulouse*

Projet MED-OFF

COMMENT REMPLIR LE QUESTIONNAIRE « PRISE EN CHARGE D'UN MÉDICAMENT EN RUPTURE » ?

- Chaque ordonnance présentant un ou plusieurs médicament(s) en rupture nécessite un questionnaire « prise en charge »,
- Si deux médicaments sur la même ordonnance : deux questionnaires « prise en charge »,
- Autant de questionnaires à remplir que d'ordonnances présentées pour un même médicament en rupture

Projet MED-OFF

RECHERCHE D'UN EQUIVALENT

(via logiciel pharmaceutique)

11. Recherche déjà effectuée (alors, passer à la partie « contacts réalisés »)

12.

recherche informatique d'alternatives	DCI + laboratoire	type d'équivalent	forme pharmaceutique (cf q°5)	disponibilité du médicament alternatif	si disponible,
1		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
2		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
3		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
4		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non

- ne sera pas toujours réalisée, certains cas sont anciens et on sait comment les gérer/ parfois on sait qu'il n'existe pas d'autre alternative

- si étape doit être réalisée : renseigner chaque recherche (différents laboratoires génériques, recherche de disponibilité du princeps)

Projet MED-OFF

CONTACTS REALISES

13. Contact des grossistes (téléphonique) : Oui Non

14. Contact du laboratoire : Oui Non

a. **Si oui**, confirmation de la rupture au niveau du fabricant ? (à ne renseigner que si le laboratoire a été contacté)


b. **Si oui**, le laboratoire fait-il des dépannages d'urgence de ce médicament ? (à ne renseigner que si le laboratoire a été contacté)

15. Contact d'un confrère : Oui Non



Pour dépannage / orienter le patient

Projet MED-OFF

16. Contact du prescripteur : Oui
 Non, appel préalable et consigne générale déjà donnée
 Non, autre raison : _____
17. Si oui,  *Avis pharmaceutique suffisant, par exemple*
- a. Quel délai pour joindre le prescripteur ?
 Immédiat
 Dans l'heure
 Dans la journée
 Autre
- b. Décision du prescripteur :
 Pas d'alternative
 Médicament alternatif proposé
 Autre (préciser) : _____
- c. Accompagnement du patient demandé par le prescripteur (ex : contrôle de la tension pendant la durée du traitement) :
 Oui
 Non

si appel au prescripteur lors de la gestion de la rupture, penser au questionnaire prescripteur !!
 Idéalement : 1 appel par prescripteur.



QUELLE SOLUTION A ETE ADOPTEE ?

18. Médicament alternatif délivré ? Oui Non  *Pas forcément dans l'immédiat, mais est-ce qu'une solution a été trouvée ?*

<p>Si non, préciser :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Après avis du prescripteur, <input type="checkbox"/> Attente retour du médicament prescrit, <input type="checkbox"/> Aucune alternative possible. 	<p>Si oui, préciser :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DCI + laboratoire : _____ - Dosage : _____ - Posologie : _____ - Forme pharmaceutique : <input type="checkbox"/> Comprimés <input type="checkbox"/> Gélules <input type="checkbox"/> Sirop <input type="checkbox"/> Collyre <input type="checkbox"/> Crème (pommade) <input type="checkbox"/> Forme injectable <input type="checkbox"/> Autre - Source d'approvisionnement du médicament alternatif : <input type="checkbox"/> Pharmacie <input type="checkbox"/> Grossistes <input type="checkbox"/> Laboratoire <input type="checkbox"/> Confrère - Délai de délivrance : <input type="checkbox"/> Aucun, le patient repart avec le médicament <input type="checkbox"/> Dans la journée <input type="checkbox"/> Supérieur à 24h - Impact de ce délai de délivrance <input type="checkbox"/> Rupture de traitement / retard d'initiation <input type="checkbox"/> Pas de rupture / pas de retard
---	--

Projet MED-OFF

ESTIMATION DU RISQUE D'ERREUR MEDICAMENTEUSE PAR LE PHARMACIEN

(Circonstance ou évènement susceptibles de provoquer une erreur)

19. Estimation du risque : Pas de risque à priori
- Non adhésion du patient au changement
 - Défaut d'observance
 - Incompréhension du patient
 - Erreur de posologie possible

Estimation à déterminer avec la personne qui a pris en charge la rupture

Projet MED-OFF EXEMPLE 1

Identification : _ _ _ _ _

Ne pas remplir

date 16/01/2021

QUESTIONNAIRE DE PRISE EN CHARGE D'UN MEDICAMENT EN RUPTURE

1. La personne qui se présente à la pharmacie est-elle le patient (si non : exclure le questionnaire patient) ? Oui Non
2. Sexe du patient : Femme Homme
3. Age du patient : 47 .

INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT

1. Médicament en rupture (DCI + laboratoire) : Levothyroxine 112µg MERCK .
2. Il s'agit d'un : Générique Princeps
3. Nombre de médicaments sur l'ordonnance : 3 .
4. Indication (si possible) : Hypothyroïdie .
5. Dosage : 112 µg
6. Posologie : 1-0-0

- Pour mettre en pratique ce questionnaire,
2 exemples pratiques

Tutoriels de formation au projet MED-OFF

Projet MED-OFF EXEMPLE 1

5. Dosage : 112 µg.
6. Posologie : 1-0-0-1.
7. Forme pharmaceutique : Comprimés Gélules Sirop Collyre
 Crème (pommade) Forme injectable Autre
8. Type de traitement : Aigu
 Chronique, il s'agit d'une initiation de traitement.
 il s'agit d'un renouvellement. }
9. Dans le cas d'un médicament déjà pris par le patient, combien de jours de traitement lui reste-t-il ? 2 -----
10. Éventuelles contraintes liées au patient : Allergie à un excipient : -----
 Refus du générique,
 Difficulté d'administration des médicaments (ex : ne peut pas avaler les comprimés),
 Pas de contrainte.

Projet MED-OFF EXEMPLE 1

RECHERCHE D'UN EQUIVALENT

(via logiciel pharmaceutique)

11. Recherche déjà effectuée (alors, passer à la partie « contacts réalisés »)

12.

recherche informatique d'alternatives	DCI + laboratoire	type d'équivalent	forme pharmaceutique (cf q°5)	disponibilité du médicament alternatif	si disponible,
1		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
2		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
3		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
4		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non

Ici, on sait que le médicament concerné n'est pas substituable (marge thérapeutique étroite), et qu'on ne trouvera pas d'alternative → étape suivante

Projet MED-OFF EXEMPLE 1

CONTACTS REALISES

13. Contact des grossistes (téléphonique) : Oui Non
14. Contact du laboratoire : Oui Non
- a. **Si oui**, confirmation de la rupture au niveau du fabricant ? (à ne renseigner que si le laboratoire a été contacté)
- b. **Si oui**, le laboratoire fait-il des dépannages d'urgence de ce médicament ? (à ne renseigner que si le laboratoire a été contacté)
15. Contact d'un confrère : Oui Non

Rupture qui dure depuis plusieurs semaines voire mois : on sait que les appels seront infructueux

Projet MED-OFF EXEMPLE 1

16. Contact du prescripteur : Oui
 Non, appel préalable et consigne générale déjà donnée
 Non, autre raison : Opinion pharmaceutique suffisante
17. **Si oui**,
- a. Quel délai pour joindre le prescripteur ?
- Immédiat
 - Dans l'heure
 - Dans la journée
 - Autre
- b. Décision du prescripteur :
- Pas d'alternative
 - Médicament alternatif proposé
 - Autre (préciser) : _____
- c. Accompagnement du patient demandé par le prescripteur (ex : contrôle de la tension pendant la durée du traitement) :
- Oui
 - Non

QUELLE SOLUTION A ETE ADOPTEE ?

18. Médicament alternatif délivré ? Oui Non

Si non, préciser :

- Après avis du prescripteur,
- Attente retour du médicament prescrit,
- Aucune alternative possible.

Si oui, préciser :

- DCI + laboratoire : *Levothyroxine MERCK*
- Dosage : *100µg + 25µg*
- Posologie : *1 cp de 100 + 1/2 de 25 par jour*
- Forme pharmaceutique : Comprimés Gélules
 Sirop Collyre Crème (pommade) Forme injectable Autre
- Source d'approvisionnement du médicament alternatif : Pharmacie
 Grossistes
 Laboratoire
 Confrère
- Délai de délivrance :
 Aucun, le patient repart avec le médicament
 Dans la journée
 Supérieur à 24h
- Impact de ce délai de délivrance
 Rupture de traitement / retard d'initiation
 Pas de rupture / pas de retard

Projet MED-OFF EXEMPLE 1

ESTIMATION DU RISQUE D'ERREUR MEDICAMENTEUSE PAR LE PHARMACIEN

(Circonstance ou évènement susceptibles de provoquer une erreur)

19. Estimation du risque : Pas de risque à priori
- Non adhésion du patient au changement
 - Défaut d'observance
 - Incompréhension du patient
 - Erreur de posologie possible

Pas de risque à priori, la patiente semble avoir parfaitement compris comment prendre le traitement

Projet MED-OFF EXEMPLE 2

Identifiant : _____

Ne pas remplir

date 12/01/2020

QUESTIONNAIRE DE PRISE EN CHARGE D'UN MÉDICAMENT EN RUPTURE

1. La personne qui se présente à la pharmacie est-elle le patient (si non : exclure le questionnaire patient) ? Oui Non
2. Sexe du patient : Femme Homme
3. Age du patient : 83 .

INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT

1. Médicament en rupture (DCI + laboratoire) : Omnipaque 300mg GE Healthcare
2. Il s'agit d'un : Générique Princeps
3. Nombre de médicaments sur l'ordonnance : 1
4. Indication (si possible) : Usage diagnostique
5. Dosage : 300mg iode / ml de solution
6. Posologie : Prise unique

Projet MED-OFF EXEMPLE 2

5. Dosage : 300mg iode / ml de solution
6. Posologie : Prise unique
7. Forme pharmaceutique : Comprimés Gélules Sirop Collyre
 Crème (pommade) Forme injectable Autre
8. Type de traitement : Aigu
Chronique, il s'agit d'une initiation de traitement.
 il s'agit d'un renouvellement.
9. Dans le cas d'un médicament déjà pris par le patient, combien de jours de traitement lui reste-t-il ? _____
10. Éventuelles contraintes liées au patient : Allergie à un excipient : _____
 Refus du générique,
 Difficulté d'administration des médicaments (ex : ne peut pas avaler les comprimés),
 Pas de contrainte.

Projet MED-OFF EXEMPLE 2

RECHERCHE D'UN EQUIVALENT

(via logiciel pharmaceutique)

11. Recherche déjà effectuée (alors, passer à la partie « contacts réalisés »)

12.

recherche informatique d'alternatives	DCI + laboratoire	type d'équivalent	forme pharmaceutique (cf q°5)	disponibilité du médicament alternatif	si disponible,
1		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
2		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
3		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
4		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non

Ici, on sait que le médicament concerné n'est pas substituable, et qu'on ne trouvera pas d'alternative
→ étape suivante

Projet MED-OFF EXEMPLE 2

CONTACTS REALISES

13. Contact des grossistes (téléphonique) : Oui Non

14. Contact du laboratoire : Oui Non

- a. **Si oui**, confirmation de la rupture au niveau du fabricant ? (à ne renseigner que si le laboratoire a été contacté)
- b. **Si oui**, le laboratoire fait-il des dépannages d'urgence de ce médicament ? (à ne renseigner que si le laboratoire a été contacté)

15. Contact d'un confrère : Oui Non

Projet MED-OFF EXEMPLE 2

16. Contact du prescripteur : Oui
 Non, appel préalable et consigne générale déjà donnée
 Non, autre raison : _____

17. Si oui,

- a. Quel délai pour joindre le prescripteur ?
 Immédiat
 Dans l'heure
 Dans la journée
 Autre
- b. Décision du prescripteur :
 Pas d'alternative
 Médicament alternatif proposé *Prescripteur propose Omnipaque 350mg, qui n'est pas en rupture*
 Autre (préciser) : _____
- c. Accompagnement du patient demandé par le prescripteur (ex : contrôle de la tension pendant la durée du traitement) :
 Oui
 Non

QUELLE SOLUTION A ETE ADOPTEE ?

18. Médicament alternatif délivré ? Oui Non

<p><u>Si non, préciser :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Après avis du prescripteur, <input type="checkbox"/> Attente retour du médicament prescrit, <input type="checkbox"/> Aucune alternative possible.</p>	<p><u>Si oui, préciser :</u></p> <p>- DCI + laboratoire : <i>Omnipaque 350mg</i> - Dosage : <i>350mg d'iode/ ml de solution</i> - Posologie : <i>Prise unique au moment de l'examen</i></p> <p>- Forme pharmaceutique : <input type="checkbox"/> Comprimés <input type="checkbox"/> Gélules <input type="checkbox"/> Sirop <input type="checkbox"/> Collyre <input type="checkbox"/> Crème (pommade) <input checked="" type="checkbox"/> Forme injectable <input type="checkbox"/> Autre</p> <p>- Source d'approvisionnement du médicament alternatif : <input type="checkbox"/> Pharmacie <input type="checkbox"/> Grossistes <input checked="" type="checkbox"/> Laboratoire <input type="checkbox"/> Confrère</p> <p>- Délai de délivrance : <input checked="" type="checkbox"/> Aucun, le patient repart avec le médicament <input type="checkbox"/> Dans la journée <input type="checkbox"/> Supérieur à 24h</p> <p>- Impact de ce délai de délivrance <input type="checkbox"/> Rupture de traitement / retard d'initiation <input checked="" type="checkbox"/> Pas de rupture / pas de retard</p>
--	--

Projet MED-OFF EXEMPLE 2

ESTIMATION DU RISQUE D'ERREUR MEDICAMENTEUSE PAR LE PHARMACIEN

(Circonstance ou évènement susceptibles de provoquer une erreur)

19. Estimation du risque : Pas de risque à priori
- Non adhésion du patient au changement
 - Défaut d'observance
 - Incompréhension du patient
 - Erreur de posologie possible

Ici pas de risque d'incompréhension par le patient qui ne manipule pas le produit

Projet MED-OFF

MERCI !

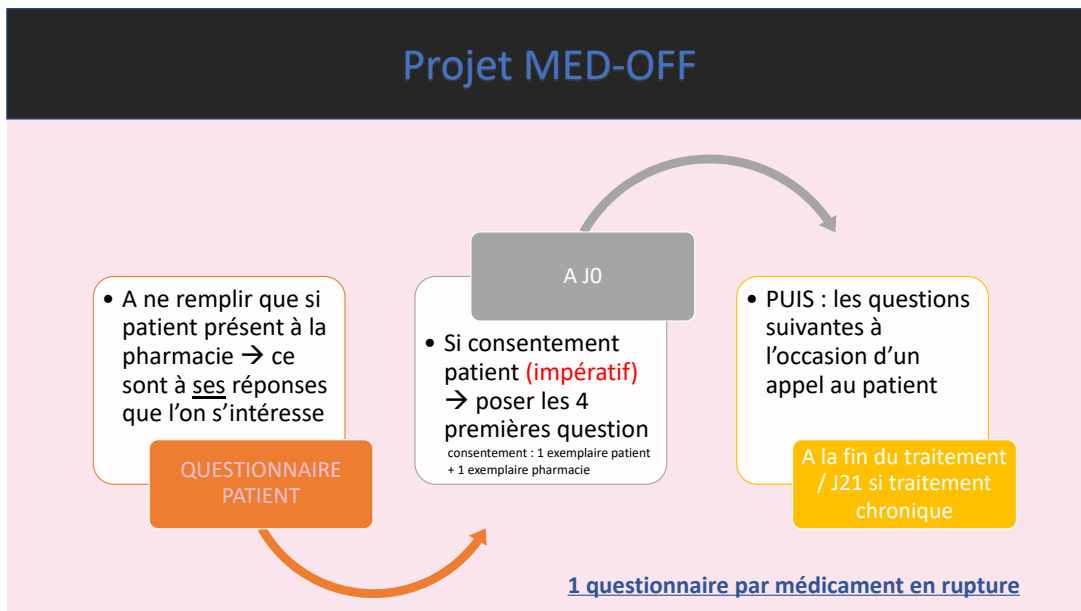
[Prochain tuto : 21 décembre](#)



Projet MED-OFF

Prise en charge des médicaments manquants à l'officine

Sous la responsabilité du Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse



Tutoriels de formation au projet MED-OFF

Ne pas remplir l'identification questionnaire

QUESTIONS AU PATIENT - J0

Date de la rupture : _/ _/ _

Date prévisionnelle de l'appel téléphonique : _/ _/ _ Pour vous organiser / A reporter dans le tableau (prendre date la plus postérieure si patient concerné par plusieurs ruptures) « données nominatives »

1. Savez-vous que des médicaments sont en rupture d'approvisionnement ?
 Oui Non
2. Avez-vous déjà été confronté à un médicament prescrit par votre médecin qui était en rupture ?
 Oui Non
3. Si oui, de quel médicament s'agissait-il ?
 Le même médicament qu'aujourd'hui
 Un autre médicament, préciser : _____
4. Quelle est la priorité pour vous ?
 Avoir un équivalent, peu importe lequel, tant que mon traitement est initié dans les temps/ que je n'ai pas de rupture
 Je préfère avoir mon traitement habituel quitte à retarder le début de mon traitement/ à interrompre mon traitement de quelques jours

Suite du questionnaire à la fin du traitement du patient (ou J21 si traitement chronique)

Projet MED-OFF

APPEL AU PATIENT - J0 à J21

Bonjour Mr/Mme, je suis étudiant.e en 6^{ème} année de pharmacie et j'effectue mon stage à la pharmacie X.
Il y a quelques jours/ semaines, vous êtes venu.e récupérer des médicaments qui vous avaient été prescrits. Sur votre ordonnance, un/ certains médicaments étaient en rupture d'approvisionnement et vous aviez été accepté d'être contacté dans le cadre de l'étude réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse pour évaluer les impacts des ruptures de médicaments.

A la date prévue ; appel aux patients (consentants)
→ Lire ce texte
→ Puis questions suivantes

Projet MED-OFF

Médicament (date rupture + nom)	q5 : Avez-vous rencontré des difficultés suite à ce changement de médicament ?	q6 : Avez-vous, suite à ce changement recontacté votre médecin et/ou pris un rendez-vous supplémentaire avec lui ?	q7 : Avez-vous eu des effets indésirables ?
Med1 : Renseigner la date de la rupture, DCI + laboratoire du médicament	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient n'avait pas bien compris/ avait oublié les instructions données à la pharmacie <input type="checkbox"/> Le patient n'a pas été compliant (ex : erreur de dose, de posologie, durée de prise non respectée, omission de prise...)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient a contacté son médecin <input type="checkbox"/> Le patient a consulté son médecin	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Med2 :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient n'avait pas bien compris/ avait oublié les instructions données à la pharmacie <input type="checkbox"/> Le patient n'a pas été compliant (ex : erreur de dose, de posologie, durée de prise non respectée, omission de prise...)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient a contacté son médecin <input type="checkbox"/> Le patient a consulté son médecin	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non



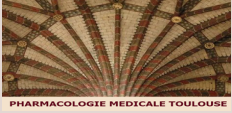
→ Pensez à déclarer les EI au CRPV !

Remplir autant de lignes que de médicaments en rupture pour un même patient

Projet MED-OFF

MERCI !

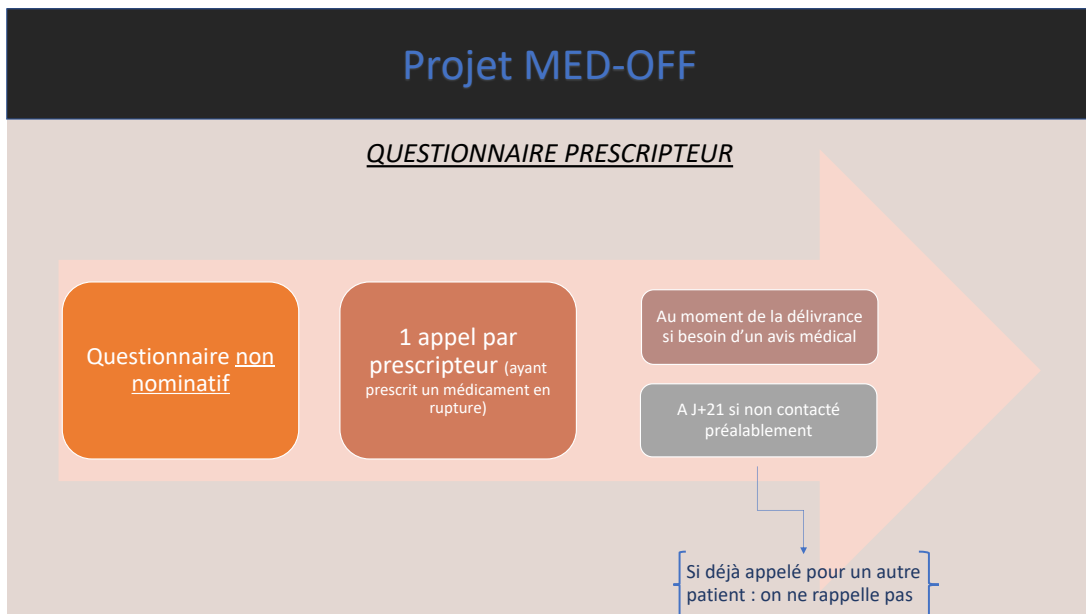
prochain tuto: 28 décembre

Projet MED-OFF

Prise en charge des médicaments manquants à l'officine

Sous la responsabilité du Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse



Tutoriels de formation au projet MED-OFF

Projet MED-OFF

Identification : ne pas remplir

QUESTIONNAIRE PRESCRIPTEUR

1 questionnaire par prescripteur, contact du prescripteur à la fin du traitement (si ponctuel), ou dans les 3 semaines suivant le changement de médicament, si il n'a pas été contacté pour une demande d'alternative.

APPEL AU PRESCRIPTEUR

« Bonjour Dr. X, je suis étudiant e en 6^{ème} année de pharmacie et j'effectue mon stage à la pharmacie X. Je vous contacte dans le cadre d'une étude réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse, pour évaluer les impacts des ruptures de médicaments au niveau des prescripteurs. Pouvez-vous répondre rapidement à 5 questions ? »

→ Texte à lire au prescripteur

1. Êtes-vous souvent contacté par des pharmacies au sujet de médicaments en rupture ?
 Oui Non

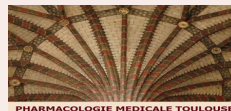
Projet MED-OFF

2. **Si oui**, à quelle fréquence estimez-vous ces appels ?
 Une à deux fois par mois
 Une fois par semaine
 Une fois par jour
 Plusieurs fois par jour
3. Avez-vous déjà adapté vos prescriptions en fonction de médicaments que vous saviez en rupture ?
 Oui Non
4. Avez-vous déjà été confronté à des conséquences médicales liées à la délivrance d'un autre médicament que celui initialement prescrit (ou bien pas de délivrance) car ce dernier était en rupture ?
 Oui Non
5. **Si oui**, de quels ordres ?
 Effet indésirable
 Déséquilibre de l'état clinique du patient
 Défaut d'observance (durée de traitement non respectée, omission de prise)
 Erreur médicamenteuse
 de dose
 de posologie
 de durée
 omission de prise
 autre, préciser : _ _ _

Projet MED-OFF

MERCI !

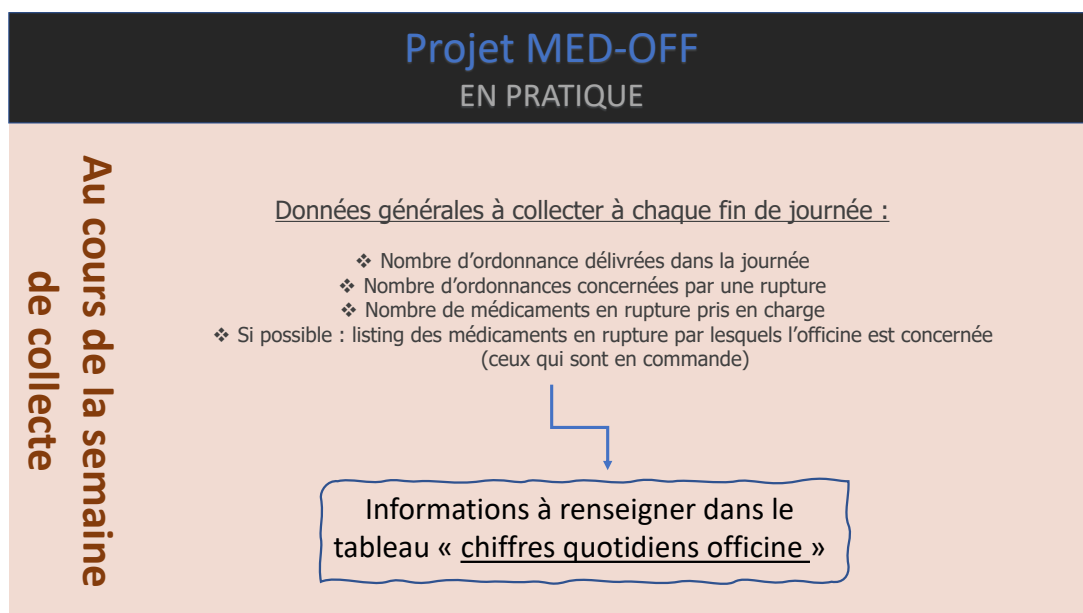
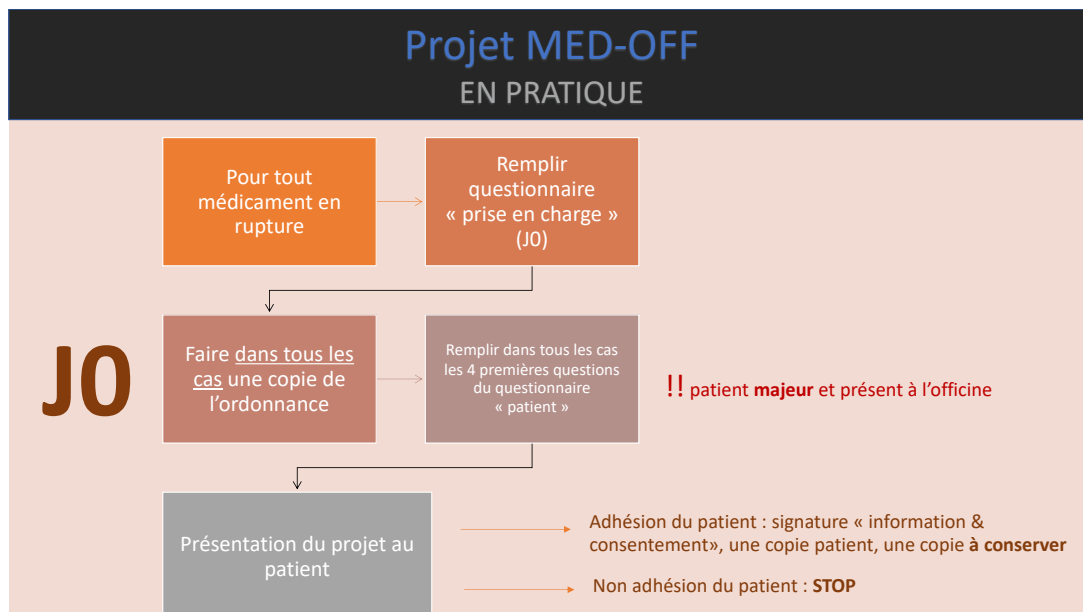
Prochain tuto : semaine du 4 janvier



Projet MED-OFF
Prise en charge des
médicaments manquants à
l'officine

*Sous la responsabilité du Centre Régional
de Pharmacovigilance de Toulouse*

Tutoriels de formation au projet MED-OFF



Projet MED-OFF EN PRATIQUE

Numéro de l'officine	date	Nbre de ventes ordonnances	Nbre d'ordonnances concernées par un médicament en rupture	Nbre de médicaments en rupture pris en charge	copie du listing des médicaments en rupture collecté
O1	lundi, janvier 11, 2021	183	4	4	<i>oui</i>
O1	mardi, janvier 12, 2021	171	3	4	<i>oui</i>
O1	mercredi, janvier 13, 2021				
O1	jeudi, janvier 14, 2021				
O1	vendredi, janvier 15, 2021				
O1	samedi, janvier 16, 2021				

Données qui seront anonymisées

Projet MED-OFF EN PRATIQUE

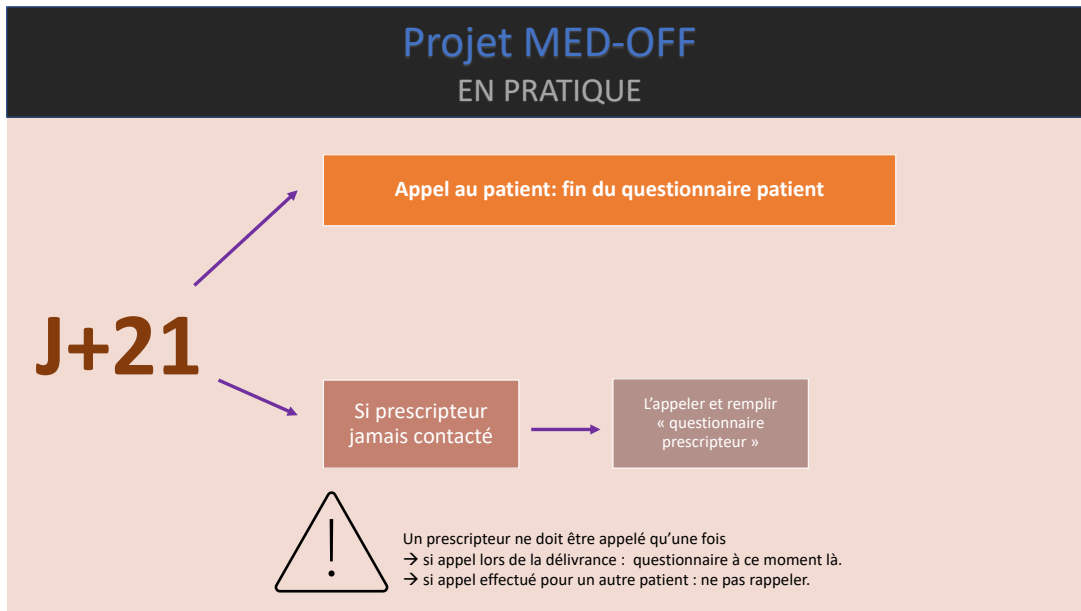
Au cours de la semaine de collecte

Données à collecter pour chaque cas de rupture :

- Date de la rupture
- DCI du médicament en rupture + laboratoire
 - Coordonnées du **patient**
 - Coordonnées du **prescripteur**
- **Déterminer les dates prévisionnelles des appels**

Tutoriels de formation au projet MED-OFF

OFFICINE		ORDONNANCE		MÉDICAMENT		PATIENT					PRESCRIPTEUR				DATES PRÉVISIONNELLES APPELS					
Numéro centre	Numéro médicament en rupture	Numéro ordonnance	Date	DCI du médicament en rupture	Laboratoire	Numéro du patient	Nom	Prénom	âge	sexe	téléphone	Numéro prescripteur	Nom + prénom	spécialité	code postal	ville	téléphone	Patient	Prescripteur	
O1	M1	ORDO1				PA1						PR1								
O1	M2	ORDO2				PA2						PR2								
O1	M3																			
O1	M4																			
O1	M5																			
O1	M6																			
O1	M7																			
O1	M8																			
O1	M9																			
O1	M10																			



Projet MED-OFF

Puis

- Vérification que les questionnaires/ les listes interlocuteurs sont bien remplis
- Vérification que pour chaque questionnaire, la copie d'ordonnance est faite
- Attendre notre passage

Projet MED-OFF

Je reste à votre disposition pour toute question, à tout moment, sur Facebook ou au [0647047931](tel:0647047931)

MERCI !

[bon début de stage à tous](#)

Tutoriels de formation au projet MED-OFF

QUESTIONNAIRE DE PRISE EN CHARGE D'UN MEDICAMENT EN RUPTURE

1. La personne qui se présente à la pharmacie est-elle le patient (si non : exclure le questionnaire patient) ? Oui Non
2. Sexe du patient : Femme Homme
3. Age du patient : ____ .

INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT

1. Médicament en rupture (DCI + laboratoire) : _____
2. Il s'agit d'un : Générique Princeps
3. Nombre de médicaments sur l'ordonnance : ____
4. Indication (si possible) : _____
5. Dosage : ____.
6. Posologie : ____.
7. Forme pharmaceutique : Comprimés Gélules Sirop
Collyre
 Crème (pommade) Forme injectable Autre
8. Type de traitement : Aigu
Chronique, il s'agit d'une initiation de traitement.
 il s'agit d'un renouvellement.
9. Dans le cas d'un médicament déjà pris par le patient, combien de jours de traitement lui reste-t-il ? _____
10. Éventuelles contraintes liées au patient : Allergie à un excipient : _____,
 Refus du générique,
 Difficulté d'administration des médicaments (ex : ne peut pas avaler les comprimés),
 Pas de contrainte.

RECHERCHE D'UN EQUIVALENT

(via logiciel pharmaceutique)

11. Recherche déjà effectuée (alors, passer à la partie « contacts réalisés »)

12.

recherche informatique d'alternatives	DCI + laboratoire	type d'équivalent	forme pharmaceutique (cf q°5)	disponibilité du médicament alternatif	si disponible,
1		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
2		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
3		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
4		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
5		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
6		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
7		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
8		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
9		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non
10		<input type="checkbox"/> groupe générique <input type="checkbox"/> princeps		<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> en rupture <input type="checkbox"/> ne se fait plus	<input type="checkbox"/> stock pharmacie <input type="checkbox"/> non



CONTACTS REALISES

13. Contact des grossistes (téléphonique) : Oui Non
14. Contact du laboratoire : Oui Non
- a. **Si oui**, confirmation de la rupture au niveau du fabricant ? (à ne renseigner que si le laboratoire a été contacté)
- b. **Si oui**, le laboratoire fait-il des dépannages d'urgence de ce médicament ? (à ne renseigner que si le laboratoire a été contacté)
15. Contact d'un confrère : Oui Non
16. Contact du prescripteur : Oui
- Non, appel préalable et consigne générale déjà donnée
- Non, autre raison : _____
17. **Si oui**,
- a. Quel délai pour joindre le prescripteur ?
- Immédiat
- Dans l'heure
- Dans la journée
- Autre
- b. Décision du prescripteur :
- Pas d'alternative
- Médicament alternatif proposé
- Autre (préciser) : _____
- c. Accompagnement du patient demandé par le prescripteur (ex : contrôle de la tension pendant la durée du traitement) :
- Oui
- Non

Questionnaire "prise en charge"

QUELLE SOLUTION A ETE ADOPTEE ?

18. Médicament alternatif délivré ? Oui Non

Questionnaire "prise en charge"

Si non, préciser :

- Après avis du prescripteur,
- Attente retour du médicament prescrit,
- Aucune alternative possible.

Si oui, préciser :

- DCI + laboratoire : _____
- Dosage : ____
- Posologie : ____

- Forme pharmaceutique : Comprimés Gélules
 Sirop Collyre Crème (pommade) Forme injectable Autre

- Source d'approvisionnement du médicament alternatif : Pharmacie
 Grossistes
 Laboratoire
 Confrère

- Délai de délivrance :
 - Aucun, le patient repart avec le médicament
 - Dans la journée
 - Supérieur à 24h

- Impact de ce délai de délivrance
 - Rupture de traitement / retard d'initiation
 - Pas de rupture / pas de retard

**ESTIMATION DU RISQUE D'ERREUR MEDICAMENTEUSE
PAR LE PHARMACIEN**

(Circonstance ou évènement susceptibles de provoquer une erreur)

19. Estimation du risque : Pas de risque à priori
- Non adhésion du patient au changement
 - Défaut d'observance
 - Incompréhension du patient
 - Erreur de posologie possible

Questionnaire "prise en charge"



QUESTIONNAIRE PRESCRIPTEUR

1 questionnaire par prescripteur, contact du prescripteur à la fin du traitement (si ponctuel), ou dans les 3 semaines suivant le changement de médicament, s'il n'a pas été contacté pour une demande d'alternative.

APPEL AU PRESCRIPTEUR

« Bonjour Dr X, je suis étudiant.e en 6^{ème} année de pharmacie et j'effectue mon stage à la pharmacie X. Je vous contacte dans le cadre d'une étude réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse, pour évaluer les impacts des ruptures de médicaments au niveau des prescripteurs. Pouvez-vous répondre rapidement à 5 questions ? »

1. Êtes-vous souvent contacté par des pharmacies au sujet de médicaments en rupture ?
 Oui Non

2. **Si oui**, à quelle fréquence estimez-vous ces appels ?
 Une à deux fois par mois
 Une fois par semaine
 Une fois par jour
 Plusieurs fois par jour

3. Avez-vous déjà adapté vos prescriptions en fonction de médicaments que vous saviez en rupture ?
 Oui Non

4. Avez-vous déjà été confronté à des conséquences médicales liées à la délivrance d'un autre médicament que celui initialement prescrit (ou bien pas de délivrance) car ce dernier était en rupture ?
 Oui Non

5. **Si oui**, de quels ordres ?
 Effet indésirable
 Déséquilibre de l'état clinique du patient
 Défaut d'observance (durée de traitement non respectée, omission de prise)
 Erreur médicamenteuse
 de dose
 de posologie
 de durée
 omission de prise
 autre, préciser : _ _ _ _

Identification : __/__/__

QUESTIONNAIRE PATIENT

1 questionnaire par médicament en rupture, à ne remplir que si le patient est présent (+ consentement obtenu et copie remise)

QUESTIONS AU PATIENT – J0

Date de la rupture : __/__/__

Date prévisionnelle de l'appel téléphonique : __/__/__
(prendre date la plus postérieure si patient concerné par plusieurs ruptures)

1. Savez-vous que des médicaments sont en rupture d'approvisionnement ?
 Oui Non
2. Avez-vous déjà été confronté à un médicament prescrit par votre médecin qui était en rupture ?
 Oui Non
3. Si oui, de quel médicament s'agissait-il ?
 Le même médicament qu'aujourd'hui
 Un autre médicament, préciser : _____
4. Quelle est la priorité pour vous ?
 Avoir un équivalent, peu importe lequel, tant que mon traitement est initié dans les temps/ que je n'ai pas de rupture
 Je préfère avoir mon traitement habituel quitte à retarder le début de mon traitement/ à interrompre mon traitement de quelques jours

APPEL AU PATIENT – J0 à J21

Bonjour Mr/Mme, je suis étudiant.e en 6^{ème} année de pharmacie et j'effectue mon stage à la pharmacie X.

Il y a quelques jours/ semaines, vous êtes venu.e récupérer des médicaments qui vous avaient été prescrits. Sur votre ordonnance, un/ certains médicaments étaient en rupture d'approvisionnement et vous aviez été accepté d'être contacté dans le cadre de l'étude réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse pour évaluer les impacts des ruptures de médicaments.

Médicament (date rupture + nom)	q5 : Avez vous rencontré des difficultés suite à ce changement de médicament ?	q6 : Avez-vous, suite à ce changement recontacté votre médecin et/ou pris un rendez-vous supplémentaire avec lui ?	q7 : Avez vous eu des effets indésirables ?
Med1 :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient n'avait pas bien compris/ avait oublié les instructions données à la pharmacie <input type="checkbox"/> Le patient n'a pas été compliant (ex : erreur de dose, de posologie, durée de prise non respectée, omission de prise...)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient a contacté son médecin <input type="checkbox"/> Le patient a consulté son médecin	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Med2 :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient n'avait pas bien compris/ avait oublié les instructions données à la pharmacie <input type="checkbox"/> Le patient n'a pas été compliant (ex : erreur de dose, de posologie, durée de prise non respectée, omission de prise...)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient a contacté son médecin <input type="checkbox"/> Le patient a consulté son médecin	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Med3 :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient n'avait pas bien compris/ avait oublié les instructions données à la pharmacie <input type="checkbox"/> Le patient n'a pas été compliant (ex : erreur de dose, de posologie, durée de prise non respectée, omission de prise...)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient a contacté son médecin <input type="checkbox"/> Le patient a consulté son médecin	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Med4 :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient n'avait pas bien compris/ avait oublié les instructions données à la pharmacie <input type="checkbox"/> Le patient n'a pas été compliant (ex : erreur de dose, de posologie, durée de prise non respectée, omission de prise...)	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Le patient a contacté son médecin <input type="checkbox"/> Le patient a consulté son médecin	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Questionnaire patient

Annexe 6 : Table de correspondance

OFFICINE		ORDONNANCE			MÉDICAMENT			PATIENT					PRESCRIPTEUR					DATES PREVISIONNELLES		
Numéro centre	Numéro médicament en rupture	Numéro ordonnance	Date	DCI du médicament en rupture	Laboratoire	Numéro du patient	Nom	Prénom	âge	sexe	téléphone	Numéro prescripteur	Nom + prénom	spécialité	code postal	ville	téléphone	Patient	Prescripteur	
01	M1	ORDO1				PA1						PR1								
01	M2	ORDO..				PA..						PR..								
01	M3																			
01	M4																			
01	M5																			
01	M6																			
01	M7																			
01	M8																			
01	M9																			
01	M10																			

Ruptures de médicaments en officine

Données brutes

Dernière mise à jour : 2021-05-11

DCI + laboratoire	Freq
Acide acétylsalicylique BAYER	21.6783217
Lévothyroxine sodique MERCK	6.2937063
Acide acétylsalicylique PFIZER	5.5944056
Urapidil TAKEDA	4.8951049
Cholécalciferol MYLAN	3.4965035
Diazépam ROCHE	3.4965035
Diazépam TEVA	3.4965035
Metformine BIOGARAN	2.7972028
Irbésartan + Hydrochlorothiazide SANOFI	2.0979021
Acide acétylsalicylique SANOFI	1.3986014
Calcipotriol + Bétaméthasone LEO Pharma	1.3986014
Chlorhexidine CSP	1.3986014
Clobétasol propiote Laboratoire GLAXOSMITHKLINE	1.3986014
Diazépam ARROW	1.3986014
Estradiol SANDOZ	1.3986014
Irbésartan + Hydrochlorothiazide (tous labos)	1.3986014
Irbésartan + Hydrochlorothiazide BIOGARAN	1.3986014
Sucralfate SANOFI	1.3986014
Acétylleucine PIERRE FABRE	0.6993007
Acétylleucine PIERRE FABRE MEDICAMENT	0.6993007
Acide acétylsalicylique	0.6993007
Acide acétylsalicylique BAYER	0.6993007
Acide gadoterique GUERBET	0.6993007
Acide tiaprofénique PIERRE FABRE	0.6993007
Acide tranexamique SANOFI	0.6993007
Algite de sodium/ Bicarbonate de sodium BIOGARAN	0.6993007
Brinzolamide (tous labos)	0.6993007
Calcium carbonate PFIZER	0.6993007
Cebemexine CHAUVIN	0.6993007
Chlorhexidine PIERRE FABRE	0.6993007
Chlorure de potassium ALLOGA	0.6993007

Clobétasol propriote Laboratoire GLAXOSMITHKLINE	0.6993007
Clomipramine ALFASIGMA	0.6993007
Clotiazépam AMDIPHAM	0.6993007
Désonide ALLIANCE	0.6993007
Désonide ALLIANCE PHARMA	0.6993007
Désonide PIERRE FABRE	0.6993007
Diazepam TEVA	0.6993007
Diflucortolone valérate + Chlorquidol LEO Pharma	0.6993007
Diglucoate de chlorhexidine	0.6993007
Emtricitabine + Ténofovir ZENTIVA	0.6993007
Estradiol + Drospirénone BAYER	0.6993007
Fluticasone furoate Laboratoire GLAXOSMITHKLINE	0.6993007
Gardasil 9 MSD Vaccins	0.6993007
Imatinib NOVARTIS	0.6993007
Irbésartan (tous labos)	0.6993007
Irbésartan BIOGARAN	0.6993007
Lactulose MYLAN	0.6993007
Lévopromazine SANOFI	0.6993007
Lidocaïne GRUNENTHAL	0.6993007
Macrogol 3350 + Bicarbonate de sodium + Chlorure de potassium + Chlorure de sodium NORGINE SAS	0.6993007
Méquitazine PIERRE FABRE MEDICAMENT	0.6993007
Métoprolol MYLAN	0.6993007
Montelukast ZENTIVA	0.6993007
Ftidrofuryl	0.6993007
ftidrofuryl TEVA	0.6993007
Ondansétron SANDOZ	0.6993007
Pramipexole ZENTIVA	0.6993007
Prednisolone caproate + Cinchocaïne chlorhydrate ALLOGA	0.6993007
Prednisolone SANOFI	0.6993007
Ropinirole MYLAN	0.6993007
Sertraline BIOGARAN	0.6993007
Sitagliptine + Metformine MSD	0.6993007
Sitagliptine + Metformine PIERRE FABRE	0.6993007
Tixocortol ZENTIVA	0.6993007
Vitamine B9 + Acide folique BAYER	0.6993007

DCI	Freq
Acide acétylsalicylique	29.3706294
Diazépam	8.3916084
Irbésartan	6.2937063
Lévothyroxine sodique	6.2937063
Urapidil	4.8951049
	4.8951049
Metformine	4.1958042
Cholécalciferol	3.4965035
Chlorhexidine	2.0979021
Clobétasol propiote	2.0979021
Désonide	2.0979021
Estradiol	2.0979021
Acétylleucine	1.3986014
Chlorure de potassium	1.3986014
ftidrofuryl	1.3986014
Prednisolone	1.3986014
Sucralfate	1.3986014
Acide gadoterique	0.6993007
Acide tiaprofénique	0.6993007
Acide tranexamique	0.6993007
Algite de sodium/ Bicarbote de sodium	0.6993007
Brinzolamide	0.6993007
Calcium carbote	0.6993007
Cebemyxine	0.6993007
Clomipramine	0.6993007
Clotiazépam	0.6993007
Diglucone de chlorhexidine	0.6993007
Fluticasone furoate	0.6993007
Gardasil 9	0.6993007
Imatinib	0.6993007
Lactulose	0.6993007
Lévopromazine	0.6993007
Lidocaïne	0.6993007
Méquitazine	0.6993007
Métoprolol	0.6993007
Montelukast	0.6993007

Ondansétron	0.6993007
Pramipexole	0.6993007
Ropinirole	0.6993007
Sertraline	0.6993007
Tixocortol	0.6993007

Variable	N	N = 78
Connaissance de la rupture	78	
Non		10 (13%)
Oui		68 (87%)
Déjà confronté à une rupture	78	
Non		28 (36%)
Oui		50 (64%)
Difficulté(s) suite au changement	54	
Le patient n'a pas été compliant (erreur de dose, de posologie, durée du traitement non respectée, omission de prise)		5 (9%)
Le patient n'avait pas bien compris/ oublié les instructions données à la pharmacie		1 (2%)
Non		48 (89%)
Contact du médecin suite au changement	54	
Le médecin a consulté le médecin		1 (2%)
Le patient a contacté le médecin		1 (2%)
Non		52 (96%)
Effets indésirables	54	
Non		51 (94%)
Oui		3 (6%)
Variable	N	N = 26
Souvent contacté au sujet de rupture	26	
Non		5 (19%)

Oui	21 (81%)
Fréquence de contact	22
Une à deux fois par mois	11 (50%)
Une fois par jour	2 (9%)
Une fois par semaine	9 (41%)
Déjà adapté prescriptions en fonction des ruptures	26
Non	2 (8%)
Oui	24 (92%)
Conséquences médicales à la suite d'une rupture	26
Non	22 (85%)
Oui	4 (15%)
Type de conséquences	4
Défaut d'observance (durée de traitement non respectée, omission de prise)	1 (25%)
Déséquilibre de l'état clinique du patient	1 (25%)
Déséquilibre de l'état clinique du patient, Défaut d'observance (durée de traitement non respectée, omission de prise)	1 (25%)
Effet indésirable, Défaut d'observance (durée de traitement non respectée, omission de prise)	1 (25%)
Variable	N
	N = 143
Age	142
Classe d'âge	142
(0,18]	7 (5%)
(18,40]	22 (15%)
(40,55]	24 (17%)
(55,65]	28 (20%)
(65,75]	30 (21%)
(75,100]	31 (22%)
Sexe	143
Femme	84 (59%)
Homme	59 (41%)
Personne présente est le patient	143

Non	52 (36%)
Oui	91 (64%)
Catégorie de médicament	143
Générique	33 (23%)
Princeps	110 (77%)
Type de médicament	142
A marge thérapeutique étroite ? Un médicament d'intérêt thérapeutique majeur ?	9 (6%)
Aucun des deux	13 (9%)
Un médicament d'intérêt thérapeutique majeur ?	120 (85%)
Nombre de médicaments	143
1 médicament	39 (27%)
2 médicaments	16 (11%)
3 médicaments	16 (11%)
4 médicaments	16 (11%)
5 médicaments ou plus	56 (39%)
Indication	49
Antidépresseur	1 (2%)
Antiparkinsonien	2 (4%)
Antisepsie buco-dentaire	1 (2%)
Artériopathies des membres inférieurs	1 (2%)
Asthme	1 (2%)
Conjonctivite	1 (2%)
Crise hémorroïdaire	1 (2%)
Crise vertigineuse	1 (2%)
Dermatite atopique	2 (4%)
Diabète	3 (6%)
Glaucome à angle court	1 (2%)
Hypertension artérielle	14 (29%)
Hypothyroïdie	9 (18%)
IRM	1 (2%)
Manifestations anxieuses sévères	1 (2%)
Ménorragie	1 (2%)
Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde	1 (2%)
Prophylaxie anti émétique	1 (2%)
Reflux gastro-oesophagien	1 (2%)
Rhinite allergique	1 (2%)
Sevrage alcoolique	2 (4%)

Traitement hormonal substitutif de la ménopause	2 (4%)
Forme pharmaceutique	143
Autre	22 (15%)
Collyre	2 (1%)
Comprimé	100 (70%)
Crème	9 (6%)
Forme injectable	3 (2%)
Gélule	7 (5%)
Type de traitement	143
Aigu	25 (17%)
Chronique	118 (83%)
Si traitement chronique	118
Il s'agit d'un renouvellement.	112 (95%)
Il s'agit d'une initiation de traitement.	6 (5%)
Jours de traitement restants	62 1.0 [0.0, 3.0]
Contraintes liées au patient	143
Allergie à un excipient	1 (1%)
Difficultés d'administration (ex: ne peut pas avaler les comprimés)	3 (2%)
Pas de contrainte	131 (92%)
Refus du générique	8 (6%)
Recherche d'un équivalent	143
Nouvelle recherche	35 (24%)
Recherche déjà effectuée	108 (76%)
Contact des grossistes	137
Non	123 (90%)
Oui	14 (10%)
Contact du laboratoire	137
Non	133 (97%)
Oui	4 (3%)
Confirmation de rupture fabricant	4
Oui	4 (100%)
Dépannage du laboratoire	4
Non	3 (75%)
Oui	1 (25%)
Contact d'un confrère	3
Non	2 (67%)
Oui	1 (33%)

Contact du prescripteur	143
Non	96 (67%)
Non, appel préalable et consigne générale déjà donnée	19 (13%)
Oui	28 (20%)
Délai pour joindre le prescripteur	27
Dans l'heure	2 (7%)
Dans la journée	5 (19%)
Immédiat	17 (63%)
Injoignable	3 (11%)
Décision du prescripteur	25
Délivrance des deux principes actifs séparément, au lieu de l'association	1 (4%)
Médicament alternatif proposé	21 (84%)
Pas d'alternative	2 (8%)
Proposition du pharmacien acceptée	1 (4%)
Accompagnement demandé par le prescripteur	24
Non	24 (100%)
Médicament alternatif trouvé	143
Non	30 (21%)
Oui	113 (79%)
Pas d'alternative trouvée	30
Après avis du prescripteur	4 (13%)
Attente du retour du médicament prescrit	17 (57%)
Aucune alternative possible	9 (30%)
Forme pharmaceutique	112
Autre	34 (30%)
Collyre	2 (2%)
Comprimés	49 (44%)
Crème	7 (6%)
Forme injectable	1 (1%)
Gélules	18 (16%)
Sirop	1 (1%)
Source d'approvisionnement	112
Confrère	6 (5%)
Grossiste	13 (12%)
Laboratoire	1 (1%)
Pharmacie	92 (82%)
Délai de délivrance	112

> 24h	15 (13%)
Dans la journée	15 (13%)
Immédiat, le patient repart avec le médicament	82 (73%)
Impact du délai - traitements chroniques	34
Pas de rupture de traitement	22 (65%)
Rupture de traitement	12 (35%)
Impact délai - initiations de traitement	10
Pas de retard	6 (60%)
Retard de début de traitement	4 (40%)
Nombre de jours de rupture/retard d'initiation	1 1 (100%)
Estimation risque d'erreur pharmacien	114
Défaut d'observance	2 (2%)
Erreur de posologie possible	2 (2%)
Incompréhension du patient	1 (1%)
Non adhésion du patient au changement	2 (2%)
Pas d'erreur à priori	107 (94%)
Contact d'un confrère	136
Non	122 (90%)
Oui	14 (10%)
Nombre d'étapes de recherche	130
0	68 (52%)
1	44 (34%)
2	16 (12%)
3	2 (2%)
Variable	N N = 60
Rupture ?	60
Non	20 (33%)
Oui	40 (67%)
Grossiste répartiteur majoritaire	60
Alliance	11 (18%)
Cerp	19 (32%)
OCP	19 (32%)

Phoenix	11 (18%)
Autre(s) grossiste(s) répartiteur(s)	51
Alliance	21 (40%)
Cerp	8 (15%)
Giphar	1 (2%)
OCP	11 (20%)
Phoenix	11 (20%)
Virtuose	1 (2%)
Généricheurs principaux	60
Arrow	4 (6%)
Biogaran	28 (42%)
EG	5 (7%)
Mylan	18 (27%)
Sandoz	5 (7%)
Teva	4 (6%)
Virtuose	2 (3%)
Zydus	1 (2%)
Effectif de la pharmacie	60
> 8	17 (28%)
3 à 5	20 (33%)
6 à 8	23 (38%)
Intérêt porté au projet par l'étudiant	60
Moyenne (SD)	6.3 (1.6)
Intérêt porté au projet par le titulaire	60
Moyenne (SD)	5.9 (1.8)
Missions confiées à l'étudiant	35
Bilans de medication	2 (6%)
Bilans de médication, Entretien asthme, Entretien oncologie	1 (3%)
Bilans de médication, Programme ICOPE	1 (3%)

Bilans de médication, Programme ICOPE, Entretiens AVK	1 (3%)
Entretiens asthme, Entretiens oncologie	1 (3%)
Programme ICOPE	3 (9%)
Tests antigéniques	17 (49%)
Tests antigéniques, Bilans de médication	3 (9%)
Tests antigéniques, Bilans de médication, Entretiens AVK	1 (3%)
Tests antigéniques, Bilans de médication, Programme ICOPE	2 (6%)
Tests antigéniques, Bilans de médication, Programme ICOPE, Entretiens oncologie	1 (3%)
Tests antigéniques, Programme ICOPE	2 (6%)

Variable	N	N = 143
Age	142	58.1 (21.2)
Classe d'âge	142	
(0,18]		7 (5%)
(18,40]		22 (15%)
(40,55]		24 (17%)
(55,65]		28 (20%)
(65,75]		30 (21%)
(75,100]		31 (22%)
Sexe	143	
Femme		84 (59%)
Homme		59 (41%)
Personne présente est le patient	143	
Non		52 (36%)
Oui		91 (64%)
Catégorie de médicament	143	
Générique		33 (23%)
Princeps		110 (77%)
Type de médicament	142	
A marge thérapeutique étroite ?, Un médicament d'intérêt thérapeutique majeur ?		9 (6%)
Aucun des deux		13 (9%)
Un médicament d'intérêt thérapeutique majeur ?		120 (85%)
Nombre de médicaments	143	
1 médicament		39 (27%)
2 médicaments		16 (11%)
3 médicaments		16 (11%)

4 médicaments	16 (11%)
5 médicaments ou plus	56 (39%)
Indication	49
Antidépresseur	1 (2%)
Antiparkinsonien	2 (4%)
Antisepsie buco-dentaire	1 (2%)
Artériopathies des membres inférieurs	1 (2%)
Asthme	1 (2%)
Conjonctivite	1 (2%)
Crise hémorroïdaire	1 (2%)
Crise vertigineuse	1 (2%)
Dermatite atopique	2 (4%)
Diabète	3 (6%)
Glaucome à angle court	1 (2%)
Hypertension artérielle	14 (29%)
Hypothyroïdie	9 (18%)
IRM	1 (2%)
Manifestations anxieuses sévères	1 (2%)
Ménorragie	1 (2%)
Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde	1 (2%)
Prophylaxie anti émétique	1 (2%)
Reflux gastro-oesophagien	1 (2%)
Rhinite allergique	1 (2%)
Sevrage alcoolique	2 (4%)
Traitement hormol substitutif de la ménopause	2 (4%)
Forme pharmaceutique	143
Autre	22 (15%)
Collyre	2 (1%)
Comprimé	100 (70%)
Crème	9 (6%)
Forme injectable	3 (2%)
Gélule	7 (5%)
Type de traitement	143
Aigu	25 (17%)
Chronique	118 (83%)
Si traitement chronique	118
Il s'agit d'un renouvellement.	112 (95%)
Il s'agit d'une initiation de traitement.	6 (5%)

Jours de traitement restants	62	1.0 [0.0, 3.0]
Contraintes liées au patient	143	
Allergie à un excipient	1	1 (1%)
Difficultés d'administration (ex: ne peut pas avaler les comprimés)	3	3 (2%)
Pas de contrainte	131	92%
Refus du générique	8	6%
Recherche d'un équivalent	143	
Nouvelle recherche	35	24%
Recherche déjà effectuée	108	76%
Contact des grossistes	137	
Non	123	90%
Oui	14	10%
Contact du laboratoire	137	
Non	133	97%
Oui	4	3%
Confirmation de rupture fabricant	4	
Oui	4	100%
Dépannage du laboratoire	4	
Non	3	75%
Oui	1	25%
Contact d'un confrère	3	
Non	2	67%
Oui	1	33%
Contact du prescripteur	143	
Non	96	67%
Non, appel préalable et consigne générale déjà donnée	19	13%
Oui	28	20%
Délai pour joindre le prescripteur	27	
Dans l'heure	2	7%
Dans la journée	5	19%
Immédiat	17	63%
Injoignable	3	11%
Décision du prescripteur	25	
Délivrance des deux principes actifs séparément, au lieu de l'association	1	4%
Médicament alternartif proposé	21	84%
Pas d'alternative	2	8%

Proposition du pharmacien acceptée	1 (4%)
Accompagnement demandé par le patient	24
Non	24 (100%)
Médicament alternatif trouvé	143
Non	30 (21%)
Oui	113 (79%)
Pas d'alternative trouvée	30
Après avis du prescripteur	4 (13%)
Attente du retour du médicament prescrit	17 (57%)
Aucune alternative possible	9 (30%)
Forme pharmaceutique	112
Autre	34 (30%)
Collyre	2 (2%)
Comprimés	49 (44%)
Crème	7 (6%)
Forme injectable	1 (1%)
Gélules	18 (16%)
Sirop	1 (1%)
Source d'approvisionnement	112
Confrère	6 (5%)
Grossiste	13 (12%)
Laboratoire	1 (1%)
Pharmacie	92 (82%)
Délai de délivrance	112
> 24h	15 (13%)
Dans la journée	15 (13%)
Immédiat, le patient repart avec le médicament	82 (73%)
Impact du délai - traitements chroniques	34
Pas de rupture de traitement	22 (65%)
Rupture de traitement	12 (35%)
Impact délai - initiations de traitement	10
Pas de retard	6 (60%)
Retard de début de traitement	4 (40%)
Nombre de jours de rupture/retard d'initiation	1 1 (100%)
Estimation risque d'erreur pharmacien	114
Défaut d'observance	2 (2%)
Erreur de posologie possible	2 (2%)
Incompréhension du patient	1 (1%)

Non adhésion du patient au changement	2 (2%)
Pas d'erreur à priori	107 (94%)
Contact d'un confrère	136
Non	122 (90%)
Oui	14 (10%)

Variable	N	Total, N =	Aigu, N =	Chronique, N =	p-value
	143	25	118		
Age - années	142				<0.001
Moyenne (SD)		58.1 (21.2)	34.1 (21.9)	63.3 (17.2)	
Sexe	143				0.76
Femme		84 (59%)	14 (56%)	70 (59%)	
Homme		59 (41%)	11 (44%)	48 (41%)	
Nombre de médicaments	143				0.014
1 médicament		39 (27%)	10 (40%)	29 (25%)	
2 médicaments		16 (11%)	3 (12%)	13 (11%)	
3 médicaments		16 (11%)	4 (16%)	12 (10%)	
4 médicaments		16 (11%)	5 (20%)	11 (9%)	
5 médicaments ou plus		56 (39%)	3 (12%)	53 (45%)	
Personne présente est le patient	143				0.18
Non		52 (36%)	12 (48%)	40 (34%)	
Oui		91 (64%)	13 (52%)	78 (66%)	
Catégorie de médicament	143				0.15
Générique		33 (23%)	3 (12%)	30 (25%)	
Princeps		110 (77%)	22 (88%)	88 (75%)	
Médicament alternatif trouvé	143				0.042
Non		30 (21%)	9 (36%)	21 (18%)	
Oui		113 (79%)	16 (64%)	97 (82%)	
Délai de délivrance de l'alternative	112				0.62
> 24h		15 (13%)	1 (6.2%)	14 (15%)	
Dans la journée		15 (13%)	3 (19%)	12 (12%)	
Immédiat, le patient repart avec le médicament		82 (73%)	12 (75%)	70 (73%)	

Variable	N	Total, N =	1, N =	2, N =	3, N =	4, N =	5, N =	6, N =	7, N =	8, N =	9, N =
		1,287	143	143	143	143	143	143	143	143	143
Type d'équivalent	5 6										
Générique		34 (61%)	20 (57%)	5 (56%)	2 (40%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Princeps		22 (39%)	15 (43%)	4 (44%)	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Forme pharmaceutique	5 5										
Autre		8 (15%)	5 (14%)	1 (11%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Comprimé		35 (64%)	23 (66%)	4 (44%)	1 (25%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Crème		2 (4%)	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Gélule		9 (16%)	5 (14%)	3 (33%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Siróp		1 (2%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Disponibilité de l'alternative	5 6										
En rupture		33 (59%)	16 (46%)	6 (67%)	4 (80%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Ne se fait plus		1 (2%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Oui	22 (39 %)	19 (54 %)	2 (22 %)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Si dispo, stock en pharmacie	2 5									
Non	7 (28 %)	6 (29 %)	1 (33 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Oui	18 (72 %)	15 (71 %)	2 (67 %)	1 (100 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Variable	N	Total, N = 143	Générique, N = 33	Princeps, N = 110	p-value
Type de traitement	143				0.15
Aigu		25 (17%)	3 (9%)	22 (20%)	
Chronique		118 (83%)	30 (91%)	88 (80%)	
Médicament alternatif trouvé	143				0.97
Non		30 (21%)	7 (21%)	23 (21%)	
Oui		113 (79%)	26 (79%)	87 (79%)	
Délai de délivrance	112				0.26
> 24h		15 (13%)	3 (12%)	12 (14%)	
Dans la journée		15 (13%)	6 (24%)	9 (10%)	
Immédiat, le patient repart avec le médicament		82 (73%)	16 (64%)	66 (76%)	

Variable	N	Total, N = 60	Non, N = 20	Oui, N = 40	p-value
Grossiste répartiteur majoritaire	60				0.31
Alliance		11 (18%)	6 (30%)	5 (12%)	
Cerp		19 (32%)	5 (25%)	14 (35%)	
OCP		19 (32%)	7 (35%)	12 (30%)	
Phoenix		11 (18%)	2 (10%)	9 (22%)	
Autre(s) grossiste(s) répartiteur(s)	51				
Alliance		21 (40%)	7 (35%)	14 (42%)	

Cerp	8 (15%)	4 (20%)	4 (12%)	
Giphar	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	
OCP	11 (20%)	1 (5%)	10 (30%)	
Phoenix	11 (20%)	7 (35%)	4 (12%)	
Virtuose	1 (2%)	1 (5%)	0 (0%)	
Généricheurs principaux	60			0.32
Arrow	4 (6%)	1 (5%)	3 (6%)	
Biogaran	28 (42%)	9 (43%)	19 (41%)	
EG	5 (7%)	3 (14%)	2 (5%)	
Mylan	18 (27%)	3 (14%)	15 (33%)	
Sandoz	5 (7%)	3 (14%)	2 (4%)	
Teva	4 (6%)	1 (5%)	3 (7%)	
Virtuose	2 (3%)	1 (5%)	1 (2%)	
Zydus	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	
Effectif de la pharmacie	60			0.17
> 8	17 (28%)	4 (20%)	13 (32%)	
3 à 5	20 (33%)	5 (25%)	15 (38%)	
6 à 8	23 (38%)	11 (55%)	12 (30%)	
Intérêt porté au projet par l'étudiant	60			0.94
Moyenne (SD)	6.3 (1.6)	6.2 (1.6)	6.3 (1.7)	
Médiane [IQR]	7.0 [5.0, 7.0]	7.0 [5.0, 7.0]	7.0 [5.8, 7.0]	
Etendue	2.0, 10.0	3.0, 8.0	2.0, 10.0	
Intérêt porté au projet par le titulaire	60			0.94
Moyenne (SD)	5.9 (1.8)	5.9 (1.5)	5.9 (1.9)	
Médiane [IQR]	6.0 [5.0, 7.0]	6.0 [5.0, 7.0]	6.0 [5.0, 7.0]	
Etendue	1.0, 10.0	3.0, 9.0	1.0, 10.0	
Tests antigéniques	35			0.39
0	9 (26%)	4 (40%)	5 (20%)	
1	26 (74%)	6 (60%)	20 (80%)	
Programme ICOPE	35			0.42
0	25 (71%)	6 (60%)	19 (76%)	
1	10 (29%)	4 (40%)	6 (24%)	
Bilans de médication	35			0.059
0	23 (66%)	4 (40%)	19 (76%)	
1	12 (34%)	6 (60%)	6 (24%)	

Entretiens oncologie	35			0.018
0	32 (91%)	7 (70%)	25 (100%)	
1	3 (9%)	3 (30%)	0 (0%)	
Entretiens AVK	35			0.076
0	33 (94%)	8 (80%)	25 (100%)	
1	2 (6%)	2 (20%)	0 (0%)	
Entretiens asthme	35			0.076
0	33 (94%)	8 (80%)	25 (100%)	
1	2 (6%)	2 (20%)	0 (0%)	
Mission(s) confiée(s)	60			0.35
Non	25 (42%)	10 (50%)	15 (38%)	
Oui	35 (58%)	10 (50%)	25 (62%)	

DRUGS SHORTAGES: OBSERVATIONAL STUDY OF PRODUCER LEVEL DRUGS SHORTAGES
MANAGEMENT IN URBAN PHARMACIES

Résumé en anglais :

Drugs shortages drastically increased sixfold between 2016 and 2020. In this research paper, we first focused on the legislation being an authority for drugs distribution in France. In a second time, we investigated the effect these shortages have on the daily life of pharmacies, patients, and prescribers. To do so, we conducted the MED-OFF project, an observational study on how urban pharmacies handle producer level drugs shortages. Thus, we were able to analyze how pharmacies in the Occitanie region manage this shortage issues, assess how it affects patients and prescribers but also foresee the potential medicinal mistakes, consequences on patient health and/or consecutive adverse effects.

Résumé en français

Les ruptures de stock de médicaments connaissent, ces dernières années, une franche augmentation : elles ont été multipliées par 6 entre 2016 et 2020. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés, d'une part, à la législation encadrant la distribution du médicament en France, et d'autre part à l'impact des ruptures sur le quotidien des officines, patients et prescripteurs. Nous avons pour cela réalisé le projet MED-OFF, étude observationnelle de la gestion des médicaments en rupture fabricant en pharmacie de ville. Ainsi, nous avons pu analyser la prise en charge des médicaments en rupture par les officines d'Occitanie, mais aussi analyser l'impact des ruptures de médicaments au niveau des patients et des prescripteurs, et déceler les éventuelles erreurs médicamenteuses, déséquilibres du patient et/ou effets indésirables consécutifs.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

Discipline administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Rupture de stock, erreur médicamenteuse, pharmacovigilance, officine.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique,
FACULTE DE MEDECINE
37 Allées Jules Guesde
31000 TOULOUSE

Directeur de thèse : DURRIEU Geneviève

Résumé en français

Les ruptures de stock de médicaments connaissent, ces dernières années, une franche augmentation : elles ont été multipliées par 6 entre 2016 et 2020. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés, d'une part, à la législation encadrant la distribution du médicament en France, et d'autre part à l'impact des ruptures sur le quotidien des officines, patients et prescripteurs. Nous avons pour cela réalisé le projet MED-OFF, étude observationnelle de la gestion des médicaments en rupture fabricant en pharmacie de ville. Ainsi, nous avons pu analyser la prise en charge des médicaments en rupture par les officines d'Occitanie, mais aussi analyser l'impact des ruptures de médicaments au niveau des patients et des prescripteurs, et déceler les éventuelles erreurs médicamenteuses, déséquilibres du patient et/ou effets indésirables consécutifs.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

Discipline administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Rupture de stock, erreur médicamenteuse, pharmacovigilance, officine.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique,
FACULTE DE MEDECINE
37 Allées Jules Guesde
31000 TOULOUSE

Directeur de thèse : DURRIEU Geneviève