

ANNÉE 2022

N° 2020* - 265

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Laure Wetzel

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2022

Le rôle et l'image du pharmacien face aux ruptures de stock et manque fournisseur en officine.

Présidente : Mme Hélène GAUTIER, MCU, Pharmacie Galénique, Industrielle et Technologie Biomédicale, UFR Pharmacie Nantes

Directrices de Thèse :

- **Mme Muriel DUFLOS, PU, Chimie organique et thérapeutique, UFR Pharmacie Nantes**
- **Mme Stéphanie SORIN, MAST, Pharmacien d'Officine, UFR Pharmacie Nantes**

Membres du jury : Mme Marie-Pierre SAVIGNAC, Pharmacien d'Officine, Le Pellerin

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier toutes les personnes qui ont participé chacun à leur manière à la réalisation de cette thèse.

Aux membres du jury,

Je tenais tout d'abord à remercier Mme Gautier de me faire l'honneur de présider mon jury de soutenance de thèse. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

Je tiens à remercier mes directrices pour avoir accepté de diriger cette thèse.

Merci Mme Duflos, pour m'avoir accompagnée à différents moments de mon parcours étudiant. En tant que professeur référent, vous m'avez aidée à trouver ma voie. Je vous remercie également pour votre implication auprès des étudiants. Veuillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Merci Mme Sorin, pour votre accompagnement et votre enseignement indispensables dans notre parcours officinal. La qualité de vos enseignements, votre engagement et votre écoute lors de ces dernières années d'étude, nous ont été extrêmement précieux pour avoir confiance en nos connaissances et en notre aptitude à exercer ce métier. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je tiens très sincèrement à remercier Mme Marie-Pierre Savignac et à lui témoigner mon profond respect. Je suis honorée que tu aies accepté d'être membre de mon jury.

À ma famille,

Merci tout d'abord à mes parents qui ont été présents pour moi à chaque instant. À nouveau dans ce projet, vous avez été d'un soutien et d'une aide extrêmement précieuse. À chaque étape de ma thèse, vous m'avez épaulée, de la réalisation des questionnaires à leur diffusion, tout en passant par la relecture de tout mon travail. Vous m'avez tellement accompagnée et aidée dans mes choix, dans mes études, dans ma vie. Merci d'avoir toujours cru en moi. Je vous admire pour tout ce que vous faites et pour tout ce que vous avez fait. Merci de nous avoir transmis vos valeurs et d'avoir construit cette famille sur qui nous pouvons compter à tout moment. Je n'aurai jamais assez de mots pour vous exprimer ma reconnaissance et tout mon amour pour vous.

Merci à mes frères, Matthieu et Thomas, qui ont toujours été présents pour moi. J'ai eu la chance de grandir à vos côtés, de m'être sentie protégée et de toujours voir de la fierté dans vos yeux.

Merci à ma Mamie pour tout son amour et son soutien. Notre lien inexplicable m'a beaucoup apporté.

Merci à mes cousins, oncles et tantes qui ont été présents pour moi cette dernière année en particulier.

À mes amis,

Merci à mon binôme, Valentin, une très belle rencontre qui m'a supportée jusqu'au bout de ces 6 ans d'études avec de nombreux TP ! Tu as toujours été d'un soutien indéfectible. Tu m'as aidée et conseillée tout au long des années. J'étais loin de penser rencontrer, en commençant les études de pharmacie, une personne si importante pour moi maintenant. On a partagé déjà beaucoup d'aventures et j'ai hâte de connaître les prochaines.

Merci Carla et Jasmine pour tous ces moments de révision à la bu, les TP, les études mais aussi pour les fêtes, les vacances et tous ces moments d'amitié inestimables. Depuis notre première rencontre en TP de Chimie, vous avez été d'un soutien sans faille. Il nous reste encore beaucoup d'expériences à vivre ensemble.

Merci à Pharma'Libre qui nous a permis de vivre une aventure qui restera gravée dans ma mémoire ! On a découvert des personnes fantastiques et j'ai eu l'opportunité de le vivre et de le partager avec de magnifiques personnes ! Une aventure qui a aussi permis de forger de très belles amitiés ! C'était une des plus belles expériences de ma vie. Vous êtes devenus de très bons amis sur qui on peut compter, et surtout de très bons pharmaciens chacun dans son domaine !

Merci à Margot, Célia, Julia pour tous les moments précieux partagés avant et depuis cette aventure.

Merci à mes ami(e)s de longue date, et en particulier Jeanne, Alix, Mathilde, Valentine, Suzanne d'avoir été présentes toutes ces années à mes côtés malgré la distance. J'ai beaucoup de chance de pouvoir vous compter parmi mes amies. Nous pourrions toujours crier victoire ensemble. Merci de m'avoir soutenue dans les années difficiles et pendant la réalisation de cette thèse.

Merci à mes ami(e)s rencontré(e)s sur les bancs de la fac, pour avoir rendu ces années inoubliables ! Et de rendre les années à venir mémorables. Charlotte, Kilian, Alban, Amélie, ... Je ne peux pas citer tout le monde. Chers confrères et chères consœurs, je vous souhaite à tous d'être des pharmaciens épanouis, chacun dans vos filières.

Aux équipes officinales avec qui j'ai eu l'honneur de travailler,

Merci à toute l'équipe de la pharmacie de la gare à Pornic qui m'a amplement soutenue pendant la réalisation de ma thèse. Merci à Mme Chesneau, Mme Durand pour m'avoir fait confiance dès mes premières années d'études et aussi dès mes premiers mois en tant que pharmacienne. Merci à M. Givet qui m'a beaucoup aidée pour mes questionnaires de thèse et leur diffusion. Merci à toute l'équipe, Crystelle, Annabelle, Manuella, Émilie, Océane et aussi Karine, Sylvie pour leur bonne humeur au quotidien et pour m'avoir si bien accueillie. Mon expérience dans votre pharmacie a été d'une grande importance dans mon choix de filière officine et je pense le sera aussi dans ma vie professionnelle. Je tiens à vous remercier

également pour le plaisir que j'éprouvais à travailler à vos côtés et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

Merci à la pharmacie du Bourg d'Orvault, M. Boyer, M. Imbert, et toute l'équipe qui m'ont aidé à diffuser mes questionnaires pour ma thèse. Toute l'équipe m'avait également très bien accueillie lors de mon stage de 6^{ème} année et a participé à ma formation.

Merci à la pharmacie des Enfants Nantais et M. Béliard, Géraldine qui m'ont aussi beaucoup appris. J'ai une pensée affectueuse pour tous ces samedis partagés à la pharmacie.

Merci à l'ensemble des pharmaciens, médecins et patients qui ont pris le temps de répondre à mes questionnaires et qui m'ont permis de mener mon travail à terme.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIÈRES	5
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	13
INTRODUCTION	14
I. CIRCUIT DU MEDICAMENT	16
I.1. Le parcours du médicament : de la fabrication à la distribution	16
I.2. Les acteurs du circuit du médicament	18
II. RAPPELS SUR LES RUPTURES DE STOCK.....	22
II.1. Définition	22
II.2. État des lieux et évolution des ruptures d’approvisionnement dans le passé à maintenant	25
III. LES CAUSES DES RUPTURES DE STOCK	37
III.1. Au niveau de la fabrication des matières premières pharmaceutiques	38
III.2. Au niveau de la production du médicament.....	41
III.3. Au niveau de la distribution du médicament.....	49
III.4. Au niveau de la dispensation du médicament	54
III.5. Autres causes possibles de ruptures de stocks	55
III.5.a. Influence de la réglementation dans les ruptures de stock	55
III.5.b. Une production hors de l’Europe.....	59
III.5.c. Une stratégie économique de la part des laboratoires.....	70
III.6. Pourcentage des causes de ruptures	75
IV. LES MÉDICAMENTS LES PLUS FRÉQUEMMENT EN RUPTURE	79

V. LES CONSEQUENCES DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENTS DU MEDICAMENT	87
VI. RÔLE ET POINT DE VUE DU PHARMACIEN	89
VI.1. Impact des ruptures sur l'organisation des équipes officinales	89
VI.2. Connaissance des pharmaciens sur les ruptures d'approvisionnement.....	90
VI.3. Les actions mises en œuvre actuellement par les pharmaciens d'officine afin de pallier les ruptures de stock.....	92
VII. COMMENT LES RUPTURES DE STOCK AFFECTENT LES PATIENTS ?	100
VII.1. Impact sur la santé des patients	103
VII.2. Le sentiment des patients face à la gestion des ruptures d'approvisionnement	107
VII.3. L'image de leur pharmacien en est-elle impactée ?	110
VIII. POSITION ET OPINION, IMPLICATION DU MEDECIN	113
VIII.1. Connaissance des médecins sur l'abondance/pluralité des ruptures de stock	113
VIII.2. Coopération entre médecin et pharmacien pour assurer le suivi du traitement pour les patients.....	116
VIII.3. Moyen pour prévenir et informer les médecins des ruptures de stock	119
IX. SOLUTIONS ENVISAGEABLES ET OUTILS MIS EN PLACE AU NIVEAU NATIONAL.....	122
IX.1. Action prise par le gouvernement français.....	124
IX.1.a. Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain	125
IX.1.b. Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé	127
IX.1.c. Mesures du CSIS du 10 juillet 2018	129
IX.1.d. Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé	130
IX.1.e. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021	131

IX.1.f. La feuille de route mise en place depuis juillet 2019 par le ministère de la Santé pour la période 2019-2022.	134
IX.1.g. Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale	138
IX.2. Recommandation de l'Académie Nationale de Pharmacie	139
IX.3. Rôle de l'ANSM	142
IX.4. Le DP-ruptures	146
IX.5. La fonctionnalité « dépannage d'urgence »	152
IX.6. Vigirupture et GERS Rupture	153
IX.7. Rôle des grossistes-répartiteurs.	155
IX.8. Stratégie mise en place par les entreprises du médicament pour limiter les ruptures de stock.....	158
IX.9. Plan d'action du LEEM	162
IX.10. Application Trustmed.....	165
IX.11. Plateforme « TRACStocks »	165
IX.12. Relocalisation au niveau européen, à proximité de la France	167
IX.13. Les propositions de solutions envisageables	171
IX.13.a. Un maillage officinal qui pourrait pallier les ruptures de médicaments.....	171
IX.13.b. Est-ce qu'une dispensation à l'unité pourrait être une solution ?	174
IX.13.c. Propositions de remplacement communes à une rupture.	175
IX.13.d. Autres propositions.....	176
X. DECISIONS PRISES AU NIVEAU EUROPEEN	178
XI. RUPTURES DE STOCK ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENTS PENDANT LA CRISE SANITAIRE DU COVID 19	185
XII. INCIDENCE DE LA SERIALISATION DANS LES RUPTURES DE STOCK.....	190
XII.1. Les fluctuations envisageables des ruptures de stock après la mise en place de la sérialisation	190
XII.2. Répercussions sur l'import en cas de ruptures d'approvisionnement.	192

CONCLUSION.....	194
BIBLIOGRAPHIE	196
ANNEXE 1.....	206
ANNEXE 2.....	213
ANNEXE 3.....	223
ANNEXE 4.....	227
ANNEXE 5.....	228
ANNEXE 6.....	241
ANNEXE 7.....	247
ANNEXE 8.....	256

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé

AMM – Autorisation de mise sur le marché

HAS – Haute Autorité de Santé

PUI – Pharmacie à Usage Intérieur

MITM – Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

LEEM – L'organisation Professionnelle des Entreprises du Médicament

OTC – Over The Counter

CSRP – Chambre Syndicale de Répartition Pharmaceutique

BPF – les Bonnes Pratiques de Fabrication

RSE – Responsabilité Sociétale des Entreprises

EMA – Agence Européenne des Médicaments

FIP – Fédération Internationale pharmaceutique

CEPS – Comité économique des produits de santé

ARS – Agence Nationale de Santé

COFIL – Comité de pilotage

PLFSS – Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MISS – Médicaments d'Intérêt Sanitaire et Stratégique

DGS – Direction générale de la santé

API – Principes Actifs Pharmaceutiques

SICOS – Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie

DGE – Direction générale des entreprises

GPUE ou PGEU – Groupement pharmaceutique de l'Union européenne

UE – Union Européenne

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le circuit de médicament – Leem	17
Figure 2 : Les différents acteurs de distributions des médicaments en officine.....	18
Figure 3 : Les 7 grossistes-répartiteurs clés du marché français – Source : CSRP, GERS	19
Figure 4 : Canaux de distribution du médicament (en nombre) – Source : Leem, Gers, CSRP, Drees, CNOP.....	20
Figure 5 : Les principaux types de ruptures d’approvisionnement.....	23
Figure 6 : Nombre de médicaments ayant fait l’objet d’un signalement de rupture d’approvisionnement en fonction des années - Source : Rapport d'activité de l'ANSM 2020 (16).....	26
Figure 7 : Nombre de signalements par mois pour ruptures de stock ou risques de ruptures de stock enregistrés par l’ANSM en 2020 (16).....	27
Figure 8 : Proportions des médicaments indispensables ou moins indispensables en rupture ou en risque de ruptures (20)	29
Figure 9 : Ruptures des stocks des médicaments : les 10 classes thérapeutiques les plus touchées (19)	30
Figure 10 : Part des signalements par classe thérapeutique en 2019 (16)	31
Figure 11 : Durée moyenne (en mois) de la plus longue pénurie de médicaments, regroupée par pays (les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de réponses de ce pays) ..	34
Figure 12 : Vulnérabilités de la chaîne d’approvisionnement du médicament (5)	38
Figure 13 : Proportion des passages aux urgences* (OSCOUR®) et des actes médicaux SOS Médecins pour bronchiolite parmi les passages ou les actes médicaux toutes causes codés chez les enfants de moins de 2 ans, France métropolitaine, semaines 35/2019 à 05/2022 (31)	45
Figure 14 : La complexité de la chaîne de production et d’approvisionnement ainsi que ses multitudes d’acteurs (20).....	48
Figure 15 : Point de rupture de la chaîne de production et du circuit de distribution du médicament (18).....	50
Figure 16 : Pays Hors de l’union européenne disposant du plus grand nombre de sites de production de substances pharmaceutiques actives pour des médicaments commercialisés dans l’Espace Économique Européen (5).....	61

Figure 17 : Taux des différents types de médicaments produits en France (2)	65
Figure 18 : Proportion des médicaments produits en France et à l'étranger (2).....	66
Figure 19 : Nombre de sites enregistrés « fabricant » par pays en 2017 (44)	68
Figure 20 : Pourcentage des principales références de médicaments en ville produits en France ou hors France (44)	69
Figure 21 : Les causes des ruptures d'approvisionnement de médicaments en France (5) ...	76
Figure 22 : Médicaments les plus signalés en 2020 pour rupture de stock ou risque de rupture de stock (16)	80
Figure 23 : Classement du nombre de signalements par laboratoire pour les ruptures de stock ou risques de rupture de stock en 2020 (16).....	86
Figure 24 : Graphique représentant la fréquence d'utilisation du DP-Ruptures et du site Vigirupture par les pharmaciens.....	94
Figure 25 : Graphique illustrant les réponses à la question : Quand un médecin 1 vous informe qu'il remplace le médicament en rupture par tel médicament et qu'un patient 2 suivi par un médecin 2 arrive, substituez-vous selon l'avis du médecin 1 si le cas semble approprié ou appelez-vous obligatoirement le médecin 2 ?	96
Figure 26 : Graphique illustrant la réponse des pharmaciens sur leur comportement en cas de tensions d'approvisionnement	97
Figure 27 : Graphique représentant le pourcentage de pharmaciens pensant qu'il existe un manque de communication de la part des laboratoires.....	98
Figure 28 : Graphique représentant les tranches d'âge ayant répondu au questionnaire à l'intention des patients sur la rupture d'approvisionnement de médicaments	101
Figure 29 : Graphique représentant le nombre de médicaments pris au quotidien pour les personnes ayant une ALD ou un traitement chronique	102
Figure 30 : Pourcentage de patients confrontés à une rupture de stock d'un de leurs médicaments	103
Figure 31 : Graphiques représentant la compréhension du terme d'équivalent thérapeutique	106
Figure 32 : Graphique représentant la proportion de personnes faisant la différence entre un médicament générique et un médicament équivalent délivré en cas de rupture	106

Figure 33 : Graphique représentant la réponse des patients à la question « diriez-vous que vous êtes très bien, assez bien, assez mal ou très mal informé(e) des médicaments et vaccins faisant l'objet d'une pénurie ? »	109
Figure 34 : Graphique représentant les souhaits des patients face aux raisons des ruptures	109
Figure 35 : Diagramme représentant les personnes responsables des ruptures d'approvisionnement selon les patients.....	111
Figure 36 : Graphique représentant l'estimation des médecins sur le nombre de CIP en rupture par mois	115
Figure 37 : Graphique représentant le comportement des médecins lorsqu'une pharmacie les appellent pour une rupture d'approvisionnement	116
Figure 38 : Fréquence des propositions d'équivalence de la part des pharmaciens lors de leur appel aux médecins	117
Figure 39 : Fréquence des appels aux médecins de la part des pharmacies	118
Figure 40 : graphique représentant l'avis des médecins sur la création d'un logiciel permettant de consulter les ruptures d'approvisionnement	119
Figure 41 : Suivi du déploiement du service DP-Ruptures en officine (12).....	146
Figure 42 : DP-Ruptures : comment ça marche ? (91)	148
Figure 43 : Mesure de la capacité de réapprovisionner les Pharmaciens dispensateurs (12)	150
Figure 44 : Mesure de l'information instantanée délivrée aux Pharmaciens dispensateurs (12)	151
Figure 45 : Formules galéniques proposées sur le site FrancePrep pour le médicament Betneval® (112).....	172
Figure 46 : Baromètre des ruptures sur les médicaments remboursables fait par l'organisation française GIE GERS (18).....	186

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des tensions et ruptures d'approvisionnement d'Acide Acetylsalicylique 75 mg, 100 mg et 160 mg dans les années 2021 et 2022.....82

Tableau 2 : Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-
Ruptures sur les derniers mois.....149

INTRODUCTION

Les ruptures de stock de médicaments sont un phénomène qui fait maintenant partie du quotidien de tout pharmacien d'officine. Chaque jour, les pharmaciens font face à cette difficulté et doivent trouver des solutions pour la prise en charge et la continuité des soins de leurs patients. En effet, les ruptures d'approvisionnement sont devenues un véritable problème de santé publique.

Si au départ, les ruptures de stock étaient seulement exceptionnelles, au fur et à mesure des années, elles sont devenues de plus en plus fréquentes.

Pour chaque médicament, les causes de ces ruptures sont multiples. Tout au long de la chaîne de production, des imprévus peuvent engendrer une indisponibilité du médicament au bout de la chaîne, c'est-à-dire pour le patient.

Le défaut de médicament pour la prise en charge des malades montre par ce biais une faille dans notre système de soins et souligne la perte d'indépendance de la France et de l'Europe.

Les ruptures de stock de médicament amènent à une perte de chance incontestable pour le patient qui peut altérer la confiance de ce dernier en son pharmacien mais aussi dans le système de soins français.

Chaque acteur de santé a un rôle clé dans la prise en charge et la mise en place de solutions pour la résolution de ces ruptures de stock. La communication entre tous ces acteurs est essentielle pour pallier les ruptures d'approvisionnement et pour le bon fonctionnement de notre système de soins.

Après avoir fait l'état des lieux des ruptures de stock des médicaments, il nous est apparu intéressant d'analyser le rôle principalement du pharmacien d'officine face aux patients mais également de son rôle d'intermédiaire dans la communication avec les autres acteurs de santé.

Le président de la commission métier pharmacien à la FSPF, Fabrice Camaioni, a dit lors du congrès des pharmaciens en octobre 2019 : « C'est un problème chronophage, qui dure, s'amplifie, et dont le pharmacien ne voit pas l'issue ». En effet, on peut ajouter au risque pour le patient, le temps perdu par les professionnels de santé à se procurer une solution permettant le suivi de traitement du patient.

Afin de recenser des ressentis actuels de patients, de pharmaciens et de médecins face aux ruptures de d'approvisionnement, nous avons diffusé des questionnaires à leurs intentions. Au total, 545 réponses ont été obtenues 216 réponses de patients, 217 réponses de pharmaciens et 112 réponses de médecins. Grâce à ces réponses, nous avons pu analyser les solutions qui pouvaient être mises en place mais également les ressentis notamment des patients lors d'une rupture d'approvisionnement

Face au nombre grandissant de pénuries des produits de santé, il devient urgent de se donner les moyens de résoudre cette problématique. Aujourd'hui, des solutions tendent à se mettre en place au niveau européen et au niveau national. Quelles solutions ont été mises en place ? Et sont-elles suffisantes ?

I. CIRCUIT DU MEDICAMENT

I.1. Le parcours du médicament : de la fabrication à la distribution

Le circuit médicament est un processus qui nécessite du temps. En effet, le développement et le circuit de distribution du médicament est constitué d'une multitude d'étapes importantes pour la sécurité des produits de santé et de ceux qui les utilisent. Le temps qui s'écoule entre la validation d'une hypothèse scientifique et la commercialisation d'un nouveau médicament est d'environ une quinzaine d'année (1).

Avant toute production à grande échelle, la molécule choisie passe par des phases précliniques en laboratoire puis des phases d'essais cliniques comportant 4 phases différentes.

Pour que la commercialisation d'un médicament soit possible, il faut qu'il obtienne un avis favorable du comité de protection des personnes et une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (1).

Par la suite, la Haute Autorité de Santé (HAS) va examiner le dossier d'AMM du médicament et identifier le niveau de service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament déjà sur le marché. Cette étape va permettre de fixer le prix du médicament et son niveau de remboursement par l'assurance maladie (1). Les étapes d'obtention de l'AMM, la fixation du prix du médicament et du taux de remboursement durent de 1 à 3 ans en moyenne (1).

Ce n'est que consécutivement à ces multiples étapes que les établissements de santé vont fabriquer le médicament à grande échelle.

Au préalable, les principes actifs sont obtenus par différents procédés qui peuvent être les suivants : synthèse biologique, synthèse chimique, fermentation ou extraction.

Après avoir rassemblé tous les principes actifs et excipients, les industries vont pouvoir transformer les matières premières en produits finis tout en suivant les bonnes pratiques de fabrication et autres normes internationales, européennes ou françaises (2). Les matières premières utilisées sont pesées, mélangées et adaptées pour la forme galénique choisie.

La fabrication du médicament se poursuit par son conditionnement qui permettra de le conserver jusqu'à l'administration au patient. Le produit fini est ensuite contrôlé avant d'être exporté. Les sites de production de médicaments sont répartis au niveau mondial. Il faudra donc compter le temps d'importation du médicament jusqu'aux pays destinataires en l'occurrence, ici, la France.



Figure 1 : Le circuit de médicament – Leem (3)

Les établissements pharmaceutiques vont pouvoir vendre les médicaments fabriqués soit directement aux officines, soit aux PUI (pharmacie à usage intérieur), soit aux grossistes-répartiteurs.

Le circuit du médicament se termine enfin par la phase de délivrance du médicament au patient.

Selon une étude menée sur la période 2016-2019 et parue en avril 2021, le délai moyen entre l'obtention de l'AMM et la mise à disposition du médicament aux patients est de 527 jours en France (4). La France est au 21^{ème} rang européen (4).

Le cycle de production d'un médicament est un processus chronophage. Pour un produit pharmaceutique classique, il faut en moyenne quatre à six mois entre la synthèse des principes actifs et le contrôle qualité du produit fini (5). Cette durée est augmentée pour les vaccins et les produits injectables. Pour un vaccin, il faut compter entre 6 mois, comme pour le vaccin grippe, à 36 mois pour un vaccin contenant plusieurs valences (5).

I.2. Les acteurs du circuit du médicament

Sur le territoire français, il existe 20 978 officines (6). Pour pouvoir répartir les médicaments au niveau de toutes celles-ci, différents acteurs collaborent.

Les officines se fournissent en médicaments par le biais des grossistes-répartiteurs, des laboratoires fabricants, des groupements, des dépositaires externes, des centrales d'achats pharmaceutiques et des structures de regroupement d'achat. Ces deux derniers protagonistes sont des établissements pharmaceutiques auprès desquels les officines peuvent mutualiser leurs achats de médicaments non remboursables (7).

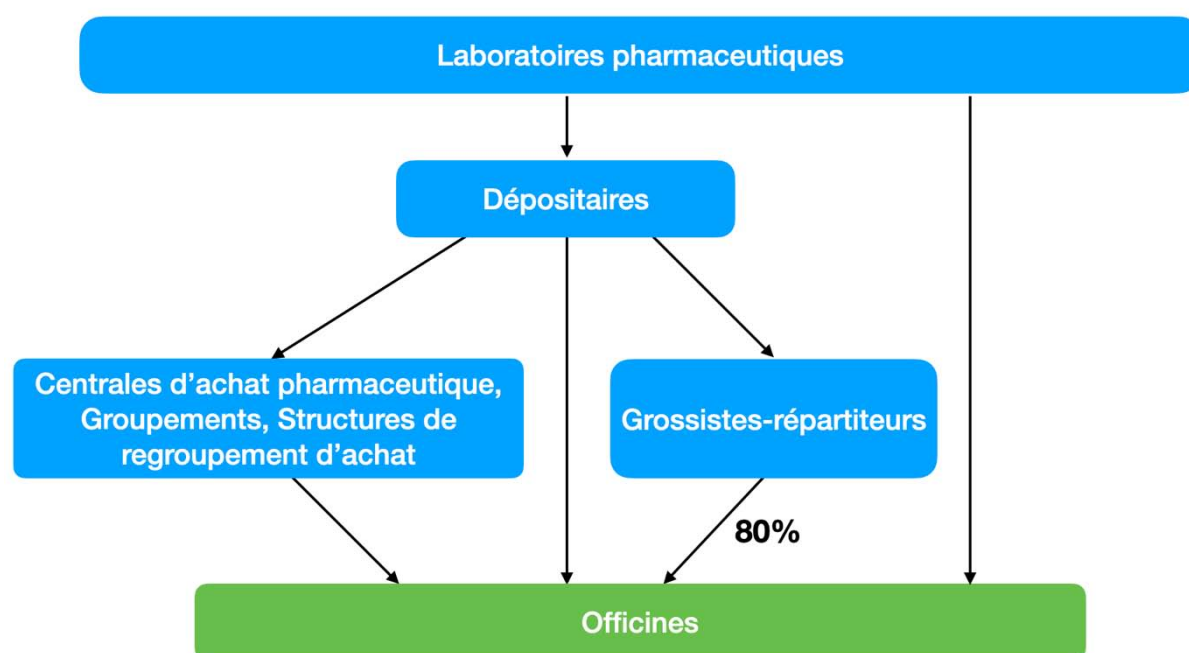


Figure 2 : Les différents acteurs de distributions des médicaments en officine

Les grossistes-répartiteurs représentent 80% de l’approvisionnement des officines (7). Ils livrent les officines entre 1 et 3 fois par jour. Les médicaments y sont commandés à l’unité. Les officines n’ont pas besoin de stocker les médicaments. Elles sont cependant principalement dépendantes d’eux en cas de rupture d’un médicament.

En général, les officines choisissent souvent deux ou trois grossistes-répartiteurs pour s’approvisionner en médicaments.

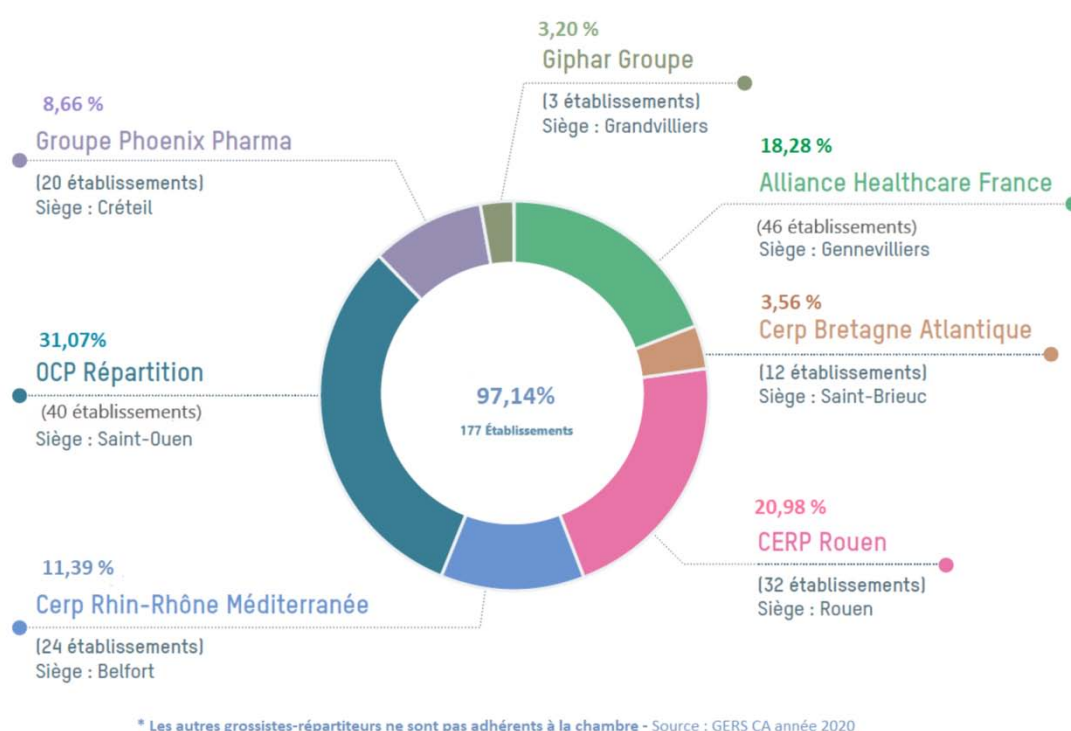


Figure 3 : Les 7 grossistes-répartiteurs clés du marché français – Source : CSRP, GERS (8)

Les acteurs Groupe Phoenix Pharma, Giphar Groupe, Alliance Healthcare France, Cerp Bretagne Atlantique, Cerp Rouen, Cerp Rhin-Rhône Méditerranée et Ocp Répartition sont les 7 leaders du marché de la répartition au niveau français. Ils représentent 97,14% de ce marché (8).

De plus, Cerp, Phoenix, Alliance et OCP représentent plus des 2/3 du marché de la répartition pharmaceutique européen (8).

Les grossistes-répartiteurs doivent disposer de neuf dixièmes des spécialités et d’un stock de deux semaines. Ils s’appuient sur un réseau d’agences qui desservent un « territoire de

répartition », déclaré à l'ANSM et qu'elles se doivent d'approvisionner. Il y a les agences pivots qui détiennent une large collection de médicaments et des agences de proximité qui ne stockent que des médicaments à plus forte rotation et qui s'approvisionnent auprès des agences pivots pour les autres (9).

Les officines peuvent s'alimenter en médicaments de manière plus directe via d'autres acteurs comme les laboratoires directement ou par des dépositaires, des groupements, des centrales d'achat pharmaceutique ou des structures de regroupement d'achat. Les commandes se font en quantités plus importantes et les officines doivent constituer un stock de plusieurs mois.

Si on observe la répartition du médicament sous l'angle des laboratoires et non des officines, les laboratoires ont 3 canaux principaux pour distribuer leur production. La figure 4 représente les canaux principaux de distribution en pourcentage de chiffre d'affaire total réalisé par un laboratoire.

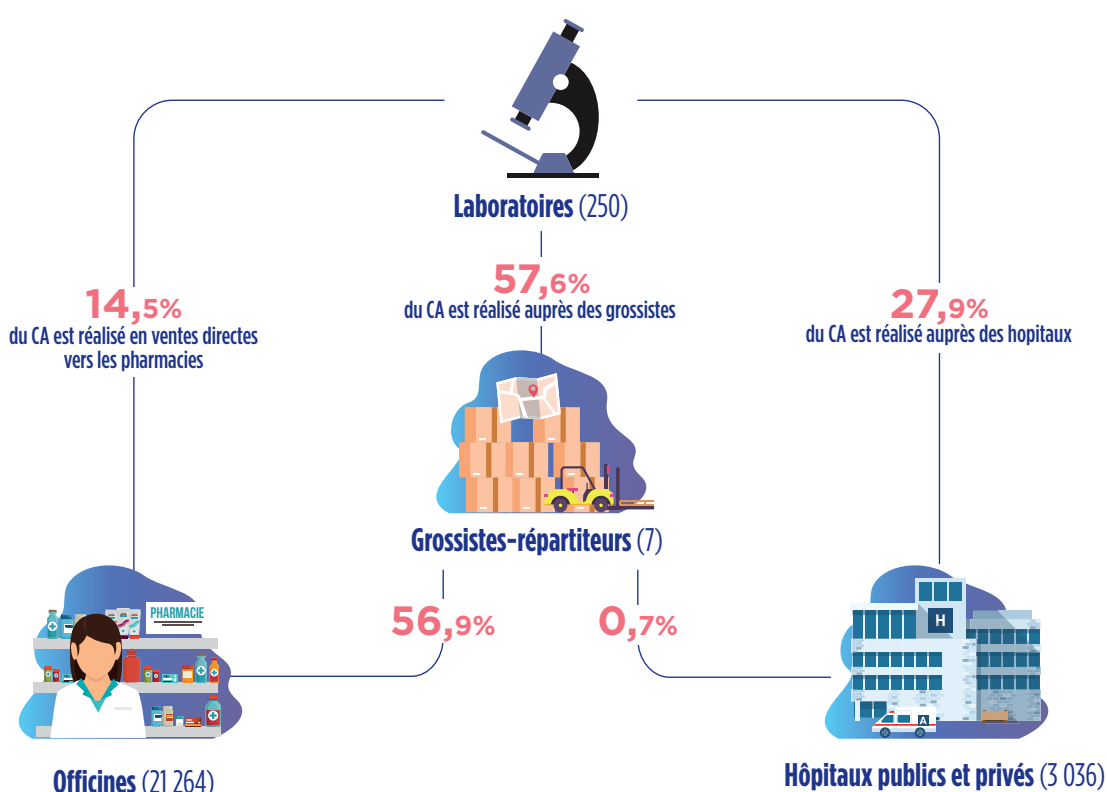


Figure 4 : Canaux de distribution du médicament (en nombre) – Source : Leem, Gers, CSRP, Drees, CNOP (10)

Les laboratoires vendent, en moyenne, une grande partie de leur production aux grossistes-répartiteurs. Cette branche représente 57,6% du chiffre d'affaires réalisé par le total des ventes des productions des laboratoires. Environ un tiers de la production est vendue auprès des hôpitaux publics et privés. Enfin, 14,5% du chiffre d'affaires est réalisé par le biais des ventes directes vers les officines.

Les hôpitaux obtiennent la très grande majorité des médicaments qu'ils utilisent grâce à des achats faits directement auprès des laboratoires, contrairement aux officines qui acquièrent principalement leurs médicaments auprès des grossistes.

II. RAPPELS SUR LES RUPTURES DE STOCK

II.1. Définition

Le Décret n° 2012-1096 paru le 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain a permis de bien définir les ruptures d'approvisionnement. Selon l'article R. 5124-49-1 du code de la santé publique, une rupture 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 (9).

Cette définition exclut donc les ruptures très ponctuelles pour lesquelles le pharmacien trouve des alternatives mais qui perturbent la dispensation des médicaments. Le pharmacien doit avoir fait une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments (11). Par conséquent, un médicament considéré « en rupture d'approvisionnement » n'est pas nécessairement en pénurie sur l'ensemble du territoire national. Il faut que le médicament manque dans au moins 5% des pharmacies pour qu'il soit considéré en rupture d'approvisionnement (12).

Du point de vue des patients, une rupture d'approvisionnement est l'impossibilité d'obtenir immédiatement les médicaments qui leur ont été prescrits.

Il existe plusieurs types de ruptures bien différentes. Chaque terme est bien spécifique d'un type de rupture.

Les ruptures d'approvisionnement regroupent les ruptures de stock et les ruptures dans la chaîne d'approvisionnement. Les ruptures de stock sont la conséquence d'un défaut de production soit d'une des matières premières soit du médicament lui-même. Le médicament ne peut pas être fabriqué ou exploité. Par exemple, le médicament ne peut pas être exploité car il ne répond pas aux normes de qualité exigées lors de son contrôle. Tandis que les ruptures dans la chaîne de distribution du médicament sont liées à un défaut du système de distribution. C'est-à-dire lorsque les officines ne sont pas approvisionnées mais qu'il n'existe pas de rupture de stock (12).

Avant d'être en rupture, le médicament peut être en tension d'approvisionnement. Cela signifie qu'il y a encore des stocks de médicaments disponibles mais que les quantités sont insuffisantes pour répondre à l'entièreté des demandes. Le fabricant est en incapacité temporaire de fournir le marché habituel.

À l'officine, au moment où l'on souhaite passer commande, on peut voir s'afficher différents termes sur nos logiciels : manque rayon, manque fabricant, manque fournisseur, manque transitoire, contingenté.

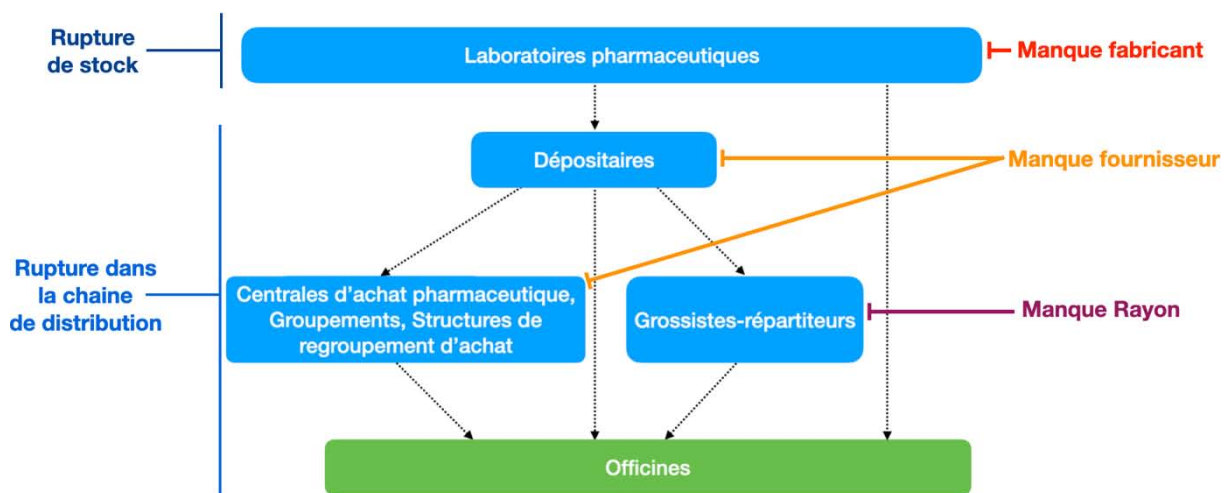


Figure 5 : Les principaux types de ruptures d'approvisionnement

Premièrement, le manque fabricant correspond à une pénurie qui vient du fabricant lui-même. Le grossiste ne peut pas s'approvisionner non plus.

Un manque fournisseur est une rupture qui vient du dépositaire, de structures de regroupement d'achat ou de centrales d'achat pharmaceutique.

Lorsque le grossiste ne dispose pas du médicament demandé et qu'il ne peut pas approvisionner une officine, on parle de manque rayon. Normalement, le produit reviendra à la prochaine commande du grossiste auprès du laboratoire.

De plus, un médicament en manque transitoire est un médicament qui ne peut pas être commandé chez le grossiste momentanément mais qui va pouvoir l'être dans peu de temps.

Une autre expression souvent utilisée est le manque quota. Cela signifie que les médicaments sont soumis à quota par le laboratoire lui-même. Le laboratoire a donc fourni un nombre restreint de ce médicament. Les grossistes ne peuvent s'approvisionner, ils ne connaissent pas le délai, ni les quantités qui seront disponibles. Généralement, les grossistes sont livrés en quantités restreintes qu'ils ne maîtrisent pas.

Enfin, si le médicament est disponible en nombre restreint et que celui-ci est livré avec des limites quantitatives en fonction des territoires, il est dit contingenté. Sur certains médicaments, cette mesure est mise en place. Elle a comme objectif de contrôler la distribution des stocks disponibles afin de minimiser la survenue de rupture totale d'approvisionnement et d'optimiser l'utilisation de ce médicament. La première stratégie souvent adoptée est de réduire la quantité d'unités par pharmacie. La stratégie qui sera suivie par la suite est de limiter son accès aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Certains médicaments sont plus surveillés que d'autres notamment les médicaments dit d'intérêt thérapeutique majeur, les MITM. Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sont des médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients en regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie (13), ou encore ceux pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponibles en quantité suffisante.

L'indisponibilité transitoire, totale ou partielle de médicaments peut avoir des conséquences préjudiciables pour les patients. C'est la raison pour laquelle les ruptures de stock et les tensions d'approvisionnement des MITM sont gérées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé avec la coopération des laboratoires pharmaceutiques.

II.2. État des lieux et évolution des ruptures d'approvisionnement dans le passé à maintenant

Les ruptures d'approvisionnement ne sont pas récentes et depuis quelques années, elles se sont accentuées. Comme le montre la figure 6, l'ANSM enregistre, tous les ans, le nombre de ruptures de médicaments classées comme MITM. En 2008, il y avait 44 signalements de pénuries contre 871 en 2018. En 10 ans, le nombre de ruptures d'approvisionnement a été multiplié par 19,8.

Depuis 2018, on peut voir véritablement un accroissement du nombre de pénuries signalées. La quantité de ruptures d'approvisionnement double presque l'année qui suit. En 2020, l'ANSM avait estimé approximativement 3 200 signalements de pénurie de MITM. Une estimation un peu trop élevée car il y a eu, en réalité, 2 446 ruptures enregistrées. Cependant, c'est, tout de même, 60 fois plus qu'en 2008 (44 signalements de MITM) et 3 fois plus qu'en 2018 (871 signalements de MITM).

En 2019, il y a eu 1 504 signalements contre 2 446 déclarations en 2020. Cette hausse peut s'expliquer avec le contexte de l'épidémie mondiale de Covid-19 ayant engendré de fortes perturbations des approvisionnements. De plus, seuls 5 à 10% de ces signalements ont nécessité une action spécifique de l'ANSM pour assurer l'approvisionnement des patients (alternatives thérapeutiques, importations, restrictions d'usage, contingentements...), soit 120 à 240 médicaments concernés sur un total de 15 000 distribuées en France (14).

Certaines décisions ont inéluctablement eu un impact dans l'accélération de la hausse de pénuries de médicaments.

En effet, en 2016, un décret a renforcé la vigilance autour des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Les entreprises pharmaceutiques ont désormais l'obligation de prévenir le plus en amont possible l'ANSM en cas de risques de ruptures et ruptures d'approvisionnement.

Il s’emblerait aussi que la forte augmentation entre 2019 et 2020 soit en partie liée au décret mis en place depuis 2016, et aux dispositions de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, qui renforce les sanctions financières pour les laboratoires ne respectant pas leurs obligations en la matière (15).

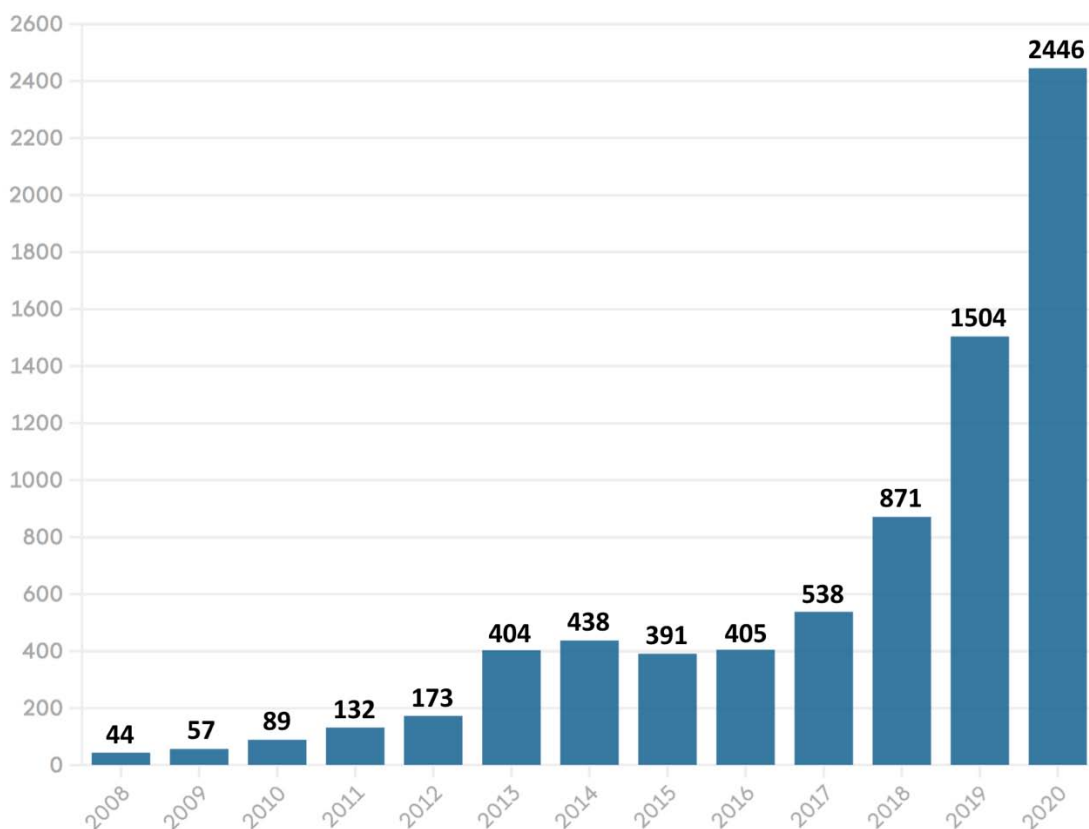


Figure 6 : Nombre de médicaments ayant fait l’objet d’un signalement de rupture d’approvisionnement en fonction des années - Source : Rapport d’activité de l’ANSM 2020 (16)

Il est vrai que depuis 2016, et donc depuis l’obligation des entreprises d’informer sans délai l’ANSM, on constate une hausse du nombre de signalements de risque de ruptures ou de ruptures. Cependant, même si ces contraintes légales ont fait augmenter les chiffres ces dernières années, c’est bel et bien le phénomène de pénurie en lui-même qui devient plus aigu et qui croît chaque année de façon exponentielle.

La très forte augmentation en 2020 peut en partie s’expliquer par les conséquences de la pandémie mondiale notamment pendant les mois de mars et avril. L’analyse mois par mois

montre qu'il y a eu respectivement 357 et 343 notifications en mars et avril 2020, contre un chiffre variant entre 150 et 250 notifications mensuelles le reste de l'année (16). Les décisions de chaque pays de fermer les frontières et cesser de nombreuses activités ont engendré des tensions d'approvisionnement sur le marché du médicament.

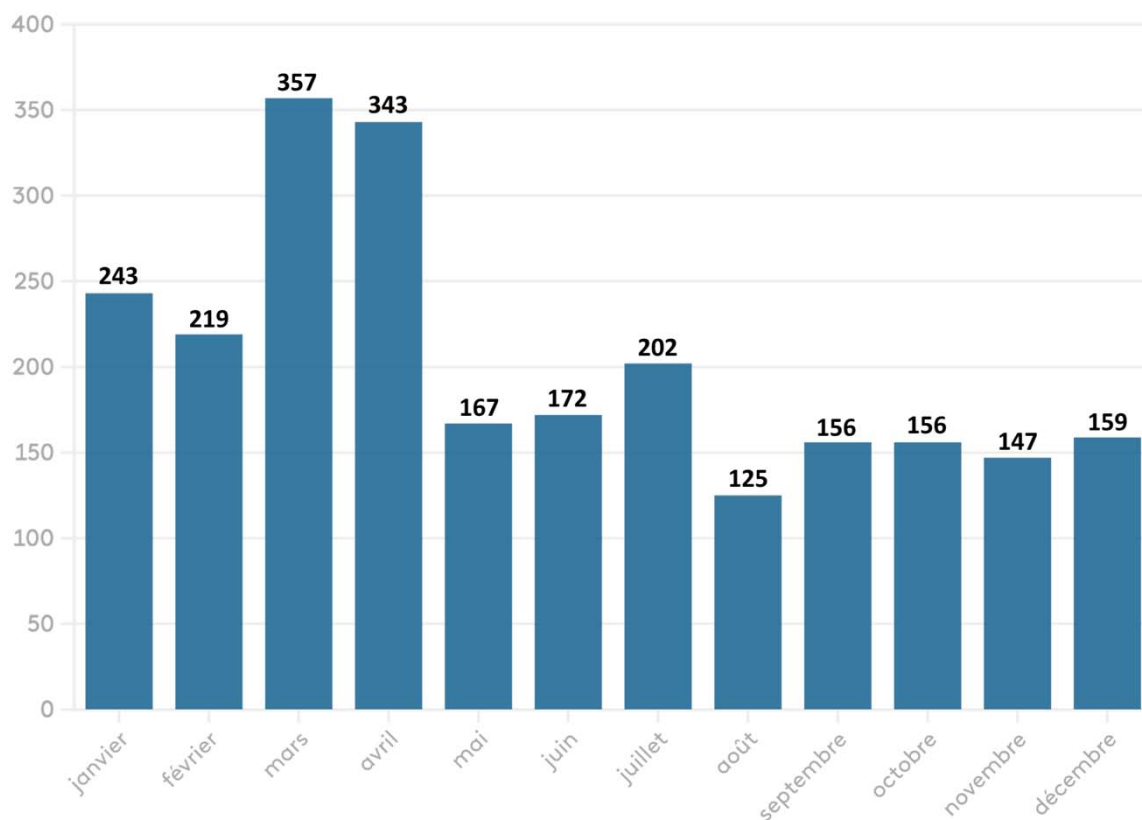


Figure 7 : Nombre de signalements par mois pour ruptures de stock ou risques de ruptures de stock enregistrés par l'ANSM en 2020 (16)

Selon un article du Leem, l'organisation professionnelle des entreprises du médicament, paru en septembre 2021, les signalements de « risques » de ruptures de médicaments ont augmenté, mais pas les ruptures elles-mêmes. Ce qui témoigne, par conséquent, de l'action renforcée des entreprises pour informer de manière anticipée l'ANSM des risques ou tensions de la chaîne d'approvisionnement.

Les signalements sont soit à propos d'un risque de rupture de stocks, soit à propos d'une rupture réelle ou soit à propos de difficultés anticipées pour la mise à disposition de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

Au demeurant, un même médicament peut faire l'objet de plusieurs signalements au cours d'une même année. Ce qui peut vraiment compliquer le rôle des professionnels de santé pour permettre la continuité des traitements des patients.

En 2013, l'Académie nationale de pharmacie reportait que le pourcentage des médicaments en rupture commandés chaque jour par les officines était de 5%.

En 2018, il y avait en moyenne 300 références en rupture (17). Or, depuis mai 2020, ce nombre semble avoir diminué et reste stable. Il y a environ 140 médicaments MITM en rupture. Ce qui correspond à 1 % des médicaments commercialisés (18). En 2021, il y a en moyenne 100 références en rupture (94 en août 2021, 117 en octobre 2021, 119 en novembre 2021).

Globalement, il y a environ 5,4% de tous les médicaments commercialisés qui sont signalés en rupture d'approvisionnement à l'officine (19). Cela implique donc que 94,6% des médicaments sont disponibles pour les patients.

Tous les médicaments sont touchés par les ruptures d'approvisionnement. En revanche, les pénuries affectent essentiellement les médicaments les plus anciens mais des nouveaux médicaments peuvent également l'être.

Les médicaments administrés par voie orale ou injectable sont les plus souvent concernés par des risques de rupture, mais ce sont aussi les médicaments les plus courants dans l'arsenal thérapeutique des maladies les plus graves (20).

Une enquête du Leem réalisée en 2013 montrait que dans la totalité des pénuries déclarées à l'ANSM, 28% des déclarations concernaient les médicaments dits indispensables et les 72% restant concernaient des médicaments moins indispensables, soit des médicaments dont la rupture provisoire ne met pas le pronostic vital du patient en jeu (20).

Cette enquête avait révélé que dans les médicaments indispensables, 19% étaient en rupture de stocks et 17% étaient en risque de ruptures. Concernant les médicaments moins indispensables, 57% étaient en rupture de stocks et 2% étaient en risque de ruptures.

Les 5% de pénuries représentés par un arrêt de commercialisation sont souvent dus à un rappel de lot, à un problème de qualité du médicament, etc...

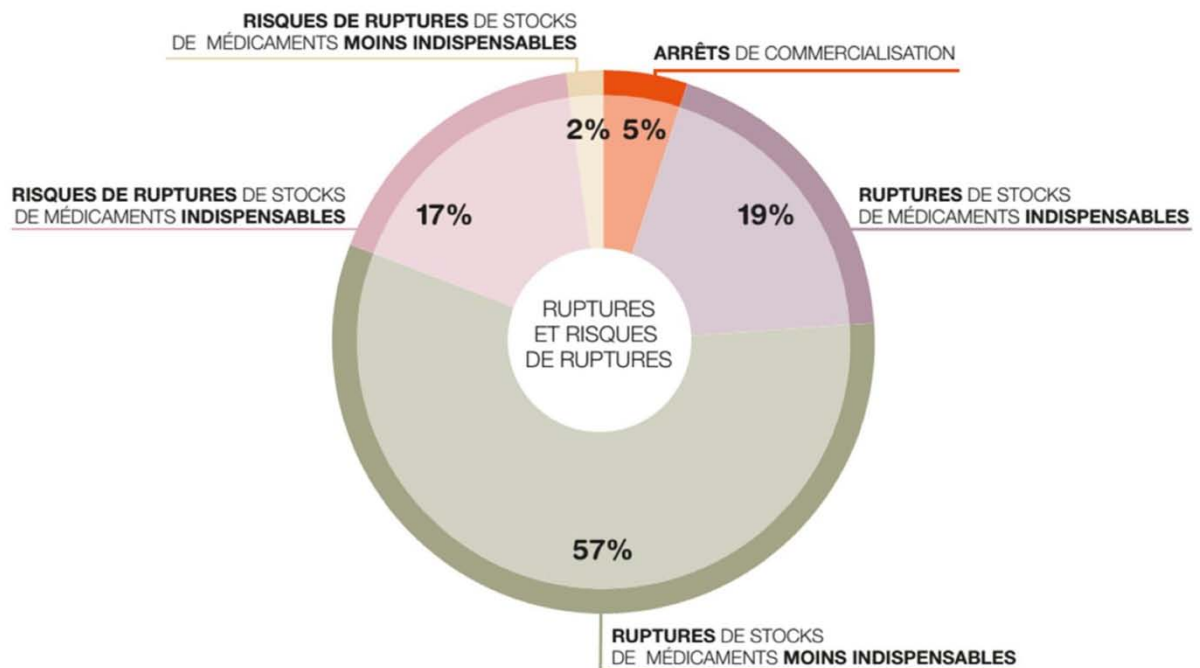


Figure 8 : Proportions des médicaments indispensables ou moins indispensables en rupture ou en risque de ruptures (20)

Certaines classes de médicaments sont plus frappées que d'autres. Les produits injectables le sont particulièrement en raison de la complexité de leur fabrication qui peut générer plus de non-conformités au moment de la production et du contrôle qui constituent une source de rupture.

Selon Leem, plus de la moitié des pénuries concerne des médicaments anti-infectieux, des médicaments du système nerveux et des anticancéreux.

LES 10 CLASSES THÉRAPEUTIQUES LES PLUS TOUCHÉES PAR LES RUPTURES DE STOCK DE MÉDICAMENTS

Plus de la moitié des ruptures concerne les anti-infectieux, les médicaments du système nerveux et les anticancéreux

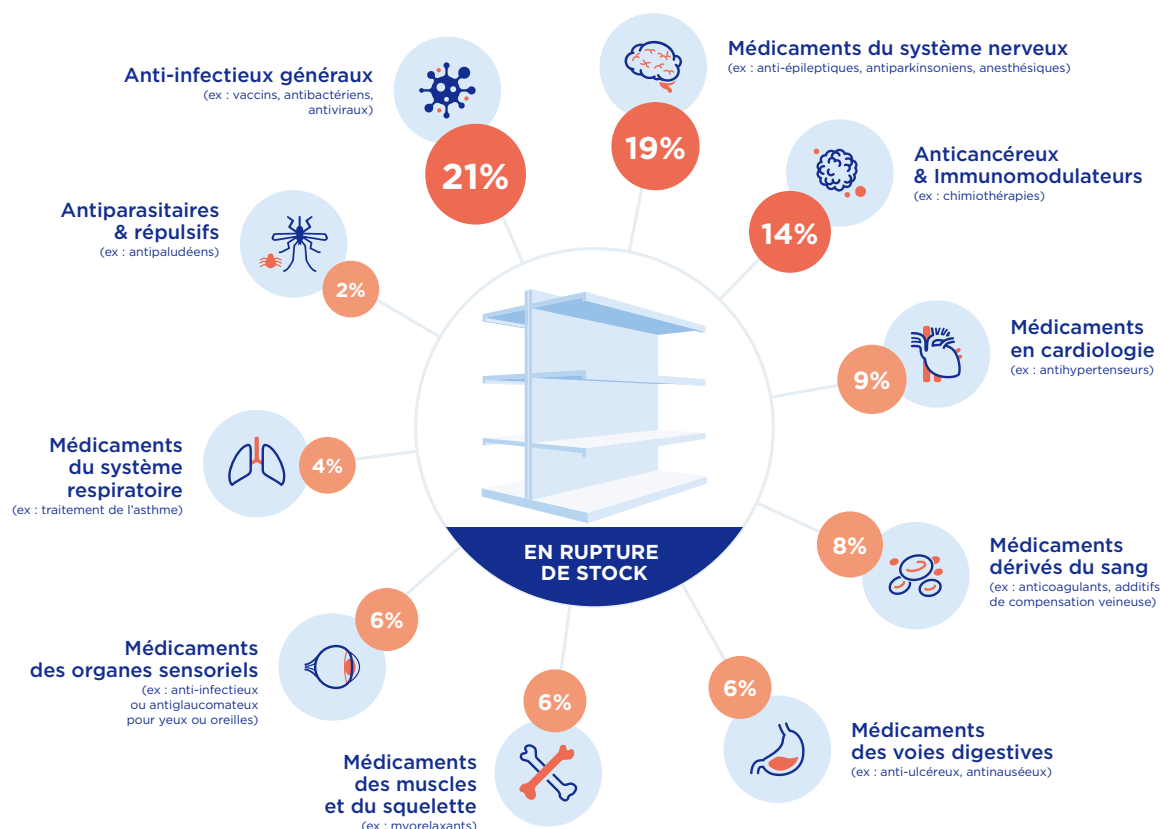


Figure 9 : Ruptures des stocks des médicaments : les 10 classes thérapeutiques les plus touchées (19)

La figure 9 représente les 10 classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures de stock. Ces 10 classes thérapeutiques constituent, en moyenne, 95% des ruptures d'approvisionnement de tous les médicaments commercialisés. Comme on peut le constater, 21% des médicaments en rupture sont de la classe des anti-infectieux. C'est la première classe thérapeutique la plus touchée par les pénuries. Elle est constituée notamment des vaccins, antibactériens et antiviraux. La complexité de la technique de fabrication des vaccins fragilise ces derniers face aux ruptures.

Les médicaments du système nerveux représentent 19% des médicaments en rupture d'approvisionnement. Enfin, 14% des médicaments en pénurie correspondent aux anti-cancéreux et aux immunomodulateurs.

Les autres classes thérapeutiques les plus touchées par les pénuries sont les médicaments de cardiologie, les médicaments dérivés du sang, les médicaments des voies digestives, les médicaments des muscles et du squelette, les médicaments des organes sensoriels, les médicaments du système respiratoire et enfin les antiparasitaires et répulsifs. L'ensemble de ces classes représente ensemble 41% des ruptures d'approvisionnement.

En revanche, le rapport d'activité de l'ANSM pour l'année 2019 présente un classement légèrement différent. Il en ressort que les traitements pour le système cardiovasculaire sont les plus concernés, avec plus d'un signalement sur cinq (22,61%) puis ceux pour soigner le système nerveux et les anti-infectieux (16).

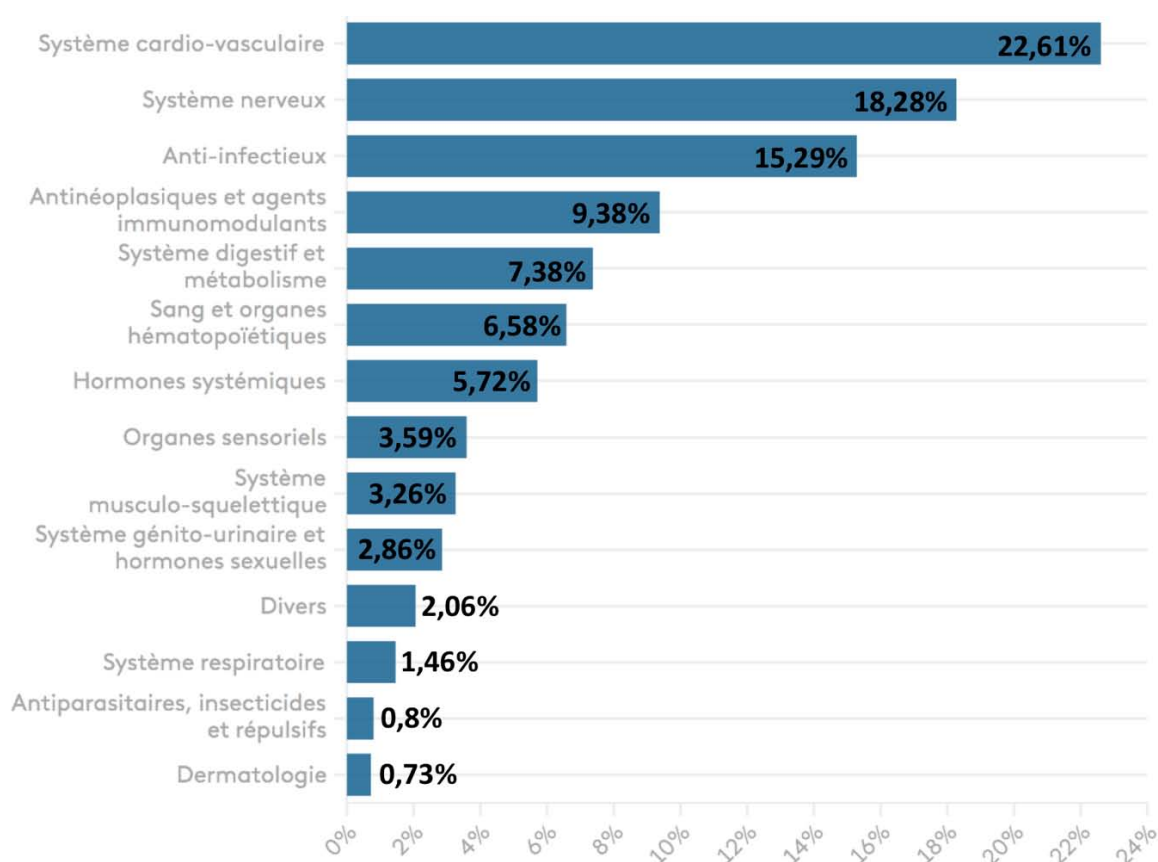


Figure 10 : Part des signalements par classe thérapeutique en 2019 (16)

Néanmoins, les deux enquêtes montrent que les 4 catégories principalement touchées sont le système nerveux, le système cardio-vasculaire, les anti-infectieux et les anti-cancéreux et agents immunomodulateurs.

Les systèmes du corps humain qui sont le plus concernés par ces ruptures sont donc le système cardiovasculaire, le système nerveux, les voies digestives et le métabolisme.

Une enquête menée par l'Ipsos pour le Leem en 2018 a montré qu'un français sur quatre a été confronté au moins une fois à l'indisponibilité d'un médicament au cours des six derniers mois (19). Ce chiffre a été retrouvé lors d'une enquête publiée par l'institut BVA en 2019 (21). Nous sommes donc confrontés à un phénomène récurrent et massif. Lors de ces enquêtes, il a été mis en avant que les patients chroniques qui ont des traitements au long cours sont plus nombreux à avoir été confrontés (47%).

L'enquête de l'institut BVA avait mis en exergue que 45% des personnes confrontées à ces pénuries avaient été contraintes de reporter leur traitement, de le modifier, voire d'y renoncer ou de l'arrêter complètement (21). Nous sommes donc forcés de constater l'impact considérablement délétère sur le suivi du traitement, la qualité de vie des personnes et la santé publique.

Cette enquête avait aussi mis en évidence des conséquences potentiellement graves. Dans 14% des cas, il y avait une augmentation des symptômes. Dans 4% des cas, il y avait des erreurs dans la prise de médicaments de substitution et plus inquiétant encore, une hospitalisation fut nécessaire pour une personne sur vingt (4% pour la population générale et 5% pour les personnes en ALD). Dans plus d'un cas sur trois (36%), ces ruptures d'approvisionnement concernent des vaccins (21).

Selon une enquête de la Ligue contre le cancer, 75% des patients atteints de cancer disent avoir été confrontés à une pénurie de traitements (22).

Progressivement, les ruptures d'approvisionnement sont devenues de plus en plus fréquentes et de plus en plus longues.

La durée moyenne d'une rupture peut-être fortement influencée par certaines ruptures qui peuvent durer longtemps alors que la durée médiane d'une rupture est plus représentative de l'état de la situation à un instant donné.

En 2013, la durée moyenne d'une rupture d'approvisionnement à l'officine était de 94 jours (20). Elle est passée, en 2016, à 109 jours puis à 240 jours en 2020. Et pour finir en 2021, elle est de 250 jours (19). La durée moyenne s'est donc rallongée de 141 jours en 5 ans et de 156 jours en 8 ans.

La durée médiane, quant-à-elle, est bien moindre. En 2015, la durée médiane d'une rupture d'approvisionnement est de 22 jours. En 2018, elle est de 52 jours (23). La durée médiane a donc augmenté de 30 jours en 3 ans. En 2017, la durée médiane d'une rupture de stock pour les MITM était de 7,5 semaines (23).

En général, la durée d'une rupture d'approvisionnement en Europe est d'environ 2,2 mois (24). La France se place dans les pays où la durée de pénurie est la plus longue.

La figure 11 représente la durée moyenne de la plus longue pénurie de médicaments. Entre 2014 et 2018, cette durée a augmenté de 4 mois (13 mois en 2018 contre 9 mois en 2014) (24).

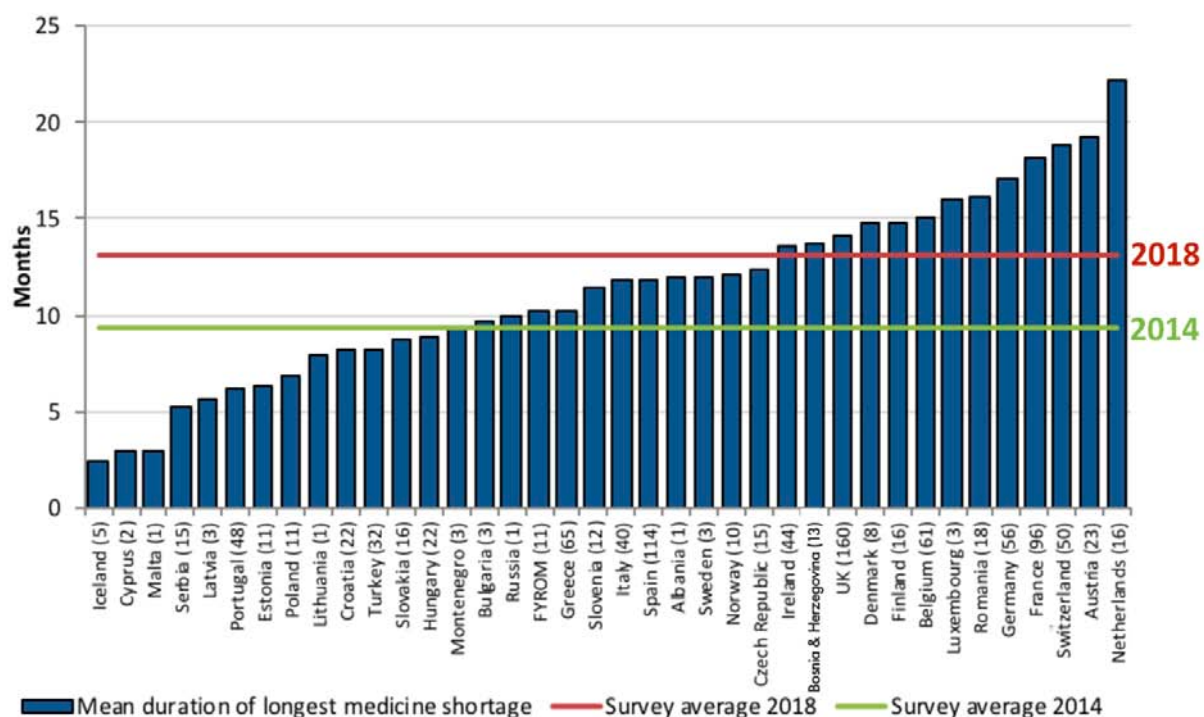


Figure 11 : Durée moyenne (en mois) de la plus longue pénurie de médicaments, regroupée par pays (les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de réponses de ce pays) (24)

La base de l'ANSM recensait, en septembre 2021, 64 médicaments actuellement en rupture de stock, dont 35 sont dans cette situation depuis au moins avril 2020. On constate donc qu'une grande partie des médicaments en rupture sont susceptibles d'être en pénurie pendant une longue période de temps.

Ces inquiétudes face aux ruptures d'approvisionnement sont légitimes et d'autant plus lorsque l'on sait que certains médicaments n'ont pas forcément d'alternative.

L'UFC-Que Choisir a réalisé une étude fin 2020 sur un petit échantillon de médicaments en rupture. Cette étude montrait que dans 18% des cas les laboratoires ne proposaient aucune solution de substitution (16). Pour les autres situations où il existe en effet une alternative, des effets secondaires peuvent apparaître.

De plus, le changement de traitement chez certains patients peut favoriser des problèmes d'observance et plus grave encore, de potentielles erreurs de dosage qui peuvent avoir des conséquences fatales.

L'ANSM a pu constater lors de son rapport annuel de 2019 que des cas de surdosages étaient bien démontrés lors de ruptures d'approvisionnement. En effet, en 2019, le Belustine® fut en rupture d'approvisionnement. Ce médicament est un anticancéreux cytotoxique et entraîne la mort des cellules. Il est utilisé dans de nombreux cancers. Le Belustine® se présente sous forme de flacon de 5 gélules dosées à 40mg de lomustine. Lors de cette rupture de stock de Belustine®, une patiente traitée par ce médicament pour une tumeur au cerveau a dû substituer son traitement habituel par un autre, le Cecenu®. Ce médicament était donné en remplacement en attendant la levée de rupture du Belustine®. Le Cecenu® est une spécialité se présentant sous forme de flacons de 20 gélules de 40mg de lomustine. Malheureusement, cette patiente est décédée suite à une prise en trop grande quantité de Cecenu®. Pour ce médicament, l'analyse des bases de données de pharmacovigilance et des erreurs médicamenteuses a mis en évidence 3 cas graves de surdosage remonté à l'ANSM (25).

Chaque année entre 5 et 10 % des signalements nécessitent la mise en place de mesures de réduction de l'impact de la tension d'approvisionnement ou de la rupture de stock pour les patients : contingentement quantitatif et qualitatif ou encore importation de médicaments similaires provenant d'autres pays (15). Par exemple, le contingentement qualitatif permet de réserver du stock du médicament en question pour certaines indications.

La pénurie de médicament a un impact sur le suivi du traitement des patients dans plus de 4 cas sur 10 (26). Cela peut être un report, un non-commencement du traitement ou une réduction ou un arrêt de traitement. Même si parfois il existe des alternatives au médicament en rupture, il peut y avoir des problèmes de tolérance et des changements de forme du médicament qui peuvent influencer sur l'observance du patient, notamment pour les personnes âgées.

Les pénuries de médicaments ne touchent pas exclusivement la France. Ce phénomène affecte tous les pays, toutes les classes de médicaments, toutes les officines et se répercute

sur de nombreux patients. Ces dernières années, les ruptures d'approvisionnement ont été plutôt à la hausse. C'est donc un sujet de préoccupation très fréquent pour tous les professionnels de santé mais pas seulement. Ce sujet inquiète également les pouvoirs publics et bien évidemment, en premier lieu les patients.

III. LES CAUSES DES RUPTURES DE STOCK

Dans cette partie, nous allons voir les principales vulnérabilités de la chaîne d'approvisionnement des médicaments qui sont les causes de ruptures de stock de ces derniers.

De nombreux facteurs vont amener à l'indisponibilité des médicaments. Ils peuvent être de nature industriels, réglementaires, logistiques, économiques. Ce phénomène de rupture peut aussi être le résultat d'une grande variabilité de la demande selon les zones géographiques (11).

Ces dernières années, la chaîne d'approvisionnement s'est complexifiée. La complexité, industrielle et réglementaire, du processus de fabrication d'un médicament est l'une des principales raisons d'une pénurie in fine. On peut aussi ajouter les capacités de production qui sont devenues insuffisantes face à l'augmentation de la demande mondiale.

Tout au long de la chaîne de production du médicament, des difficultés peuvent apparaître et perturber le bon fonctionnement de cette chaîne. Ces obstacles peuvent ralentir voire même bloquer le circuit du médicament et provoquer une rupture en bout de chaîne. Comme le montre le schéma (figure 12), il existe une multitude de facteurs qui peuvent déclencher une pénurie sur un médicament et faire qu'à terme un patient X ne puisse pas disposer de son médicament. De la fabrication des substances pharmaceutiques actives à la dispensation du médicament, tout en passant par sa production et sa distribution, chaque étape peut provoquer à terme l'absence d'un traitement pour un patient.

VULNÉRABILITÉS DE LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT DU MÉDICAMENT

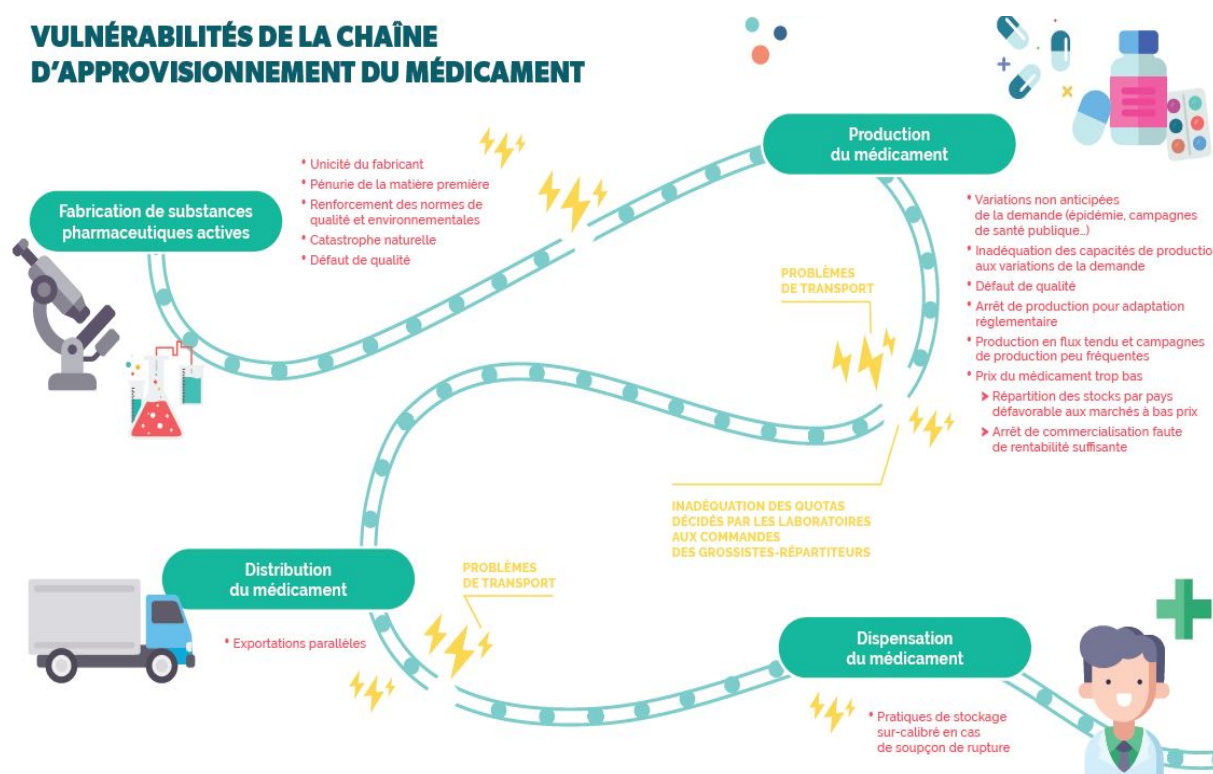


Figure 12 : Vulnérabilités de la chaîne d'approvisionnement du médicament (5)

En reconstituant la chaîne d'approvisionnement du médicament, nous allons pouvoir analyser à chaque étape les problèmes qui peuvent survenir et engendrer au bout de cette chaîne une rupture de ce médicament.

III.1. Au niveau de la fabrication des matières premières pharmaceutiques

Le tout premier maillon de la chaîne d'approvisionnement du médicament est la fabrication des matières premières pharmaceutiques. Dès cette fabrication des substances actives, des complications peuvent survenir. Mise à part des catastrophes naturelles qui pourraient endommager une usine de fabrication ou d'autres catastrophes sanitaires, l'un des principaux désagréments est la pénurie des matières premières utilisées dans la fabrication sans lesquelles rien ne peut être débuté.

Le manque de principes actifs va ensuite bloquer la production du princeps mais peut également bloquer celle du générique.

Au niveau mondial, on peut observer une diminution des réserves en matières premières utilisées. Le cycle naturel des matières premières extraites met en général plus de temps que la production du médicament. Il y a, par conséquent, une augmentation des fréquences de rupture de stock de ces dernières.

La difficulté d'approvisionnement en matières premières à usage pharmaceutique engendre environ 14% des ruptures de stocks des médicaments en 2013 (27). De plus, la France n'a pas la main sur le début de la chaîne du médicament. De nombreuses entreprises pharmaceutiques ont délégué la fabrication des substances pharmaceutiques actives. En 2013, 60 à 80% sont fabriquées dans les pays hors de l'union européenne, principalement en Inde et en Asie, contre 20% dans les années 80 (27).

Selon un autre rapport de l'académie nationale de pharmacie paru en 2018, le pourcentage est monté à 80% des substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe qui sont fabriquées hors de l'Espace européen (28). On observe donc une perte de l'indépendance de l'Europe et notamment de la France dans l'approvisionnement des substances actives pharmaceutiques. Ceci est un point important dans les causes de ruptures d'approvisionnement du médicament.

En 2020, la France a pu observer des tensions d'approvisionnement en Irbésartan ainsi qu'en Candésartan. Ces deux antihypertenseurs, appartenant à la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, étaient dans le top trois des médicaments les plus signalés en rupture de stock en 2020. La cause de ces tensions d'approvisionnement a été identifiée. En 2019, des lots avaient été rappelés, après la découverte d'impuretés potentiellement cancérigènes (16). Ces retraits de lots ont entraîné une sortie du circuit du médicament de nombreuses boîtes et par conséquent une rupture de stock nationale de ces médicaments.

Les pénuries se sont prolongées en 2020, touchant plusieurs pays. Cet épisode a mis en lumière les inconvénients de la concentration de la production dans certains pays (16).

Selon Yann Mazens de France Assos Santé : "Quand bien même vous avez des génériques, le fait d'avoir une usine ou deux qui produisent la matière première, dès qu'il y a un problème de production ou de qualité, cela a d'importantes conséquences" (16).

En effet, ce phénomène de pénurie des matières premières est d'autant plus problématique quand il n'existe qu'un seul fabricant de cette substance active pharmaceutique.

S'il n'y a qu'un seul fabricant de matière première, cela entraîne directement une pénurie du médicament ou des médicaments qui utilisent cette substance. Dans l'éventualité d'un incident ou même d'un nombre de demandes augmenté, cela provoque une rupture de ce médicament. Les difficultés rencontrées peuvent être, par exemple, un problème au niveau de la qualité du principe actif (impuretés, ...), un problème de production dans l'usine fabriquant le principe actif (problèmes techniques, ...) ou un problème au niveau du pays du fabricant. La production se faisant à flux tendu pour économiser sur les stocks, le moindre incident chez un fournisseur ou le manque de matières premières peut mener à la paralysie de la chaîne de production. De plus, un unique principe actif peut être à l'origine de la rupture de plusieurs médicaments.

Pour de nombreuses molécules, il n'existe plus que deux ou trois fournisseurs, voire un seul pour l'intégralité de la production mondiale.

D'autre part, les produits injectables sont particulièrement exposés. Ces produits ont des processus de fabrication qui sont plus complexes. Il existe des écarts importants de qualité. En cas de complication, un blocage par les autorités peut entraîner une rupture d'approvisionnement de plusieurs mois (29).

Une autre cause possible de pénurie au niveau de la fabrication des principes actifs est le renforcement des normes de qualité et environnementales. L'augmentation des normes environnementales et le renforcement des exigences des autorités publiques liées à la fabrication peuvent amener plusieurs difficultés en plus pour les entreprises pharmaceutiques et entraîner à terme des pénuries.

Enfin, les substances actives ainsi que les produits finis sont contrôlés en fin de fabrication. En cas de défaut de qualité, ces derniers ne peuvent être libérés et envoyés. Ce qui occasionne une perte de médicament et peut provoquer des tensions d'approvisionnement au bout de la chaîne du médicament.

Par exemple, en juillet et novembre 2018, des médicaments contenant du Valsartan ont été retirés du marché car deux substances « probablement cancérigènes » selon l'OMS ont été détectées. Cela concernait trois laboratoires chinois fabriquant le Valsartan pour onze laboratoires (23).

Dès la première étape de fabrication du médicament, la moindre contrariété peut provoquer une rupture d'approvisionnement de médicaments. Cette pénurie peut durer de nombreux mois.

La phase suivante est la production du médicament et on peut également y retrouver des causes de pénurie à ce stade.

III.2. Au niveau de la production du médicament

Dans la chaîne d'approvisionnement de médicaments, la production de ces derniers est une étape cruciale tant au niveau du circuit du médicament qu'au niveau des origines des pénuries. À ce moment de la chaîne du médicament, de nombreuses difficultés peuvent apparaître.

Une des premières causes au niveau de la production est en partie reliée à la fabrication des matières premières du médicament : c'est l'incapacité de production. Elle est due à la pénurie de l'une ou de plusieurs matières premières composant le médicament. Ce facteur est responsable d'environ 17 % de rupture selon l'ANSM (12).

Le manque de substances actives n'est pas la seule cause de l'incapacité de production. Il existe parfois des ruptures dans les articles de conditionnement qui provoquent une impossibilité d'élaboration du conditionnement primaire ou secondaire et donc, in fine, de la

conception du médicament. Par exemple, en février 2022, les officines ont dû faire face à une pénurie de Doliprane® 1000mg principalement sous les formes galéniques gélules et comprimés. La cause de cette rupture d'approvisionnement était, en outre, l'absence d'une matière première composant l'emballage de cette spécialité.

Le processus de production s'est complexifié durant ces dernières années. Des technologies ultrasophistiquées ont vu le jour. En effet, certaines méthodes de production demandent des outils complexes et souvent onéreux. Les usines se sont donc spécialisées. Un seul site de production va disposer de l'équipement technologique et du personnel formé (17). C'est pourquoi, parfois, on ne retrouve qu'un seul fabricant pour la spécialité. Ainsi, chaque panne d'appareil ou incident rencontré entraîne une rupture d'approvisionnement de médicaments.

Des événements plus rares peuvent être à l'origine des pénuries ou de tensions d'approvisionnement, comme la destruction d'une usine de production.

En effet, un arrêt de production du médicament peut être dû à des facteurs d'origine interne comme la panne du matériel ou à des facteurs d'origine externe comme des événements climatiques, géopolitiques ou économiques dans les pays producteurs.

Par exemple, en mars 2011, lors de la catastrophe nucléaire de Fukushima au Japon, les saumons proches de la zone ont été touchés par les irradiations. La laitance des saumons était nécessaire à la fabrication du sulfate de protamine. Ce médicament est utilisé pour neutraliser l'activité anticoagulante de l'héparine. Cet incident a par conséquent provoqué une rupture de stock de plusieurs semaines de sulfate de protamine (23).

Comme lors de l'étape de fabrication, la genèse de la rareté d'un médicament peut être attribué à une anomalie présente lors de la production de la spécialité. Le défaut de qualité peut entraîner un retrait de lot si celui-ci est spécifique à un ou quelques lots. Cependant, si la non-conformité est liée à la technique de production utilisée, l'activité d'un établissement pharmaceutique peut être suspendue (12). En effet, à la suite d'une inspection, les autorités peuvent remettre en cause la qualité des médicaments et ainsi prendre des décisions drastiques (12).

Les médicaments peuvent également voir leur production arrêtée pour cause de réajustement de la réglementation par les autorités publiques. Les adaptations faites par les industries suite à un changement de réglementation nécessitent une coupure dans la production et une carence de la spécialité dans les officines.

Les entreprises pharmaceutiques peuvent également se heurter à des retards de production engendrant des ruptures de stock à terme.

La production des médicaments est en flux tendu par les industries pharmaceutiques et a, donc, pour conséquence une rupture d'approvisionnement du médicament au moindre problème rencontré.

Les variations non-anticipées de la demande sont des complications surtout lorsque la production est à flux tendu. Les épidémies et les campagnes de santé publique sont source de fluctuations de la consommation. De plus, l'augmentation subite des ventes peut être liée à une modification des recommandations d'utilisation d'un médicament dans un pays ou, plus simplement, au report d'une rupture de stock d'une spécialité sur une autre (12).

Nous pouvons prendre l'exemple du vaccin de la grippe en 2020 pour montrer l'influence d'une campagne de santé publique. En effet, la campagne de vaccination contre la grippe a été plus soutenue pendant l'année 2020 par rapport aux années passées. Néanmoins, les commandes du vaccin grippe étaient restées presque inchangées. La demande a été bien plus forte par les patients en octobre et novembre 2020. Certaines personnes, qui ne se faisaient auparavant pas vacciner contre la grippe, avaient décidé suite à la campagne de vaccination de faire le vaccin cette année-là. Les officines ont alors fait face à une rupture d'approvisionnement nationale du vaccin contre la grippe.

Entre l'hiver 2020-2021 et l'hiver 2021- 2022, la France a aussi pu constater une variation de la demande des médicaments dits « over the counter » (OTC), c'est-à-dire les médicaments disponibles sans ordonnance. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les symptômes des virus appelés les « virus de l'hiver » provoquant des maux de gorges, de la fièvre, de la toux, un écoulement ou une congestion nasale, etc ...

Les petites pathologies souvent observées en automne et hiver avaient grandement diminué au cours de la saison hivernale 2020-2021. Santé publique France a pu constater que la pandémie de COVID-19 avait eu un réel impact sur la circulation des virus et, par conséquent, sur les épidémies hivernales observées habituellement chaque année (30).

On peut attribuer cette régression du nombre de cas à la mise en place du port du masque et de la distanciation sociale cette année-là mais aussi aux mesures de freinage de l'épidémie de Covid qui ont également eu un impact sur la circulation des autres virus comme les confinements (surtout celui de novembre 2021) et les restrictions de circulation (30). Les ventes des médicaments OTC avaient donc considérablement baissé notamment celle des sirops et des pastilles contre la toux.

En 2021-2022, la surveillance hivernale des épidémies a montré une circulation active et précoce des virus. La figure 13 permet de constater une réelle variation de la circulation du virus de la bronchiolite entre l'hiver 2020-2021 et celui 2021-2022. Le pic représentant la proportion des passages aux urgences et des actes médicaux SOS Médecins pour le virus de la bronchiolite de la saison hivernale 2020-2021, présent au milieu de l'illustration, est significativement moins haut que celui de la saison hivernale 2021-2022 (30).



Figure 13 : Proportion des passages aux urgences* (OSCOUR®) et des actes médicaux SOS Médecins pour bronchiolite parmi les passages ou les actes médicaux toutes causes codés chez les enfants de moins de 2 ans, France métropolitaine, semaines 35/2019 à 05/2022 (31)

La recrudescence des virus hivernaux pendant l'automne et l'hiver 2021-2022 est particulièrement due à un relâchement des gestes barrières mais également à nos systèmes immunitaires plus sensibles à ces virus. Nous avons été peu exposés aux virus hivernaux lors de la saison 2020-2021. Notre système immunitaire n'a pas été stimulé. Il est donc plus vulnérable face à ces virus pendant la saison hivernale 2021-2022.

La demande des médicaments OTC pour traiter les symptômes provoqués par ces virus a, par conséquent, augmenté par rapport à la saison hivernale 2020-2021. Sanofi a été un des laboratoires touchés par cette fluctuation de la demande. Tout d'abord, le Toplexil®, qui est un sirop pour calmer les toux sèches et irritatives, a vu sa vente s'intensifier pendant l'automne 2021. Le laboratoire Sanofi avait prévu la production du Toplexil® en fonction des ventes réalisées l'année précédente sans compter sur cette hausse de la demande due à une recrudescence des virus hivernaux.

On peut observer un phénomène assez similaire avec le Doliprane® 1000mg en janvier-février 2022. L'augmentation des virus hivernaux ainsi que l'exacerbation du nombre de cas positifs

de COVID-19 en France à cette époque a provoqué une demande accrue de paracétamol dont le Doliprane®. En conséquence, les officines de France ont pu observer une rupture d'approvisionnement du Doliprane® 1000mg sous forme gélules, comprimés et comprimés effervescents.

Les variations non-anticipées de la demande sont donc sources de rupture d'approvisionnement des médicaments. Il est difficile pour les entreprises pharmaceutiques de pallier ces fluctuations de la demande surtout lorsqu'on sait que les productions des médicaments sont à flux tendu.

De surcroît, il a été mis en exergue que les capacités de production de médicaments étaient insuffisantes. En effet, 15 % des ruptures d'approvisionnement du médicament sont attribuées aux capacités de production insuffisantes.

Ces capacités de production insuffisantes sont aussi liées à une demande mondiale accrue. En effet, l'accès aux soins se développe dans des pays où les populations n'avaient pas réellement la possibilité de se traiter. La demande mondiale en médicaments augmente plus rapidement que l'offre, ce qui est une source de tensions sur le marché. Avec la modernisation des systèmes de santé dans les pays émergents et le développement de la santé de leur population, le marché est en croissance de 6 % par an (29). La Chine est l'un des pays qui accroît le plus ses demandes.

En 2017, la Chine s'est placée en tant que 2^{ème} marché mondial du médicament (8,3 %) derrière les États-Unis (45 % du marché). La croissance sur le marché chinois est très forte et est estimée entre 6 et 10 % par an entre 2019 et 2022. Le gouvernement chinois a déclaré vouloir rattraper les niveaux de santé publique des pays développés d'ici 2030 (23).

Nous pouvons prendre le cas de campagne de vaccination pour illustrer ces propos. Premièrement, la Chine a massivement vacciné contre la rougeole en 2010 pour essayer d'éradiquer la maladie. Cette année-là 100 millions d'enfants chinois ont été vaccinés contre la rougeole (23).

Deuxièmement, en Afrique en 2018, la plus vaste campagne de vaccination contre le choléra au monde a été menée. 2 millions de personnes ont été vaccinées dans cinq pays d'Afrique (23).

Cette augmentation précipitée et massive de la demande en vaccins au niveau mondial a été la principale cause de tensions d'approvisionnement et de ruptures de stocks de vaccins entre 2015 et 2017.

La demande mondiale s'amplifie d'une part du fait de l'augmentation de l'accès aux soins dans les pays émergents mais également, en raison du nombre croissant de la population mondiale qui ne cesse de grandir.

On peut noter que l'augmentation du volume de vente est à l'origine d'environ 20 % des ruptures d'approvisionnement de médicaments (18).

Thomas Borel, directeur scientifique au sein du syndicat Leem, souligne que "dans un contexte de demande mondiale croissante pour cette industrie qui a des contraintes diverses associées à la qualité, la sécurité et la conservation de certains médicaments, il est en général difficile de disposer de stocks en grande quantité" (32).

Les variations brutales de consommation ne peuvent pas toujours être couvertes par les stocks de sécurité. L'élément essentiel dans la planification de la chaîne du médicament est la qualité de la prévision (20). Cependant, un des grands problèmes est que les prévisions de vente sont devenues plus compliquées en particulier avec l'arrivée de nouveaux pays qui permettent l'accès à la santé de leurs populations et les marchés des appels d'offres.

Il est devenu donc important de trouver de nouvelles solutions. Il faut que tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament se mobilisent pour réduire les pénuries au maximum.

Un des facteurs favorisant les ruptures d'approvisionnement est la complexité de la chaîne du médicament. Cette complexité est notamment due à la mondialisation. Souvent la production est exportée vers les pays d'Asie. Parfois il ne reste plus que une usine pour fournir tous les

pays (12). Une complexification du circuit qui passe donc par l'approvisionnement, la production, la distribution et un étiquetage pays-dépendant notamment.

La chaîne de production mondialisée ne comporte pas suffisamment de circuits alternatifs, ce qui ne permet pas de couvrir des problèmes de courte durée et engendre beaucoup de ruptures de stock de médicaments.

On peut également souligner que la chaîne d'approvisionnement du médicament est composée de nombreuses étapes. Ce morcellement d'étapes de production est une des raisons des pénuries croissantes. En effet, comme le montre la figure 14, le chemin parcouru afin de pouvoir proposer le traitement au patient est complexe, chronophage et parsemé d'embûches. Entre chaque étape, les composants du médicament doivent être transportés ce qui est une source, en plus, de complications.

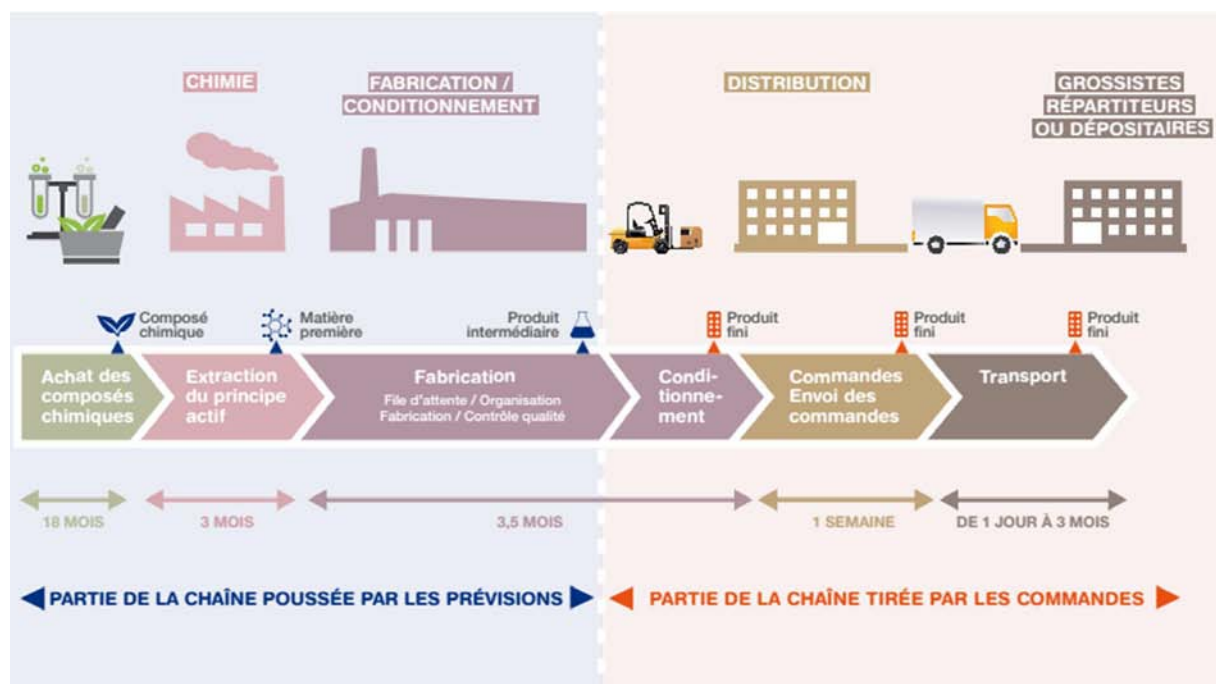


Figure 14 : La complexité de la chaîne de production et d'approvisionnement ainsi que ses multitudes d'acteurs (20)

Lors de cette étape cruciale de la production du médicament, de nombreux facteurs peuvent entraver son bon fonctionnement et compromettre l'approvisionnement du médicament dans les officines.

III.3. Au niveau de la distribution du médicament

L'étape de distribution de médicaments est un point essentiel de l'approvisionnement de ce dernier dans toutes les officines du territoire français. La distribution en gros est indispensable pour assurer la qualité et la régularité de l'approvisionnement du marché. Malgré tout, nous pouvons régulièrement constater des dysfonctionnements dans la chaîne de distribution et d'approvisionnement du médicament qui vont être à l'origine de pénuries.

Le système de distribution du médicament a pourtant précisément été élaboré pour limiter la quantité ou l'impact des ruptures d'approvisionnement grâce à l'obligation de stock des grossistes-répartiteurs mais aussi grâce à l'existence de deux canaux de distribution soit par le biais de la répartition soit par le biais des ventes directes (9).

La diversité des acteurs du circuit du médicament et la complexité industrielle croissante sont des facteurs qui engendrent la déstabilisation de cette « supply-chain » et, par conséquent, des risques de ruptures (20).

Tout d'abord, l'un des premiers problèmes rencontrés lors de la distribution du médicament est de l'ordre du transport. En effet, la multitude de transport entre les différents acteurs du circuit de mise à disposition du médicament majore les risques d'accident de circulation. Par exemple, ces complications peuvent être pendant le transport entre les laboratoires et les grossistes, ou entre les usines et les centres de distribution ou encore entre les grossistes et les officines.

Comme le montre la figure 15, le transport entre les divers acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament est l'un des facteurs les plus problématiques lors de la distribution car les médicaments subissent une multitude de transport pendant leur circuit de production et de mise à disposition.

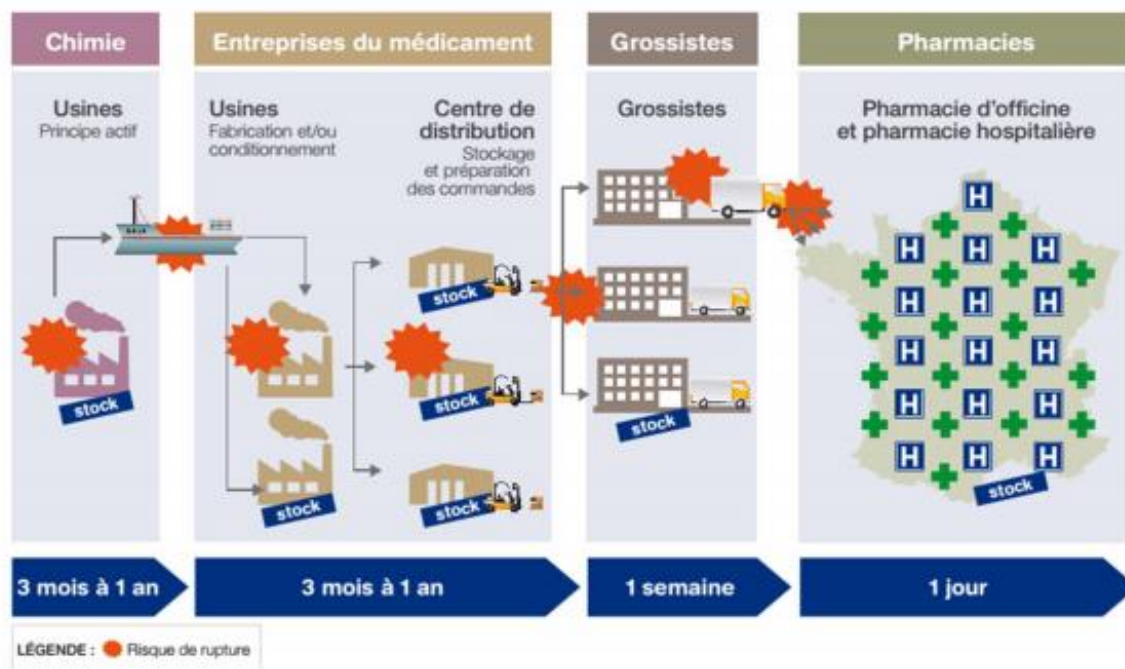


Figure 15 : Point de rupture de la chaîne de production et du circuit de distribution du médicament (18)

Des retards de livraison peuvent être dus à des facteurs externes comme des recontrôles au moment de l'importation, des grèves.

Il est possible de constater des ruptures de stock suite à des non-conformités à la livraison. En effet, des lots fabriqués peuvent être refusés en cas de non-conformité constatée. Lors du transport ou lors de la zone de transit, la chaîne du froid peut ne pas être respectée entraînant donc la non-conformité des médicaments livrés.

La gestion optimisée du centre de distribution de l'exploitant qu'il soit fait en interne ou par un dépositaire peut provoquer des ruptures de stock. En effet, afin de gagner en efficience par une gestion à flux tendu, les acteurs de la distribution vont spontanément limiter leurs stocks de médicaments. Ce phénomène peut être également observé chez les grossistes-répartiteurs. Légalement, ces derniers sont tenus de disposer de 15 jours de stocks. Mais, il est parfois possible qu'une erreur de planification affecte l'organisation entre les différentes plates-formes des grossistes-répartiteurs. Si celle-ci se produit dans un ou plusieurs des 181 centres répartis en France, cette erreur peut provoquer une rupture d'approvisionnement dans les officines (20) .

Des facteurs externes tels que des défaillances techniques et informatiques au niveau des centres de distribution comme au niveau des grossistes-répartiteurs peuvent affecter le bon fonctionnement de la chaîne d'approvisionnement du médicament (33).

Outre les problèmes de transport et autres complications non-intentionnels de la part des acteurs de la distribution, la France doit faire face à des difficultés d'ordre économique.

Les ruptures de stock de médicaments peuvent trouver leur origine dans les exportations parallèles de médicaments à destination de pays où ils sont vendus plus cher (20). Les prix proposés en France par l'assurance-maladie sont généralement plus bas que dans les autres pays. Cette différence de prix entre les pays encourage certains répartiteurs à vendre plus cher à l'étranger dans des pays plus offrants. Cette action est cependant illégale (34).

En France, les médicaments sont bien remboursés par la sécurité sociale comparé à d'autres pays. C'est pourquoi la sécurité sociale tire les prix des médicaments vers le bas afin d'avoir des sommes à rembourser les moins hautes possibles. Les industriels et les intermédiaires qui font le lien entre le laboratoire pharmaceutique et les officines françaises ne sont pas toujours d'accord avec cela. Les grossistes répartiteurs, et notamment les « short liner » qui sont spécialisés sur les médicaments les plus rentables, préfèrent parfois vendre à d'autres pays qu'à la France (35).

De temps en temps, le même médicament vendu en Italie ou en Allemagne peut-être deux à trois fois plus onéreux qu'en France. C'est la raison pour laquelle la distribution privilégie la vente de certains médicaments vers des destinations dont les prix sont plus avantageux. Les grossistes-répartiteurs sont pourtant obligés de respecter des missions de service public qui sont imposées par la loi. Les grossistes répartiteurs sont tenus d'assurer les stocks en France. Dominique Martin, directeur de l'agence du médicament, a pointé du doigt ces pratiques illégales : "Ils ne constituent pas les stocks qu'ils doivent constituer et ils exportent largement. Nous avons pris des sanctions financières de plusieurs centaines de millions d'euros" (35).

Les exportations parallèles dans l'Union Européenne par les distributeurs au détriment de l'approvisionnement des officines est un problème majeur à l'origine des ruptures de stock de médicaments. Ce qui a logiquement conduit à accentuer les exportations parallèles depuis les pays aux prix publics les moins chers vers les autres pays voisins offrant des prix plus élevés sont la présence concomitante dans l'union européenne de la libre circulation des biens et de la fixation des prix nationaux appliqués (33). La France étant un pays où les prix publics sont les moins chers, des pénuries de médicaments ont alors été plus conséquentes.

Les fabricants ont mis en place des alignements entre la demande et l'offre par pays. Ce principe a été admis en France par l'Autorité de la concurrence. Certains États incitent même leur réseau à dispenser des médicaments d'importation. Afin d'endiguer tous ces phénomènes conduisant à l'augmentation des ruptures de stock de médicaments, la France et d'autres pays de l'union européenne ont été amenés à légiférer (33).

Il est compliqué pour les laboratoires d'accepter la concurrence d'autres acteurs qui achètent des produits qu'ils revendent dans un autre pays où les prix sont plus élevés que les prix négociés sur le marché français. Ils ont donc tenté de limiter les exportations par les grossistes-répartiteurs en leur imposant des contingentements. Cela a soulevé de fortes tensions entre les différents acteurs du circuit du médicament (9).

Le rapport sur « la distribution en gros du médicament en ville » écrit par Gaëlle TURAN-PELLETIER et Hayet ZEGGAR explique cette concurrence entre les laboratoires pharmaceutiques et les grossistes-répartiteurs et autres dépositaires. Ayant souvent des filiales dans les pays importateurs, les laboratoires considèrent généralement que cela est une pratique de concurrence déloyale et, par conséquent, ils cherchent à limiter les possibilités d'exportation des grossistes-répartiteurs et des dépositaires. Afin de garder la main sur cette concurrence, les laboratoires ont l'autorisation de refuser de vendre leurs médicaments aux exportateurs ou de limiter la quantité de médicaments en mettant en place un contingentement pour les grossistes-répartiteurs. Les laboratoires pharmaceutiques ont pourtant obligation d'approvisionner les grossistes répartiteurs. Les quotas fixés par les laboratoires correspondent à une augmentation de 10 à 20 % de la part du marché des intermédiaires. Ce fonctionnement a été corroboré par la jurisprudence (9).

Il a été notifié que les grossistes-répartiteurs peuvent exporter si, et seulement si, ils ont livré les besoins nécessaires aux officines présentes dans leur zone. Par conséquent, si les grossistes-répartiteurs exportent plus que nécessaire, ou s'ils gagnent des parts de marché, leurs quotas peuvent venir à manquer avant de remplir leurs responsabilités envers les pharmacies (9).

Les exportations parallèles disproportionnées peuvent être à l'origine de rupture d'approvisionnement du médicament. Mais nous pouvons aussi souligner que les débordements vis-à-vis de la politique de contingentement et de quotas (quotas surévalués) par les exploitants à l'égard des grossistes-répartiteurs est également une cause de pénurie de médicaments.

Les grossistes-répartiteurs ont accepté de cesser d'exporter certains médicaments caractérisés comme « sensibles ». Cependant, il est difficile pour ces intermédiaires d'arrêter toutes exportations. Selon la CSRP, qui est la chambre syndicale de répartition pharmaceutique, les exportations représentent seulement 1,4 % du volume total de médicaments (9). La CSRP indique qu'elles sont essentielles afin que les grossistes-répartiteurs soient rentables tout en étant conformes aux devoirs officiels des grossistes-répartiteurs. De plus, même les grossistes-répartiteurs ayant arrêté toutes exportations sont également contraints à des quotas ou des contingentements (9).

En ville, il est plus facile pour les officines d'avoir un médicament similaire d'un autre laboratoire qu'au niveau de l'hôpital. En effet, l'hôpital, étant un établissement public, est livré par un seul laboratoire. L'hôpital fonctionne par appel d'offres pour chaque médicament. Le laboratoire ayant gagné l'appel d'offres doit approvisionner l'hôpital. Mais en cas de rupture de stock, l'hôpital n'a pas d'autres options pour se procurer le médicament. Il ne peut pas être livré par un autre laboratoire possédant un médicament similaire. Ce dernier privilégiera l'approvisionnement des hôpitaux avec qui il est sous contrat pour éviter toutes complications (36).

III.4. Au niveau de la dispensation du médicament

Enfin, le circuit d'approvisionnement du médicament s'achève par l'étape de la dispensation de ce dernier. C'est lorsque les médicaments sont arrivés à l'officine ou à la pharmacie hospitalière et qu'ils sont délivrés aux patients.

Lors de cette dernière étape, quelques fonctionnements peuvent être à l'origine de ruptures d'approvisionnement.

Tout d'abord, il est parfois arrivé qu'au moment du début de tensions d'approvisionnement d'un médicament, des officines fassent spontanément le choix de commander plus que nécessaire ce médicament afin d'avoir un stock plus grand en cas de rupture totale. Si plusieurs pharmacies viennent à faire des réserves de ce médicament, cette pratique entraîne, in fine, une rupture d'approvisionnement des autres officines. Il est plus judicieux que les officines continuent à se procurer strictement les médicaments nécessaires en fonction de leurs besoins afin de ne pas provoquer prématurément une rupture d'approvisionnement dans les autres officines.

Cette pratique de stockage sur-calibrée en cas de risque de rupture de stock peut aussi être utilisée en cas d'annonce d'une augmentation de prix d'un médicament entraînant également des ruptures qui auraient pu être évitées.

De plus, le choix d'un seul générique par les pharmacies d'officine ou plutôt hospitalières peut compliquer la résolution des problèmes en cas de pénurie du générique utilisé. Dans le cahier de l'ordre national des pharmaciens sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments, Clotilde Clément, membre du Gemme (Générique même médicament) et élue de la section B, avait souligné : « Une rupture touchant un exploitant détenant plus de 40 % de part du marché serait particulièrement aiguë, asséchant potentiellement le marché en moins d'un mois » (33).

En effet, si un génériqueur est majoritaire sur le territoire puis subit une rupture de stock, les laboratoires pharmaceutiques produisant des génériques n'ayant pas prévu une augmentation de demandes suite à cette rupture seront également en pénurie. Les officines ne pourront pas s'approvisionner pendant un certain temps.

À chaque étape du circuit d'approvisionnement du médicament, il peut y avoir des problèmes ou des dysfonctionnements qui vont engendrer des pénuries par la suite. L'organisation même de cette chaîne d'approvisionnement du médicament peut être à l'origine de ruptures.

III.5. Autres causes possibles de ruptures de stocks

III.5.a. Influence de la réglementation dans les ruptures de stock

La réglementation a pris une place importante ces dernières années dans le système de production et d'approvisionnement du médicament. L'évolution et les modifications fréquentes apportées par de nouvelles réglementations peuvent entraîner quelques difficultés pour les laboratoires pharmaceutiques pour fournir les officines en médicaments.

L'évolution des normes de qualité de bonnes pratiques de fabrication (BPF), des normes environnementales, des normes de responsabilité sociétale des entreprises (RSE) viennent mettre en péril le circuit de production du médicament (17). La complexification des normes de qualité du médicament provoque une augmentation du nombre de non-conformités de lots qui pouvaient passer le contrôle auparavant. Ces modifications sont bonnes pour la qualité du médicament et notre système de distribution mais n'y aurait-il pas une meilleure organisation pour les mettre en place ?

Les règles de qualité sont parfois excessivement élevées et leur souplesse plutôt réduite. De plus, les laboratoires pharmaceutiques doivent déclarer toute modification du procédé utilisé aux autorités compétentes (17). Ces obligations réglementaires peuvent mettre du temps à être validées et provoquent des retards ou des arrêts au niveau de la production des médicaments.

Les mesures administratives sont parfois trop contraignantes et retardent grandement l'élaboration du médicament. La production des médicaments doit répondre à de nombreuses exigences réglementaires de nature environnementale et sanitaire visant à assurer la qualité du médicament et, par conséquent, la sécurité des patients (5). La chaîne d'approvisionnement du médicament doit être ajustée à chaque modification de réglementations.

Les fournisseurs de principes actifs et d'excipients mais aussi les entreprises pharmaceutiques sont tenus de suivre les bonnes pratiques de fabrication afin d'être autorisés par les agences européennes de sécurité du médicament à commercialiser leurs produits.

Les fournisseurs de matières premières et les laboratoires pharmaceutiques sont surveillés notamment lors de l'évaluation des demandes d'AMM des médicaments et lors de l'inspection des sites de production.

Par exemple, les délais d'agrément pour des modifications de site de fabrication entraîneraient environ 3 % des ruptures d'approvisionnement des médicaments (5). Quant au retrait de conformité à la pharmacopée, cet événement serait à l'origine d'1% des pénuries (5).

La mise en place de la sérialisation au niveau industriel a commencé bien plus tôt qu'au niveau officinale. Pour l'instant si nous ne pouvons pas clairement analyser les impacts qu'elle a sur le fonctionnement officinal, nous pouvons déjà voir quelles ont été les difficultés rencontrées au niveau industriel. Cette nouvelle réglementation a entraîné de multiples modifications au niveau de l'emballage de chaque médicament mais aussi des modifications par rapport au système informatique. Pour de telles modifications, il est nécessaire de suspendre la chaîne de production du médicament (5).

La complexité croissante de ces restrictions réglementaires peut déstabiliser la disponibilité des médicaments. C'est d'autant plus vrai lorsque les normes demandées varient selon les territoires géographiques de commercialisation. Les industriels doivent conformer leurs

chaînes de production aux exigences locales et sont tenus de modifier leurs autorisations de mise sur le marché dans des délais souvent inflexibles (5).

Chaque continent a choisi ses critères pour la commercialisation des médicaments et a choisi ses pharmacopées. Ces réglementations spécifiques à chaque territoire complexifient l'interchangeabilité des médicaments entre chaque zone ainsi que le détournement des flux de produits d'un marché à l'autre en cas de pénurie (5).

Les normes de qualité comme les BPF sont fréquemment revues au niveau européen et durcissent les règles suivies par les producteurs. Le respect des normes réglementaires suscite des obstacles dans l'organisation de la chaîne d'approvisionnement (23).

De plus, Les normes RSE concernent la protection de l'environnement et la sécurité des personnes travaillant au sein de l'industrie notamment, ici, celle du médicament. Ces réglementations sont plus strictes dans l'Union Européenne (23).

Les ruptures d'approvisionnement qui sont dues à des raisons réglementaires touchent plus spécifiquement les médicaments comme les vaccins ou les médicaments d'origine biologique. Les causes réglementaires représentent environ 10% de toutes les ruptures d'approvisionnement (37).

Pour continuer avec l'exemple des vaccins, leur cycle de production dure au moins 6 à 22 mois et est parfois plus long si le vaccin est plus complexe. La majorité du temps de fabrication des vaccins est consacrée au contrôle qualité pour vérifier la conformité au moment de toutes les étapes. En fonction du type de vaccins, il est parfois nécessaire d'effectuer 1200 tests individuels avant que le pharmacien en charge de la qualité puisse libérer les lots produits. En ce qui concerne les vaccins, des études ont montré que les changements réglementaires risquaient de provoquer une pénurie chez 50 % de la population mondiale (23).

Les médicaments ont l'obligation de respecter les exigences du « zéro défaut » pour le bénéfice du patient. Ils doivent respecter l'entièreté des réglementations (23).

Mais toutes les modifications dans le processus de production doivent être déclarées aux organismes de contrôle. C'est pourquoi la chaîne d'approvisionnement a une flexibilité assez réduite.

Lors de son rapport en 2014, l'ANSM avait constaté une augmentation des signalements de défaut de qualité du médicament. Cela était aussi dû à une augmentation des contrôles effectués au niveau des industries pharmaceutiques (33).

Lors d'un contrôle, l'ANSM avait remarqué des irrégularités dans des documents de la société d'essais cliniques GVK Bio, la suspension des AMM a été décidée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour les médicaments dont les essais de bioéquivalence avaient été effectués par la société. Au total, 33 médicaments ont vu leur AMM suspendue en décembre 2014 et janvier 2015. Fin août 2015, seulement 18 suspensions avaient été levées (33).

Des contrôles exécutés par les organismes asiatiques avaient entraîné la fermeture instantanée d'une usine. L'EMA avait noté, par la suite, des ruptures d'approvisionnement qui ont accompagné cette fermeture (33).

De plus, entre 2016 Et 2018, 150 sites de production en Chine ont été fermés car les normes environnementales n'étaient pas respectées (38). Un autre exemple, en 2018, une usine fabriquant le Sinemet® avait été contrainte de fermer ses portes le temps de se remettre aux normes exigées. Cette usine était la seule à l'échelle mondiale à produire ce traitement antiparkinsonien. Le marché mondial a donc fait face à une rupture pendant de longs mois (35). À l'époque, ce médicament du laboratoire MSD était utilisé chez 45 000 patients en France. L'ANSM avait alors publié un plan d'action afin d'éviter toute interruption de traitement chez les patients concernés (39). Pour ces traitements qui sont difficiles à stabiliser chez un patient, toute rupture entraîne une modification du traitement et donc une réapparition de certains symptômes.

Est-ce qu'un remaniement de certaines mesures réglementaires serait envisageable pour aider les industriels sans compromettre la qualité et la sécurité du médicament ? Est-ce

possible de réadapter certaines mesures réglementaires pour réduire des ruptures de stock de médicaments, particulièrement celles évitables ?

De plus, chaque nouvelle réglementation nécessite des financements onéreux et importants de la part des entreprises pharmaceutiques. Le Leem a souligné cela pour expliquer la délocalisation des industries. En Inde ou en Chine, les industriels ne sont pas influencés par les restrictions environnementales et liés aux RSE qui mettent la pression sur l'industrie européenne (5).

Les normes environnementales en Europe limitant le rejet de toute substance toxique dans l'air et l'eau sont beaucoup plus élevées que dans d'autres parties du globe, ce qui n'est pas propice à l'établissement et au maintien de sites de production aux environs de la France (23).

En revanche, ces normes environnementales sont nécessaires pour protéger notre écosystème et pour réduire au maximum l'impact environnemental de la production de médicaments.

III.5.b. Une production hors de l'Europe

Depuis quelques années, les industriels ont souvent pris la décision de délocaliser leurs sites de production hors de l'Europe. Ce phénomène n'est pas spécifique au domaine pharmaceutique. Dans de nombreux secteurs différents, les industriels préfèrent délocaliser leurs usines de production en dehors de l'Union Européenne.

Comme nous l'avons vu précédemment, ces délocalisations hors de l'Europe des sites de production ou des sites de fabrication des matières premières peuvent être décidées à la suite de l'application de normes environnementales plus strictes en Europe par rapport à d'autres pays. En effet, les mesures réglementaires concernant l'environnement ou encore concernant les RSE ne sont pas identiques en fonction des continents et des pays. C'est pourquoi, certains industriels préfèrent, par aisance, délocaliser dans des pays appliquant des mesures plus souples et donc moins contraignantes.

Le gouvernement s'est engagé à prendre des mesures pour mettre fin à cette dépendance sanitaire qui affecte la prise en charge des patients. Depuis plus de 25 ans, les industriels français et européens ont choisi de délocaliser leurs productions en Asie pour une meilleure rentabilité (29).

Cependant, la rentabilité n'est pas la seule raison de la délocalisation des industries du médicament. Le projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS) demande, tous les ans, aux entreprises du médicament de faire des efforts démesurés selon le Leem. Les capacités industrielles de la France en sont affaiblies et l'accès des patients aux médicaments en est fragilisé (40).

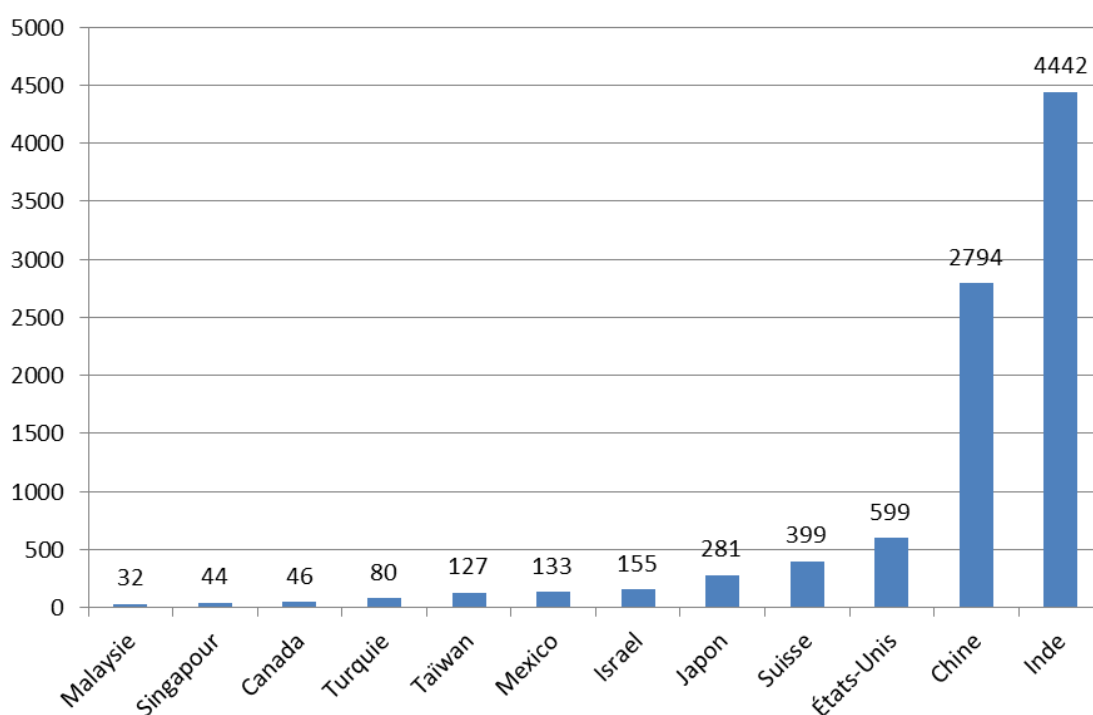
Il est intéressant de souligner que dans les années 1980-1990, la France était indépendante par rapport à la fabrication de principes actifs. Actuellement, entre 60 et 80% des principes actifs sont produits en dehors de l'Union européenne. Dans les années 80, cette part était de seulement 20% (23). En quelques décennies, la grande majorité des usines de fabrication de principes actifs a été délocalisée à l'extérieur du territoire européen notamment dans les pays asiatiques. La France a perdu sa grande indépendance face à la fabrication de matières premières.

L'Académie nationale de pharmacie estime que 80 % des principes actifs employés en Europe sont produits en Inde et en Chine. On comptabilise plus de 3 000 usines en Chine, et environ 4 000 usines en Inde. Quand la France compte seulement 80 usines pour produire les principes actifs utilisés en Europe (41).

Les principes actifs pharmaceutiques sont en majorité fabriqués en Chine. En 2014, l'EMA avait déterminé que cette fabrication en Chine représente 52,9% des principes actifs totaux. L'Inde et l'Israël sont également des pays ayant une place majeure dans la production de principes actifs. Respectivement, ils fabriquent 22,2% et 17,7% des principes actifs (20). Ces trois pays produisent à eux seuls 92,8% des principes actifs nécessaires à la conception des médicaments à l'échelle mondiale.

Selon une étude plus récente, datant du 30 juillet 2018, 20% des sites de production pharmaceutiques actifs enregistrés dans la base de données EudraGMDP sont situés dans l'Espace Économique Européen, soit environ 2 335 sites (5). Pour les médicaments destinés à être commercialisés dans l'Espace Économique Européen, 61% des sites de production de substances pharmaceutiques actives proviennent de l'Inde ou de la Chine. Ces pays possèdent respectivement 4 442 et 2794 sites de fabrication (5).

La figure 16 présente le nombre de sites de production de substances pharmaceutiques actives par pays hors de l'union européenne pour des médicaments à destination de l'Europe. Les deux pays fabriquant une grande partie des substances pharmaceutiques actives des médicaments à destination de l'Europe sont donc l'Inde et la Chine.



Nombre de sites de production de substances pharmaceutiques actives

Figure 16 : Pays Hors de l'union européenne disposant du plus grand nombre de sites de production de substances pharmaceutiques actives pour des médicaments commercialisés dans l'Espace Économique Européen (5)

Selon un rapport du Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques de 2017, en France, 35% des matières premières utilisées dans l'élaboration des médicaments arrivent de seulement trois pays qui sont l'Inde, la Chine et les États-Unis (5). Ce

sont les trois plus grands pays producteurs de principes actifs pour les médicaments à destination de l'Union Européenne.

À propos de la fabrication du médicament lui-même, 40% des médicaments finis vendus en Union européenne viennent de l'extérieur de celle-ci (42). Ils proviennent majoritairement d'Inde. Une grande proportion de médicaments finis ne termine pas leur fabrication dans l'Union Européenne.

La Chine et l'Inde sont les principaux pays fournissant les médicaments finis ou les substances actives. Ils se sont, peu à peu, spécialisés. La Chine s'est spécialisée dans la production des substances actives. L'Inde, quant-à-elle, s'est spécialisé dans la mise en forme pharmaceutique et le conditionnement (42).

L'Inde est leader dans les exportations de produits finis et est, par conséquent, surnommée « la pharmacie du monde » (38).

Si on prend l'exemple du paracétamol, la fermeture de la dernière usine française fabriquant de la poudre de paracétamol a été réalisée en 2008. Le laboratoire Upsa va chercher sa poudre de paracétamol à 85% aux États-Unis et à 15 % en Chine. Quant à son concurrent, le laboratoire Sanofi s'approvisionne dans trois pays la Chine, l'Inde et aux États-Unis (43).

Globalement, les laboratoires français n'ont pas les capacités financières pour développer seuls de A à Z un médicament. Ils sont dans l'obligation de sous-traiter ou de délocaliser hors de l'Europe. Il faut coopérer pour financer la construction de nouvelles capacités de production (43).

Le circuit de production et d'approvisionnement du médicament est constitué de nombreux acteurs (fabricants, prestataires, sous-traitants, ...) et fréquemment localisés dans des régions du globe différentes. Par exemple, le principe actif peut être fabriqué en Chine puis être finalisé en Allemagne ou en Pologne, et enfin être conditionné dans un autre pays. Ils peuvent transiter par d'autres pays du monde et enfin être vendus en France dans nos officines.

Ce phénomène de délocalisation et de concentration des usines de fabrication de matières premières dont notamment les principes actifs mais également des sites de production des produits finis est croissant (33).

Ces délocalisations sont plus fréquentes que précédemment notamment car les entreprises pharmaceutiques cherchent à rapprocher leurs productions des marchés de consommation émergents de plus en plus dynamiques. Les marchés chinois, sud-africain, russe, brésilien ou indien sont spécifiquement mentionnés par la Fédération Internationale pharmaceutique (FIP) comme des marchés émergents. Par exemple, selon l'ordre des pharmaciens, « l'Inde représente à elle seule 70% de la demande de cyclosérine, antibiotique utilisé contre la tuberculose » (33).

Les industriels pharmaceutiques cherchent également à rentabiliser au mieux leur production. La pression économique conduit les entreprises pharmaceutiques à essayer de trouver les fournisseurs les moins chers pour chaque élément de leur médicament. Leur objectif est de baisser le coût de fabrication des médicaments. La principale solution trouvée par les industriels est donc de délocaliser leurs sites de production de matières premières et de produits finis.

Serge Legagnoa, secrétaire confédéral FO chargé de la protection sociale, a souligné un facteur de la marchandisation de la santé. Il déclare qu'à chaque crise sanitaire, nous observons que la France est dépendante pour des prétextes économiques et de rentabilité (29).

On peut observer qu'une légère défaillance de l'une des parties impliquées dans le circuit de fabrication et d'approvisionnement pharmaceutique pourrait entraîner des pénuries de médicaments avec d'éventuelles retentissements internationaux.

La demande mais également la production sont devenues mondiales. Cette importante dépendance, à la Chine et à l'Inde notamment, montre régulièrement ses limites. En 2017, la Chine a restreint l'alimentation d'électricité à certaines zones industrielles où se trouvaient quelques usines pharmaceutiques. Cette décision était prise afin de réduire les émissions polluantes. Suite à ces restrictions, la planète entière avait dû faire face à des pénuries

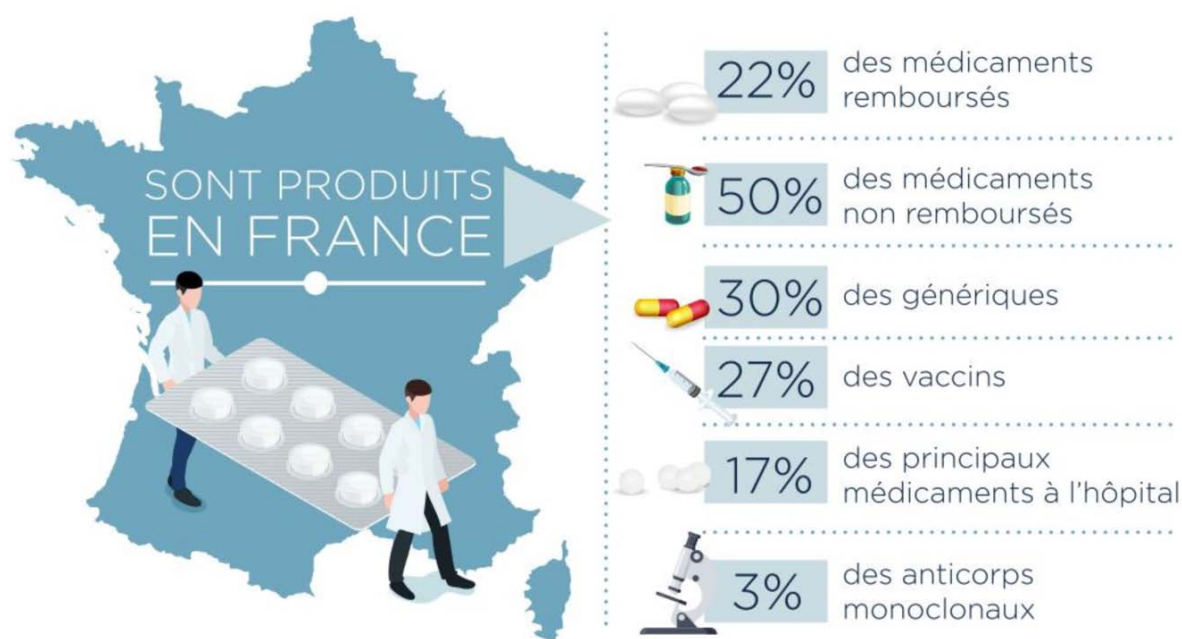
mondiales d'amoxicilline et d'acide clavulanique (14). L'amoxicilline étant un antibiotique régulièrement utilisé et très important dans l'arsenal thérapeutique, les personnels de santé ont dû trouver des solutions pour assurer la prise en charge des patients.

Au milieu des années 90, les médicaments génériques ont été implantés dans le marché français (29). Le prix des médicaments génériques est réduit au maximum par le Comité économique des produits de santé (CEPS) qui représente l'État. L'Assurance maladie rembourse les médicaments par rapport à ce prix négocié. C'est pour cela que le CEPS négocie au mieux le prix des médicaments avec les laboratoires. Ces négociations permettent à l'Assurance maladie de limiter la somme prise en charge et permettent de financer de nouveaux médicaments, souvent plus chers.

Face à ces décisions et ces prix faibles, les laboratoires ont commencé à sous-traiter la production de ces traitements pas suffisamment rentables en Asie. Cependant, ces médicaments ont démontré leur efficacité et parfois, il n'existe pas d'alternative thérapeutique (29).

Pourtant, la France fait partie des grands pays producteurs de médicaments. En effet, au rang des pays producteurs de médicaments en Europe, la France est à la 4^{ème} place juste après la Suisse, l'Allemagne et l'Italie (2).

Comme le montre la figure 17, la majorité des médicaments produits en France sont des médicaments non remboursés. La moitié des médicaments non remboursés sont produits en France. On peut observer que seulement 22% des médicaments remboursés sont produits en France. Encore pire, uniquement 17% d'entre eux sont des médicaments essentiels utilisés à l'hôpital (2).



5 : Roland Berger 2014, "Comment relancer la production pharmaceutique".

Figure 17 : Taux des différents types de médicaments produits en France (2)

On peut constater que les médicaments dont les prix ont été tirés vers le bas, comme les médicaments remboursés ou les génériques sont les médicaments qui sont très peu produits en France. Les industriels ont donc besoin de baisser les coûts de production et souvent vont délocaliser leurs usines hors de la France, et même hors de l'Europe.

Cet élément avait déjà été souligné dans le rapport d'information n°737 sur la pénurie de médicaments et de vaccins : Plus le médicament est bien remboursé, moins il est produit en France. Il y a seulement 10% des médicaments remboursés à 100% qui sont produits en France (5). En effet, les médicaments remboursés ont un prix tiré vers le bas au maximum pour diminuer les dépenses de l'assurance maladie. Le coût de fabrication étant plus cher en France, les industriels préfèrent les produire à l'étranger afin d'avoir un bénéfice plus intéressant. De plus, le coût de production en France est plus onéreux que le coût de production à l'étranger additionné au coût du transport.

On peut également mettre en lumière qu'aucune des classes de médicaments mentionnées dans la figure 17 ne sont produites à plus de 50% en France. Si on va plus loin, une seule classe

est fabriquée en France avec des proportions dépassant les 30%. Cela montre bien qu'une grande majorité des médicaments n'est pas ou plus produits en France.

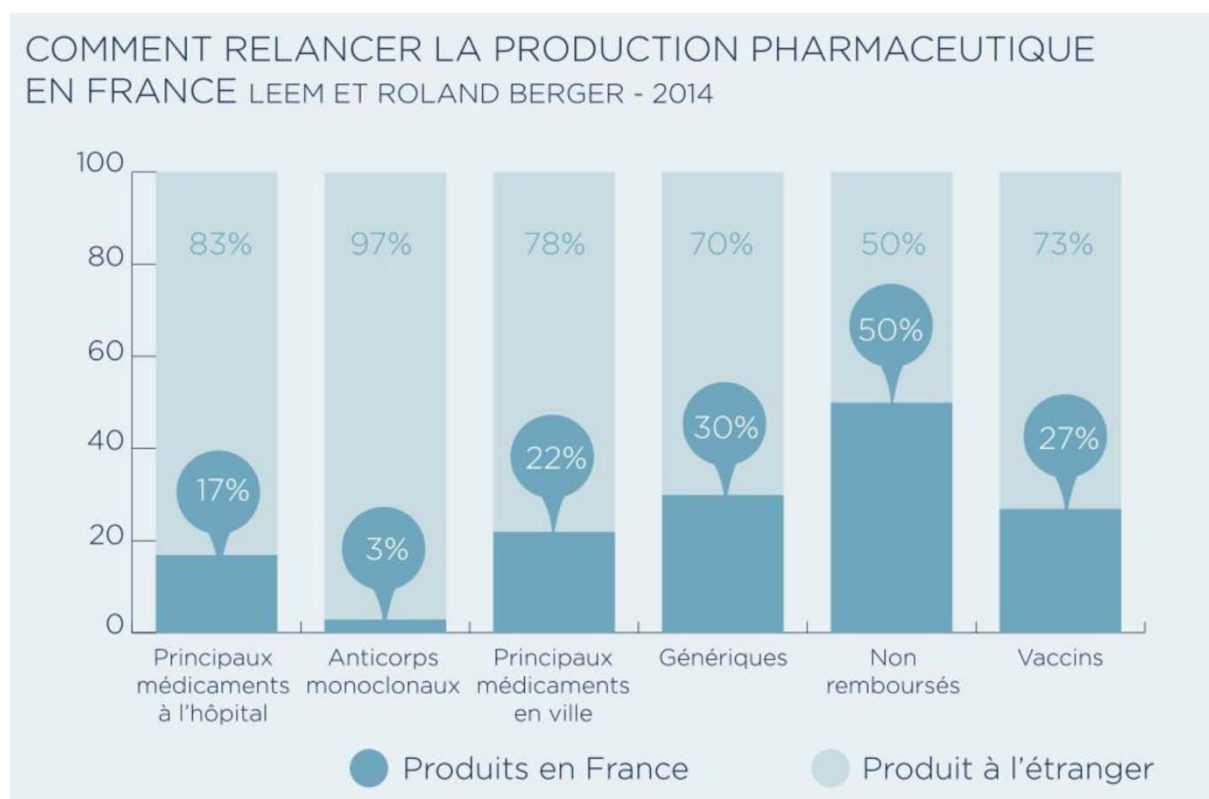


Figure 18 : Proportion des médicaments produits en France et à l'étranger (2)

La figure 18 souligne entièrement la délocalisation des usines pharmaceutiques qui s'est opérée pendant les dernières décennies. Il démontre que la plus grande partie des médicaments est produite à l'étranger.

Patrick Biecheler, responsable Pharmacie monde au cabinet de conseils Roland Berger expliquait que « sur les 271 sites industriels pharmaceutiques que compte la France, 70 % fabriquent principalement trois formes galéniques : produit injectable, comprimé et spray » (42). Sous certaines de ces formes, la France dispose d'une surcapacité par rapport au marché. Cela est particulièrement vrai pour les suppositoires, gélules et autres comprimés standards ou enrobés. Ce sont des formes dites "sèches". En revanche, les capacités de production en France sont insuffisantes pour des produits tels que les flacons stériles, les hormones, les seringues pré-remplies ou encore les sticks liquides et les formes lyophilisées (42).

Nous pouvons aussi mettre en évidence ce phénomène dans les domaines thérapeutiques couverts. La France produit beaucoup d'antihypertenseurs, d'antidépresseurs, de dérivés opioïdes sur le marché. A l'inverse, la France produit très peu de médicaments innovants qui concernent généralement les maladies auto-immunes et dégénératives, la DMLA ou encore les anticorps monoclonaux (42). Les usines de production de médicaments ne s'implantent plus en France. Les industries construites pour les nouveaux médicaments sur le marché sont souvent implantées hors de l'Europe.

Il n'existe que 32 sites de bioproduction, en France. Ils produisent des produits biopharmaceutiques, principalement des vaccins ou des protéines recombinantes (42). Selon Leem, la France a une production industrielle concentrée sur les produits chimiques matures (2).

La production industrielle française est réellement affaiblie. La France est peu attractive pour la production de nouveaux médicaments. Par exemple, l'EMA a autorisé 91 nouveaux médicaments en 2017 et uniquement 6 de ces nouveaux médicaments sont produits en France (2). Comme le montre la figure 19, la France est l'un des pays européens qui compte le moins de sites enregistrés « fabricant » en 2017. La France est parfois loin derrière certains de nos pays voisins.



Figure 19 : Nombre de sites enregistrés « fabricant » par pays en 2017 (44)

La France est aussi à la quatrième place en ce qui concerne la localisation de la production des nouveaux médicaments autorisés en Europe entre 2016 et 2021. Sur 488 nouveaux médicaments autorisés en Europe entre 2016 et 2021, 112 sont produits en Allemagne, 87 en Irlande, 48 en Espagne et enfin 42 en France (40).

Le déclin de l'attractivité de la France peut s'observer en analysant les 5470 principales références de codes CIP de médicaments en ville. Le code CIP d'un médicament est un code à 13 chiffres permettant l'identification et la traçabilité de chaque médicament remboursable dans la base de données nationale. En 2013, ces références représentent une dépense de 18,4 milliards d'euros. Les médicaments qui sont produits en France sont estimés à 22% de la dépense totale (2).

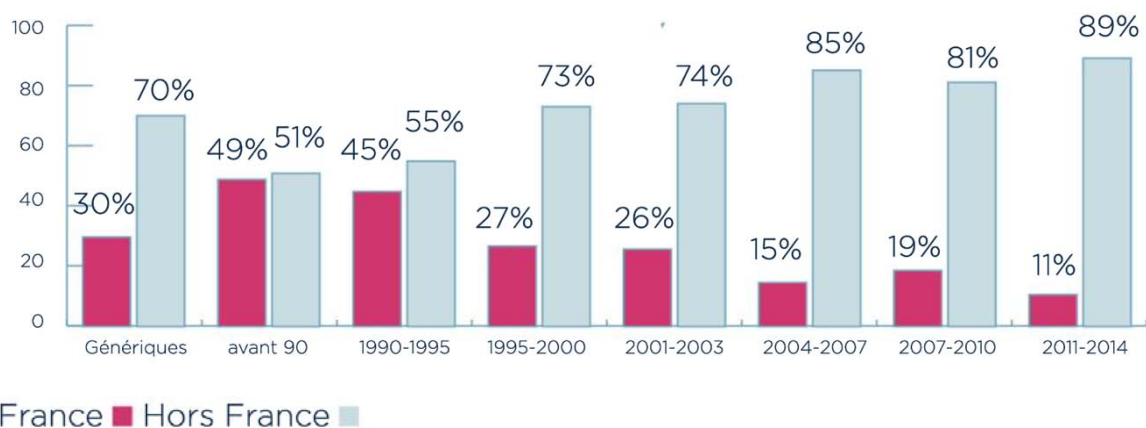


Figure 20 : Pourcentage des principales références de médicaments en ville produits en France ou hors France (44)

La figure 20 fait bien ressortir le déclin d'attractivité de la France et une diminution de la production industrielle sur son territoire qui s'accroît d'année en année.

De plus, la pandémie du Covid 19 a provoqué des perturbations dans la production d'ingrédients pharmaceutiques actifs dans l'Est de la Chine. Ces perturbations ont engendré des pénuries de matières premières en Inde qui produit des formules finies (38).

La Chine est devenue un acteur majeur et leader dans la production de substances pharmaceutiques actives. Elle produit à 70% de ses capacités contre 30 à 40% pour l'Inde. Les entreprises chinoises ont donc des prix 30 à 40% inférieurs à la moyenne mondiale (38).

La Chine étant un vaste pays, elle possède des climats variés qui permet la production de nombreux ingrédients pharmaceutiques actifs. La Chine produit entre 1 500 et 2 000 ingrédients pharmaceutiques actifs. L'État chinois permet à ses fabricants d'avoir un soutien des banques publiques avec des prêts à des taux négligeables. Par exemple, l'industrie Zhejiang Huahai Pharmaceutical (ZHP) est incontournable dans la production des ingrédients pharmaceutiques actifs dans les médicaments contre l'hypertension artérielle et l'Alzheimer. Selon un rapport financier publié par la compagnie, cet industriel a eu 44,4 millions de dollars de subventions en 2018 (38).

En 2019, 9,5 millions de tonnes ont été produits par la Chine et 1,9 millions de cette production a été écoulés en Europe. Les exportations d'ingrédients pharmaceutiques actifs et de médicaments par la Chine croissent chaque année de 3,8% en moyenne. Un phénomène qui va très probablement continuer dans les années qui vont venir (38).

Cette dépendance de la France aux pays asiatiques notamment pour les principes actifs mais aussi pour les médicaments finis est largement identifiée par les autorités et par les différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament. Une dépendance qui s'est créée au fur et à mesure des délocalisations et des fermetures d'usines en France par les entreprises du médicament poussées par des raisons économiques et des nouvelles réglementations entre autres.

Cette dépendance de la France, et plus largement de l'Europe, est une des raisons de l'augmentation des ruptures d'approvisionnement de médicaments dans les officines françaises. Comme le souligne Dominique Martin, « dans l'UE, nous sommes en compétition les uns avec les autres (pour obtenir les médicaments produits en cas de pénurie), ce qui n'est pas très sain » (45). Parfois, les entreprises ne sont pas vraiment contraintes à mettre la clé sous la porte ou à délocaliser leurs entreprises. Ils choisissent quelques fois de suivre une stratégie économique afin d'augmenter leur rentabilité. Des choix qui ne sont souvent pas faits en mettant la santé des patients en priorité.

III.5.c. Une stratégie économique de la part des laboratoires

Les stratégies économiques employées par les entreprises pharmaceutiques peuvent faciliter la mise en place de ruptures d'approvisionnement de médicaments. Ces raisons économiques s'ajoutent à toutes les autres causes de rupture de stock. L'explosion des pénuries de médicaments s'explique, pour l'ANSM, par une production en flux tendu de la part des laboratoires résultant de nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production (33). Cette production à flux tendu est synonyme de rupture d'approvisionnement du médicament au moindre contretemps rencontré.

Certains médicaments sont arrêtés d'être commercialisés pour des raisons ou des stratégies économiques ou suite à des exigences normatives trop conséquentes pour l'entreprise.

Ces stratégies économiques sont d'autant plus observables pour les médicaments ayant la possibilité d'être substitués. En effet, plusieurs raisons peuvent amener une entreprise du médicament à faire le choix d'arrêter définitivement la production ou à défaut une des lignes de production. Les principales explications observées sont les brevets tombés dans le domaine public, la perte de parts de marché ou encore une baisse de la rentabilité (33).

Les molécules les plus anciennes sont souvent peu chères actuellement et par conséquent peu voire pas rentables pour les entreprises du médicament qui les utilisent. L'UFC-Que Choisir avait mis en évidence que les molécules les plus anciennes faisaient plus souvent l'objet de tensions d'approvisionnement. Leur analyse du profil des médicaments en ruptures d'approvisionnement fait ressortir que 75% des médicaments dans cette situation sont commercialisés depuis plus de 20 ans. Ils ont également montré que 75% ont un prix en dessous de 25 euros et 25% coûtent moins de 4 euros (46). En résumé, les médicaments le plus sujet à être en rupture d'approvisionnement sont des médicaments anciens et peu onéreux.

Une autre étude menée entre 2012 et 2018 auprès de l'ANSM sur un échantillon de 3 530 signalements avait aussi mis en évidence que 63,4% des médicaments en pénurie détenaient une AMM depuis plus de 10 ans (16).

Les prix des médicaments avec une AMM plus ancienne ont souvent des prix moins élevés et donc l'intérêt des entreprises pharmaceutiques à produire ces médicaments est potentiellement moindre.

L'Académie nationale de pharmacie avait elle aussi constaté ce phénomène : "Le prix de certains anticancéreux ou antibiotiques anciens n'étant pas actualisé voire non soutenu dans un marché compétitif pour les produits nouveaux, cela conduit à des marges trop faibles pour que les industriels investissent dans les structures de production, ce qui peut amener parfois à l'arrêt de la commercialisation." (28)

On pourra donc se demander si les industriels ne sécurisent pas plus l'approvisionnement des médicaments qui sont davantage rentables pour eux (46). Parfois, ils arrêtent définitivement la production du médicament en question faute de rentabilité. Des choix qui seraient au détriment des médicaments plus anciens toujours indispensables à l'arsenal médicamenteux.

Pourtant, au niveau réglementaire, un laboratoire pharmaceutique doit prévenir l'ANSM au minimum un an avant l'arrêt effectif selon l'article L.5124-6 du Code de la Santé Publique (18). L'ANSM, après avoir reçu l'information, peut refuser la fin de commercialisation si le médicament fait partie de la liste des MITM et s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique commercialisée. L'ANSM peut s'y opposer jusqu'au moment où un laboratoire reprend l'AMM du médicament et permet la continuité de la commercialisation du médicament.

C'est un problème majeur surtout en ce qui concerne les antibiotiques. Il est important de garder une grande diversité pharmacologique pour lutter contre l'antibiorésistance. La faible rentabilité des anciens antibiotiques provoque le désengagement de certains industriels qui conduit à une perte progressive de certaines molécules (36). Des stratégies qui peuvent être néfastes pour le bon usage du médicament. En effet, si un antibiotique est en rupture ou s'il ne se fait plus, le médecin devra le remplacer par un autre antibiotique qui parfois possède un plus large spectre et qui peut générer des résistances bactériennes (36).

On peut aussi prendre l'exemple de l'Immucyst®. Le BCG, le bacille de Calmette et Guérin, est connu pour être utilisé dans le vaccin contre la tuberculose. Il est également utilisé dans le traitement de cancer de vessie par instillation intravésicale. En France, ce médicament était produit par Sanofi sous le nom Immucyst®. Ce laboratoire a pris la décision d'arrêter sa commercialisation, un arrêt qui a pris effet en juillet 2019 (47). Sanofi affirme avoir pris cette décision car la production était devenue trop difficile et il ne pouvait pas fournir d'approvisionnement stable et durable. Cependant, d'autres sources soumettent l'idée qu'il s'agirait en fait d'un déficit de rentabilité du produit (48).

De plus, en France, contrairement à d'autres pays, le prix des médicaments imposé par le CEPS est une des raisons qui entraîne les entreprises du médicament à adopter des stratégies économiques non favorables à l'approvisionnement du médicament. En France, le prix des

médicaments est inférieur aux prix les plus bas d'Europe dans 50 % des cas. De plus, il est inférieur au prix moyen observé dans 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni) dans 93 % des cas (23).

Par exemple, pour la famille des Sartans, le rapport du CEPS de 2015 a souligné des différences de prix significatives entre plusieurs pays européens. Pour le Telmisartan, le prix moyen par unité standard est à hauteur de 15 centimes d'euros en France tandis qu'en Espagne et en Allemagne, ils sont respectivement de 37 et 39 centimes d'euros (23).

Autre exemple, cette fois-ci un antibiotique, une ampoule d'Augmentin® 1g/200mg en injectable est vendue en France 4,34 euros et 7,67 euros en Allemagne (23). Il est donc clair que les médicaments sont généralement significativement moins chers en France que dans ses pays voisins.

Ce sont ses différences de prix qui vont pénaliser la France et majorer le développement des exportations parallèles et qui peuvent à terme engendrer des ruptures d'approvisionnement.

Au sein de l'Union européenne, les marchandises ont le droit de circuler librement d'un pays à l'autre. Elles ne sont pas soumises à des taxes, ni à des restrictions de quantité pour le passage des frontières entre les états membres de l'UE. Dans le cadre de cette liberté, certains grossistes-répartiteurs nommés « short-liners » ont mis en place un commerce entre les pays membres de l'Union européenne. Ces grossistes-répartiteurs ont le droit d'acheter des médicaments en France et de les revendre dans des pays voisins à des prix plus élevés. Le Leem avait estimé le montant du commerce parallèle de médicaments en Europe à 5,4 milliards d'euros (23).

Ces exportations parallèles sont la source de tensions d'approvisionnement et de pénuries surtout s'il existe peu de stocks de médicaments dans le circuit de production et de distribution et qu'ils ne permettent pas de couvrir toutes les demandes. Il y aura de plus grands risques de ruptures d'approvisionnement dans les pays les moins attractifs. Pour mieux gérer les échanges parallèles, il est important de mieux les encadrer au niveau de l'Union européenne.

Plus rarement des stratégies économiques mises en place par certaines entreprises du médicament ont des conséquences bien plus délétères à court terme. Il semblerait que certains laboratoires mettent en place des pénuries artificielles pour pouvoir augmenter les prix des boîtes de médicaments.

Ce procédé aurait été utilisé par l'entreprise Aspen pour l'Alkéran® en 2016. L'entreprise pharmaceutique détient le monopole de la commercialisation de cette chimiothérapie anticancéreuse dans toute l'Europe (48). Elle aurait limité le nombre de boîtes de médicaments livrées à plusieurs pays européens afin d'augmenter les prix de vente. En France, le prix a augmenté de 1 366%, passant de 6€ à 88€ la boîte (48). En Italie, le prix a augmenté de 1 500% (48).

L'entreprise a écopé d'une amende de 5 millions d'euros en Italie pour avoir utilisé ce procédé et par conséquent mis en danger la vie de plusieurs patients (48). Par la suite, en mars 2021, la commission européenne a obligé l'entreprise à baisser de 73% les prix de ses anticancéreux (48).

Ce sont de telles stratégies économiques de la part des entreprises pharmaceutiques qui fragilisent le circuit d'approvisionnement du médicament.

La délocalisation, la sous-traitance de nombreux laboratoires mais aussi l'unicité des fabricants sont des problèmes majeurs qui engendrent des ruptures d'approvisionnement plus facilement.

III.6. Pourcentage des causes de ruptures

Selon le directeur des affaires scientifiques et de la responsabilité sociétale du Leem, Thomas Borel, environ 15% des ruptures sont liées à des problèmes sur les outils de production. Cela concerne des pannes de matériels de production ou des retards de fabrication. Ensuite, 15 autres pourcents sont dus à la disponibilité des matières premières notamment les principes actifs qui sont l'élément le plus touché par les pénuries dans les matières premières (49).

La plus grande partie des causes de pénurie sont les conséquences d'une demande mondiale qui augmente. Cette cause représenterait 35% des ruptures d'approvisionnement totales. Ces dernières années, la demande mondiale augmente de 6% par an environ (49). En novembre 2020, l'ANSM dissocie en deux parties ces 35%. Il y aurait 15% liés à une capacité de production insuffisante et 20% liés à une augmentation du volume de vente (18).

Par la suite, il faut prendre en compte la production perdue qui est la répercussion d'un défaut de qualité des médicaments produits. Celle-ci représente 10% des motifs de pénuries (49).

La chaîne du médicament est régie par l'existence du « zéro défaut » (20). Un problème de qualité dans un lot de plusieurs centaines de milliers de boîtes peut paralyser la chaîne de production du médicament, compte tenu des délais de réactivité longs des process industriels.

En mars 2015, la présence de particules sur les bouchons des flacons de certains lots de Tigécycline avait entraîné une rupture d'approvisionnement de ce médicament pendant 2 à 3 mois dans 13 pays de l'Union Européenne et notamment la France (33).

Enfin, les 25% derniers sont les retentissements des contraintes réglementaires assujetties aux entreprises pharmaceutiques (49). Ces causes de ruptures d'approvisionnement ne prennent pas en compte les médicaments qui sont arrêtés par décisions des laboratoires eux-mêmes.

Le sénat a détaillé les raisons des ruptures d'approvisionnement de médicament, représentées par la figure 21 (5). Les pourcentages indiqués par le sénat concordent

globalement avec ceux exprimés par le directeur des affaires scientifiques et de la responsabilité sociétale du Leem.

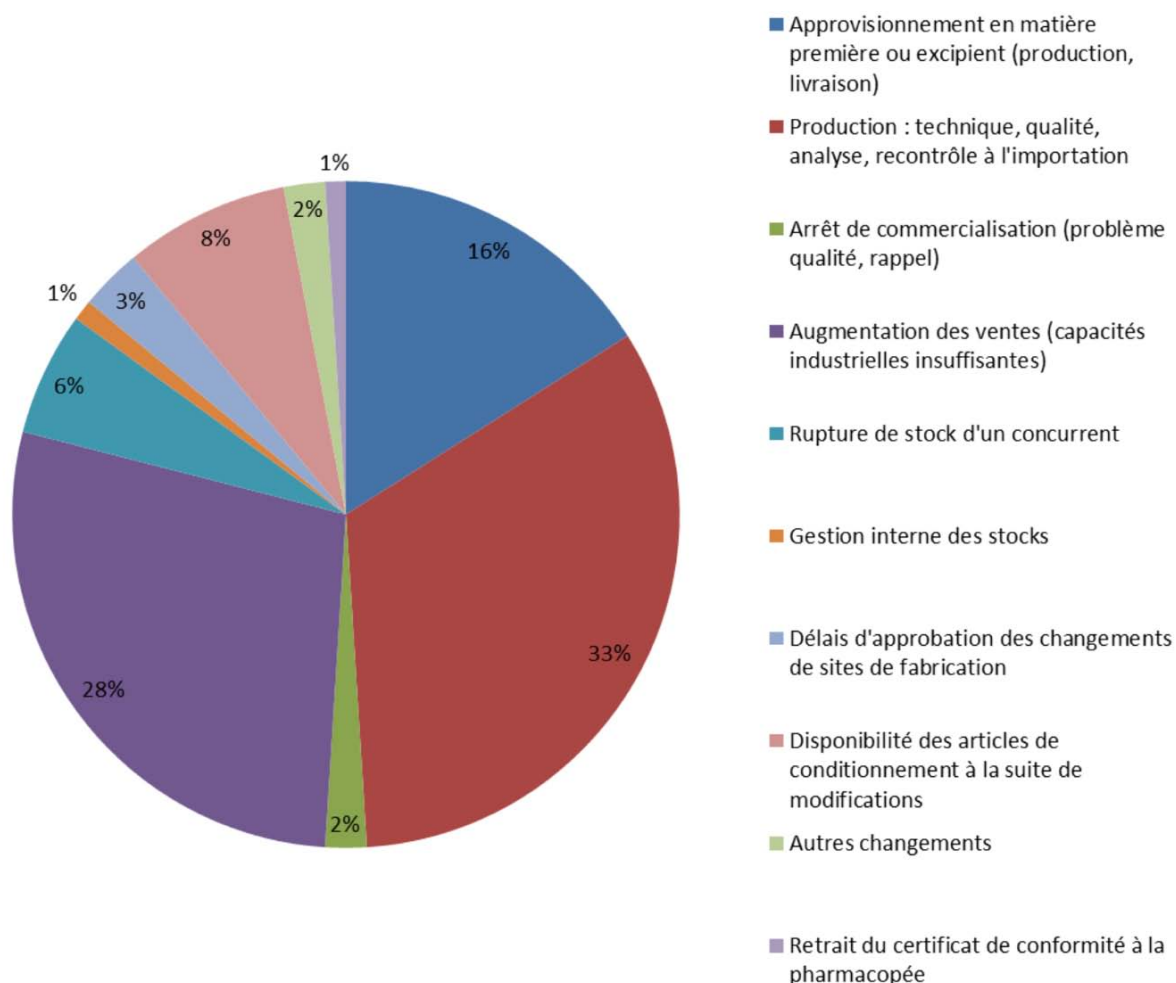


Figure 21 : Les causes des ruptures d'approvisionnement de médicaments en France (5)

En listant les causes de ruptures d'approvisionnement du médicament en France du plus fréquent au moins fréquent, nous commençons par les problèmes de production qui constituent 33% des causes. Ils peuvent être d'ordre technique ou en rapport avec la qualité ainsi que l'analyse. Ils peuvent également être liés à un recontrôle lors de l'importation d'un médicament d'un pays à un autre.

La seconde plus grande cause de pénuries en France, à hauteur de 28% est l'augmentation des ventes et les capacités industrielles insuffisantes.

Troisièmement, les difficultés d'approvisionnement en matière première ou excipient représentent 16% des causes de ruptures d'approvisionnement du médicament en France. Ces trois causes principales englobent 77% des pénuries en France.

Par ailleurs, 8% des motifs de pénuries concernent la disponibilité des articles de conditionnement à la suite de modification. Régulièrement, lorsqu'un laboratoire est en rupture de stock, cela impacte le laboratoire concurrent. Cette répercussion touche 6% des causes de manquants. Nous avons aussi les délais d'approbation des changements de site de fabrication qui sont imputés et impliquent 3% carences.

Le reste des motifs de rupture d'approvisionnement du médicament en France sont les arrêts de commercialisation et autres changements non identifiés qui constituent chacun 2%. Dernièrement, la gestion interne des stocks et le retrait de conformité à la pharmacopée composent, tous deux, 1% des pénuries en France.

Comme l'a analysé Christelle Ratignier-Carbonneil, la directrice générale adjointe de l'ANSM, au congrès national des pharmaciens en novembre 2019, ces ruptures d'approvisionnement sont « multifactorielles » et « tout cela empoisonne la vie de tout le monde, du pharmacien, du médecin, du patient, des autorités sanitaires » (50).

Par rapport aux industriels, le président du Leem, Frédéric Collet, a ajouté : « Nous prenons notre part de responsabilité sur ce qui nous incombe mais c'est un vaste problème qui n'est pas franco-français. La question des ruptures est la même dans tous les pays européens, avec les mêmes causes. Notamment sur l'incapacité de production en volume : toutes nos entreprises sont des entreprises mondiales, à quasi 95 ou 99 %. Et aujourd'hui, vous avez l'Inde ou la Chine qui augmentent leurs normes en matière de santé publique : cela crée un appel d'air extrêmement rapide et volumineux. » (50)

En effet, les causes de ruptures d'approvisionnement des médicaments en France ne sont pas seulement rencontrées par notre pays. Ce sont des causes à l'échelle européenne voire mondial. C'est pourquoi, il est devenu primordial d'endiguer ce nombre de pénuries grandissant et de trouver des solutions durables.

De plus, la remise à disposition des médicaments peut être longue et progressive surtout quand la fabrication de la spécialité est complexe et chronophage. Par exemple, les vaccins ont une fabrication allant de 6 mois à 22 mois (51).

IV. LES MÉDICAMENTS LES PLUS FRÉQUEMMENT EN RUPTURE

Parmi les ruptures d'approvisionnement, certains médicaments sont plus souvent signalés que d'autres. On peut également constater que certains laboratoires signalent plus de ruptures que d'autres industries du médicament.

En 2020, dans la liste des traitements les plus signalés à l'ANSM pour des tensions d'approvisionnement, l'Irbésartan est le médicament qui arrive en première position. Cet antihypertenseur a été signalé 66 fois en 2020 par 6 laboratoires différents (16).

Dans cette liste de médicaments qui sont le plus signalés en 2020, on retrouve successivement le Ramipril avec 36 signalements, le Candésartan avec 34 signalements, la Rispéridone avec 32 signalements, le Lansoprazole avec 30 signalements et la Prégabaline qui a été signalée 29 fois.

Les causes des tensions d'approvisionnement pour l'Irbésartan et le Candésartan en 2020 sont liées à des rappels de lots. En effet, en 2019, des lots de ces deux médicaments ont été rappelés car leur analyse avait mis en évidence des impuretés potentiellement cancérigènes. Ce phénomène, touchant plusieurs pays, a provoqué des tensions d'approvisionnement qui se sont répercutées en 2020 (16).

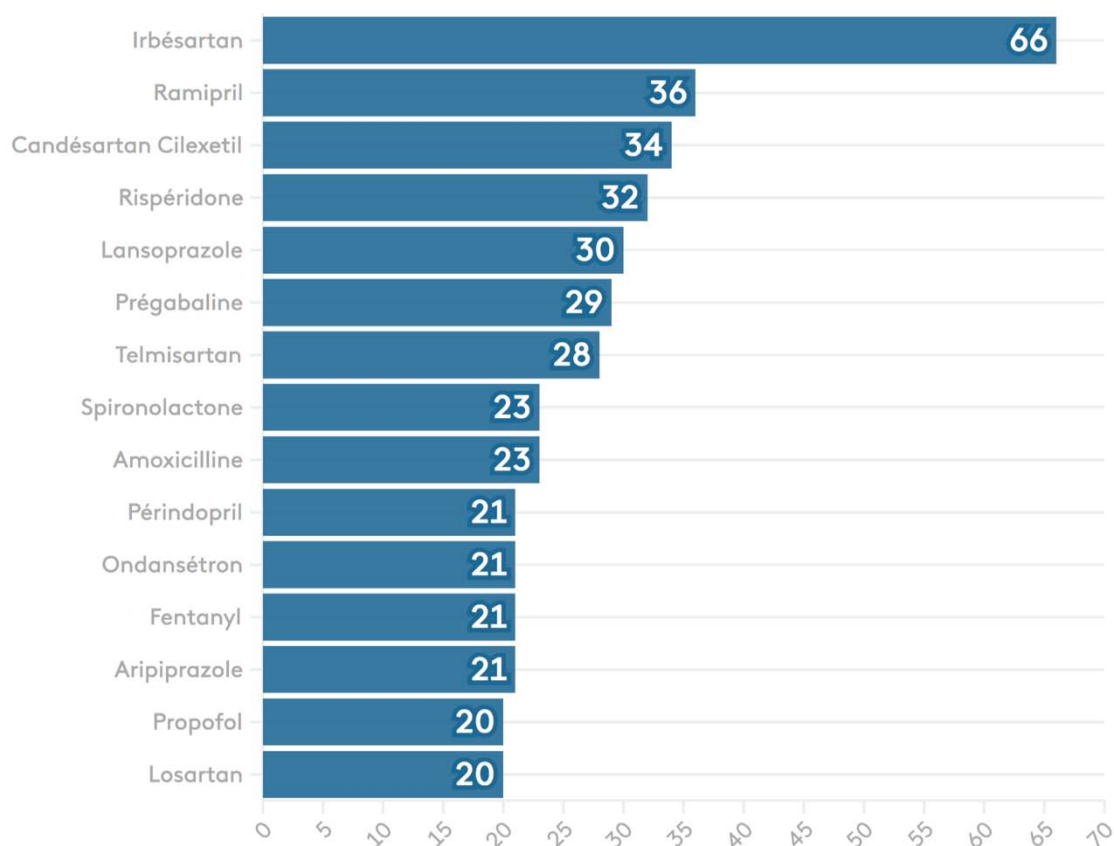


Figure 22 : Médicaments les plus signalés en 2020 pour rupture de stock ou risque de rupture de stock (16)

Le deuxième médicament le plus signalé en 2020 a vu certains de ses lots retirés du marché. Un doute subsistait sur la concentration contenue dans les capsules de Ramipril. La concentration dans les capsules et la concentration indiquée sur la boîte pouvaient ne pas correspondre pour les lots concernés (52). Ce retrait du marché peut expliquer le nombre de signalement en 2020 pour cette spécialité.

Certains médicaments sont plus simples à substituer que d'autres en attendant que le traitement revienne. Par exemple, le Lansoprazole est un médicament de la famille des inhibiteurs de pompes à protons et est utilisé pour combattre les troubles liés à l'acidité de l'estomac. Ce médicament sera plus facilement remplacé par une molécule de la même famille comme l'Omeprazole ou l'Esomeprazole sans que le patient ne ressente de modification. Contrairement à la Risperidone qui est un antipsychotique atypique qui sera plus difficile à remplacer. Cette molécule, utilisée pour traiter les schizophrénies, l'agressivité dans la maladie d'Alzheimer, les épisodes maniaques dans les troubles bipolaires ou encore les

troubles sévères du comportement de l'enfant, pourra engendrer un déséquilibre chez le patient. Ce type de traitement repose sur un équilibre et si celui-ci est altéré, cela peut générer d'autres effets indésirables ou le retour de symptômes handicapants pour le patient.

Autre exemple, l'Aspirine qui est une matière première utilisée dans certains médicaments tels que le Resitune®, le Kardégic®, l'Aspirine protect®, Aspégic® ou d'autres encore... L'Aspirine est très utilisée sur le marché du médicament et dans de multiples dosages. Cependant, ce principe actif est fabriqué dans peu de sites dans le monde (33). Au quotidien, on peut régulièrement observer des ruptures ou des tensions d'approvisionnement pour plusieurs de ces médicaments. En effet, on peut lister plusieurs tensions d'approvisionnement de ces spécialités sur les années 2021 et 2022.

Pour commencer, des problèmes sur les boîtes d'Aspirine protect® 100 mg ont provoqué une rupture de stock début 2021. Le braille sur les boîtes mises sur le marché n'était pas conforme. Les lots conformes ont été remis à disposition en mars 2021 (53). Par la suite, cette rupture va provoquer, par effet domino, des tensions d'approvisionnement voire des ruptures de stock des médicaments équivalents comme le Resitune® 100 mg, l'Aspégic® 100mg, et autres génériques tels que celui du laboratoire Mylan. Sur le terrain, on pouvait déjà observer des tensions d'approvisionnement en décembre 2020 par rapport au Resitune® et notamment pour le dosage 100 mg ainsi que pour l'Aspirine protect® 100mg.

Par la suite, les tensions d'approvisionnement s'enchainent comme le montre le tableau 1.

Acide Acetylsalicylique 75 mg, 100 mg et 160 mg		
Médicaments	Début de la tension ou de la rupture d'approvisionnement	Remise à disposition
Aspirine protect 100 mg	18 février 2021	13 avril 2021
Acide acetylsalicylique mylan 100 mg	18 février 2021	avril 2021
Resitune 100 mg	22 février 2021	21 octobre 2021
Resitune 75 mg	9 mars 2021	21 octobre 2021
Kardegic 160 mg	4 août 2021	Pas de date donnée (le 13 mai)
Kardégic 75 mg	16 mars 2022	Pas de date donnée (le 13 mai)

Tableau 1 : Liste des tensions et ruptures d'approvisionnement d'Acide Acetylsalicylique 75 mg, 100 mg et 160 mg dans les années 2021 et 2022.

L'Aspirine protect® 100 mg et l'Acide acetylsalicylique mylan® 100 mg sont signalés en tension d'approvisionnement le 18 février 2021 et sont remis à disposition en avril 2021 (54)(55). Ensuite, le Resitune® 100 mg est signalé à partir du 22 février 2021 avec une distribution contingentée en ville. La remise à disposition normalement prévue en novembre 2021 est, en fait effective le 21 octobre 2021 (56). Le 9 mars 2021, le Resitune® 75 mg est en tension d'approvisionnement et la distribution est contingentée en ville. Il est remis à disposition complète à partir du 21 octobre 2021 (57).

En janvier 2022, on peut observer en officine que le Kardégic® 75 mg et 160 mg sont compliqués voire impossibles à obtenir. Il est possible de se procurer quelques boîtes de Kardégic® 75 à partir de fin janvier. Le Kardégic® 160 mg est contingenté. Il est possible de se procurer une boîte par semaine. Cependant, l'ANSM ne notifie une tension d'approvisionnement du Kardégic® 75mg qu'à partir du 16 mars 2022. La distribution des deux dosages de Kardégic® est contingentée en ville sous forme de dotation (58)(59). Pour le moment, il n'y a pas de date communiquée pour une remise à disposition normale.

L'Acide acétylsalicylique est le médicament le plus consommé au monde et dont la production est la plus importante. Pourtant, les spécialités qui en contiennent sont régulièrement en tensions et en ruptures d'approvisionnement en France. Les causes de ces ruptures sont très rarement communiquées.

Une autre molécule régulièrement en rupture de stock dans les officines françaises est l'Urapidil pris par voie orale. Cette substance active est contenue dans le Mediatensyl®, l'Eupressyl® et l'Urapidil Stragen®. Deux concentrations existent pour cette molécule, 30 mg et 60 mg. Ces médicaments sont indiqués dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Certains médecins ayant répondu aux questionnaires de notre enquête ont également notifié que ces spécialités étaient fréquemment en rupture (Annexe 7).

En juillet 2017, suite à des anomalies sur la ligne de production, des ruptures d'approvisionnement sont signalées pour l'Eupressyl®, le Mediatensyl® et l'Urapidil (60). L'approvisionnement avait repris normalement le 2 novembre 2017 (61).

En novembre 2019, un rappel de lot concernant l'Eupressyl® et le Mediatensyl® est diffusé. Il est dû à la mise en évidence d'un résultat hors spécification lors des études de stabilité. Ce retrait de lot a provoqué des tensions d'approvisionnement et des ruptures avec un effet domino sur l'Urapidil Stragen®. L'Urapidil Stragen® 30mg et 60mg ont été remis à disposition en ville, respectivement fin avril et mi-février 2020 (62).

En 2021, des tensions d'approvisionnement sur ces médicaments sont signalées. Tout d'abord en mai 2021, l'ANSM signale que l'Eupressyl® et l'Urapidil Stragen® sont en rupture (63). Cette pénurie concerne les deux dosages. Pour le Mediatensyl®, des tensions d'approvisionnement obligent l'ANSM à réserver les unités restantes de Mediatensyl® 30 mg à l'hôpital. Seuls deux lots concernant le Mediatensyl® 60 mg sont distribués en ville et à l'hôpital. Le laboratoire Takeda commercialisant l'Eupressyl® et le Mediatensyl®, énonce que la rupture de stock est liée à une diminution de la capacité de production des deux dosages d'Eupressyl® (64). Le laboratoire Stragen, quant à lui, fait part d'une panne mécanique en production.

De même en août 2021, des tensions d'approvisionnement sont signalées par l'ANSM (65). Ces tensions continuent encore à être d'actualité aujourd'hui. En novembre 2021, une lettre d'information à l'attention des grossistes-répartiteurs avait été diffusée par les laboratoires commercialisant les trois médicaments (66). Les ruptures de stock de Mediatensyl® et d'Eupressyl® étaient liées à des difficultés de production. Le laboratoire communiquait qu'aucun dépannage n'était possible pour les pharmacies de ville. L'Urapidil du laboratoire Stragen a fait face à des tensions d'approvisionnement puis à des ruptures suite à la demande croissante du marché.

Un contingentement quantitatif en ville a été mis en place pour ces trois spécialités mais il n'est pas suffisant pour couvrir la continuité des traitements avec ces médicaments. Des recommandations ont été faites en cas d'initiation de traitement et en cas de substitution. Il était recommandé de favoriser d'autres alpha-bloquants tel que le Doxazosine et la Prazosine (67). Cependant, le médicament contenant de la Prazosine, l'Alpress®, a également eu des tensions d'approvisionnement voire même des ruptures.

Lors des dernières années, les spécialités contenant de l'Urapidil ont fait l'objet de plusieurs tensions et ruptures d'approvisionnement en France. Les causes sont diverses mais de nombreuses sont liées à des problèmes de production.

Un autre principe actif fréquemment en rupture est le BCG, qu'il soit utilisé pour le vaccin contre la tuberculose ou en instillation intravésicale dans le traitement de cancer de vessie. Dans le traitement contre le cancer de vessie, le BCG a subi de fréquentes et longues ruptures depuis 2012. Cela a commencé par l'Immucyst®, médicament commercialisé par le laboratoire Sanofi-Pasteur, il voit sa production interrompue en avril 2012. L'unique usine de fabrication n'était plus aux normes (68). La fermeture du site pour procéder aux rénovations nécessaires pour la mise en conformité a provoqué une rupture d'approvisionnement inquiétante au vu du caractère indispensable de ce médicament. Le laboratoire Sanofi-Pasteur a subi quelques problèmes lors de la rénovation de leur usine au Canada tels qu'une inondation du nouveau site et des canalisations gelées.

Face à cette situation, l'ANSM a donc autorisé la mise sur le marché de l'Oncotice® et du BCG-medac®. Ces deux médicaments sont produits respectivement au Canada et en Hollande (68). Le BCG-Medac® est mis sur le marché depuis août 2012 et l'Oncotice® depuis le 22 octobre 2012.

En septembre 2014, le BCG-Medac® est en rupture de stock (69). L'Oncotice® fait l'objet de tensions d'approvisionnement et un risque de rupture est prévu à partir de début octobre 2014.

Une distribution contingentée a été strictement instaurée pour l'Oncotice® à partir de décembre 2014 (70). Le BCG-Medac® est remis à disposition en janvier 2015 sous contingentement avec des quantités limitées.

La distribution de l'Immucyst® reprend progressivement en octobre 2015 (71). Cependant, le laboratoire Sanofi-Pasteur arrête définitivement la production de ce médicament en juillet 2019 (47). Or, l'autorisation de mise sur le marché de l'Oncotice® expire en 2019 mais il dispose d'une autorisation d'importation transitoire.

Le BCG-Medac®, quant à lui, augmente les capacités de production de manière régulière pour renforcer l'approvisionnement du marché (71). Fin 2019, le BCG-Medac® est cependant en rupture. L'Oncotice® fait lui aussi face à des difficultés d'approvisionnement. Suite à cette situation, un contingentement exceptionnel basé sur un score permettant de guider l'attribution des unités disponibles a été instauré (72).

De nouveau depuis fin 2020, l'approvisionnement en BCG-Medac®, reposant sur une seule usine en Europe, subit quelques difficultés (73). Ces difficultés font suite à la réorganisation de la production dans l'usine. Afin de lutter contre cette pénurie, le BCG Culture SSI est importé du Danemark de manière transitoire (74). Ce n'est qu'au début 2022 que ces difficultés d'approvisionnement semblent se terminer (75).

Cela fait donc 10 ans que ce traitement contre le cancer de la vessie subit des tensions et des ruptures d'approvisionnement. Une situation réellement problématique pour la prise en charge des patients.

Certains médicaments sont plus souvent signalés que d'autres et des laboratoires signalent plus fréquemment que d'autres. Concernant les laboratoires réalisant le plus de signalements de ruptures ou de risque de ruptures à l'ANSM, le laboratoire Sandoz est en tête de liste avec 584 signalements en 2020. Il est suivi par le laboratoire Teva avec 324 signalements et ensuite le laboratoire américain Mylan avec 251 signalements.

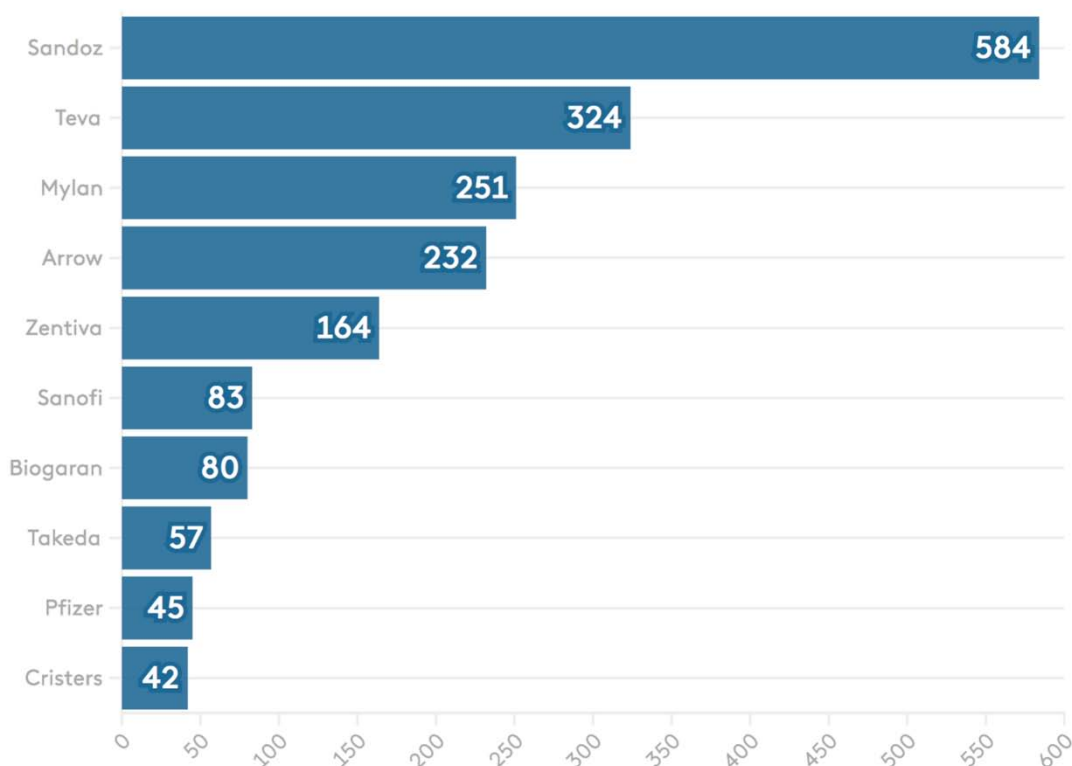


Figure 23 : Classement du nombre de signalements par laboratoire pour les ruptures de stock ou risques de rupture de stock en 2020 (16)

Ce classement ne permet pas d'affirmer que le laboratoire Sandoz est le laboratoire qui connaît le plus de pénurie. D'une part, ce classement n'est basé que sur l'année 2020. D'autre part, c'est un classement qui répertorie les signalements de rupture mais aussi les signalements de risques de ruptures. Il est possible que certains laboratoires signalent plus et plus rapidement leurs risques de ruptures contrairement à d'autres laboratoires.

Ces signalements permettent de mettre en garde les professionnels de santé ainsi que les autorités de santé d'une rupture ou d'un risque de rupture qui pourrait avoir des conséquences sur le marché français.

V. LES CONSÉQUENCES DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENTS DU MÉDICAMENT

Les conséquences des ruptures d'approvisionnement peuvent être importantes. En effet, en fonction des médicaments et des situations, des solutions sont plus ou moins faciles à mettre en place. Les pénuries ont des répercussions en premier lieu pour les patients. Nous verrons plus en détail ces conséquences dans la partie « comment les ruptures de stock affectent les patients ? ».

Au-delà des conséquences directes pour le patient, les ruptures d'approvisionnement peuvent dans certains cas engager la santé publique. Ces manques peuvent entraîner des risques sanitaires majeurs ou encore des risques financiers pour l'assurance maladie (17).

Sur un autre plan, les professionnels de santé sont également impactés par ces pénuries. Le premier point est principalement la perte de temps médical, paramédical et logistique utilisée pour trouver des solutions et ce par tous les professionnels de santé et à tous les niveaux de la chaîne du médicament.

Les professionnels de santé vont essayer de trouver des alternatives aux traitements en rupture. Ces alternatives ont une efficacité et une toxicité différentes comparées au traitement d'origine. Les équipes de santé sont parfois dans l'obligation de mettre en place des protocoles non approuvés ou de prioriser certains patients dans les cas les plus extrêmes.

Certaines stratégies sont d'utiliser des produits d'importation. Ces médicaments ne sont pas étiquetés en français et parfois présentent des concentrations différentes du principes actifs ou des excipients. Une partie des livraisons de médicaments qui sont destinées à des marchés étrangers sont détournées vers le territoire français. Le problème avec ces produits est le risque d'erreur accrue avec leur utilisation surtout quand les concentrations ne sont pas équivalentes.

Les ruptures de stock sont préjudiciables pour la prise en charge des patients, pour les entreprises du médicament, pour l'Assurance maladie et autres établissements de santé car elles sont d'une part coûteuses financièrement et d'autre part coûteuses temporellement. C'est pourquoi tous les acteurs de la santé sont concernés. Ils détiennent tous un avantage dans la réduction des pénuries.

En s'attelant à la prévention et la résolution des ruptures d'approvisionnement, de nombreux acteurs de la Santé pourraient économiser du temps et de l'argent. Pour l'assurance maladie la gestion des pénuries est en effet coûteuse. L'importation de médicaments indéniablement est plus désavantageuse financièrement lors des ruptures (23). Les prix n'ont pas été négociés à l'avance avec les laboratoires. De plus, les professionnels de santé ont parfois recours à des traitements de substitution plus coûteux (23). L'assurance maladie ne peut pas chiffrer les dépenses liées à la gestion des pénuries mais il existe réellement un surcoût.

Les entreprises du médicament doivent elles aussi gérer les ruptures. Les actions menées par les laboratoires pharmaceutiques ont été listées dans le rapport de la mission sénatoriale. Ils mettent en place et gèrent les contingentements, partagent les informations et envoient les notifications à l'ANSM. Ils rédigent des documents d'information médicale et gère la communication avec les professionnels de santé pour les avertir et donner des réponses en cas d'impossibilité d'approvisionnement (76). Ils organisent également les dépannages d'urgence.

De plus, les laboratoires, qui ont décroché le marché hospitalier, ont l'obligation de fournir les quantités demandées même s'ils payent davantage en s'approvisionnant chez un autre fournisseur. En 2011, les hôpitaux de Paris ont évalué le surcoût lié à la gestion des pénuries pour les laboratoires défaillants à 1 302 007 €.

Les autorités sanitaires, les entreprises du médicament, les pharmaciens et les autres acteurs de la chaîne du médicament travaillent quotidiennement ensemble pour que les patients puissent bénéficier de leurs traitements sans ennui.

VI. RÔLE ET POINT DE VUE DU PHARMACIEN

VI.1. Impact des ruptures sur l'organisation des équipes officinales

Le pharmacien est le dernier maillon de la chaîne du médicament avant son destinataire final. Il est l'intermédiaire avec le patient. Le pharmacien d'officine a un rôle clé. Il doit mettre en confiance le patient et lui expliquer le traitement de substitution afin que celui-ci soit correctement pris et suivi.

Le pharmacien d'officine doit prendre en compte le risque encouru pour le patient et agir en conséquence. Il va évaluer la situation du côté du patient et du côté de l'industriel mais également de ses grossistes.

Afin de trouver des solutions pour pallier la rupture d'approvisionnement, l'ensemble de l'équipe officinale va prendre du temps pour rechercher un moyen disponible et adapté au patient pour continuer son traitement. Pour l'équipe officinale, le temps hebdomadaire consacré à la résolution des ruptures est en moyenne de 5,1 heures pour 2021. Cette moyenne a baissé par rapport à l'année passée. Le temps hebdomadaire était évalué à 6,6 heures en 2020 (77). Ce temps pourrait être consacré à la prise en charge et l'écoute des patients si les ruptures étaient plus rares.

En plus du temps consacré, la gestion de ces pénuries demande des moyens humains et financiers en permanence pour trouver des solutions ou obtenir le médicament en question (77). Les ruptures d'approvisionnement viennent perturber le bon fonctionnement de l'officine et de la dispensation aux patients de leurs traitements. La fréquence de l'indisponibilité des médicaments peut entraîner dans l'équipe officinale une lassitude et une démotivation face aux efforts développés.

À l'hôpital, un sondage en 2013 auprès des pharmaciens hospitaliers européens avait estimé que le temps hebdomadaire accordé à la gestion des pénuries était en moyenne de 12,8 heures (17). L'identification et l'achat des alternatives thérapeutiques représentaient environ 4 heures et le suivi des ruptures environ 2,2 heures de la douzaine d'heures totales. Les

modifications de stock et les discussions avec les médecins demandaient chacune deux heures. Enfin, 1,6 heures et 1 heure sont consacrées respectivement au développement de protocoles adaptés et à l'information du personnel soignant.

VI.2. Connaissance des pharmaciens sur les ruptures d'approvisionnement

La multitude de ces actions lors d'une rupture d'approvisionnement est chronophage pour les pharmaciens. Afin d'évaluer l'impact des ruptures d'approvisionnement des médicaments au niveau des pharmaciens d'officine, j'ai élaboré un questionnaire (Annexe 1). Le questionnaire a été diffusé par le biais de groupes sur les réseaux sociaux ou par le biais de connaissances. Le pharmacien pouvait cliquer sur un lien Google Forms afin de le remplir directement sur internet. Au total, j'ai pu obtenir 217 réponses de pharmaciens d'officine de 64 départements différents. Les départements pour lesquels j'ai obtenu une majorité de réponses sont la Loire-Atlantique, la Vendée, la Sarthe, le Maine-et-Loire et le Nord (Annexe 2).

Les pharmaciens interrogés trouvent globalement que les ruptures d'approvisionnement sont de plus en plus fréquentes et nombreuses (Annexe 2). Ce problème engendre un surcroît de travail pour les pharmaciens.

Comme nous l'avons vu précédemment, les causes de ruptures sont variées. Pour 82,5% des pharmaciens d'officine, les principales causes de ruptures sont engendrées par des problèmes d'approvisionnement liés aux manques de matières premières et d'excipients. Cette cause n'est cependant qu'à la troisième place au niveau du classement des motifs de pénurie les plus fréquentes.

Les autres causes majeures selon les officinaux sont des problèmes de productions d'ordre techniques, analytiques ou encore un souci lié au recontrôle à l'importation. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les principales causes de ruptures sont dues à des problèmes au niveau de la production.

Entre 25 et 30% des pharmaciens officinaux estiment que les ruptures sont engendrées par une augmentation des ventes, une capacité industrielle insuffisante, la rupture de stock d'un

concurrent ou encore la délocalisation des usines pharmaceutiques. Effectivement, la deuxième cause majeure des pénuries en France est l'augmentation des ventes associée à des capacités industrielles insuffisantes qui ne peuvent couvrir la hausse.

De plus, 41,9% des pharmaciens pensent que les pénuries sont dues à des raisons économiques. Une cause qui englobe en partie celle notifiée par certains officinaux. Plusieurs pharmaciens soulignent que les prix négociés en France sont plus bas que les prix des médicaments dans les autres pays voisins et que les industriels ou les short-liners préfèrent vendre dans des pays plus offrants. C'est pourquoi, il est important d'harmoniser les prix au maximum au niveau européen pour pallier ces raisons.

En réalité, les pharmaciens d'officine n'ont pas souvent connaissance de l'origine de la rupture d'approvisionnement. Ils ont face à eux des patients qui ont besoin d'information. Cependant, les officinaux se trouvent souvent démunis et ne peuvent expliquer aux patients les causes et les actions mises en place pour y pallier.

Face à une rupture d'approvisionnement, 99,5 % des pharmaciens essaient d'expliquer, grâce aux informations qu'ils ont, les difficultés d'approvisionnement aux patients qui en sont victimes. Les officinaux vont préciser aux patients que le médicament ne peut être commandé, qu'aucun grossiste ne peut le fournir pour le moment et que cette rupture est souvent nationale. Les pharmaciens adaptent leurs explications et essaient d'être le plus transparents avec leurs patients.

Certains pharmaciens soulignent qu'il est très difficile dans un pays comme le nôtre de faire comprendre aux patients que nous ne sommes pas livrés en médicament. Il est notamment compliqué de l'expliquer quand il s'agit de médicaments courants pour les patients.

Les ruptures d'approvisionnement touchent l'organisation de la pharmacie. Elles impactent grandement l'exercice des pharmaciens et des autres professionnels de santé.

VI.3. Les actions mises en œuvre actuellement par les pharmaciens d'officine **afin de pallier les ruptures de stock**

Le pharmacien d'officine est le dernier acteur du circuit du médicament avant sa délivrance aux patients. Il est le seul contact accessible pour le patient pour obtenir des informations. C'est pourquoi, il est un véritable acteur dans les ruptures d'approvisionnement même s'il est difficile d'agir en bout de chaîne du médicament.

Dans un premier temps, lors d'une pénurie, le pharmacien va en informer le patient. Il va essayer de récolter des informations chez le patient et essayer de savoir s'il a encore des comprimés de son médicament à disposition chez lui afin d'évaluer la situation et le caractère d'urgence ou non de celle-ci. Lorsque les patients ont encore des comprimés, 77% des pharmaciens attendent le possible retour du médicament avant de le substituer. Le pharmacien officinal a un vrai rôle d'accompagnement du patient dans la rupture d'approvisionnement. Il faut rassurer le patient et lui expliquer le plus clairement possible les options disponibles s'il en existe.

En second lieu, le pharmacien va prendre le temps de trouver des solutions. Le pharmacien va essayer de voir s'il existe un équivalent strict au médicament en rupture (autre générique, princeps, médicament en co-marketing). Un médicament en co-marketing est un même médicament commercialisé sous deux noms différents.

Les officinaux essayent de trouver un autre dosage disponible pour permettre au patient de continuer son traitement avec la même molécule mais en adaptant la posologie si la concentration est différente.

Ils peuvent appeler leurs grossistes-répartiteurs pour connaître la date de retour ou savoir si un contingentement est mis en place. 71% des pharmaciens contactent plusieurs fois leurs grossistes.

Les pharmaciens d'officine appellent également les officines aux alentours pour avoir un dépannage de leurs confrères. Quand la rupture d'approvisionnement est récente, certaines

pharmacies ont encore un peu de stock et peuvent dépanner leurs confrères. Lors de rupture d'approvisionnement, les pharmaciens peuvent partager les stocks encore disponibles. L'entraide est un point clé pour optimiser la gestion des stocks en cas de pénurie. Plus de 84% des pharmaciens appellent un confrère pour essayer d'obtenir le médicament en rupture.

Il n'est pas rare que des officines se dépannent afin de gérer au mieux les unités de médicaments encore disponibles. Pour se faire, les pharmaciens peuvent s'appeler ou encore Communiquer sur des plateformes réunissant des officines implantées dans leurs régions. Ce réseau permet d'optimiser la gestion des stocks disponibles et de collaborer pour tout mettre en œuvre pour que le patient ait son traitement à temps.

Les pharmaciens cherchent aussi sur Vigirupture les stocks disponibles dans les pharmacies aux alentours.

Des logiciels ou sites internet ont été développés pour aider les pharmaciens à pallier les ruptures et connaître les informations disponibles. Il y a environ 79% des pharmaciens qui utilisent des outils tels que les sites internet ou logiciels à disposition. Ils utilisent le site de l'ANSM, le Vidal ou encore le DP-Ruptures et le site Vigirupture dont nous verrons plus en détails l'application. Les logiciels LGO sont aussi utilisés pour donner les informations sur les stocks disponibles chez les grossistes. Certains pharmaciens utilisent l'application POSOS ou le Vidal afin de trouver une alternative pour substituer le médicament en rupture d'approvisionnement.

Cependant, 56,2% de pharmaciens n'utilisent ni le DP-Ruptures, ni le site Vigirupture face aux pénuries. Seulement 6,5% des officinaux les utilisent au quotidien. Si les sites ou logiciels étaient plus diffusés et plus intégrés dans notre pratique officinale, les pharmaciens les utiliseraient peut-être plus afin de résoudre des ruptures d'approvisionnement.

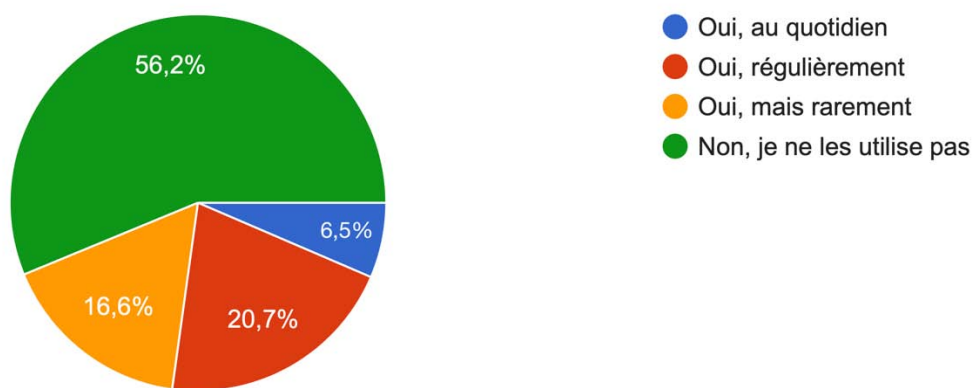


Figure 24 : Graphique représentant la fréquence d'utilisation du DP-Ruptures et du site Vigirupture par les pharmaciens.

Dans certaines officines, l'équipe met en place une liste avec les médicaments en rupture pour les suivre et pour les commander régulièrement. Environ 60,8% des pharmaciens mettent en place une liste de médicaments en pénurie. Ensuite, 70,5% des pharmaciens vont relancer tous les jours la commande des produits manquants, 13,4% relancent plutôt deux fois par semaine et 9,7% plutôt 1 fois par semaine.

La grande majorité des pharmaciens ont un suivi quotidien des ruptures et s'en occupent tous les jours afin de fournir aux patients leurs traitements.

Si l'exploitant a quelques stocks disponibles, le pharmacien peut faire une demande de dépannage d'urgence pour assurer la continuité des traitements de son patient dans les meilleures conditions. D'autres pharmaciens essayent parfois de passer par des short-liners pour obtenir le médicament. Il est intéressant de noter qu'il n'y a généralement pas de dépannage d'urgence par les laboratoires dans les DOM-TOM.

Si aucune solution n'est possible pour que le patient puisse continuer son traitement avec la même molécule, les pharmaciens appellent le médecin afin d'examiner et de choisir un médicament adapté aux patients pour substituer le traitement en cours. Avant d'appeler le médecin, le pharmacien doit réfléchir à des équivalents thérapeutiques ayant la même indication pour en discuter.

L'appel au médecin permet également de prévenir le prescripteur de la rupture d'approvisionnement car les médecins sont rarement au courant des ruptures au moment de la rédaction de la prescription. Lors d'une rupture d'approvisionnement, 82,5% des pharmaciens contactent les médecins.

Lorsqu'il existe des traitements de substitution au traitement en rupture, le pharmacien a le devoir d'annoter sur l'ordonnance le médicament remplaçant. Il va expliquer le traitement de substitution et clarifier la posologie avec le patient afin d'éviter toute possibilité de surdosage ou de mésusage.

Lors d'une rupture d'une spécialité, plusieurs patients voient leur médicament indisponible. Dans le questionnaire, nous avons demandé aux pharmaciens leurs comportements si un patient 2 venait pour un médicament en rupture similaire à un patient 1 et qu'auparavant les pharmaciens avaient appelé le médecin 1 pour remplacer le traitement en rupture. Est-ce que les pharmaciens substituaient le médicament du patient 2 selon l'avis du médecin 1 et sans appeler le médecin 2 ? Ou est-ce que les pharmaciens appelaient dans tous les cas le médecin 2 ?

91,2% des pharmaciens appellent le médecin 2 obligatoirement et 8,8% des pharmaciens substituent sans appel au second médecin mais en ayant vérifié au préalable la compatibilité du traitement avec le patient 2.

▫ Quand un médecin 1 vous informe qu'il remplace le médicament en rupture par tel médicament et qu'un patient 2 suivi par un médecin 2 arrive, substituez-vous selon l'avis du médecin 1 si le cas semble approprié ou appelez-vous obligatoirement le médecin 2 ?

215 réponses

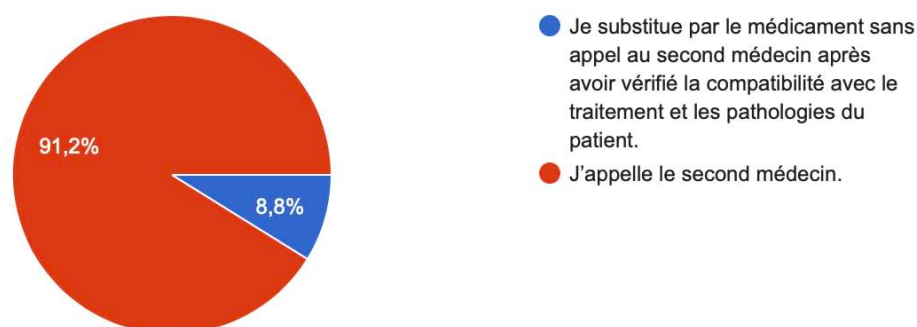


Figure 25 : Graphique illustrant les réponses à la question : Quand un médecin 1 vous informe qu'il remplace le médicament en rupture par tel médicament et qu'un patient 2 suivi par un médecin 2 arrive, substituez-vous selon l'avis du médecin 1 si le cas semble approprié ou appelez-vous obligatoirement le médecin 2 ?

En fonction des patients et en fonction des médecins, leur traitement de substitution mis en place ne se porte pas forcément vers le même choix. Par exemple, lors de la rupture de Resitune®, certains prescripteurs préféraient que le patient continue son traitement en prenant de l'Aspirine protect® 100 et d'autres préféraient mettre en place du Kardégic® 75. S'agit-il d'une habitude de prescription de la part du médecin ? Est-ce qu'il existe de réelles données scientifiques qui justifie ce choix ? 62,2% des pharmaciens interrogés trouvent que cette disparité est justifiable tandis que les 37,8% ne semblent pas trouver cela compréhensible.

Une base de données s'appuyant sur des données scientifiques pourrait aider les médecins et les pharmaciens pour substituer un traitement. Cette banque de données ne serait pas uniquement pour les médicaments MITM. Cela permettrait d'avoir des traitements de substitution plus adaptés au patient plutôt que parfois proposer un traitement de substitution par habitude de prescription.

Le pharmacien d'officine a aussi un rôle à jouer dans la prévention des pénuries. Il doit respecter les obligations de dispensation au détail (33). Il doit également optimiser le nombre d'unités de médicaments délivrées si celui-ci est en rupture. Il peut à l'aide des médecins identifier les patients les plus à risque et mettre en place une priorisation des patients si cela est extrêmement nécessaire (33). Cette solution est l'un des derniers recours à avoir car notre devoir déontologique est d'être éthiquement correct.

Lorsqu'un pharmacien se rend compte qu'un médicament est en tension d'approvisionnement, 69,1% des pharmaciens interrogés vont commander quelques unités en plus afin de se préparer à la rupture. Seulement 6,9% des pharmaciens ne changent pas leur commande habituelle. Tandis que 24% des pharmaciens interrogés vont commander le maximum de quantités possible pour préparer un stock.

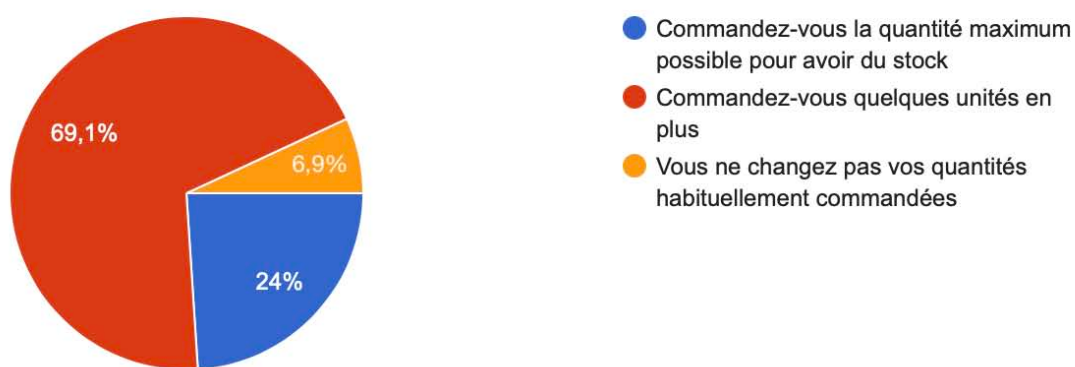


Figure 26 : Graphique illustrant la réponse des pharmaciens sur leur comportement en cas de tensions d'approvisionnement

L'Ordre des pharmaciens rappelle que la constitution de stocks de précaution est un réflexe à proscrire (33). Ce phénomène, normalement peu fréquent, aggrave les pénuries.

Il est également recommandé d'avoir plusieurs grossistes différents comme fournisseurs. Cette méthode est déjà utilisée chez une grande majorité des officines si ce n'est toutes. De plus, c'est une approche qui ne fonctionne pas si la rupture d'approvisionnement est généralisée, ce qui est régulier.

Une autre solution envisagée par les officinaux est d'appeler les pharmacies ayant l'agrément pour faire des préparations afin de savoir s'il est envisageable de faire des préparations pour un patient précis. Lors des pénuries, 17,1% des pharmaciens essayent cette solution.

De plus, il est important de rappeler aux patients de ne pas attendre le dernier moment pour venir chercher le renouvellement de leur traitement pour ne pas être touchés par les « micro-ruptures » à l'officine.

Lors de ruptures, les pharmaciens déplorent souvent un manque d'information. Ils se trouvent démunis face aux patients pour expliquer les raisons de la rupture, les délais de la pénurie, etc... Sur le panel de pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 209 d'entre eux pensent qu'il existe un manque de communication de la part des laboratoires.

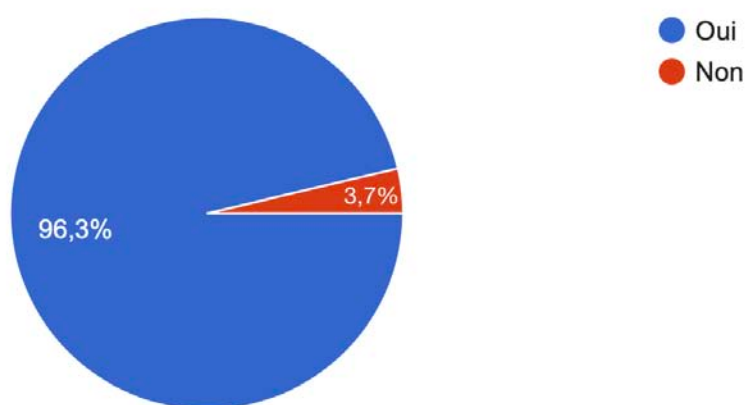


Figure 27 : Graphique représentant le pourcentage de pharmaciens pensant qu'il existe un manque de communication de la part des laboratoires

Afin que les pharmaciens puissent s'organiser et trouver des solutions les plus adéquates possibles pour le patient, il serait nécessaire que les laboratoires soient plus transparents sur les données qu'ils possèdent. Les officinaux aimeraient connaître totalement la date de retour dans 98,6% des cas. Ils aimeraient également savoir la cause de la rupture dans 81,6% des cas. Une liste de médicaments de substitution possible pour le médicament manquant serait également intéressante à mettre en place pour faciliter la recherche des professionnels de santé. Bien évidemment, cette liste serait à adapter en fonction des patients et de leurs

antécédents. Environ 62,2% des pharmaciens interrogés pensent que cet outil serait intéressant lors de ruptures de stocks.

De nombreux pharmaciens souhaiteraient que les laboratoires soient plus transparents sur le numéro de dépannage d'urgence et sur la possibilité ou non de passer des commandes en urgence de quelques unités.

Il serait intéressant également que les pharmaciens soient prévenus lors des tensions d'approvisionnement car souvent les officinaux reçoivent des alertes après avoir pu constater eux-mêmes la pénurie.

Il est d'autant plus difficile pour les pharmaciens d'officine de gérer des ruptures d'approvisionnement lorsque la date de retour n'est pas connue et qu'ils n'ont aucune information. Il est important pour les pharmaciens d'obtenir plus d'informations.

La gestion des ruptures d'approvisionnement est très chronophage pour l'équipe officinale. Elle nécessite des ressources médicales mais également des ressources humaines pour essayer de les résoudre et de les gérer au maximum.

En tant que dernier maillon de la chaîne du médicament, le pharmacien a un rôle crucial dans la transmission de l'information auprès du patient. Il est un acteur clé pour trouver des solutions au bénéfice du patient.

VII. COMMENT LES RUPTURES DE STOCK AFFECTENT LES PATIENTS ?

Les conséquences des ruptures sont particulièrement importantes pour les patients. L'indisponibilité des médicaments peut engendrer des modifications de traitements ou parfois même un retard, une annulation ou un arrêt de traitement. Les patients ayant des médicaments au long cours sont habitués à leur médicament. La rupture d'un de leur médicament ou sa substitution peut être source d'anxiété.

Pour évaluer les conséquences sur le patient et son ressenti face aux ruptures d'approvisionnement, j'ai élaboré un questionnaire à destination de ces derniers (Annexe 3). Ce questionnaire a permis de récolter les impressions et avis de chacun vis-à-vis des pénuries de médicaments.

Le questionnaire était ouvert à tous les français. Les patients de tous âges ayant été ou non touchés par des ruptures d'approvisionnement. Cela m'a permis également de pouvoir savoir quelle proportion de patients est touchée par les ruptures de stock.

Afin de récolter un maximum de réponses, le questionnaire a été distribué sous format papier dans des officines et dans deux cabinets de médecins. Il a été également distribué de façon numérique via un lien Google Forms. Les patients pouvaient par conséquent remplir directement le questionnaire sur internet. De plus, j'ai créé un QR Code qui permettait de rediriger vers le questionnaire sur internet (Annexe 4). Les patients pouvaient flasher le QR Code à l'officine ou dans les salles d'attente des cabinets de médecins afin de répondre au questionnaire sur le téléphone portable.

Grâce notamment à la distribution dans les cabinets de médecin, à la distribution en officine, et la distribution via mon réseau proche, nous avons pu récolter 216 réponses de patients (Annexe 5).

Afin d'éviter au maximum un biais concernant la confusion possible des patients entre les ruptures d'approvisionnement et tout autre indisponibilité d'un médicament ou d'un produit, le questionnaire rappelait la définition d'une rupture d'approvisionnement avant de commencer le questionnaire. Il était précisé qu'une « rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie de dispenser un médicament à un patient dans un délai de **72 heures**. C'est-à-dire lorsqu'une pharmacie ne peut vous dispenser, ni commander votre médicament ». Ce rappel permettait de dissocier une rupture de stock avec le fait que le produit en question ne soit pas en stock mais pouvait être commandé. Dans cette situation, le médicament commandé arrive souvent dans la demi-journée suivante ou le lendemain.

Le questionnaire a touché toutes les tranches d'âge comme on peut le voir sur la figure 28 (Annexe 5). Les tranches d'âge étaient de 15 ans pour chaque sauf pour celles des extrémités.

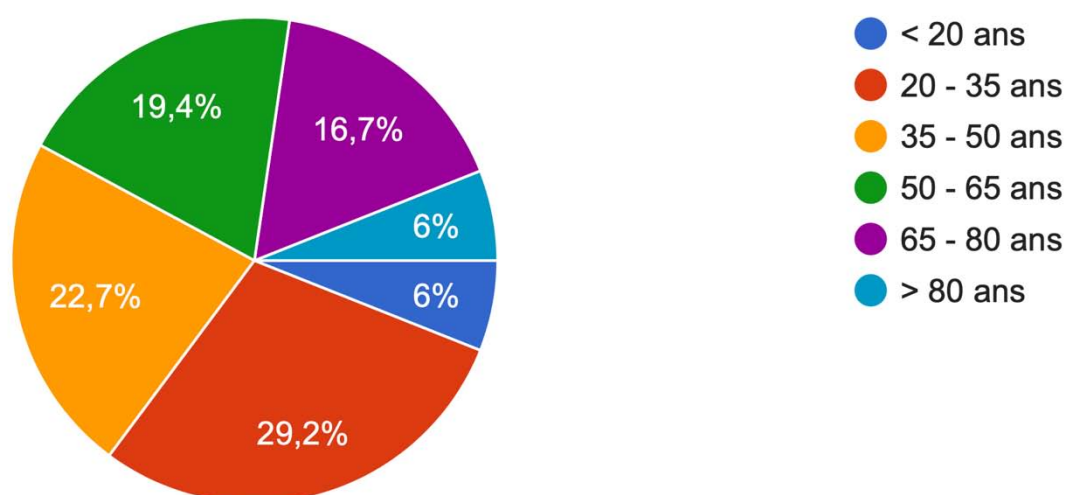


Figure 28 : Graphique représentant les tranches d'âge ayant répondu au questionnaire à l'intention des patients sur la rupture d'approvisionnement de médicaments

Les deux tranches d'âge aux extrémités (moins de 20 ans et plus de 80 ans) sont moins représentées que les autres, avec chacune 6% des réponses. Cependant, la répartition des âges est assez homogène avec une majorité de personnes entre 20 et 35 ans représentant 29,2% des réponses.

De plus, les personnes ayant répondu au questionnaire habitent généralement dans le département de Loire-Atlantique (81,9%). D'autres départements sont représentés comme la Vendée, l'Indre-et-Loire, le Rhône et Paris. En tout, les personnes ayant répondu au questionnaire se situent dans 16 départements différents (17, 24, 34, 35, 37, 38, 44, 45, 56, 69, 72, 75, 85, 89, 92, 93).

Les patients ayant un traitement d'affection longue durée ou un traitement chronique constituent 33,3% des réponses à ce questionnaire soit 72 personnes sur les 216 réponses. La figure 29 représente le nombre de médicaments pris au quotidien pour ces patients

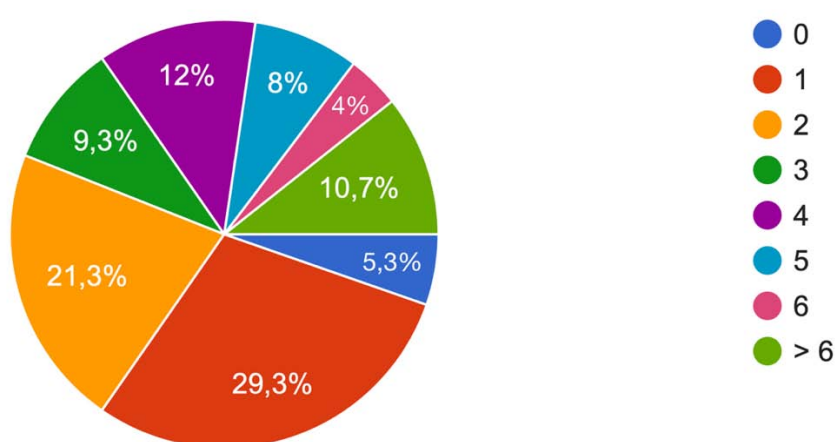


Figure 29 : Graphique représentant le nombre de médicaments pris au quotidien pour les personnes ayant une ALD ou un traitement chronique

On peut observer que plus de la moitié des patients ayant une ALD ou un traitement chronique, prennent un à deux médicaments par jour. Les personnes prenant plus de six médicaments par jour constituent 10,7% des patients ayant une ALD ou un traitement chronique. 5,3% d'entre eux ont un traitement chronique ou une ALD ne nécessitant pas de prise quotidienne de médicament.

VII.1. Impact sur la santé des patients

L'impact des ruptures d'approvisionnement sur la prise en charge des patients est important. Grâce au questionnaire, nous avons pu constater que sur les 216 personnes ayant répondu, 34,3% avaient déjà été confrontées à une rupture d'approvisionnement.

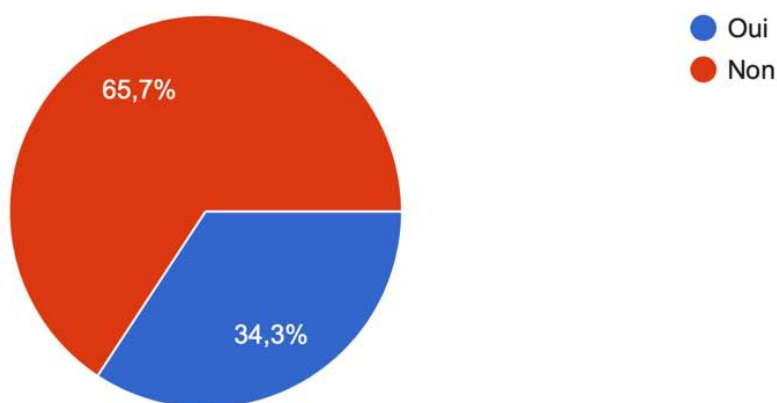


Figure 30 : Pourcentage de patients confrontés à une rupture de stock d'un de leurs médicaments

Cette proportion correspond, à quelques pourcents près aux proportions trouvées lors d'enquêtes menées par des organismes en France sur un plus grand nombre de patients. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, une enquête du Leem menée par l'Ipsos en 2018, avait estimé que 31% des Français ont été confrontés à une ou plusieurs pénuries au cours des six derniers mois (23).

Le questionnaire demandait si le patient avait déjà fait face à une ou plusieurs ruptures d'approvisionnement. Nous avons pu constater que 42 patients ont rencontré ce problème une fois tandis que 20 patients y ont fait face deux fois. De plus, 12 patients y ont été confrontés entre 3 et 5 fois. Plus grave encore, 3 patients ont fait face à des ruptures plus de cinq fois.

On peut donc constater que plusieurs patients ont été confrontés à des ruptures d'approvisionnement à plusieurs reprises. Les conséquences de ces ruptures sur leur prise en charge sont d'autant plus impactantes quand on sait que l'observance des patients n'est déjà pas toujours optimale au quotidien.

Les médicaments rapportés dans notre enquête ayant subi une rupture sont de différentes classes thérapeutiques. Plusieurs patients ont souligné la rupture de vaccins, de médicaments anti-diabétiques (Gliclazide, Ozempic®), de traitement hormonal (Menopur®, Levothyrox®, L-thyroxine®, Clomid®, Estreva®, Oestrodose®, Jasminelle®, Lutéran®), de traitement contre l'acné (Effizinc®, Rubozinc®, DoxyGé®, Roaccutane®) ou encore d'antihypertenseur (Valsartan, Exforge®, Lisinopril, Temerit Duo®) (Annexe 5).

Les ruptures d'approvisionnement observées touchent toutes les formes de médicaments, des produits injectables (produits de contraste), ophtalmique (Cromedil®), dermatologique (Betneval® crème, Flixovate®) ou pris par voie ORL (Nasacort®, Nasonex®, Spiriva®).

Des traitements dont l'indication est importante ont été également indiqués (Delstrigo®, Tamoxifène, Depakote®, Oxynormoro® Exacyl®, Champix®, Kardégic®, Resitune®...). Enfin, des médicaments pédiatriques ont aussi été signalés (Doliprane® sirop, Gaviscon® pédiatrique).

Les pénuries de médicaments concernent l'ensemble des spécialités et des classes thérapeutiques. Elles touchent également toutes les formes galéniques disponibles sur le marché.

Les ruptures d'approvisionnement peuvent donner lieu à de nombreuses conséquences pour le patient. Elles vont avoir un impact sur leur prise en charge, sur leur qualité de vie mais également sur la santé publique. Une multitude de répercussions sur le patient allant du désagrément à une perte de chance sont imputables à l'indisponibilité d'un médicament. Les effets observés par le patient sont dépendants de la gravité de la pathologie, du caractère plus ou moins indispensable du médicament en rupture, des caractéristiques propres aux patients mais également de la durée de la pénurie (17).

Sur les 34,3 % des patients touchés par les ruptures d'approvisionnement, 12 patients ont eu une annulation ou un retard dans leurs prises en charge (Annexe 5). De même, 2 d'entre eux ont indiqué avoir eu un échec de traitement suite à la rupture. De plus, 10 patients informent avoir eu de l'anxiété face à cette situation. Enfin, 2 patients ont signalé avoir observé une augmentation des symptômes de la maladie.

Même si la pénurie de médicaments est prise en charge grâce à la substitution de ce dernier par un autre médicament, le patient peut observer des effets indésirables suite à un changement de molécules ou une augmentation des symptômes suite à un déséquilibre de son traitement.

Une enquête menée dans 27 pays européens en 2021, a montré que les ruptures avaient entraîné une interruption de traitement dans 18 pays, une moindre efficacité du traitement dans 15 pays ou encore des effets indésirables dans 5 pays (77). Il a été également reporté que des erreurs médicamenteuses avaient été faites en lien avec une rupture d'approvisionnement (9 pays).

Une autre enquête menée par le groupement inter-associatif de lutte contre le sida TRT-5 avait montré que 30% des patients avaient dû arrêter leur traitement entre un et quinze jours lors d'une rupture d'antirétroviraux (33).

Dans le cas d'une rupture d'approvisionnement, les conséquences pour le patient peuvent être dramatiques lorsqu'il s'agit d'une pathologie grave et à caractère urgent.

Une enquête menée par l'institut BVA auprès d'un échantillon de 955 personnes représentatif de la population française pour France Assos Santé et dont les résultats sont sortis en 2019, indiquait que 45% des patients interrogés confrontés à des ruptures avaient été contraints de reporter leur traitement, de le modifier, voire d'y renoncer ou de l'arrêter complètement (78). La rupture avait été anxiogène pour 21% des personnes. Elle avait engendré une augmentation des symptômes pour 14% d'entre eux et une hospitalisation pour 4% des personnes.

Lors d'une rupture d'approvisionnement, le médicament manquant peut être substitué par un autre médicament. Cette solution peut engendrer des erreurs de prise du médicament notamment si la posologie n'est pas identique. L'enquête menée par l'institut BVA avait montré que 4% des personnes avaient eu des erreurs dans la prise du médicament de substitution (78).

En officine, il est très important d'expliquer au patient le médicament qui vient substituer le médicament en rupture. Ce changement est une source d'erreur pour le patient. Le pharmacien se doit de prendre en compte l'inexpérimenté du patient en face de lui.

Nous avons pu voir à l'aide du questionnaire que le terme d'équivalent thérapeutique n'était pas clair dans 21,3% des cas (figure 31).

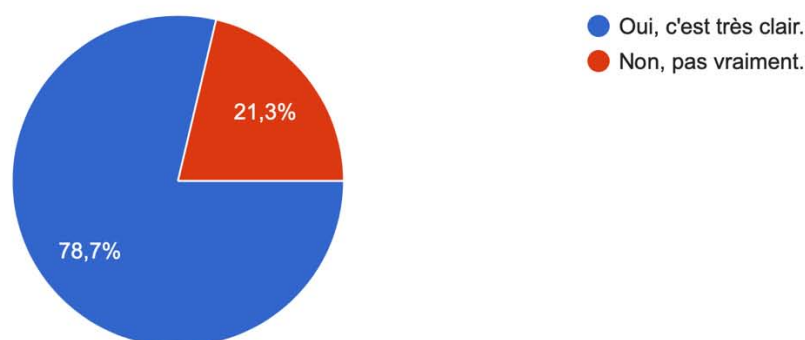


Figure 31 : Graphiques représentant la compréhension du terme d'équivalent thérapeutique

Cependant, uniquement 53,2% des personnes interrogées font la différence entre un médicament générique et un médicament équivalent délivré lors d'une rupture.

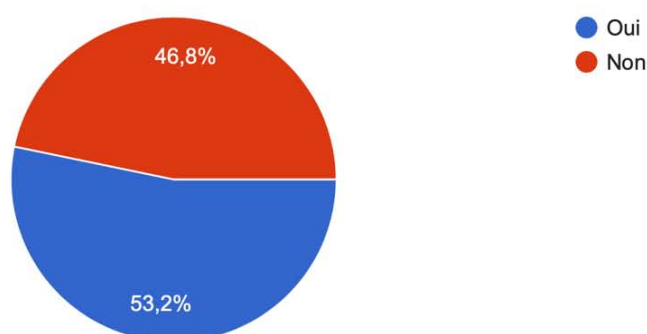


Figure 32 : Graphique représentant la proportion de personnes faisant la différence entre un médicament générique et un médicament équivalent délivré en cas de rupture

Les termes utilisés en pharmacie ne sont pas forcément compréhensibles pour l'ensemble des patients. Le pharmacien doit adapter son discours en fonction du patient en face pour éviter toute source d'erreur par la suite.

Il est également primordial d'expliquer aux patients ce changement afin que celui-ci suive correctement le traitement. Nous avons pu constater que 17 patients ayant eu une modification de leur traitement suite à une rupture n'ont pas pris le médicament remplaçant. 63,2% d'entre eux ont expliqué avoir eu un manque de confiance dans le traitement de substitution. Dans 26,3% des cas de patients n'ayant pas pris le médicament de substitution, les personnes expliquent avoir oublié de le prendre. D'autres patients ont signalé avoir eu des effets indésirables suite à la modification et ont donc préféré arrêter le traitement. Les effets indésirables reportés étaient des maux de tête ou des palpitations.

Des patients interrogés ont souligné avoir ressenti des effets négatifs à cause d'une substitution de leurs médicaments.

Il est cependant important de noter qu'en cas de rupture, 87,8 % des patients préfèrent prendre un traitement de substitution qu'attendre le retour du médicament. Les 12,2% restants correspondent à des patients souhaitant ne rien prendre et attendre que leur médicament soit de nouveau disponible. Ce choix engendre une interruption de leur traitement pouvant entraîner de graves conséquences dans certains cas.

VII.2. Le sentiment des patients face à la gestion des ruptures d'approvisionnement

Les patients ayant été touchés par des ruptures d'approvisionnement de leurs médicaments ont exprimé les solutions qui ont été prises lors de cette situation. Dans 51,5% des cas, le pharmacien a proposé un médicament de substitution disponible sur le marché. Dans 29,4 % des cas, les patients ont expliqué avoir pu se fournir dans une autre pharmacie. Des patients se sont fournis seuls dans d'autres pharmacies ou leur pharmacien a été dépanné par une autre pharmacie.

De plus, les médecins ont prescrit un autre traitement pour 8,8% d'entre eux. Des patients ont précisé avoir pu se dépanner dans leur entourage. Cela représente 4,4% des patients ayant eu leur médicament en rupture. D'autres ont attendu que le médicament en question redevienne

disponible (2,9%). Certains patients avaient du stock de leur médicament en avance, d'autres ont dû arrêter ou retarder leur traitement.

L'enquête menée par l'institut BVA avait rapporté que dans 38 % des cas de ruptures, le pharmacien avait proposé un traitement de substitution (78). De plus, 26 % des patients s'étaient fournis dans une autre pharmacie. Enfin, dans 18 % des cas, le médecin avait prescrit un autre traitement et 2% des personnes s'étaient fait dépanner par leur entourage. Le classement des solutions les plus mises en œuvre dans notre enquête et dans celle de l'institut BVA est équivalent.

Nous avons pu voir que les patients sont généralement informés par leur pharmacien lorsqu'une rupture les concerne (89,9%). Certains indiquent avoir été informés par leur médecin (6,9%). D'autres ont été informés par les autorités sanitaires dans 5,9 % des cas. De plus, 1,1% des patients ont été informés par l'hôpital. Pour les autres patients, ils ont indiqué avoir été informés par une association de patients, par leur entourage ou par les médias (journal, télévision).

L'enquête menée par l'institut BVA avait également révélé que l'information relative à la pénurie de traitement était principalement donnée par les pharmaciens et les médecins, respectivement dans 34 % et 33 % des cas (78).

Cependant, les patients ne se sont pas assez informés des ruptures d'approvisionnement que leurs médicaments peuvent subir. Notre enquête a révélé que 24,9 % des patients se sentent très mal informés et que 37,8 % se sentent assez mal informés (figure 33).

Diriez-vous que vous êtes très bien, assez bien, assez mal ou très mal informé(e) des médicaments et vaccins faisant l'objet d'une pénurie ?
193 réponses

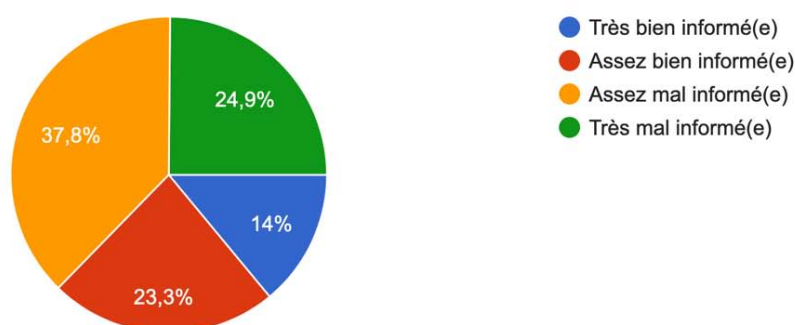


Figure 33 : Graphique représentant la réponse des patients à la question « diriez-vous que vous êtes très bien, assez bien, assez mal ou très mal informé(e) des médicaments et vaccins faisant l'objet d'une pénurie ? »

Uniquement 14 % des patients ont indiqué être très bien informés des ruptures et 23,3% être assez bien informés. La grande majorité des patients trouve qu'il n'y a pas assez de communication à propos des ruptures d'approvisionnement.

L'enquête menée par l'institut BVA en 2019 avait rapporté que 56 % des Français se sentaient mal informés à propos des médicaments et vaccins faisant l'objet d'une pénurie (78). Il est clair que les patients souhaitent être mieux informés à propos des ruptures des médicaments qui les concernent.

De plus, 64,9% des patients aimeraient connaître plus en détail les raisons de la rupture d'approvisionnement de leurs médicaments (figure 34).

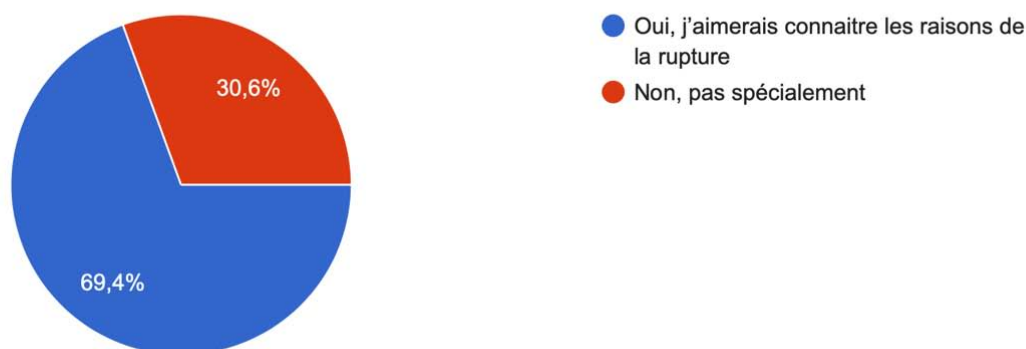


Figure 34 : Graphique représentant les souhaits des patients face aux raisons des ruptures

VII.3. L'image de leur pharmacien en est-elle impactée ?

Les patients cherchent régulièrement à comprendre les causes de la rupture d'approvisionnement de leur médicament. Ils souhaitent notamment savoir si des actions de résolution sont mises en place. Pourtant, le manque de transparence et d'informations transmises aux pharmaciens ne leur permet pas de répondre aux attentes des patients.

Logiquement, on peut penser que les patients vont perdre confiance en leurs pharmaciens ou en les autorités sanitaires. Notre questionnaire a permis de connaître le ressenti des patients à ce propos.

Tout d'abord, nous avons pu constater que 95,7% des patients ont répondu que l'image de leur pharmacien n'avait pas été impactée à la suite de la rupture d'approvisionnement. De plus, 94,5% d'entre eux ont trouvé que leur pharmacien avait mis en place tous les moyens possibles pour trouver une boîte du médicament en rupture.

La grande majorité des patients (96%) estime également que la situation a été correctement traitée par les professionnels de santé qui ont accompagné le patient dans la rupture d'approvisionnement.

Grâce au questionnaire, nous avons pu aussi relever que les patients tenaient majoritairement les entreprises du médicament comme responsables des ruptures d'approvisionnement (81%) (figure 35). Les entreprises en charge de la distribution des médicaments et les autorités de santé sont également tenues comme responsables des ruptures d'approvisionnement avec respectivement 38,4% et 27,3% des réponses des patients.

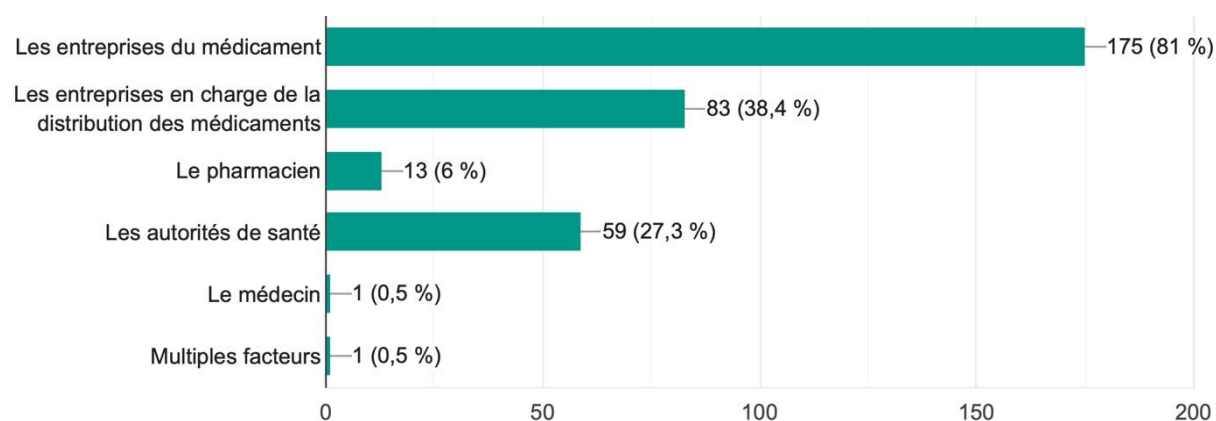


Figure 35 : Diagramme représentant les personnes responsables des ruptures d'approvisionnement selon les patients

L'enquête réalisée par Ipsos pour le Leem en 2018 avait, quant à elle, rapporté que 55% des patients avaient attribué la responsabilité des ruptures aux entreprises du médicament (23). De même, pour l'enquête de l'institut BVA qui avait estimé 56% (78). Les entreprises chargées de la distribution du médicament étaient responsables pour 22 % des patients tandis que les autorités de santé étaient responsables pour seulement 8% des patients. L'enquête de l'Ipsos avait révélé que 13% et 14% des patients incriminaient les grossistes-répartiteurs et les pouvoirs publics (78).

La grande disparité de la réponse entre notre enquête et celle de l'Ipsos sur la question de la responsabilité notamment des autorités de santé peut être expliquée par la crise sanitaire. En effet, l'enquête de l'Ipsos date de 2018. Les crises sanitaires et le rôle prépondérant des autorités de santé dans la gestion de celle-ci ont pu peut-être modifier l'image des autorités de santé aux yeux des patients en leur incriminant plus de responsabilité.

De plus, on peut observer que les patients incriminent les pharmaciens dans 6% des cas dans notre enquête comme dans l'enquête de l'institut BVA contre 11% dans celle de l'Ipsos (78)(23). Enfin, les médecins sont tenus responsables pour 1% des patients dans notre enquête et pour 4% des patients dans l'enquête de l'Ipsos.

Mises à part quelques différences pouvant être expliquées par les événements qui se sont produits entre les enquêtes, les résultats sont sensiblement similaires.

Lors de notre enquête nous avons pu observer que 93,5% des patients ont confiance en leur pharmacien et médecin pour changer de médicament le temps que le médicament initial soit de nouveau disponible sur le marché.

Dans la grande majorité des cas, les patients préféraient que leur pharmacien collabore avec leur médecin pour trouver un traitement alternatif (78,2%). Les 21,8% restants préféraient quant à eux que le pharmacien suive un protocole de substitution pour le médicament manquant.

Il est également important de noter que l'attitude du pharmacien a un réel impact dans la prise du traitement de substitution lors d'une rupture. En effet, 61,1 % des patients interrogés précisent que l'attitude du pharmacien lors d'une rupture a un réel impact sur leur prise de médicaments par la suite.

Enfin, 39,3% des patients trouvent que les pharmaciens d'officine manquent d'informations concernant les ruptures d'approvisionnement (délai, causes, dates de retour, ...). 60,7% ont eu les réponses qu'ils attendaient et ne trouvent pas que les pharmaciens manquaient d'informations.

Notre enquête nous a permis de voir que l'image du pharmacien n'était pas impactée par les ruptures de stock dans la grande majorité des cas. Les patients semblent avoir relativement confiance en leur pharmacien pour gérer cette situation. Ils ont globalement été satisfaits de la prise en charge assurée par leur pharmacien lorsque leur médicament était en rupture.

VIII. POSITION ET OPINION, IMPLICATION DU MEDECIN

Tout comme le pharmacien, le médecin a un rôle prépondérant dans les ruptures d'approvisionnement de médicaments et notamment dans la résolution de celles-ci. J'ai également développé un questionnaire à destination des médecins afin d'évaluer les outils à leur disposition pour se tenir informés des ruptures, leurs connaissances sur les ruptures de stock mais surtout afin d'évaluer le temps passé par ces derniers à ce sujet (Annexe 6).

Il était plus facile de récolter des réponses au questionnaire pour les pharmaciens que pour les médecins pourtant les mêmes canaux ont été utilisés (mail, groupe facebook, connaissance personnelle...). On peut donc se demander si les médecins se sentaient moins concernés par le sujet ? Il peut également s'agir d'une différence dû à l'interlocuteur et peut-être que les pharmaciens sont plus souvent amenés à répondre à des enquêtes.

Nous avons pu cependant récolter 112 réponses de médecins (Annexe 7). La grande majorité des médecins ayant répondu au questionnaire se situe dans le département de la Loire-Atlantique (71,4 %). Mais des médecins de 22 départements différents ont participé aux questionnaires. Ce questionnaire a été envoyé en majorité à des médecins généralistes mais également à des spécialistes.

VIII.1. Connaissance des médecins sur l'abondance/pluralité des ruptures de stock

Malgré le fait que les médecins soient des professionnels de santé participant à la recherche de solutions dans les ruptures d'approvisionnement des médicaments, ils ne sont souvent pas bien informés des pénuries actuellement en cours.

À l'aide du questionnaire nous avons demandé aux médecins les principales causes de rupture de médicaments selon leur avis. La réponse ayant obtenu le plus grand nombre de choix est les problèmes de production (techniques, analyse, recontrôle à l'importation) (73,2%). Cette proposition est suivie par les problèmes d'approvisionnement de matières premières qui a obtenu 60,7% des réponses des médecins tout comme les raisons économiques.

Ces trois propositions sont également arrivées en tête pour les principales causes de rupture d'approvisionnement dans l'enquête à destination des pharmaciens.

De plus, les capacités industrielles insuffisantes et la délocalisation des usines de fabrication sont deux causes principales de rupture d'approvisionnement selon les médecins. Les médecins semblent donc bien informés sur les principales causes de rupture d'approvisionnement du médicament.

On peut également noter que 6 médecins sur les 112 réponses obtenues pensent que la mauvaise gestion du pharmacien de son stock est une des causes principales de rupture d'approvisionnement.

Les médecins, comme les pharmaciens précédemment, soulignent la différence de prix des médicaments en France comparé à celui des pays voisins. Ils déplorent également que certains médicaments soient abandonnés pour cause de rentabilité même si ces derniers sont essentiels.

Lors de l'enquête, nous avons demandé aux médecins les médicaments le plus souvent en rupture dans leur profession. La plupart des médecins a notifié que les dermocorticoïdes et les antihypertenseurs étaient des médicaments très régulièrement en rupture d'approvisionnement dans leur spécialité. Des antibiotiques ont également été signalés comme fréquemment en rupture telles que des antibiotiques injectables ou des antibiotiques par voie ophtalmique et orale. Enfin, les antiépileptiques ainsi que les antidépresseurs et anti-agrégant plaquettaires ont été évoqués également.

Afin de savoir si les médecins se rendaient compte de l'importance du nombre de ruptures d'approvisionnement, nous leur avons demandé une estimation du nombre de CIP en rupture par mois en moyenne sur les six derniers mois.

° Selon vous, en moyenne sur les 6 derniers mois, combien de médicament sont en rupture par mois ? Chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique est identifiée par un code dit "code CIP". C'est un code numérique permettant d'identifier les médicaments.

112 réponses

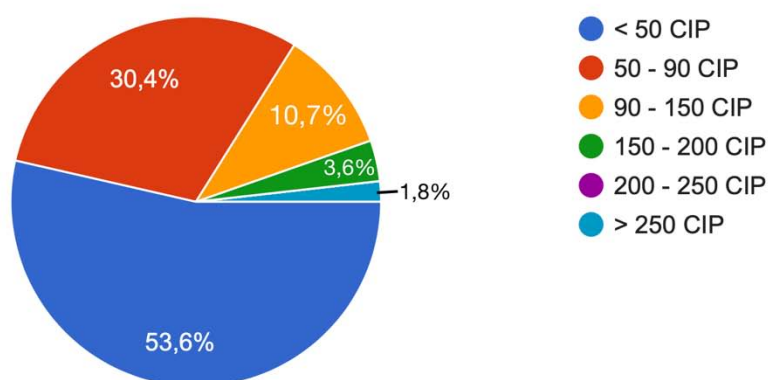


Figure 36 : Graphique représentant l'estimation des médecins sur le nombre de CIP en rupture par mois

Selon 53,6% des médecins, moins de 50 CIP sont en rupture d'approvisionnement chaque mois. 30,4% des médecins considèrent que la moyenne de CIP en rupture est comprise entre 50 à 90. Un très faible pourcentage des médecins pense qu'il y a plus de 150 CIP en rupture chaque mois.

Seuls 10,7% des médecins ont la bonne estimation puisqu'en moyenne sur les six derniers mois, entre 90 et 150 CIP sont en rupture chaque mois. La moyenne exacte étant 133 CIP. Nous constatons que 84% de médecins ont une sous-estimation du nombre de ruptures, soit ils ne sont pas bien informés du nombre de ruptures, soit ils ne sont pas souvent sollicités lors des ruptures d'approvisionnement par les patients ou les pharmaciens.

En effet, le questionnaire nous a permis de constater que 81,3 % des médecins se sentent mal informés des pénuries de médicament. Ils trouvent qu'ils ne sont pas du tout informés ou trop tardivement informés de la rupture d'approvisionnement en cours.

VIII.2. Coopération entre médecin et pharmacien pour assurer le suivi du traitement pour les patients.

Dans une situation de rupture d'approvisionnement, les pharmaciens sont souvent amenés à appeler le médecin afin de discuter de la prise en charge du patient. Ces échanges avec les médecins permettent de trouver des solutions et d'assurer la continuité des soins pour les patients.

Cependant, les médecins sont souvent en consultation lorsque le pharmacien les appelle à propos du traitement d'un autre patient. Pourtant, 83 % des médecins prennent le temps de répondre lorsqu'une pharmacie les appelle même s'ils sont en consultation (figure 37).

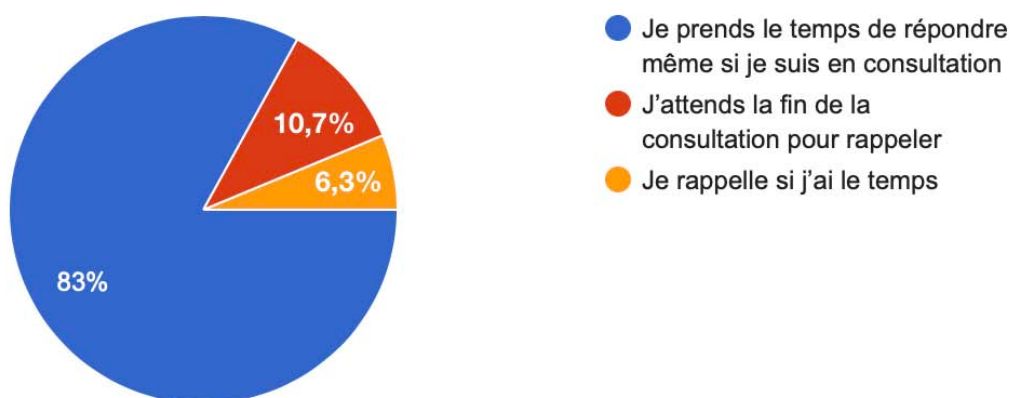


Figure 37 : Graphique représentant le comportement des médecins lorsqu'une pharmacie les appellent pour une rupture d'approvisionnement

Nous avons également 10,7% des médecins qui rappellent à la fin de leur consultation et 6,3% des médecins qui ne rappellent que s'ils ont le temps dans leur journée. On peut donc constater que les médecins coopèrent avec le pharmacien dans la grande majorité des cas.

Lorsque le pharmacien appelle un médecin pour une rupture d'approvisionnement, il se doit en tant qu'expert du médicament de proposer une solution d'équivalence au médecin afin d'assurer la continuité du traitement du patient. De plus, étant en consultation et n'étant pas informé de la rupture, les médecins sont souvent pris de court lorsque le pharmacien les appelle. C'est pourquoi il est primordial que le pharmacien réfléchisse à des propositions avant de consulter l'avis du médecin.

Dans 53,6% des cas, les pharmaciens proposent fréquemment une alternative au médecin (figure 38).

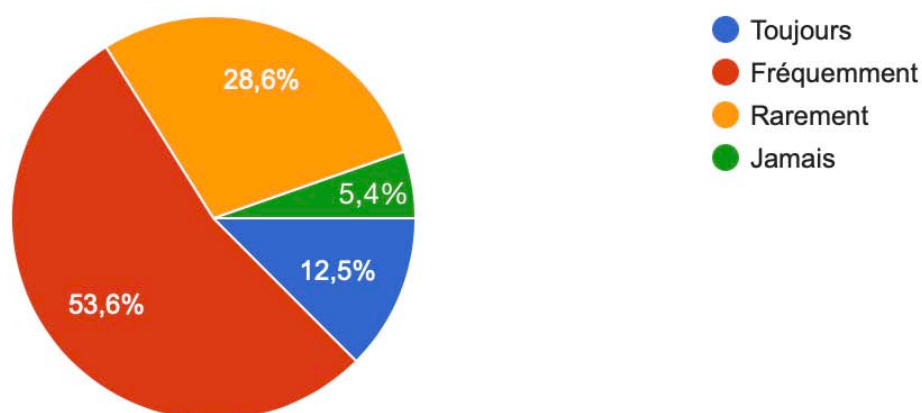


Figure 38 : Fréquence des propositions d'équivalence de la part des pharmaciens lors de leur appel aux médecins

Dans 28,6 % des cas, le médecin n'a que rarement des propositions d'équivalence de la part des pharmaciens et dans 5,4% des cas, le médecin n'en a jamais.

Seulement, 12,5% des médecins reçoivent à chaque appel une proposition d'équivalence de la part du pharmacien.

De plus, il est important de noter que 93,8 % des médecins attendent une proposition d'équivalence de la part des pharmaciens d'officine.

Même si dans 66,1 % des cas les médecins obtiennent habituellement une proposition d'équivalence lorsque l'équipe officinale les appelle, il serait bien pour améliorer la prise en charge du patient que les pharmaciens proposent une alternative aux médecins plus fréquemment.

Afin de trouver des équivalences thérapeutiques au traitement en rupture, 72,3% des médecins utilisent le Vidal et 42,9% utilisent leur logiciel de prescription. Quatre médecins sur les 112 interrogés ont dit s'aider d'internet pour trouver une solution. Les médecins utilisent

également des applications (POSOS) ou leurs connaissances personnelles pour trouver des alternatives lorsqu'ils sont appelés pour un médicament manquant.

Les médecins sont appelés par les officines à propos des ruptures d'approvisionnement dans la majorité des cas avec une fréquence d'une fois par mois (39,3%).

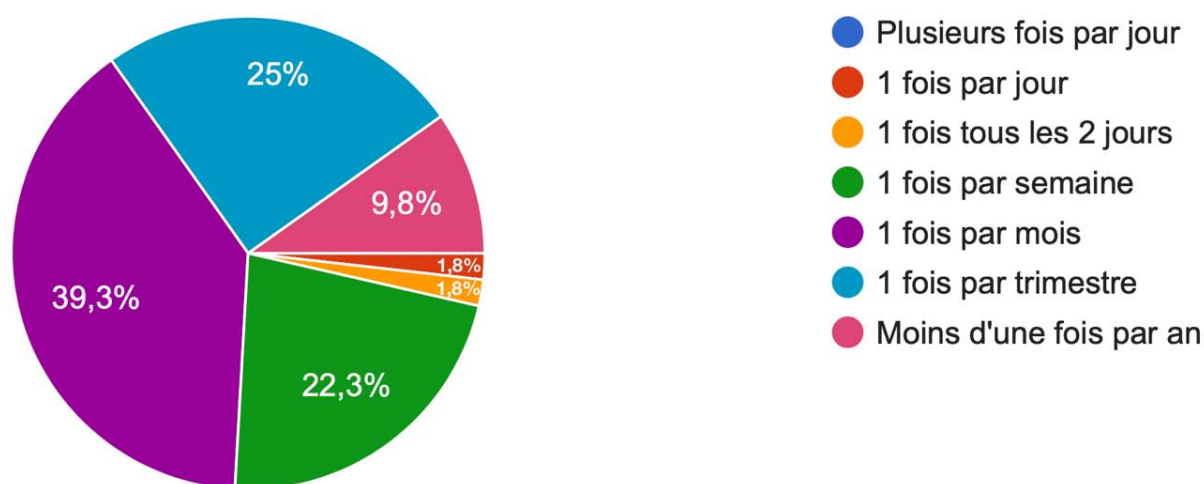


Figure 39 : Fréquence des appels aux médecins de la part des pharmacies

Selon la figure 39, un médecin sur quatre estime être appelé en moyenne une fois par trimestre. 22,3 % des médecins reçoivent environ 1 appel par semaine à propos des ruptures d'approvisionnement. Les médecins estimant être sollicités une fois par jour ou une fois tous les deux jours ne représentent chacun qu'1,8 % des médecins. Enfin, 9,8% des médecins sont appelés moins d'une fois par an.

Aucun médecin ne semble être appelé plusieurs fois par jour à propos des pénuries. Nous pouvons donc constater que les médecins ont une sollicitation raisonnable par les équipes officinales par rapport aux ruptures d'approvisionnement. Cela laisse sous-entendre que les pharmaciens essayent de trouver d'autres solutions avant d'appeler le médecin.

VIII.3. Moyen pour prévenir et informer les médecins des ruptures de stock

Les professionnels de santé doivent communiquer entre eux afin de résoudre les problèmes liés à une rupture d'approvisionnement de médicaments. L'enquête auprès des médecins a rapporté que 64,3% d'entre eux pensent qu'il y a un manque de communication entre les professionnels de santé et plus largement entre les autorités de santé, les industriels, les médecins et les pharmaciens.

Afin d'améliorer cette communication en rapport avec les ruptures d'approvisionnement, certains médecins ont proposé de mettre en place des messages d'alerte de leur logiciel de prescription ou des mails de la part des autorités de santé. Ils proposent également de mettre en place des messageries interpro entre professionnels de santé d'un même territoire. D'autres souhaitent recevoir un mail succinct de leur réseau officinal pour les alerter. Enfin d'autres souhaitent qu'une base de données ou qu'un site spécifique recense en temps réel les ruptures d'approvisionnement de médicaments. Cette base de données ne serait pas exclusive aux médicaments MITM mais recenserait surtout les médicaments les plus utilisés au quotidien.

La création d'un logiciel de rupture de stock qui pourrait être consulté par les médecins et par les pharmaciens afin de recenser les médicaments les plus vendus et étant en rupture peut-être une solution envisageable.

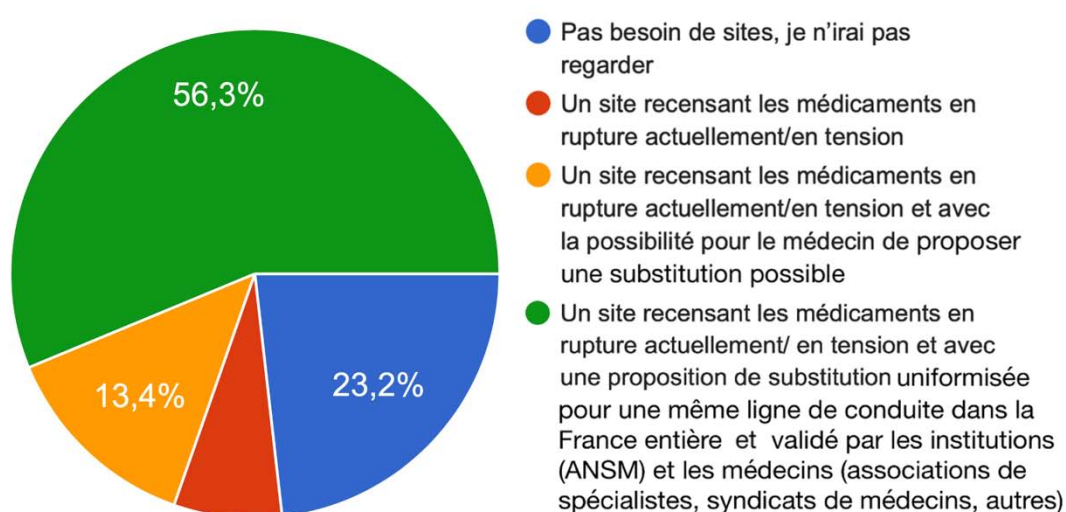


Figure 40 : graphique représentant l'avis des médecins sur la création d'un logiciel permettant de consulter les ruptures d'approvisionnement

Selon la figure 40, 56,3 % des médecins souhaitent qu'un site recense les médicaments en rupture actuellement et les tensions d'approvisionnement et qu'il propose des médicaments de substitution de manière uniformisée afin de garantir une même ligne de conduite dans la France entière. Ces propositions de substitution seraient validées par les institutions (ANSM) et les médecins (associations de spécialistes, syndicats de médecins, autres).

Cependant, 23,2 % des médecins interrogés ne souhaitent pas avoir de site en plus de ceux déjà créés. Enfin, 13,4% des médecins souhaitent un site qui recense les ruptures et les tensions actuelles et qui permette aux médecins de donner une proposition de substitution possible.

La création d'un site ou d'un logiciel ayant pour objectif l'information des médecins et éventuellement des pharmaciens peut être une solution envisageable afin d'améliorer l'information donnée au médecin par rapport aux mêmes ruptures d'approvisionnement des médicaments.

Une aide précieuse pour les médecins sans qu'ils soient noyés sous la quantité d'informations serait que ce site puisse interagir avec le logiciel de prescription des médecins. Un message d'alerte s'afficherait sur l'écran si le médecin sélectionne un médicament en rupture d'approvisionnement actuellement. Le prescripteur pourrait alors proposer un traitement de substitution directement sur l'ordonnance. Par conséquent, si le pharmacien ne possède, ni ne peut commander le médicament prescrit en première intention, il peut éventuellement délivrer le traitement de substitution proposé par le médecin.

Pour 71,4 % des médecins ayant été interrogés, l'information d'une rupture de stock avant leur prescription permettrait un gain de temps pour les professionnels de santé.

Au vu de la hausse du nombre de ruptures d'approvisionnement et de leurs fréquences, les médecins prennent parfois l'habitude, pour certains médicaments, de noter une solution de substitution possible si le médicament prescrit en premier est en rupture. Environ 41 % des médecins ont déjà écrit une solution alternative sur l'ordonnance en cas de pénurie du médicament prescrit. Au cours de mon expérience, les ordonnances pour lesquelles nous

avons vu des solutions annotées en cas de ruptures concernaient des dermocorticoïdes ou des traitements hormonaux de substitution en patch (Estrapatch®, Oesclim®, Thaïs®, Vivelledot®, Dermestril®) ou en gel (Estreva®, Oestrodose®).

Une partie des médecins ayant répondu au questionnaire sont pour que les pharmaciens soient plus libres de changer le traitement du patient lors d'une rupture d'approvisionnement du médicament. Ils souhaiteraient que le rôle du pharmacien soit élargi.

IX. SOLUTIONS ENVISAGEABLES ET OUTILS MIS EN PLACE AU NIVEAU NATIONAL

Les ruptures d'approvisionnements sont un enjeu majeur de santé publique. Les perturbations provoquées par une pénurie sont souvent très importantes dans la prise en charge des patients et parfois ont des conséquences gravissimes. Toutes les molécules peuvent arriver à manquer, ce qui engendre une réelle carence dans l'arsenal thérapeutique.

Premièrement, les ruptures de stock peuvent avoir des répercussions néfastes dans la continuité des soins des patients. Deuxièmement, elles peuvent entraîner des altérations sur les stratégies de bon usage des médicaments. Et troisièmement, les pénuries amènent souvent à un « effet domino ». C'est-à-dire que le remplacement par d'autres molécules peut provoquer une tension d'approvisionnement, voire une rupture complète sur ces molécules de remplacement.

Ce sont ces nombreuses conséquences sur notre système de soins qui prouvent que la recherche et la mise en place de solutions durables face à aux ruptures d'approvisionnement sont maintenant une urgence première.

Tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament doivent aider à lutter contre les pénuries. Ils ont tous une responsabilité dans les ruptures de stock de médicaments. L'ensemble des professionnels de santé et des protagonistes du circuit du médicament doivent travailler collectivement à la résolution des ruptures d'approvisionnement.

En France, les acteurs qui peuvent réellement agir pour minimiser le nombre de pénuries sont les pouvoirs publics, les industriels, les organismes de la santé (ANSM, DGS, ARS, HAS, CEPS...) et l'ensemble des professionnels de santé. La coordination et la communication entre tous ces acteurs sont des points clés.

Pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement, des actions sont mises en place telles que des obligations à suivre pour les industriels ou pour les grossistes-répartiteurs, le déploiement d'outils, de sites internet ou encore l'élaboration de stratégies.

Des actions de prévention des pénuries ont déjà commencé à se déployer. Tout d'abord, en approvisionnement du principe actif auprès de plusieurs sources est un moyen majeur de prévention (33). Cependant, il n'est pas toujours évident pour les entreprises pharmaceutiques d'avoir plusieurs sources pour se fournir en principe actif puisqu'il n'existe parfois qu'un seul et unique fournisseur au niveau mondial.

Le renforcement du contrôle qualité initial permet, également, d'éviter certaines ruptures de stock. En effet, une vérification en amont permet de réduire les problèmes possibles liés à la qualité en aval.

Au niveau du site de production de médicaments, plusieurs actions sont suivies dont certaines que nous reverrons plus en détails ultérieurement. La création de stock de sécurité est l'un des points qui a fait l'objet de modifications récemment. Il est également conseillé d'avoir des lignes de production en backup (33). C'est-à-dire d'avoir un ou plusieurs sites alternatifs au site original. Enfin, le suivi et l'application du plan de gestion des pénuries est primordial dans une démarche de prévention de celle-ci.

La déclaration anticipée des exploitants est un moyen important pour essayer de minimiser au plus les ruptures d'approvisionnement. C'est également un point fondamental dans la communication entre les acteurs du circuit du médicament.

En complément des actions de prévention, des actions de résolution des ruptures d'approvisionnement ont été engagées. La mise en place de dépannage en cas d'urgence, d'augmentation conjoncturelle de la capacité de production, de la relance des lignes de production sur les marchés des spécialités substituables ou encore de l'autorisation d'importation de spécialité d'autres pays sont des actes qui permettent de résoudre les pénuries en cours.

Il est possible d'instaurer d'autres opérations telles que le contingentement des stocks disponibles ou la substitution en accord avec l'ANSM par des médicaments alternatifs.

L'ANSM et l'exploitant peuvent s'accorder pour réguler les ventes de médicaments (33). Cette régulation se fait en amont des grossistes-répartiteurs afin de contrôler les quantités de boîtes de médicaments distribuées et d'ajuster en fonction des besoins.

De plus, des centres d'appel d'urgence sont instaurés pour les professionnels de santé afin d'optimiser l'utilisation du médicament en rupture. Le centre d'appel d'urgence permet de limiter sa prescription ou sa délivrance si celle-ci n'est pas indispensable, mais aussi les dépannages abusifs.

IX.1. Action prise par le gouvernement français

L'arsenal législatif à propos de l'approvisionnement des médicaments est déjà appliqué depuis plusieurs années. Cet arsenal a été renforcé pour prévenir et gérer au mieux les pénuries. En 2001, l'article 81 de la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 prévoit que les titulaires d'AMM et les distributeurs de médicaments doivent assurer « un approvisionnement approprié et continu pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné » (79).

Dès 2004, avant que le nombre de ruptures d'approvisionnement n'augmente de façon exceptionnelle, le gouvernement français avait déjà commencé à mettre en place des actions permettant de réduire les pénuries. La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique impose aux opérateurs d'informer les autorités sanitaires des éventuelles pénuries de produits pour lesquelles il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques (33).

Les années qui ont suivi ont été marquées par un accroissement significatif des ruptures de stock constatées sur le terrain mais également prouvées par les chiffres de l'ANSM. Le gouvernement français a dû réagir et quelques lois ont vu le jour.

IX.1.a. Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain

Le ministre de la Santé ainsi que les acteurs de la chaîne du médicament se sont réunis en septembre 2011 pour parler des ruptures d'approvisionnement. À la suite de cette rencontre, un plan d'action a été annoncé dès le 8 septembre 2011 (80). Cela a abouti à la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé qui a été votée le 29 décembre 2011 (33). Elle est parue au journal officiel le 30 décembre 2011.

Cette loi prévoit que l'exploitant soit dans l'obligation de prévenir l'ANSM au minimum un an avant tout arrêt ou suspension de commercialisation d'un médicament utilisé dans une pathologie grave et sans alternative (23). Cette mesure permet de prévenir les ruptures en cas d'arrêt de commercialisation.

De plus, cette loi prévoit des obligations de service public de la part des grossistes-répartiteurs (23). Ils doivent garantir l'approvisionnement continu du marché et un système d'astreinte est donc développé. Il leur est également impératif de posséder au minimum les neuf dixième des présentations de spécialités pharmaceutiques commercialisés sur le marché français (80).

Enfin, cette loi permet à l'ANSM de sanctionner financièrement lorsqu'un exploitant ne signale pas la rupture ou ne met pas en œuvre de plan de gestion des ruptures (23).

Cette loi a donné lieu au décret d'application du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. L'objectif est d'assurer l'approvisionnement des grossistes-répartiteurs, des officines et des PUI afin de pouvoir fournir aux patients tous les traitements nécessaires à leur prise en charge en France.

Le décret impose aux entreprises pharmaceutiques ainsi qu'au pharmacien responsable l'obligation de garantir les besoins des patients et d'assurer des conditions de transport corrects particulièrement à propos de la conservation, l'intégrité et la sécurité des médicaments (80).

Ces deux protagonistes ont aussi comme responsabilité de prévenir l'ANSM en cas de ruptures avérées ou risques de ruptures d'approvisionnement. L'entreprise pharmaceutique doit ensuite donner les informations nécessaires pour réduire cette rupture. Comme le stipulait l'article R.5124-49-1 dans sa version en vigueur du 01 octobre 2012 au 23 juillet 2016., l'entreprise doit communiquer « les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité et les délais prévisionnels de remise à disposition et l'identification de spécialités, le cas échéant, pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique en défaut » (81).

L'exploitant est en charge de mettre en place les centres d'appel d'urgence afin de pouvoir se conformer à son devoir d'être en mesure de recevoir des déclarations de tous les acteurs impliqués dans la pénurie. De plus, dans le cadre d'une rupture de stock, l'exploitant doit mettre en place des dépannages d'urgence. Il est tenu de livrer tous les établissements autorisés à l'activité de grossistes-répartiteurs, de tracer les approvisionnements d'urgence et de faire un bilan trimestriel de ces approvisionnements (80). Ce bilan trimestriel est ensuite envoyé à l'ANSM et aux Agences Régionales de Santé (ARS) concernées.

C'est également aux entreprises pharmaceutiques d'informer les professionnels de santé de l'existence d'un centre d'appel d'urgence et de communiquer les numéros d'appel disponibles (81). Nous reverrons par la suite le rôle de ce centre d'appel d'urgence dans les ruptures d'approvisionnement.

Pour finir, les exploitants doivent contrôler régulièrement l'état de leurs stocks afin de réagir le plus rapidement possible lors de risque de rupture. Ils vérifient avec l'aide de l'ANSM les conditions de remplacement du médicament manquant et assurent le lien avec les professionnels de santé pour éviter de débiter un traitement de nouveaux patients avec le médicament en question (23).

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, dite Bertrand, énonce les sanctions financières en cas de manquement à « l'obligation d'information de tout risque de rupture de stock ou de rupture qui lui incombe en application de l'article L. 5124-6 » (82).

IX.1.b. Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé

La loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé vient consolider l'arsenal juridique de lutte contre les pénuries. Premièrement, cette loi vient définir un nouveau groupe de médicament dans l'article 151 : les MITM. Comme vu précédemment, ce sont les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, des médicaments « pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie » (83). Cette définition permet d'identifier un certain groupe de médicaments mais reste assez vaste car elle englobe jusqu'à 50% des médicaments sur le marché.

À la suite de cette loi, le décret 2016-993 du 20 juillet n°2016 relatif aux mesures de lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments vient déterminer les critères d'identification des MITM (84). Pour aider les entreprises pharmaceutiques à connaître exactement les médicaments ciblés, deux listes officielles avaient été présentées par les arrêtés des 26 et 27 juillet 2016 (83) . La première énumère les valences de vaccins concernés. La deuxième énonce les classes thérapeutiques renfermant des MITM. Par exemple, les antiépileptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, anesthésiques, analgésiques, antihypertenseurs, bêtabloquants, corticoïdes, antiseptiques, antiviraux, antibiotiques, antithrombotiques, antihémorragiques et enfin les médicaments de la thyroïde et du diabète sont des classes de médicaments appartenant à cette liste (23).

Début 2017, les entreprises pharmaceutiques ont donc commencé à lister l'ensemble des MITM qu'ils possédaient dans leurs produits commercialisés (23). Chaque année, les entreprises sont tenues de transmettre ces listes à l'ANSM. De plus, les exploitants sont tenus d'assurer un approvisionnement approprié et continu du marché français. Tout comme auparavant, ils doivent signaler le plus rapidement possible les risques de rupture ou les ruptures d'approvisionnement à l'ANSM. Ces médicaments doivent être très surveillés par les entreprises pharmaceutiques.

L'article 151 de la Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé exige des entreprises du médicaments de déployer un Plan de gestion de pénuries, dit PGP, pour une partie des MITM (83). S'il existe un risque grave et immédiat en cas de rupture d'approvisionnement du médicament concerné, l'entreprise pharmaceutique est dans l'obligation de mettre en place un plan de gestion des pénuries pour ce médicament.

Depuis janvier 2017, les plans de gestion de pénurie se sont réellement mis en place. Ces PGP sont établis pour les MITM pour lesquels il n'existe pas de spécialités de remplacement. Ces médicaments ont des critères d'instabilité susceptibles de faire l'objet de plus de ruptures tels que la proportion de parts de marché de l'industriel et d'éventuelles points de fragilité sur la chaîne d'approvisionnement (23). Les MITM faisant l'objet de PGP sont ceux qui ont un circuit d'approvisionnement complexe et surtout dont la substitution est compliquée.

En 2019, environ la moitié des MITM sont sujets à un PGP (23). Il y a donc un quart des médicaments commercialisés sur le marché qui font l'objet de ce type de plan.

Le Plan de gestion des pénuries est un plan préparé à l'avance en cas de rupture de stock du médicament en question. Ce document regroupe une analyse des risques liés à la production et aussi une revue hebdomadaire des stocks (23). Il est gardé par l'entreprise pharmaceutique et transmis à l'ANSM lorsqu'il est nécessaire.

Un PGP contient des données détaillées sur le produit telles que la classe thérapeutique, son indication, sa part de marché. Il contient également le nombre d'acteurs sur ce marché et les canaux de distribution utilisés par ce médicament (18). Les risques identifiés comme pouvant provoquer une rupture sont notifiés et des alternatives sont envisagées. Les informations sur la fabrication, sur les modalités de prévention des pénuries, sur les médicaments de substitution sont énoncées dans le PGP. La localisation des fournisseurs de principes actifs y est notifiée ainsi que les étapes de fabrication et la durée du cycle de production. Il est également énoncé si le médicament a des antécédents de rupture d'approvisionnement (23). Le PGP contient toutes les informations nécessaires pour se préparer à d'éventuelle rupture.

Le PGP est un dispositif qui permet de réagir rapidement et de manière efficace lors d'une rupture d'un médicament. Il permet de réduire au mieux les conséquences de la pénurie. Les actions de signalement, d'information des professionnels de santé et de contingentement des stocks disponibles par exemple sont déployées instantanément.

Dans le cas particulier des ruptures d'approvisionnement de vaccins, la loi du 26 janvier 2016 prévoit également la mise en place de plans de gestion de pénurie pour l'ensemble des vaccins de calendrier vaccinal (19). Tous les mois, en cas de déficience d'approvisionnement, les entreprises pharmaceutiques doivent informer, en temps réel, les autorités sanitaires sur l'état des stocks de vaccins contenant des valences obligatoires (18). À ce moment-là, la coopération entre l'ANSM et l'entreprise du médicament permettra, à l'aide du PGP fourni par exploitant, de limiter au mieux l'impact de la rupture.

Enfin, une dernière mesure importante pour gérer les indisponibilités de médicaments est instaurée par l'article 151 de la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Si un MITM est en rupture, les grossistes répartiteurs ont l'interdiction d'exporter ce médicament (12). Cette nouvelle obligation permet de garder tous les stocks disponibles de ce médicament sur le marché français en cas de pénurie afin d'approvisionner au mieux le marché français et de subvenir aux besoins des patients.

IX.1.c. Mesures du CSIS du 10 juillet 2018

Le huitième conseil stratégique des industries de santé (CSIS) tenu le 10 juillet 2018 avec des membres du gouvernement ainsi que des industriels a permis de mettre en place des mesures pour aider les industries de santé.

Lors de ce conseil, des mesures ont été particulièrement intéressantes à propos des pénuries. Ce sont notamment les antibiotiques et les anticancéreux qui ont fait l'objet de nouvelles décisions (19).

Pour les anticancéreux indispensables et particulièrement exposés à des pénuries, la mesure prévoit que le gouvernement et les fabricants de médicaments et de principes actifs puissent

coopérer pour «créer les conditions permettant d’anticiper les ruptures d’approvisionnement, y compris en favorisant une production de proximité et en incitant les industriels à ne pas se désengager de lignes de produits matures» (85).

Le gouvernement cherche à soutenir la recherche mais aussi à renforcer l’attractivité de la France concernant les industries de santé. Face à l’urgence de trouver des solutions concernant des médicaments vitaux, le CSIS a donc pris des décisions pour les antibiotiques et anticancéreux qui sont des classes thérapeutiques particulièrement touchées par les pénuries.

À la suite de ce conseil, les conclusions d’un rapport sénatorial "Pénuries de médicaments et de vaccins : Replacer l’éthique de santé publique au cœur de la chaîne du médicament" sont rendues publiques le 2 octobre 2018. Ce rapport d’information de M. Jean-Pierre DECOOL va mettre en exergue le phénomène de plus en plus alarmant des ruptures.

IX.1.d. Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé

En 2019, une loi vient s’ajouter à l’arsenal juridique pour faire face au mieux aux ruptures d’approvisionnement. La loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé vient compléter l’article L.5125-23 du code de la santé publique.

Cette loi stipule que « le pharmacien peut, en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné sur la liste prévue à l'article L. 5121-30, remplacer le médicament prescrit par un autre médicament conformément à la recommandation établie, après consultation des professionnels de santé et des associations d'usagers du système de santé agréées, par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et publiée sur son site internet. L'agence informe sans délai les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale de la publication de chaque recommandation » (86).

De plus, il est ajouté à ce paragraphe que « lorsque le pharmacien procède au remplacement

du médicament prescrit dans les conditions prévues au premier alinéa du présent V, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de ce remplacement » (86).

Cette loi permet aux pharmaciens d'officine d'assurer la continuité des traitements de ses patients. À l'aide de ses connaissances et sans l'accord du médecin, le pharmacien peut substituer le médicament manquant par un autre médicament disponible sur le marché pour permettre au patient de ne pas arrêter subitement son traitement. Cette substitution n'est possible que lorsque le médicament en rupture est identifié comme faisant partie des MITM et figurant sur la liste publiée par l'ANSM. Elle doit également se conformer à la recommandation établie par l'ANSM.

À la suite du changement de médicament et après l'avoir inscrit sur l'ordonnance, le pharmacien doit informer le médecin prescripteur de cette substitution.

IX.1.e. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021

Plus récemment, le décret n°2021-349 du 30 mars 2021 vient modifier l'article R5124-49-1 du code de la santé publique. Ce décret relatif au stock de sécurité destiné au marché national fait suite à la forte augmentation du nombre de signalements de risque de ruptures de stock et des réelles ruptures de stocks entre 2019 et 2020. Le nombre de signalements était passé de 1 504 en 2019 à 2 446 en 2020. Plusieurs propositions par des organismes notamment par le Leem ont poussé le gouvernement à revoir les réglementations.

Dès le mois de juillet 2020, suite à la crise du Covid, le Leem alerte et donne des solutions à propos du stockage des médicaments à prévoir. L'organisation demande de permettre aux entreprises d'appliquer une politique de stocks de sécurité en fonction de l'importance du médicament, de son processus de production, du temps du cycle et de rotation des stocks mais également en fonction des dates de péremption résiduelles à libération, de la saisonnalité, etc... (18). En prenant en compte ces propositions, le gouvernement a élaboré ce décret et on a nouveau ajusté la réglementation dans l'intérêt des patients.

Le décret a été publié au Journal Officiel le 31 mars 2021 et est entré en vigueur le 1^{er} septembre 2021. Il définit le stock de sécurité comme étant « le stockage du nombre d'unités de produit fini d'une spécialité prêtes à être distribuées sur le territoire français, au moins équivalent à la durée de couverture des besoins fixée [...], calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles » (87).

Dans la suite du texte, il est énoncé que les MITM doivent avoir un stock de sécurité destiné au marché national permettant de couvrir les besoins nécessaires pendant au moins deux mois (87). Pour les médicaments « contribuant à une politique de santé publique définie par le ministre chargé de la santé », le stock minimal de sécurité est limité à un mois. Et enfin, pour le reste des médicaments le seuil est fixé à une quantité nécessaire pour couvrir les besoins durant une semaine (87).

Pour une spécialité spécifique appartenant aux MITM, l'ANSM peut choisir d'augmenter la quantité d'unités imposée pour le stock de sécurité sans dépasser quatre mois de couverture des besoins (87). Cette mesure exceptionnelle peut être prise lorsque le médicament en question a fait l'objet d'un nombre de risque de ruptures ou de ruptures de stock réguliers dans les deux années civiles précédentes.

En cas de modification du seuil de stock de sécurité, ce changement entre en vigueur six mois après la notification de cette décision prise par le directeur général de l'ANSM et pour une durée de deux ans (87). Ce sont de nouvelles contraintes pour les industriels mais qui vont avoir un réel impact dans la prévention des ruptures de stock.

Il est, cependant, prévu de pouvoir demander des dérogations à l'ANSM pour certains médicaments. Les entreprises pharmaceutiques peuvent prétendre à une réduction du stock minimal de sécurité à moins de deux mois. Cette demande peut être soumise lorsque le médicament ne peut pas être conservé deux mois, lorsque sa production est adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine, lorsque le médicament est un gaz ou encore lorsque les besoins sont saisonniers (88).

Ce décret met en place des mesures qui permettent réellement de sécuriser les approvisionnements et de limiter les conséquences des ruptures d'approvisionnement auprès des patients en France. Ce sont de véritables dispositions pour prévenir les pénuries et améliorer la disponibilité des traitements.

Comme nous l'avons vu précédemment, la durée médiane d'une rupture en 2021 était estimée à 52 jours et la durée d'une rupture d'approvisionnement en Europe est d'environ 2,2 mois. Ces nouvelles mesures ne pourront pas couvrir la moitié des ruptures mais pourront permettre un sursis face à des pénuries.

Le décret n°2021-349 du 30 mars 2021 agrandit la mise en place des plans de gestion des pénuries à tous les MITM contrairement au décret de 2012 qui ne l'imposait que pour certains MITM (89). Ces PGP identifient les points fragiles dans la chaîne de production et d'approvisionnement du médicament qui pourraient entraîner un risque de ruptures et éventuellement une pénurie. Ces plans doivent énoncer des solutions pour lutter au mieux contre les ruptures d'approvisionnement et apporter le plus rapidement possible des solutions pour garantir la continuité des traitements pour les patients.

Des lignes directives ont été énoncées par l'ANSM le 22 juillet 2021 afin de clarifier et de standardiser les informations que doivent contenir les PGP. Ils définissent également les modalités qui permettront de les transmettre chaque année (18).

Les plans de gestion des pénuries sont une particularité de la France, même s'ils sont envisagés au niveau européen (18). Ces nouvelles mesures sont clairement un moyen efficace pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement et montrent que la France est l'un des principaux pays engagés pour assurer la disponibilité des traitements aux patients.

IX.1.f. La feuille de route mise en place depuis juillet 2019 par le ministère de la Santé pour la période 2019-2022.

En 2019, une feuille de route est mise en place par le ministère de la santé. Cette feuille de route se déroule sur la période entre 2019 et 2022. Ce plan d'action dévoilé à l'été 2019 par la ministre de la Santé de l'époque, Agnès Buzyn, comprend 28 propositions (90). Il comporte quatre axes principaux et comme objectif principal de mieux prévenir, gérer et informer les professionnels de santé ainsi que les patients.

Premièrement, le gouvernement souhaite « promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs » (90). Pour ce faire, il était prévu de rendre le DP-Ruptures accessible à tous les acteurs. C'est un logiciel élaboré pour fluidifier la transmission d'informations et améliorer la gestion des ruptures. Cet axe a été mis en place par la suite et les grossistes-répartiteurs et les dépositaires notamment ont maintenant accès au DP-Ruptures.

La feuille de route demande plus de transparence des informations lors des ruptures d'approvisionnement. Les données sur la pénurie ne sont pas régulièrement à la portée du pharmacien d'officine qui se trouve démuné d'informations pour expliquer aux patients les réelles causes de l'indisponibilité du traitement. En effet, les exploitants ne sont tenus d'informer que l'ANSM. Cependant, s'ils informaient les grossistes-répartiteurs voire les officinaux, l'information serait globale et accessible à tous.

Les autres actions de ce premier axe cherchent à consolider le partage d'information en temps réel afin de mutualiser tous les renseignements et avoir toutes les cartes en mains pour prendre les meilleures décisions et trouver des solutions.

Grâce à des applications ou des sites, les acteurs du circuit pourraient signaler les indisponibilités de médicaments et recevoir des informations fiables et précises (90). Le pharmacien d'officine sera en capacité d'accompagner le patient pour gérer au mieux la pénurie de traitement mais également sa substitution si celle-ci est possible.

L'action 7 est de « développer l'information et la coordination entre l'ANSM et l'ARS pour la gestion de l'information sur les ruptures » (90). Cette mesure permet d'organiser les solutions apportées pour la rupture en fonction des territoires qui ne sont parfois pas touchés de manière égale. En effet, la disponibilité des stocks du médicament en rupture n'est pas équilibrée sur l'ensemble de la France. C'est pourquoi cet axe a comme objectif d'optimiser et régionaliser la gestion des solutions lors d'une rupture.

Enfin, toujours dans la continuité du partage et de la transparence de l'information, l'action 9 demande à l'ANSM d'élaborer un bilan annuel pondéré des tensions d'approvisionnement (90).

Ce premier axe a comme mission générale de renforcer la transparence, le partage et la qualité de l'information concernant les ruptures d'approvisionnement afin de réduire un maximum le temps des ruptures, de les gérer au mieux et d'améliorer la communication avec les patients.

Le deuxième grand axe de cette feuille de route est la lutte « contre les pénuries de médicaments par de nouvelles actions de prévention et de gestion de l'ensemble du circuit du médicament ». Cet axe contient 8 actions distinctes (actions 10 à 17).

La première action prévue par cet axe étant « Simplifier le parcours du patient : rendre possible le remplacement de médicaments par les pharmaciens d'officine en cas de rupture d'un MITM » (90). Elle a été adoptée par la loi du 24 juillet 2019 que nous avons vue précédemment.

L'action 11 reprend les idées du CSIS de 2018 et souhaite « poursuivre le travail préfigurateur du Conseil Stratégique des Industries de Santé sur les anticancéreux à risque fort de pénuries » (90). Le but est de sécuriser, en collaboration avec l'Institut National du Cancer, l'approvisionnement des anticancéreux et plus globalement des MITM identifiés comme ayant des forts risques de ruptures d'approvisionnement.

L'action 12, quant à elle, se tourne vers les antibiotiques à fort risque de pénuries (90). En effet, les antibiotiques sont l'une des classes thérapeutiques de médicament les plus touchées

par les ruptures. Le gouvernement veut stimuler l'innovation et maintenir les antibiotiques essentiels sur le marché français (90). Il est impératif de trouver des solutions pour les antibiotiques car ils sont importants dans l'arsenal thérapeutique mais sont également touchés par les ruptures et l'antibiorésistance qui parfois limite d'autant plus les molécules qui peuvent être utilisées.

D'autres actions faisaient référence au renforcement des plans de gestion des pénuries dont les réglementations ont été modifiées dans le décret n°2021-349 du 30 mars 2021.

Les actions 16 et 17 se tournent plus vers les grossistes-répartiteurs. La feuille de route 2019-2022 tient à créer une réelle coopération entre l'ANSM et les grossistes-répartiteurs afin d'améliorer la capacité de gestion des stocks disponibles en cas de pénurie (90). L'ANSM aurait la possibilité de mobiliser les grossistes-répartiteurs pour répartir les stocks nationaux restants selon les besoins. L'agence nationale et l'ARS sont tenues d'augmenter les contrôles des distributeurs en gros et particulièrement ceux appelés les « short liners ».

La troisième partie de cette feuille de route est de « renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments ». Ce troisième axe s'oriente plus vers une collaboration entre les pays européens avec un partage d'informations sur les ruptures d'approvisionnement, une harmonisation des pratiques réglementaires européennes et enfin la mise en place de mesures pour attirer les industries sur le sol européen (90). Le gouvernement compte reconsidérer le prix des vieux médicaments essentiels et irremplaçables. À l'échelle de l'Europe, cette feuille de route propose de déployer des mesures fiscales et financières afin d'inciter la relocalisation de certaines productions de produits finis mais également de matières premières.

Pour terminer, l'axe 4 est constitué de quatre actions afin de mettre en place une nouvelle gouvernance nationale (90). Un comité de pilotage, appelée COPIL, est instauré depuis 2019 et est chargé de s'occuper de la prévention et de la lutte contre les ruptures d'approvisionnement. Cette instance met en œuvre tous les acteurs du circuit du médicament mais également les associations de patients et les autorités. Le comité est divisé en sept sous-

groupes de travail. Chaque sous-groupe travaille sur des solutions ou des moyens pour prévenir et gérer le plus rapidement et le plus efficacement possible les pénuries.

Par exemple, le groupe numéro 1 travaille sur la transparence et la qualité de l'information aux patients et aux professionnels de santé. Le groupe 6 travaille sur le renforcement de la coopération européenne. Et enfin le groupe 2 travaille sur la limitation de l'impact des pénuries pour les patients (91).

Le COPIL se réunit 3 fois par an pour faire remonter les solutions trouvées.

Un autre groupe créé par la feuille de route 2019-2022 est la cellule stratégique appelée « task force » pour avoir une vision interministérielle dans les ruptures d'approvisionnement et pour décider des meilleures stratégies à adopter (90).

Pour finir, le gouvernement souhaite renforcer le rôle crucial de l'ANSM dans les pénuries de médicaments et dans leurs gestions et leurs préventions.

La feuille de route élaborée pour 2019-2022 agit sur l'ensemble du circuit du médicament pour prévenir et pour gérer plus efficacement les ruptures d'approvisionnement de médicaments en coordonnant la totalité des actions menées et des acteurs sur le terrain.

Pour avoir plus d'impact, il serait intéressant d'avoir une coordination tant au niveau national qu'au niveau européen pour certaines mesures. C'est ce qui tend à être mis en place.

IX.1.g. Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

Le 24 septembre 2021, le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) pour 2022 a été présenté par le ministre des Solidarités et de la Santé et le ministre délégué auprès du ministre de l'Économie, des Finances et de la Relance, chargé des Comptes publics.

Le PLFSS 2022 compte deux mesures pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement du médicament. Tout d'abord, le gouvernement souhaite encourager la relocalisation en Europe de la fabrication des molécules actives les plus critiques. Pour cela, le système veut prendre en compte les enjeux industriels dans la fixation du prix des produits de santé afin d'inciter les entreprises pharmaceutiques à augmenter les capacités de production (92). Cette mesure fait partie des critères de tarification des produits de santé.

Dans un article de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022, il est stipulé que la production de préparation par les PUI pourrait être envisagée en cas de rupture de stock. Cette préparation aurait le statut de « préparation hospitalière spéciale » (93). Cette production ne sera autorisée qu'en cas de crise sanitaire sur autorisation du ministre de Solidarité de de la Santé ou en cas de rupture de stock sur autorisation du directeur général de l'ANSM. Cela pourrait pallier les ruptures de stock de gel hydroalcoolique par exemple que nous avons eues lors du premier confinement de la crise sanitaire du Covid 19 mais surtout de médicaments importants dans la prise en charge des patients notamment les produits anesthésiants utilisés dans les services de réanimation.

Déjà le projet de loi de financement de la sécurité sociale de 2020 avait participé à la mise en œuvre de mesures pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement. L'obligation d'approvisionnement de solution alternative en cas de pénurie aux frais de l'industriel a été instaurée lors de ce PLFSS (94). De plus, de nouveaux cas de sanctions avait été établis. Lors d'une rupture et en cas de déficience du devoir de l'entreprise, cette dernière peut se voir sanctionnée pour chaque jour de pénurie d'un montant allant jusqu'à 30% du chiffre d'affaires journalier moyen en France de l'exploitant sans dépasser 10% du chiffre d'affaires annuel ou 1 million d'euros (94).

Toutes ces mesures ont comme rôle d'améliorer l'efficacité des acteurs à manager les ruptures d'approvisionnement et de les prévenir.

Le gouvernement français est l'un des gouvernements européens qui régit le plus les solutions envisageables pour prévenir les ruptures de stock et les moyens mis en œuvre pour les maîtriser. Les lois, les décrets et les autres réglementations qui ont été élaborés au cours de ces dernières années ont permis de limiter le nombre de ruptures d'approvisionnement en France. Cependant, le travail n'est pas terminé afin de permettre aux patients de poursuivre leurs traitements dans les meilleures conditions possibles.

IX.2. Recommandation de l'Académie Nationale de Pharmacie

Dès 2013, l'Académie Nationale de Pharmacie a fait des recommandations qui permettraient de faire face au mieux aux ruptures d'approvisionnement. Il y a quelques recommandations qui sont toujours d'actualité et qui sont primordiales à mettre en place.

Tout d'abord, la principale recommandation qui semble indispensable est la coordination. Une coordination entre les organismes de santé qui veillent sur le médicament (ANSM, Leem, CEPS, ...) mais également avec le Premier ministre permettrait une meilleure gestion des pénuries. À plus grande échelle, en Europe, une coordination entre les différents pays serait également nécessaire (27).

Depuis 2016, et d'après les recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie, un arrêté a fixé une liste de classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique (95). Les tensions d'approvisionnements et les ruptures de stock de ces médicaments sont surveillées par l'ANSM et sont recensées sur leur site. L'ANSM, en collaboration avec le laboratoire, va essayer de mettre en œuvre des actions pour limiter la rupture et remettre à disposition le plus rapidement possible le médicament sur le marché national. L'ANSM va diffuser les informations utiles concernant la rupture pour gérer au mieux cette crise.

Une recommandation de l'Académie qui a, depuis, été mise en exergue lors de la crise du Covid est la relocalisation. La relocalisation de nombreuses étapes de la chaîne de production du médicament serait une solution envisageable pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement. On met en avant principalement les étapes de la fabrication des principes actifs et des excipients, de la production des médicaments finis, et également de la verrerie utilisée pour les injections. Avec l'aide des industriels de la chimie fine, des entreprises pharmaceutiques et de l'état, une stratégie de relocalisation à long terme à proximité de la France et de l'Europe doit être mise en place (27). L'Académie Nationale de Pharmacie a mis un accent notamment sur les principes actifs qui sont fabriqués seulement par un fabricant mondial unique.

Pour qu'une relocalisation de plusieurs usines puisse se faire à long terme, il faut organiser la stratégie de relocalisation au niveau des Autorités européennes et identifier les mesures économiques qui permettront une relocalisation durable et fiable. Les ruptures d'approvisionnement sont un problème qui nécessite des plans nationaux mais également européens.

De plus, l'Académie préconise plus de transparence (27). Une transparence venant principalement de la part des entreprises pharmaceutiques. Les informations nécessaires sont par rapport à la provenance des principes actifs et des excipients mais aussi celle des produits finis. Une meilleure communication avec les autorités de santé et les professionnels de santé serait également bénéfique pour gérer au mieux les pénuries.

Concernant les ruptures d'approvisionnement liées à des tensions locales de marché, l'Académie Nationale de Pharmacie conseille de développer des plateformes d'échange d'informations dans le secteur de la répartition. Ces données doivent aussi être accessibles aux pharmaciens d'officine pour déterminer les stocks disponibles.

L'Académie réclame plus de visibilité des numéros d'appel d'urgence pour assurer des dépannages d'urgence par les laboratoires pharmaceutiques.

Concernant cette fois-ci les ruptures de stock du fabricant, l'Académie pousse l'instauration de structures locales d'échange médecins, pharmaciens et assurance maladie pour améliorer la diffusion de l'information et permettre un partage de solutions alternatives de traitement les plus adaptées pour les patients, afin d'entretenir la poursuite du traitement dans les meilleures conditions (27). Comme nous pourrons le voir dans les parties suivantes, des plateformes existent entre pharmaciens ou entre professionnels de santé. Ces dernières ne sont qu'au niveau local et qu'à l'échelle des professionnels de santé.

D'autre part, le modèle de dispensation québécois qui a recourt à des protocoles dit de « back-up » encadrés pour l'adaptation des traitements lors de pénuries serait un archétype inspirant, selon l'Académie, pour réfléchir à de nouvelles méthodes à utiliser en cas de ruptures de stock (27). En effet, en cas de pénurie, le Québec a accordé à ses pharmaciens d'officine, le droit de substituer des traitements dans des classes thérapeutiques, encadrées par des guides professionnels pour assurer la continuité des traitements des patients.

Au total, l'Académie Nationale de Pharmacie avait fait 26 recommandations dans son rapport. On peut dénombrer huit mesures à propos des médicaments et sept à propos des matières premières. De plus, ce rapport énonce cinq recommandations en rapport avec les marchés publics, quatre sur l'hôpital et enfin deux sur les pharmacies d'officine. Dans leurs recommandations, l'Académie a pris en compte toutes les étapes de la chaîne du médicament. Ce rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie a permis d'alarmer sur le problème des ruptures d'approvisionnement des médicaments et de déployer des actions au cours des dernières années pour les réduire au maximum.

IX.3. Rôle de l'ANSM

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, a été mise en place le 1er mai. L'ANSM a remplacé l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (96).

C'est un établissement public qui agit au nom du Ministère des Solidarités et de la Santé et permet l'accès aux produits de santé en France tout en assurant leur sécurité tout au long du circuit jusqu'aux patients. Cet acteur délivre les AMM et permet le partage de l'information avec tous les publics.

L'ANSM a un rôle primordial dans la gestion des pénuries. C'est un moyen d'information des ruptures d'approvisionnement et des tensions d'approvisionnement des médicaments. Le site de l'ANSM est l'un des seuls moyens d'informations qui permet aux pharmaciens d'officine d'être prévenus de la pénurie. En effet, les moyens dont disposent les professionnels de santé sont limités et les informations sont souvent tardives par rapport aux situations rencontrées sur le terrain.

Notre enquête a montré que 81,3% des médecins ne se sentent pas du tout informés ou trop tardivement informés. De plus, 60,7% des patients pensent que le pharmacien manque de réponse concernant le délai de la rupture, les causes, etc...

Dans le cadre des ruptures, l'ANSM est soutenue par la réglementation de 2012 puis celle de 2016 qui ont renforcé son rôle nécessaire pour coordonner tous les acteurs et partager les informations. Le développement des solutions se fait en collaboration avec les entreprises pharmaceutiques notamment en mettant en place les PGP prévus au préalable.

L'ANSM va au maximum sécuriser l'approvisionnement des MITM. Elle ne suit pas uniquement la disponibilité des médicaments. Elle se charge aussi des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro considérés indispensables.

Elle liste et publie sur son site tous les MITM qui sont en tension d'approvisionnement ou qui sont en rupture. Elle communique les informations aux professionnels de santé mais également aux patients par le biais de leur site. La refonte de son site Internet a été pilotée par la feuille de route de 2019-2022 afin d'améliorer la transparence et la qualité de l'information (18). Il est également possible de connaître les alternatives possibles et les recommandations à suivre lorsqu'elles sont éditées sur leur site.

L'ANSM veille à assurer l'approvisionnement des médicaments, en particulier les MITM. Dès que des signaux qui pourraient conduire à des ruptures de stock sont détectés, l'agence nationale va déployer des solutions qui ont été élaborées au préalable pour prévenir la rupture. Les solutions peuvent être la surveillance rapprochée des stocks, un contingentement, une autorisation d'importation, etc... (97)

L'ANSM peut choisir, en cas de pénurie, qu'un médicament qui normalement n'est autorisé qu'à une utilisation à l'hôpital soit exceptionnellement utilisé en ville pour remplacer un médicament en rupture. Elle peut également permettre l'importation d'un médicament de substitution seulement le temps de la rupture (9).

De plus, pour préserver les stocks disponibles sur le territoire national et maîtriser autant que possible la pénurie, l'exportation et la vente d'un médicament en rupture par les grossistes répartiteurs vers des pays étrangers est interdite dès lors que l'ANSM publie la fiche d'information sur son site et jusqu'à la remise à disposition du produit. Cette mesure est conforme à la loi de santé publique 2016-41 publiée au JO le 27 janvier 2016 et les articles 51-21-30 et 51-24-17-3 du Code de Santé Publique (58).

L'ANSM va également évaluer les médicaments soumis à l'importation pour substituer le médicament en rupture sur le marché français (98). En 2020, il y a eu 100 autorisations d'importation délivrées pour pallier une rupture de stock liée à la covid-19 (97). Ces médicaments importés d'autres pays n'ont souvent pas les mêmes posologies ou les mêmes excipients. L'ANSM se doit donc de les évaluer avant toute distribution sur le territoire national.

L'ANSM peut également solliciter d'autres laboratoires afin qu'ils augmentent leur capacité de production en prévention du retentissement de la rupture de leur concurrent sur leurs ventes (98). Lors d'une rupture d'approvisionnement, l'ANSM évalue, coordonne et valide les actions qui doivent être menées par les exploitants pour permettre la disponibilité du traitement (97).

Enfin, en cas de demandes de changements ou de dérogations demandés par les entreprises, l'ANSM va examiner les dossiers de manière accélérée (98). Les procédures sont effectuées plus rapidement pour réduire au maximum les délais de la rupture si les demandes permettent d'y pallier.

Dans le rapport annuel de l'ANSM de 2019, l'exemple concret de la rupture d'approvisionnement de la Belustine®, déjà cité précédemment, montre les missions essentielles de l'ANSM. Lors de cette rupture d'approvisionnement, la différence de conditionnement et le manque d'informations distribuées a entraîné un surdosage chez une patiente qui en est décédée (25).

L'agence nationale a eu un rôle important dans le partage d'information et dans la sécurisation de l'emploi du médicament remplaçant.

Lors de cette pénurie, 3 cas graves de surdosage ont été mis en évidence par l'analyse des bases de données de pharmacovigilance et des erreurs médicamenteuses ont été remontées à l'ANSM (25). L'ANSM a sollicité l'exploitant pour envoyer un courrier aux PUI afin d'alerter sur le risque de surdosage et pour demander aux pharmaciens d'être vigilants lors de la délivrance du médicament en clarifiant le plus possible les informations (25). L'ANSM a eu un rôle crucial pour partager au plus vite l'information et prendre les décisions nécessaires.

Concernant les vaccins, une demande mondiale accrue a engendré des tensions et des ruptures d'approvisionnement sur le marché. L'ANSM a alors mis en place des mesures afin que les exploitants puissent prévenir et communiquer les informations indispensables (25). La situation s'est alors apaisée grâce au rôle primordial de l'ANSM.

Depuis 2015, en cas de manquement de l'exploitant comme par exemple le non-signalement d'un risque de rupture ou d'une rupture ou encore la non-mise en place de PGP, l'ANSM peut sanctionner financièrement comme les lois et décret vu précédemment le lui permettent (19). Une autre mission de l'ANSM est donc de contrôler les PGP élaborés par les entreprises pharmaceutiques.

L'ANSM a ainsi appliqué 4 sanctions sur l'année 2019 et 2020 contre des laboratoires (97). Certaines associations trouvent que le nombre et les montants sont dérisoires et estiment que cela ne contraint pas suffisamment les entreprises du médicament à respecter les obligations.

Quant aux grossistes-répartiteurs, l'ANSM a sanctionné cinq grossistes-répartiteurs pour manquement à leur obligation de service public (97).

L'ANSM a un rôle essentiel dans la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments et dans les démarches mises en place par la suite pour gérer les solutions déployées. L'ANSM organise tous les acteurs pour un objectif, la disponibilité du traitement pour le patient.

IX.4. Le DP-ruptures

Le DP-Ruptures est un outil expérimenté depuis mars 2013 et développé par l'Ordre des Pharmaciens (23). Le logiciel permet de fluidifier la transmission d'informations et d'améliorer la gestion des ruptures. Il est accessible par tous les acteurs du circuit du médicament. Les derniers à y avoir eu accès sont les grossistes-répartiteurs depuis juin 2021 (99).

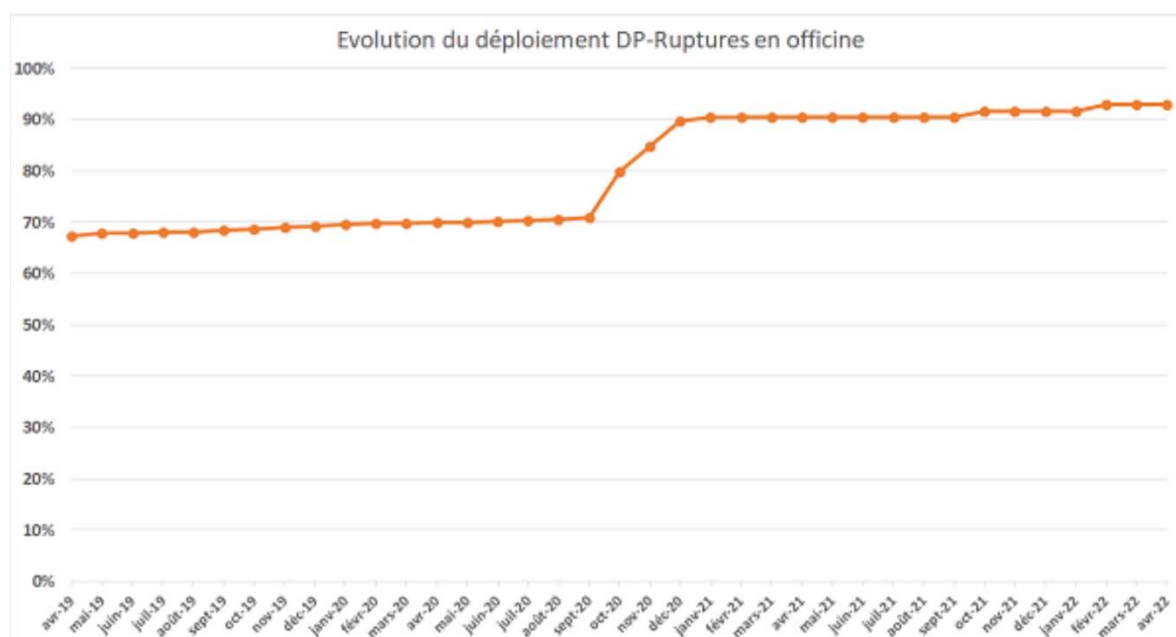


Figure 41 : Suivi du déploiement du service DP-Ruptures en officine (12)

Comme le montre la figure 41, on peut voir que le logiciel se déploie de plus en plus dans les officines et qu'il y a eu une réelle augmentation du nombre d'officines connectées entre les mois septembre et décembre 2020.

Aujourd'hui, environ 20 000 officines françaises sont connectées au DP-Ruptures (100). Dans le cas d'une rupture d'approvisionnement, le DP-Ruptures va permettre de remonter automatiquement toute déclaration réalisée par une officine quand celle-ci a fait une commande d'une spécialité auprès de ses grossistes mais ne l'a toujours pas reçue au bout de 72 heures (99). Si la pénurie concerne au moins 5 % des officines équipées par le DP-ruptures, la déclaration est référencée dans la synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures (100). L'information est transmise aux

autorités de santé en particulier l'ANSM et à l'ARS mais également à l'entreprise pharmaceutique exploitante.

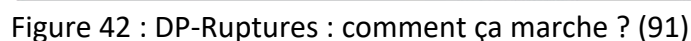
Suite à leur déclaration, les pharmaciens peuvent connaître des informations liées à la rupture de stock notamment les dates de retour envisagées ou les spécialités alternatives pouvant substituer le médicament d'origine.

Cependant, nous avons vu précédemment grâce à notre enquête que très peu de pharmaciens utilisent le DP-Ruptures. De plus, 79,3% des pharmaciens n'utilisent pas de sites ou de logiciels pour trouver les informations vis-à-vis des délais ou d'autres informations par rapport à cette rupture.

Actuellement, 70 entreprises pharmaceutiques commercialisant environ 85% des médicaments sur le marché peuvent recevoir une alerte quand l'une de leurs références est en rupture (23). Le laboratoire pourra alors traiter l'information en temps réel et mettre en place des solutions pour pallier la rupture au plus vite. L'objectif est qu'au minimum les 150 premiers laboratoires sur les 240 entreprises pharmaceutiques exploitantes soient connectées au DP-Ruptures (23). Cela représenterait presque tous les médicaments sur le marché.

La figure 42 représente le fonctionnement de cet outil avec tous les flux d'informations qui passent par le logiciel et qui aident à gérer au mieux la rupture.

Le DP-Ruptures permet aux professionnels de santé de mieux informer les patients. C'est un outil indispensable pour favoriser plus de transparence.



La feuille de route 2019-2022 avait énoncé plusieurs actions concernant le DP-Ruptures notamment pour rendre ce logiciel accessible à tous les acteurs de la chaîne du médicament. Avec l'aide du logiciel, le gouvernement veut fiabiliser l'information donnée par les pharmaciens aux patients.

148

ruptures, la durée moyenne et médiane des pénuries qui ont eu lieu. Toutes ces informations sont nécessaires pour adapter par la suite les solutions qui peuvent être apportées. Il permet d'avoir des informations plus complètes pour l'ANSM qui se charge uniquement des risques de ruptures et ruptures d'approvisionnement des médicaments dits MITM.

Le tableau 1 répertorie la synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement qui ont été faite sur le logiciel. Il concerne le nombre de CIP en rupture chaque mois.

Déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures		
Mois concernés	Nombre de CIP en rupture	Pourcentage de code CIP en rupture
Aout 2021	94	0,7%
Octobre 2021	117	0,9%
Novembre 2021	119	0,9%
Janvier 2022	157	1,3%
Février 2022	149	1,1%
Mars 2022	137	1,1%
Avril 2022	157	1,2%
Moyenne	133	1,0%

Tableau 2 : Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures sur les derniers mois.

Les mois de janvier et avril 2022 représentent les mois où le nombre de CIP en rupture était le plus haut ces derniers mois en enregistrant 157 CIP en pénurie.

En moyenne au cours de ces derniers mois, 133 CIP étaient en rupture d'approvisionnement chaque mois. Cela représente environ 1% du nombre de CIP disponibles sur le marché français.

On peut voir que chaque mois, le nombre de codes CIP en rupture ne représente qu'un pourcentage assez faible du nombre de codes CIP totaux disponible sur le marché français.

Cependant, le taux est en légère augmentation ces derniers mois et sur le terrain, les ruptures d’approvisionnement sont quotidiennes.

La figure 43 représente le nombre de créations de ruptures et le nombre de levées de ruptures. Cela mesure la capacité de réapprovisionner les officines ou PUI. On peut observer que chaque mois, il y a plus de créations de ruptures que de levées de ruptures. Il est donc significatif qu’il existe de plus en plus de pénuries en France.

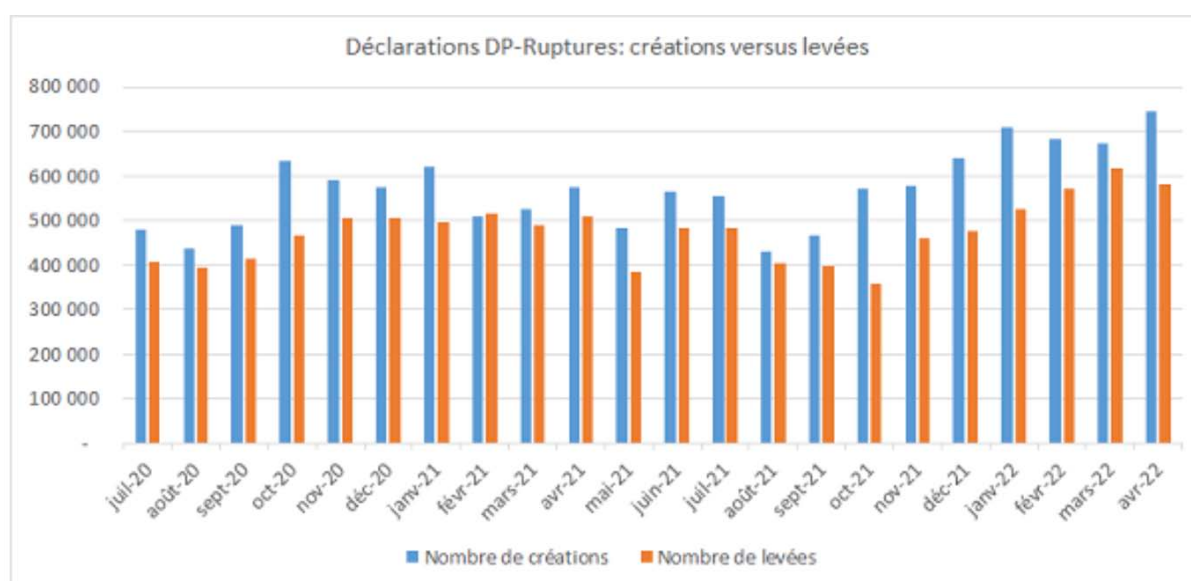


Figure 43 : Mesure de la capacité de réapprovisionner les Pharmaciens dispensateurs (12)

La figure 44, quant à elle, mesure l’information instantanée délivrée au pharmacien dispensateur. On peut observer que lors du mois de Janvier 2022, le mois qui a enregistré le nombre de déclarations de ruptures le plus haut, il n’y a eu qu’un faible taux de réponses de la part des laboratoires exploitants. Sur plus de 700 000 déclarations, il n’y a eu que 47,8% des pharmacies qui ont obtenu des réponses sur les ruptures. On peut également constater que le taux de réponse varie entre 47% et environ 56%. Il serait bénéfique pour les patients et pour les professionnels de santé que ce pourcentage de réponses augmente.

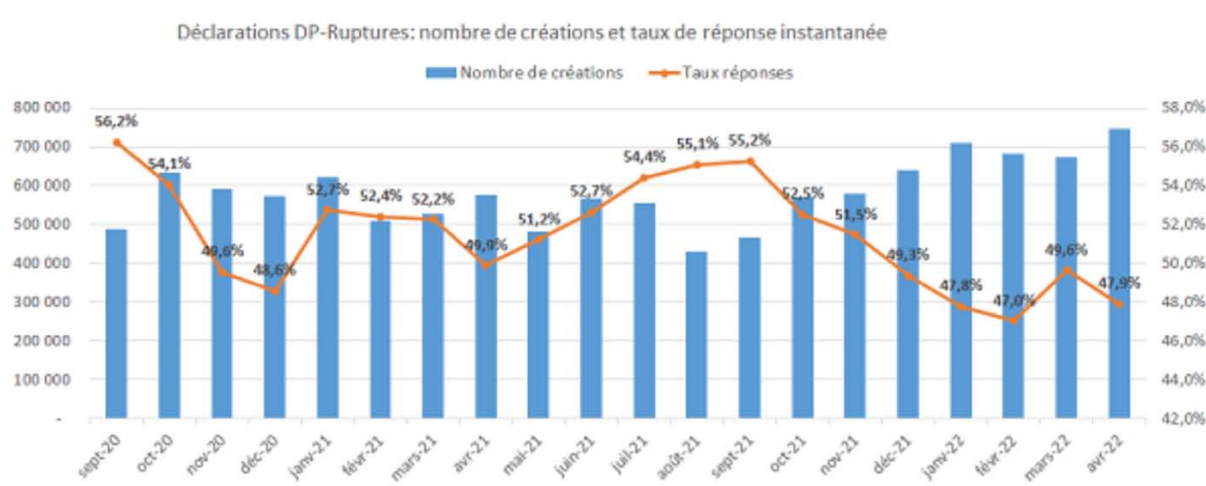


Figure 44 : Mesure de l'information instantanée délivrée aux Pharmaciens dispensateurs (12)

Une nouvelle fonctionnalité s'est ajoutée aux possibilités déjà présentes en 2020. L'opération dépannage d'urgence est utilisable via le logiciel (101). Les pharmacies de ville ont la capacité de commander en urgence un médicament en rupture directement à l'entreprise exploitante. Cette fonctionnalité est un vrai moyen utile pour assurer la continuité des soins.

Dans son rapport de Juillet 2021, le Leem souhaite optimiser ce système d'information en généralisant l'utilisation du DP-Ruptures pour améliorer le circuit d'information des professionnels de santé et des patients (18). Ceci permettrait de continuer sur le chemin du développement de la transparence des informations. Un point essentiel puisque 62,7% des patients se sentent assez mal ou très mal informés par rapport aux médicaments et vaccins faisant l'objet d'une pénurie. De plus, une grande majorité souhaite connaître les raisons de la rupture.

Le renforcement de la coordination entre les professionnels de santé est un point clé de la gestion des ruptures d'approvisionnement. En effet, d'après notre étude, 36,3% des médecins pensent qu'il y a un manque de communication entre professionnels de santé. Il est important de trouver des moyens pour faire baisser ce pourcentage en améliorant la communication et le partage d'informations entre professionnels de santé.

Le DP-Ruptures ne peut pas prévenir une rupture d'approvisionnement mais va permettre d'agir pour que celle-ci ne s'étende pas et soit manœuvrée dans les meilleures conditions. Cet

outil va fluidifier la transmission des informations entre tous les acteurs du circuit du médicament. Il va permettre également de suivre le nombre de pénuries. C'est un logiciel qui permet d'optimiser l'organisation de tous les acteurs en vue de gérer une rupture en simplifiant la communication.

Quand toutes les informations sont fournies, le DP-Rupture permet au pharmacien de prendre les décisions les plus adéquates pour le patient avec toutes les données nécessaires.

IX.5. La fonctionnalité « dépannage d'urgence »

Le Décret n° 2012-1096 paru le 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain énonce également les obligations des exploitants. Lorsque ces derniers anticipent une situation de rupture potentielle d'approvisionnement, ils doivent en informer l'ANSM en précisant les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité et les délais prévisionnels de remise à disposition et l'identification de spécialités, le cas échéant, pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique en défaut (102).

Les établissements pharmaceutiques exploitants doivent aussi disposer d'un centre d'appel d'urgence pour les professionnels de santé (102). Ces centres d'appel d'urgence permettent de prendre en charge la dispensation de la spécialité manquante auprès des professionnels de santé en cas de rupture effective ou de manière anticipée lorsque la rupture est confirmée par le grossiste-répartiteur ou le dépositaire.

Un bilan trimestriel des déclarations et des approvisionnements d'urgence est réalisé par le laboratoire exploitant. Les quantités fournies ainsi que les destinataires doivent être notifiés. Ce bilan est ensuite envoyé à l'ANSM et aux ARS dont dépendent les officines dépannées.

Le dépannage d'urgence est possible s'il s'agit d'un MITM ou s'il s'agit d'un médicament sans stock dans les pharmacies en situation de rupture d'approvisionnement (101).

Pour que cette fonctionnalité puisse être utilisée, il faut que laboratoire exploitant soit abonné au DP-Ruptures et que le médicament manquant soit en situation de rupture sur le logiciel.

Le pharmacien n'a plus qu'à remplir un formulaire d'urgence pour faire sa demande afin d'avoir une traçabilité de celle-ci. Le dépannage d'urgence n'est autorisé que pour une « urgence patient » (101). C'est-à-dire qu'il faut une réelle demande pour un patient précis.

La fonctionnalité dépannage d'urgence sur l'outil DP-Ruptures est en cours de déploiement en officine depuis avril 2021 (103).

Cette fonctionnalité permet de simplifier la communication entre les officines et les laboratoires et permet un dépannage d'urgence des officines de manière plus rapide et plus sécurisée, afin d'assurer la continuité du traitement d'un patient.

IX.6. Vigirupture et GERS Rupture

Vigirupture et GERS Rupture sont deux outils mis à disposition des professionnels de santé pour suivre les ruptures d'approvisionnement de médicaments.

Tout d'abord, Vigirupture a été lancé par Offisanté. C'est une société spécialisée dans l'exploitation des données d'officine (104). Vigirupture est un réseau collaboratif de pharmaciens qui permet de trouver en temps réel les officines qui disposent encore de stock de médicaments en rupture. Ce dispositif est ouvert gratuitement aux officinaux. Les pharmaciens membres doivent en contrepartie partager l'information sur leur stock. Un pharmacien en rupture va donc pouvoir orienter son patient vers une pharmacie qui possède le médicament manquant.

Offisanté a également développé un outil, nommé l'Observatoire, pour surveiller l'évolution des ruptures et des tensions d'approvisionnement des médicaments. Ce dispositif est disponible aux professionnels et au grand public (104). On peut voir la répartition géographique de la rupture et son développement au cours du temps. Il permet d'évaluer la gravité des pénuries.

Un troisième volet est proposé à destination des laboratoires afin de leur permettre d'avoir plus d'informations sur les tensions d'approvisionnement et les ruptures qui concernent leurs produits. Ce dernier outil est payant pour les entreprises.

GERS Rupture a été lancé par l'éditeur Cegedim. Ce dispositif permet de suivre l'état des médicaments remboursables disponibles sur le marché (104). L'outil est disponible à l'ensemble des acteurs du circuit du médicament. Il est également possible de savoir l'ancienneté de la rupture. Si la rupture date d'une semaine ou de plus de 6 mois (105).

Le site Vigirupture possède quelques limites. En effet, ce site a été créé par un groupement et permet de récolter les données des officines où il est installé. Certains pharmaciens alertent sur la possible transmission des données aux partenaires d'Offisanté tels que des laboratoires ou groupements.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, notre enquête montre que le site n'est pas ou peu utilisé par les pharmaciens. Les pharmacies entre elles s'appellent pour connaître l'état de leur stock plutôt que d'utiliser le site.

Les deux outils permettent de mieux connaître l'état de disponibilité des médicaments. Vigirupture permet aux pharmacies de faire le lien entre elles pour pouvoir s'entraider et gérer les stocks encore disponibles sur le marché français.

IX.7. Rôle des grossistes-répartiteurs.

Les grossistes-répartiteurs sont des acteurs importants dans l'approvisionnement des médicaments aux officines. Avec généralement deux livraisons par jour de chaque officine, ils permettent à celle-ci de pouvoir se procurer régulièrement des médicaments.

Les grossistes-répartiteurs sont les principaux fournisseurs de médicaments des officines. 80% des médicaments de la pharmacie de ville sont livrés par les grossistes. Ils font le relais entre les laboratoires et les officines.

Les grossistes-répartiteurs achètent leur stock de médicaments auprès des entreprises pharmaceutiques avant de les revendre aux pharmacies. Ils possèdent des locaux pour stocker les unités de médicaments destinés à être envoyés par la suite aux officines qui sont sur leur territoire de répartition déclaré.

Les grossistes-répartiteurs sont des acteurs du circuit du médicament et ont des obligations de service public. Ils ont l'obligation de constituer un assortiment suffisant de médicaments et doivent être capables de livrer les pharmacies en 24h. Ils possèdent environ 90% des spécialités qui existent sur le marché (33).

De plus, ils doivent disposer de deux semaines de stocks minimum (9). Enfin, ils ont le devoir de participer à un système d'astreinte afin d'assurer des livraisons d'urgence (12).

En cas de ruptures dont le grossiste-répartiteur n'avait pas été informé au préalable, ils sont chargés d'alerter le laboratoire exploitant (12).

Dans les ruptures d'approvisionnement, les grossistes-répartiteurs ont leur rôle à jouer. En premier lieu, ils ont une action de prévention de celles-ci en évitant le surstockage et en livrant régulièrement les pharmacies. Grâce à leur stock de deux semaines et leur réseau d'agences, les grossistes-répartiteurs ont la capacité d'absorber des petits problèmes d'approvisionnement qui se produisent en amont de la chaîne du médicament. Ces micro-ruptures ne dépassant pas plus de quinze jours ne sont pas perçues par les officines car elles

n'aboutissent pas à de réelles pénuries (9). C'est l'action des grossistes-répartiteurs qui permet cela.

Dans un deuxième temps, ils peuvent aider à gérer les pénuries. Tout d'abord, ils ont un vrai travail d'information des pharmacies de ville. En effet, lors d'une rupture, les grossistes-répartiteurs sont souvent appelés par les officinaux pour connaître les délais de ruptures, la date éventuelle de retour, si un contingentement est mis en place, et d'autres informations complémentaires.

Souvent, les grossistes-répartiteurs ne sont pas informés sur les dates de retour. Ils n'ont aucune information sur la disponibilité et ne peuvent donc pas s'organiser pour trouver des solutions pour les pharmaciens d'officine.

Les grossistes-répartiteurs doivent également couvrir les besoins sur le territoire de répartition déclaré avant d'exporter (12). De plus, ils sont tenus, depuis la loi du 26 janvier 2016, de ne pas exporter un produit en rupture en particulier s'il fait partie de la liste des MITM.

Une interview avec l'OCP nous permet d'y voir un peu plus clair sur les moyens à disposition que les grossistes-répartiteurs ont pour pallier les ruptures d'approvisionnement (Annexe 8). Lors d'un manque fabricant, le laboratoire les informe mais dans la majorité des cas, il ne communique pas les délais de remise à disposition. Lors d'un retard de livraison du laboratoire ou un retard de réception en établissement, il s'agit de micro-ruptures qui ne sont pas visibles la plupart du temps. Lorsqu'un quota est mis en place, les médicaments sont contingentés et des dotations maximums sont fixées par le laboratoire. Cependant, en cas de manques fabricants ou de quotas, les grossistes-répartiteurs sont vraiment limités dans leur rayon d'action.

Certains laboratoires informent les grossistes-répartiteurs à chaque rupture. Mais parfois, les grossistes ne sont pas mis au courant. De plus, les délais communiqués sont très variables et peu fiables.

Afin de prévenir les ruptures de stock, les grossistes-répartiteurs utilisent des plateformes de centralisation et de synchronisation des stocks. L'OCP précise d'ailleurs que c'est un modèle unique en Europe. La France est l'un des pays qui se préoccupe le plus des ruptures de stock et qui met en œuvre des solutions pour y pallier.

Lorsqu'ils ont des stocks disponibles, les grossistes-répartiteurs ne semblent pas prioriser certaines officines. Cependant, ils mettent en place des rationnements par commande pour éviter qu'une pharmacie puisse commander toutes les unités disponibles.

Quand il ne reste pas d'unités disponibles auprès du laboratoire, les grossistes-répartiteurs essaient de proposer des alternatives aux officines quand les produits sont manquants. Ils essaient d'appeler les laboratoires pour avoir plus d'information sur la rupture. Enfin, les agences d'un même groupe de répartiteur peuvent se dépanner entre-elles dans l'intérêt d'un patient.

Pour se réapprovisionner le plus rapidement possible, les établissements des grossistes-répartiteurs font des demandes d'approvisionnement par mail ou par téléphone en relançant le laboratoire. Le siège des grossistes-répartiteurs, quant à lui, se charge de connaître la possibilité d'avoir un approvisionnement national.

L'OCP souligne, en plus des autres causes de ruptures, que la baisse des stocks tampons ne fait qu'augmenter les risques de ruptures. Un stock tampon est la constitution d'une réserve de produits en cas de fortes demande ou en cas de problèmes de fonctionnement de la chaîne du médicament.

Un meilleur partage des informations entre les grossistes-répartiteurs et les laboratoires se révèle indispensable pour gérer au mieux les niveaux de stocks respectifs et les flux de médicaments (9). Ces informations permettraient une meilleure répartition des stocks sur le territoire national.

Pour améliorer la fluidité des informations, l'optimisation du DP-Ruptures pourrait être un moyen efficace.

IX.8. Stratégie mise en place par les entreprises du médicament pour limiter les ruptures de stock

Les entreprises pharmaceutiques sont des acteurs capitaux dans la gestion des ruptures d'approvisionnement. Au cœur du circuit des médicaments, ils sont souvent les premiers visés en cas d'indisponibilité de ces derniers.

Lors d'une pénurie, les laboratoires exploitants ont un rôle primordial pour trouver des solutions afin que le médicament soit de nouveau disponible sur le marché français.

Tout d'abord, ils ont l'obligation d'informer l'ANSM le plus précocement possible si la rupture concerne un MITM. Il faut noter que depuis la loi du 29 décembre 2011, la non-information de tout-risque de rupture peut faire l'objet de sanctions pénales et financières.

Par la suite, le laboratoire et l'ANSM travaillent en collaboration pour trouver des solutions et lutter au mieux contre la rupture. Ensemble, ils vont instaurer les mesures envisagées dans le PGP préalablement établi.

Ensuite, ils vont essayer d'identifier le problème afin de trouver des moyens pertinents pour y pallier. Si une augmentation de la production du médicament est envisageable pour couvrir les besoins, le laboratoire peut mettre en place cette solution (98). Cependant, la majorité des usines fonctionne souvent au maximum de ses capacités et le processus de fabrication peut être long avant que le médicament puisse arriver sur le marché. Cette mesure ne permet pas d'avoir un résultat sur un court terme.

Dans l'attente d'unités de médicaments disponibles, les exploitants vont devoir identifier les médicaments équivalents commercialisés en France afin de donner des solutions de substitution aux professionnels de santé et aux patients (98).

Tout au long de la pénurie, les entreprises vont suivre et gérer les stocks encore disponibles ou qui arrivent au fur et à mesure sur le marché. Ils peuvent mettre en place un contingentement des stocks. Ils vont également contrôler la distribution afin de répartir de

manière équitable les unités disponibles sur le territoire. Dans des cas d'urgence vitale, les laboratoires peuvent mettre en place une priorisation des patients (98).

Les exploitants vont organiser les dépannages d'urgence demandés par les pharmacies lorsque cela est possible (19). Par la suite, les exploitants ont l'obligation d'adresser les bilans trimestriels des approvisionnements d'urgence effectués aux autorités tel que l'ANSM et les ARS concernées (12).

De plus, certains laboratoires pharmaceutiques ont des stocks chez leurs dépositaires secondaires. Ils ont le droit de les rapatrier en cas de nécessité (33). Ce sont des solutions qui peuvent permettre de gérer les ruptures d'approvisionnement.

Fréquemment, les entreprises pharmaceutiques ne distribuent pas seulement leurs produits en France. En cas de rupture d'approvisionnement sur le marché français, il est envisageable d'importer des médicaments initialement prévus pour d'autres pays ou de distribuer des spécialités non commercialisées sur le sol français habituellement.

Les entreprises ont déployé des centres d'appels d'urgence pour permettre à tous les professionnels de santé de les appeler en cas de besoin (12). Ce centre est accessible aux pharmaciens travaillant en officine et à l'hôpital mais également aux pharmaciens responsables et délégués des grossistes-répartiteurs. Ils doivent également communiquer avec les professionnels prescripteurs pour éviter que ces derniers ne prescrivent le médicament à de nouveaux patients (19).

Les laboratoires doivent se tenir informés de l'état de leur stock afin de réagir le plus rapidement possible lorsqu'un risque de rupture est signalé et essayer de contrôler la situation avant que cela devienne une réelle rupture (19).

Il est bénéfique pour les entreprises pharmaceutiques de prévenir au mieux les ruptures de stock car celles-ci sont coûteuses. Elles demandent, notamment, le déploiement de personnel chargé de trouver des solutions. De plus, les dépannages d'urgence ou encore les achats pour compte sont à la charge des laboratoires exploitants.

Les laboratoires peuvent utiliser des logiciels afin de connaître les risques de rupture et de mieux suivre en temps réel les pénuries. Ces outils permettent également d'améliorer la communication lors de ruptures. Nous avons déjà vu le DP-Ruptures. Nous verrons également le Tracstocks.

Comme nous l'avions vu, l'exploitant peut, à l'aide du DP-Ruptures, consulter les déclarations qui leurs sont envoyées. Ils peuvent leur adresser des réponses en indiquant les informations nécessaires à la gestion de la pénurie.

Dans le cas particulier des vaccins, les laboratoires sont tenus d'informer les autorités sur les stocks de vaccins contenant des valences obligatoires. Cette transmission d'information doit se faire tous les mois et en cas de problèmes d'approvisionnement, elle doit être faite en temps réel (19).

Depuis septembre 2021, les entreprises du médicament doivent constituer un stock de sécurité de 2 mois pour les MITM (87). Le stock minimal de sécurité est limité à un mois pour les médicaments « contribuant à une politique de santé publique définie par le ministre chargé de la santé ». Enfin, le seuil est fixé à une quantité nécessaire pour couvrir les besoins durant une semaine pour le reste des médicaments.

La constitution de ces stocks tampons permet de pallier les micro-ruptures qui sont les conséquences de petits problèmes de production ou de transport. Ces stocks ne sont parfois pas suffisants mais sont déjà une barrière pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement.

Pour prévenir au maximum les pénuries, il est également demandé aux entreprises pharmaceutiques de disposer de plusieurs fournisseurs différents pour les matières premières utilisés dans l'élaboration de leurs spécialités (20). Cependant, il est parfois impossible pour les laboratoires de répondre à cette demande car pour certains principes actifs notamment, il n'existe qu'un seul et unique fournisseur au niveau mondial. Ceci peut être à l'origine de ruptures et les solutions pour y pallier sont difficiles à trouver.

Pour anticiper certains problèmes locaux pouvant être une cause de rupture, il est conseillé de développer des sites de back-up pour la production de médicament (20). Il n'est pas souvent possible de mettre en place ce dispositif puisque la production de certains médicaments nécessite des outils onéreux et difficilement transférables.

Quelques associations dénoncent les solutions proposées par les industriels. Une étude de l'UFC-Que choisir indique que dans 30% des cas, les laboratoires renvoient vers un autre médicament et que dans 12% des cas, ils proposent aux professionnels de santé des solutions dites de « derniers recours » tel que la diminution de la posologie (46). De plus, ils déclarent que dans 18% des cas, les industriels ne donnent aucune solution (46). Il est parfois difficile d'obtenir des informations sur les ruptures de la part des entreprises pharmaceutiques. Cependant, il est compliqué de trouver des solutions en cas de ruptures d'approvisionnement et de temps en temps, les moyens ne sont pas suffisants pour contenter les besoins des patients.

Il est vrai que de nombreuses associations pointent du doigt les entreprises pharmaceutiques dans les situations de ruptures d'approvisionnement. En effet, ils ont leur rôle à jouer dans les pénuries mais tous les acteurs du circuit du médicament ont une responsabilité et en particulier dans la résolution des ruptures d'approvisionnement.

Le point clé pour lutter contre les pénuries est la transparence et le partage des informations. D'après notre étude, 96,3% des pharmaciens pensent qu'il y a un manque de communication de la part des laboratoires. Ils souhaiteraient connaître les dates de retour envisagées, les causes de la rupture et avoir une liste de médicaments de substitution possibles pour le médicament en rupture. Comme le demande l'académie nationale de Pharmacie dans ses recommandations de 2013, la transparence des entreprises pharmaceutiques est indispensable au bon fonctionnement et à la résolution des ruptures d'approvisionnement des médicaments (27).

Il faut optimiser le partage de l'information entre tous les acteurs de la chaîne du médicament. La collaboration entre les entreprises et l'ANSM doit être le plus précoce possible afin de gérer au mieux.

Il serait intéressant que les producteurs et les grossistes-répartiteurs partagent les prévisions de ventes. En effet, les entreprises pharmaceutiques évaluent seules la quantité à fabriquer et les grossistes-répartiteurs vont déterminer les besoins des officines. Chacun de leurs côtés, ils élaborent leurs prévisionnels. Un partage de la consommation envisagée pourrait être bénéfique et pourrait améliorer la lutte contre les ruptures d'approvisionnement.

Les entreprises pharmaceutiques se mobilisent déjà beaucoup pour signaler les tensions d'approvisionnement et limiter le risque de rupture d'approvisionnement. Cependant, les ruptures de stock sont encore présentes et fréquentes. D'autres mesures pourraient être mises en place pour lutter contre les pénuries.

IX.9. Plan d'action du LEEM

Depuis plusieurs années déjà, le Leem est très engagé dans la lutte contre les tensions d'approvisionnement et les ruptures. Il participe à de nombreux projets pour améliorer la gestion des pénuries. Le Leem a élaboré un plan d'action en 6 axes principaux.

Tout d'abord, il propose de clairement définir les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS). Ces médicaments pour lesquels les mesures de gestion sont consolidées (19). Afin de sécuriser de manière renforcée ces médicaments, des mesures plus fortes doivent être mises en place en continu. La liste des MITM est jugée trop grande. Elle comprend environ 40 % de la pharmacopée (106). La liste des MISS permettrait de se concentrer sur une plus petite partie de la pharmacopée. Ils ne représentent que 5 à 10% de la pharmacopée dont les antibiotiques et anticancéreux particulièrement sensibles aux ruptures (106). L'intérêt est de solidifier les mesures mises en place sur un nombre limité de médicaments, sur des médicaments jugés essentiels et irremplaçables.

Cette liste de MISS serait établie à partir de 3 critères précis. Premièrement, l'importance du médicament par rapport au besoin médical (23). Deuxièmement, le risque encouru par les patients en cas de rupture. Enfin, la capacité du laboratoire exploitant à approvisionner le marché français pour ce médicament. Ces trois caractéristiques vont permettre de construire une liste de médicaments plus stricte afin de prioriser leur approvisionnement.

Afin de sécuriser au mieux les médicaments dits MISS, le Leem recommande de mettre en place un stock de sécurité mobilisable et disponible en France ou en Europe. Il demande une répartition des quantités encore disponibles en fonction des parts de marché (23). Le Leem préconise également un suivi des stocks en temps en réel avec la participation de l'ANSM ainsi qu'un partage précoce des informations (23).

Le syndicat conseille une identification des fournisseurs qui sont nécessaires à la production du médicament et notamment ceux utilisés pour fournir les principes actifs (23). Enfin, des protocoles de substitution doivent être élaborés avec l'aide des sociétés savantes (23).

Dans un deuxième temps, il est nécessaire de revoir les mécanismes d'achat en particulier à l'hôpital et les conditions économiques d'exploitation des MISS en ville (19). Le Leem demande une révision des prix des médicaments dont le tarif est jugé trop bas. Des prix bas poussent les industries à vendre aux autres pays voisins qui proposent des pays plus attractifs. Cela engendre une hausse de ruptures d'approvisionnement en France. Un accord signé entre le Leem et le CEPS le 5 mars 2021 instaure des mesures pour réévaluer les médicaments qui ne sont plus rentables et dont le risque de pénurie est accru (18). En fonction du coût de production et de l'intérêt thérapeutique de la spécialité dans l'arsenal médicamenteux français, le CEPS pourrait envisager d'augmenter le prix du produit. Le laboratoire serait tenu d'approvisionner le marché national en contrepartie.

Dans un troisième temps, le Leem demande de favoriser la localisation en Europe des sites de production des principes actifs et des MISS (19). Les matières premières actives sont souvent limitantes dans la production des médicaments. Une production de ces dernières à proximité pourrait permettre de prévenir les ruptures.

La quatrième action est de structurer et favoriser le partage d'informations entre les acteurs (19). L'optimisation de la transmission de l'information est un pilier indispensable pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement et les prévenir. Il faut favoriser l'utilisation des outils actuellement sur le marché tel que le DP-Rupture et Tracstocks. L'amélioration et l'utilisation par une grande majorité des acteurs pourraient favoriser la mise en œuvre des solutions.

Le cinquième point important est d'encadrer au mieux la distribution lors des tensions d'approvisionnement ou ruptures (19). C'est une mesure essentielle afin de contrôler et d'organiser le partage des unités de médicaments disponibles.

Enfin, la dernière action est de favoriser le pilotage interministériel du sujet et le portage européen (19). Le Leem souhaite instaurer une coopération internationale réglementaire pour harmoniser les pratiques au niveau européen.

De plus, le Leem propose de doter l'ANSM d'un système d'information permettant d'obtenir une cartographie détaillée des points clés de la production des médicaments commercialisés pour connaître les maillons vulnérables et cibler les médicaments à risque mais également les producteurs uniques ou peu nombreux (18).

Au début 2022, l'Inspection générale des affaires sociales et le Conseil général de l'économie sont arrivés à peu près aux mêmes conclusions que le Leem. En effet, ils proposent d'élaborer une liste de médicaments à cibler en priorité. Les critères de choix seraient la « criticité thérapeutique » et la « criticité industrielle » (107). Par exemple, dans le domaine de la cardiologie, ils ont sélectionné 23 médicaments ayant un intérêt thérapeutique majeur et évalués comme irremplaçables. Dans ce groupe de 23 produits, six ont été identifiés avec une chaîne d'approvisionnement « fragile » (107).

Afin d'assurer l'approvisionnement continu des médicaments concernés, il est préconisé que ces produits soient fabriqués sous pilotage public et appuyés grâce à des investissements visant à l'adaptabilité et à la relocalisation des usines (107). La mission Igas-CGE propose d'instaurer des « mesures contextuelles » et d'en évaluer les conséquences en ce qui concerne les achats publics, la fixation des prix des produits de santé et l'évolution des systèmes d'information de pilotage (107).

Ces propositions supplémentaires à mettre en place sont des mesures précieuses pour prévenir et lutter contre les ruptures d'approvisionnements. Une collaboration de tous les acteurs est un élément indispensable au bon fonctionnement de ce travail.

IX.10. Application Trustmed

En complément du DP-Ruptures, de nouveaux outils viennent enrichir les moyens à disposition pour lutter contre les ruptures. Tout d'abord, l'application Trustmed a été lancée en mai 2021 par l'ANSM (18). Elle a été développée dans le but de simplifier les échanges de l'information.

Trustmed est une plateforme permettant de déclarer en ligne des risques de rupture ou de ruptures de stock concernant des MITM. La déclaration est possible dès lors que le niveau de stock est inférieur au stock de sécurité (100). L'application remplace le formulaire de déclaration envoyé par courriel utilisé précédemment (18). Ainsi, la transmission de la déclaration est immédiate et les actions peuvent être déployées plus précocement.

Sur l'application, nous pouvons retrouver les causes de la rupture d'approvisionnement ainsi que l'ensemble des dispositifs identifiés par le laboratoire pour réduire au maximum les conséquences pour le patient (18).

Trustmed permet d'améliorer le rassemblement des données de signalement des pénuries et permet de partager aux professionnels de santé mais également aux patients, les actions déployées pour contrer la rupture (100). L'application centralise les données et est reliée à l'ANSM. Il permet de simplifier la transmission des informations et permet d'améliorer l'efficacité et la rapidité des mesures instaurées pour lutter contre les pénuries. Trustmed renforce aussi la transparence des informations.

IX.11. Plateforme « TRACStocks »

La plateforme TRACStocks lancée en 2021 vient compléter l'utilisation de l'outil TRUSTMED. Cet outil a été créée par le Leem en lien avec le GEMME (association Générique Même Médicament) et le LEMI (Les laboratoires des médicaments d'importation parallèle) (14). Son nom signifie Traçabilité, Risque, Anticipation, Consolidation des Stocks (18).

Elle mutualise les données de stocks des laboratoires lors des tensions ou ruptures qui concernent plusieurs MITM (18). La plateforme est utile pour les médicaments MITM en tension d'approvisionnement ou en rupture et disposant d'alternatives commercialisées sur le marché.

Grâce à cet outil, l'ANSM a accès automatiquement aux stocks disponibles dans les entreprises (18). L'outil donne la possibilité à l'ANSM d'avoir toutes les données utiles pour identifier et déployer les mesures prioritaires et efficaces. TRACStocks permet également de connaître la disponibilité globale des médicaments.

L'organisation de la mise à disposition des stocks restants par les laboratoires est simplifiée avec la plateforme tout en assurant la confidentialité et la sécurité des données individuelles partagées avec les autorités sanitaires (18). L'ANSM est l'unique acteur pouvant accéder aux informations confidentielles individuelles des exploitants (18).

Avec TRACStocks, les données sont quantitatives à propos de la disponibilité des stocks. Cela vient compléter les données qualitatives que collecte le DP-Ruptures (18). Le DP-Ruptures se concentre sur les causes et les délais de remise à disposition de la spécialité contrairement à TRACStocks qui informe des stocks disponibles en temps réel.

La plateforme a déjà été utilisée par l'ANSM pour les médicaments en rupture lors de la crise du Covid-19. Les niveaux de stocks inhérents, notamment concernant les médicaments de réanimation, sont transmis de manière hebdomadaire à la Direction générale de la santé via l'ANSM (18). Elle a permis d'organiser et de distribuer les stocks disponibles en fonction des besoins des établissements.

C'est un outil essentiel pour améliorer l'information sur la disponibilité des stocks pour le bénéfice du patient. Le but est d'optimiser la gestion des stocks de spécialités en rupture et gérer les tensions afin qu'elles ne se transforment pas en rupture totale. L'amélioration de la traçabilité des disponibilités de médicaments va permettre de mieux anticiper les ruptures.

IX.12. Relocalisation au niveau européen, à proximité de la France

Une proposition qui semble essentielle pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement est la relocalisation des usines pharmaceutiques en Europe. Plusieurs acteurs ont énoncé cette solution comme étant une mesure pouvant prévenir au mieux les pénuries en particulier en Europe.

La France possède environ 270 sites de production sur son territoire. De plus, 22% des médicaments remboursés, 50% des médicaments non remboursés, 30% des génériques et 27% des vaccins sont produits sur le sol français (108). Cependant, seulement 17% des principaux médicaments utilisés à l'hôpital et 3% des anticorps monoclonaux sont produits en France.

La feuille de route de 2019-2022 avançait déjà la mesure de relocalisation. L'action étant de mettre en place des mesures fiscales et financières dans le but d'inciter la relocalisation de certaines productions de produits finis ainsi que des matières premières actives.

Lors de la crise du Covid-19, la France a pu constater sa dépendance au niveau de la production de médicaments et de dispositifs médicaux. Cette crise a mis en lumière les vulnérabilités de la chaîne du médicament. La dépendance sanitaire de la France mais également de nombreux pays dans le monde, aux pays asiatiques en particulier, avait déjà été signalée auparavant.

La réindustrialisation de la production de principes actifs est un point clé dans la prévention des pénuries afin de renforcer au long terme le circuit et l'approvisionnement du médicament en France et en Europe.

Une étude sur la vulnérabilité d'approvisionnement en principes actifs pharmaceutiques (API) pour l'industrie du médicament a été publiée fin octobre 2021. Cette étude récente a été menée par le cabinet PwC et confié par le syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie (SICOS), le Leem, le Gemme, la Direction générale des entreprises (DGE), la DGS, l'ANSM et le G5 (109).

Ils sont arrivés à la conclusion qu'il était important de classer les API dits critiques en cinq catégories différentes en fonction des vulnérabilités observées (109). Ces cinq catégories seraient donc :

- un approvisionnement fragile,
- une chaîne de production complexe,
- une fabrication reposant sur des technologies anciennes aux rejets importants et peu encadrés hors de l'UE,
- une fragilité économique,
- une demande particulièrement instable ou de très faible volume.

Pour faire face à ses cinq catégories, l'étude a mis en lumière quatre types de dispositions afin de renforcer l'approvisionnement des médicaments (109). Premièrement il est important de stimuler l'attractivité de la production en Europe. Cette mesure est primordiale pour protéger l'approvisionnement des produits de santé sur le marché européen. Il faut pour cela proposer aux entreprises pharmaceutiques des raisons intéressantes pour relocaliser leurs usines dans le territoire européen.

Deuxièmement, il faut prendre en compte le coût total de l'approvisionnement de ces derniers (109). C'est-à-dire l'acheminement du médicament mais également le coût des mesures mises en place pour le sécuriser ainsi que le coût de l'impact environnemental.

Troisièmement, l'étude propose une accélération de l'innovation dans les procédés de chimie pharmaceutique (109). Des innovations permettraient de dynamiser la production sur le sol européen en rendant le marché européen plus attractif et compétitif.

Enfin, quatrièmement, une gestion des ruptures plus coordonnée et harmonisée à l'échelle européenne (109).

Si les mesures présentées dans l'étude sont déployées à l'échelle de l'Europe, cela pourrait donner lieu à une relocalisation par l'innovation dans les pays européens et ainsi prévenir les ruptures d'approvisionnement au long terme (109).

Le rapport sur « la mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels » rédigé par Jacques Biot en Janvier 2020 interpellait les autorités pour initier des appels à projet ayant pour but la relocalisation en Europe (110). Il souligne l'importance notamment de relocaliser les étapes de production accomplies par un seul et unique industriel.

En septembre 2020, un plan de relance élaboré par le gouvernement avait prévu 15 milliards d'euros pour « les relocalisations et l'innovation » (43).

Le gouvernement souhaite encourager les industries pharmaceutiques en facilitant l'investissement en Europe. Afin de produire un plus grand nombre de médicaments, il est nécessaire de moderniser les capacités de production existantes et d'investir dans la construction de nouvelles usines (40). Des mesures fiscales et une simplification administrative doivent être mises en place pour permettre des conditions favorables à la relocalisation des industries pharmaceutiques.

Cependant, le Leem attire l'attention sur les capacités économiques d'une production en Europe sur le long terme et sur sa soutenabilité (40). Il est primordial de garantir la viabilité économique des productions sur le territoire européen car l'un des principaux freins à la relocalisation est le coût de production en France et en Europe. En effet, le coût de production est bien plus élevé en Europe que dans les pays asiatiques.

Pour voir des industries pharmaceutiques se réimplanter en Europe, il faut augmenter le prix de vente du médicament ou mettre en place des mesures fiscales avantageuses.

Un appel à manifestation d'intérêt a été lancé en 2020 pour la production de 30 API dont le paracétamol (43). Un engagement de contrôler la mise en place de l'ensemble de la chaîne du paracétamol sur le territoire français d'ici 2023 avait été pris à l'époque.

Segens, un des leaders mondiaux de la production de principes actifs, a été nommé pour porter cinq projets de relocalisation sur le sol français (43). De même pour Aguettant, M2i Life Sciences et Carelide qui pourront mettre en œuvre des solutions en France (43).

La relocalisation doit se concentrer sur les principes actifs et des médicaments les plus à risque de ruptures d'approvisionnement en priorité pour permettre l'implantation ou le maintien des sites de production en Europe.

Cependant, un autre élément entrave les entreprises pharmaceutiques à revenir sur le sol européen. La réglementation est plus stricte en Europe avec des contrôles et des normes rigoureuses en particulier à propos de l'environnement.

Néanmoins, cette relocalisation a en partie commencé. Une dizaine de millions d'euros de la part de la France a été accordé à Segens pour la construction d'une usine sur le territoire national. L'usine va produire des principes actifs hautement actifs pour des médicaments antiviraux et anticancéreux. L'aide représente 19% de l'investissement total (48).

La relocalisation des industries en Europe va prendre du temps. Ce n'est pas une solution active immédiatement. En effet, il faut compter en moyenne cinq ans pour concevoir, construire et qualifier une usine (38).

Une relocalisation permettrait de retrouver une indépendance sanitaire à l'échelle européenne et de sécuriser l'approvisionnement de certains médicaments sur le marché européen et français. Pour ce faire, deux points sont primordiaux à considérer. Il faut évaluer les avantages réglementaires et fiscaux mis en œuvre.

IX.13. Les propositions de solutions envisageables

IX.13.a. Un maillage officinal qui pourrait pallier les ruptures de médicaments.

Diverses solutions doivent être mises en place pour lutter contre l'indisponibilité des médicaments et assurer la continuité des traitements pour les patients. Un maillage officinal pour la préparation des médicaments en rupture pourrait être un moyen de couvrir les besoins.

Une préparation magistrale se définit comme « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible [...] » selon le code de la santé publique (111).

Les pharmacies possédant un préparatoire conséquent auraient éventuellement la capacité avec l'aide du gouvernement et des autorités de santé de produire en petite quantité des médicaments en rupture qui sont indispensables aux patients.

Dans le cas où la rupture d'approvisionnement ne provient pas d'une pénurie de matières premières, les officines pourraient préparer les médicaments manquants. À titre d'illustration, lors d'une rupture de prednisone 5mg ou 1mg, il serait envisageable de les faire à partir des comprimés de 20 mg. D'autres préparations magistrales pourraient être envisagées en cas de ruptures dues à un retrait de lot par exemple. Si la préparation se fait au niveau régional, elle serait plus rapide et permettrait de couvrir les besoins le temps que le médicament manquant soit de nouveau disponible sur le marché.

Cette solution permettrait d'éviter les problèmes de mésusages ou surdosages engendrés à la suite de substitutions de médicaments lors d'une pénurie.

Le site FrancePrep a dédié un onglet pour les médicaments manquants appelé « ruptures de spécialités ». Dans cette partie, les formules galéniques des médicaments sont mises à disposition.

Par exemple, pour le médicament Betneval® qui a été en rupture, FrancePrep proposait une formule galénique pour le produire (figure 45). Il donne les excipients possibles à utiliser pour faire la préparation ainsi que le temps de stabilité de la préparation magistrale.

•• Information sur la rupture

Spécialité :	BETNEVAL®
DCI :	bétaméthasone
Information sur la rupture :	

•• Alternative(s) en préparation magistrale

Alternative proposée :

Formule :	
	BETAMETHASONE 100 mg
	EXCIPIAL HYDROCREME QSP 100 g
Forme Galénique :	Crème
Voie d' administration :	Cutanée
Stabilité :	3 mois
Commentaire sur la formule :	

Alternative proposée :

Formule :	
	BETAMETHASONE 100 mg
	CODEXIAL POMMADE QSP 100 g
Forme Galénique :	Pommade
Voie d' administration :	Cutanée
Stabilité :	3 mois
Commentaire sur la formule :	

Figure 45 : Formules galéniques proposées sur le site FrancePrep pour le médicament Betneval® (112)

L'ANSM doit assurer la réglementation et la sécurité de ces préparations mais celles-ci ne sont pas soumises à une AMM (97). Les PUI sont également autorisées à préparer des médicaments, ce sont des préparations hospitalières. Pour ces préparations, l'ANSM gère une base de télé-déclaration (97). Cette base de données permet à l'ANSM d'étudier les alternatives possibles lors de ruptures d'approvisionnement d'un médicament.

Un réseau régional d'officines peut être possible mais cette proposition a ses limites. Premièrement, la complexité de production des médicaments pouvant faire l'objet de ruptures ne peut être compatible avec une préparation extemporanée faite à l'officine ou dans des locaux ne possédant pas le matériel adéquat.

Deuxièmement, les productions fabriquées ne seraient possibles qu'en quantité réduite. Les préparations magistrales seraient faites en cas d'urgence pour un nombre spécifique de patients ne pouvant substituer le traitement manquant par un autre médicament disponible sur le marché. Seules les officines possédant un agrément de l'ARS ont la possibilité de faire des préparations. En effet, il faut des installations spécifiques pour obtenir l'agrément. Actuellement, peu d'officines en France possèdent l'agrément car les conditions demandent beaucoup d'investissements comparé aux nombres de préparations réalisées.

Pour que la proposition soit viable, il faudrait renforcer le maillage officinal possédant des agréments pour les préparations ou mettre en place des dérogations dans certaines conditions. Avec une collaboration entre les officines et les PUI, il peut être envisageable de mettre en place cette solution à petite échelle.

Enfin troisièmement, cette proposition n'est possible que si la cause de la rupture n'est pas le manque de matières premières. Les causes de pénurie étant multiples, cette mesure permettrait d'en pallier quelques-unes.

Si la mesure est considérée, des réglementations devront se mettre en place car une préparation magistrale n'est remboursée qu'en l'absence de spécialité équivalente ou si la mention manuscrite : « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ».

L'option des préparations magistrales n'est possible que si d'autres mesures sont mises en place mais elle pourrait avoir un réel intérêt dans les pénuries longues. Les ruptures d'approvisionnement ne peuvent pas être solutionnées grâce à une seule et unique mesure.

IX.13.b. Est-ce qu'une dispensation à l'unité pourrait être une solution ?

Une autre proposition qui pourrait avoir un effet dans les ruptures d'approvisionnement est la dispensation à l'unité. Actuellement, ce sujet fait débat en France. Auparavant, la dispensation à l'unité était appliquée pour les médicaments stupéfiants. Depuis la loi relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire parue en février 2020, la dispensation à l'unité est en voie de se déployer pour certains médicaments (113).

Un décret, paru le 2 février 2022 au Journal officiel, est venu spécifier les modalités particulières de conditionnement, d'étiquetage, d'information du patient et de traçabilité des médicaments délivrés à l'unité en officine (113).

Pour une dispensation à l'unité viable, il faut que le pharmacien s'assure de protéger l'intégrité du médicament et que celui-ci puisse être conservé dans de bonnes conditions.

Si le conditionnement initial ne peut être délivré, plusieurs informations doivent être présentes sur le nouveau conditionnement (113). Il faut que le nom de la spécialité pharmaceutique ou sa dénomination commune, le dosage, la forme pharmaceutique ainsi que la date de péremption, le numéro de lot de fabrication et la date de délivrance soient précisés. De plus, la mention du destinataire avec le nom et prénom du patient doit être spécifié ainsi que le nombre d'unités délivrées. Le pharmacien doit aussi renoter la posologie, la durée du traitement et les précautions particulières de conservation (113).

Ce décret a été suivi d'un arrêté publié le 9 mars 2022 au Journal Officiel (114). Il énonce la liste des médicaments concernés pouvant faire l'objet d'une dispensation à l'unité en officine. Pour l'instant, seules les spécialités faisant partie de la classe pharmaco-thérapeutique des antibactériens à usage systémique et dont le conditionnement est sous blister ou en sachet-dose peuvent donner lieu à une dispensation à l'unité (114).

Ces réglementations sont parues dans le but de lutter contre le gaspillage des produits de santé, très utile dans les traitements antibactériens. Cependant, ce type de médicament est

l'une des classes les plus touchées par les ruptures d'approvisionnement et cette mesure pourrait aider à réduire le nombre de pénuries pour cette classe.

La question a été posée dans mon questionnaire à l'intention des pharmacies. Les officinaux interrogés pensent que la dispensation à l'unité ne pourrait pas être une solution pour diminuer le nombre de rupture (Annexe 2). En effet, seul 17,5% d'entre eux estiment que la dispensation à l'unité pourrait avoir un impact dans la prévention des pénuries. Cette solution serait limitée mais pourrait peut-être dans certains traitements comme les antibiotiques, réduire le gaspillage et par conséquent l'ampleur des ruptures. La dispensation à l'unité ne pourrait être utile que dans certains cas comme les antibiotiques et non dans les traitements chroniques.

Une autre possibilité serait de mettre en place une dispensation à l'unité uniquement en cas de rupture et notamment des pénuries concernant les antibiotiques. Cependant, cette dispensation à l'unité doit être bien réglementée. Il faut noter que celle-ci peut entraîner une augmentation d'erreur à la dispensation ou d'erreur chez les patients.

Il faut attendre que l'application de cette disposition se développe pour pouvoir analyser les bénéfices. Mais ce décret pourra éventuellement être envisagé pour d'autres classes de médicaments.

IX.13.c. Propositions de remplacement communes à une rupture.

Dans le cadre des ruptures d'approvisionnement, l'ANSM énonce des propositions de substitution des spécialités manquantes. Cette mesure n'est employée que pour les médicaments MITM. De plus, des alternatives ne sont pas régulièrement proposées.

Les pharmaciens ainsi que les médecins et autres professionnels de santé prescripteurs perdent énormément de temps à essayer de trouver une solution alternative pour un médicament. Chacun de leurs côtés, les professionnels de santé passent un temps précieux à rechercher des solutions.

Il serait donc intéressant de mettre en place un dispositif permettant de donner une liste de propositions possibles de remplacement. Les pharmaciens et médecins pourraient donc consulter la liste de propositions et, en fonction de leur patient, donner un médicament de substitution. Il y aurait moins de perte de temps de chacun à essayer de trouver une solution alternative. Cela pourrait également suggérer des spécialités plus adaptées au patient auxquelles les professionnels de santé n'avaient pas pensé en premier lieu.

La question a été posée aux médecins lors de notre enquête, 56,3 % d'entre eux souhaitent qu'un site propose des médicaments de substitution de manière uniformisée afin de garantir une même ligne de conduite dans la France entière. Ces propositions de substitution seraient validées par les institutions (ANSM) et les médecins (associations de spécialistes, syndicats de médecins, autres).

Cette liste ne constituerait que des propositions à adapter au cas par cas en fonction des connaissances sur leurs patients détenues par les professionnels de santé.

IX.13.d. Autres propositions

D'autres propositions pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement pourraient être mises en place. Des associations de patients souhaiteraient que les stocks de sécurité constitués par les entreprises pharmaceutiques soient plus conséquents. Actuellement, les laboratoires exploitants doivent posséder de 1 semaine à 2 mois de stock en fonction des spécialités. Dans de rares cas, ce stock est augmenté à 4 mois. Cependant, les durées des ruptures d'approvisionnement dépassent souvent le seuil des 2 mois. Les stocks de sécurité ne sont donc souvent pas suffisants même s'ils servent de première barrière contre les ruptures de stock. Une augmentation de ces stocks permettrait de gérer plus facilement les ruptures d'approvisionnement. Cependant, cela semble compliqué avec les chaînes du médicament exploitées au maximum.

Une autre proposition qui pourrait être une solution envisageable pour lutter contre les pénuries est la construction d'un établissement français du médicament. Cet établissement serait une structure public-privé, pouvant donner des ordres aux différents acteurs du circuit

du médicament. Elle pourrait faire travailler des laboratoires français de chimie et des façonniers français qui travaillent déjà pour l'industrie pharmaceutique (22).

Aux États-Unis, 900 hôpitaux ont collaboré en 2018 pour lancer Civica RX (38). C'est une société de médicaments génériques à but non lucratif. Civica a été créée pour réduire et prévenir le nombre de ruptures de médicaments et également l'augmentation des prix qui peuvent les accompagner (115). Sa mission est de rendre les médicaments génériques de qualité accessibles et abordables pour tous. Cette société fabrique quelques médicaments essentiels subissant de nombreuses pénuries.

Cette solution pourrait être envisageable en Europe pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments et améliorer leur disponibilité en France.

Depuis quelques années maintenant, des solutions tendent à se mettre en place au niveau national en particulier. La France est l'un des seuls pays européens à publier et appliquer des réglementations pour lutter activement contre les tensions et ruptures d'approvisionnement en particulier pour les médicaments classés comme MITM. L'aide de l'Europe pour déployer des solutions au long terme est indispensable pour gérer au mieux les pénuries.

X. DECISIONS PRISES AU NIVEAU EUROPEEN

Tous les pays européens sont concernés par les ruptures d'approvisionnement et celles-ci augmentent dans toute l'Europe. En 2019, une étude a été menée dans les hôpitaux européens et a obtenu 3 168 réponses de 39 pays européens différents. L'étude a montré que 95% des personnes considèrent que les ruptures sont un problème courant contre 91,8% en 2018 et 86,2% en 2014 (24)(116).

Une enquête réalisée dans 27 États européens entre le 22 novembre 2021 et 14 janvier 2022 par le Groupement pharmaceutique de l'Union européenne (GPUE/PGEU) a montré que les pénuries restent à un niveau globalement très élevé (77). Globalement, elles ne semblent pas avoir subi une forte augmentation entre cette année et l'année dernière.

Selon l'enquête, 25 pays européens peuvent mettre en place la substitution générique (77). Dans 14 pays, les officines peuvent avoir recours aux préparations magistrales. Enfin, seulement 5 pays ont l'opportunité d'instaurer une substitution thérapeutique.

La commission européenne s'était réunie fin 2020 et a pris des décisions en établissant un calendrier jusqu'en 2025 pour mettre en place des mesures efficaces pour prévenir et gérer les ruptures d'approvisionnement (117).

La Commission européenne prévoit la révision de la législation pharmaceutique générale pour la fin de 2022 et d'autres actions pour la sécurité de l'approvisionnement en médicaments dans l'Union Européenne (118).

Le 3 janvier 2022, le GPUE a pris position par rapport à la révision de la législation pharmaceutique générale et a publié un papier pour expliciter son point de vue (119). Le groupement souhaite que l'Europe assure un meilleur accès et une plus grande disponibilité des produits pharmaceutiques aux patients. Le GPUE souhaite que l'article 65 du règlement (CE) n° 726/2004 relatif à la composition du conseil d'administration de l'EMA soit modifié. Pour inclure la totalité des acteurs, la mention « organisations de médecins » doit être

reformulée en « organisations de professionnels de la santé » afin d’englober d’autres organisations concernées par les pénuries telles que celle des pharmaciens (119).

La commission européenne souhaite lancer un dialogue structuré avec et entre les acteurs de la chaîne du médicament et les pouvoirs publics afin de recenser les fragilités observées au niveau mondial concernant les médicaments critiques (120). Ce dialogue permettrait d’aboutir à des solutions stratégiques afin d’assurer la continuité et la sécurité de l’approvisionnement dans l’Europe.

Pour contrer les ruptures d’approvisionnement, le Parlement européen tente d’appliquer des mesures. Récemment, un règlement a été instauré. Le règlement (UE) 2022/123 du Parlement et du Conseil du 25 janvier 2022 adopte des dispositions visant à prévenir et gérer les ruptures d’approvisionnement de médicaments considérés à risque. Le rôle de l’Agence européenne des médicaments est également renforcé par le règlement.

Ce règlement est appliqué dans la réglementation européenne dès le 1er mars 2022 pour les médicaments et le 2 février 2023 pour les dispositifs médicaux (121). Les mesures européennes adoptées par le parlement sont confiées à l’EMA. Les dispositions instaurées cherchent à prévenir des ruptures par le biais notamment d’une meilleure information de tous les différents acteurs. Elles souhaitent déployer une recherche précoce de solutions alternatives. L’agence européenne met en place deux groupes de pilotage, un pour les médicaments et un pour les équipements médicaux. Le groupe de pilotage rattaché aux médicaments va évaluer tout problème lié à un médicament et susceptible d’engendrer un risque grave pour la santé publique (121).

Une plate-forme européenne de surveillance des pénuries sera mise en place afin de faciliter la collecte d’informations. Par conséquent, tous acteurs appropriés de la chaîne d’approvisionnement pharmaceutique (titulaires des AMM, grossistes-répartiteurs, représentants des professionnels de santé, associations de patients) seront en contact pour fournir un maximum d’informations. Les informations sur les pénuries seront diffusées sur un site internet public lié à la plateforme (122).

Ces nouvelles mesures permettront d'accroître la transparence de l'EMA mais aussi des acteurs de la chaîne d'approvisionnement. C'est un « outil essentiel pour surveiller l'approvisionnement en médicaments et pour prévenir efficacement les pénuries » selon le rapporteur du dossier au Parlement européen, l'Espagnol Nicolas Gonzales Casares (122).

Elles souhaitent déployer, pour tous les médicaments de l'Union Européenne (UE), des informations électroniques sur les produits (ePI) pour simplifier le partage des données et assurer la disponibilité des spécialités (117). La mutualisation des informations entre les pays européens permettrait de trouver des solutions efficaces contre les ruptures.

La Commission européenne se réserve le droit d'émettre des recommandations et des lignes directrices à l'intention des États membres et des titulaires d'AMM, ou d'autres protagonistes de la chaîne du médicament qu'elle juge nécessaire (121). Pour pouvoir assurer l'approvisionnement des médicaments en Europe, l'EMA doit avoir un rôle important dans la coordination des activités déjà mises en place dans les pays de l'Union Européenne. Un cadre juridique afin de clarifier les rôles et devoirs de chacun est nécessaire (119). La Commission Européenne doit, en particulier, souligner les obligations de service public de chacun des acteurs de la chaînes d'approvisionnement du médicament.

D'autres mesures ont été mises en place par l'agence européenne du médicament notamment en cas d'urgence de santé publique, comme les épidémies. Une « task force » constituée des autorités et d'experts pour rechercher rapidement les médicaments les plus efficaces pour répondre aux besoins (122). Les autorités réglementaires, les producteurs de médicaments, des professionnels de santé, des représentants de patients ainsi que d'autres acteurs de la chaîne pharmaceutique sont réunis dans ce projet (122).

La plateforme sur les pénuries et le règlement sur l'approvisionnement d'urgence s'inscrivent dans le cadre d'un plan destiné à renforcer les programmes européens sur la santé qui inclut notamment la création d'une « autorité européenne de préparation et de réaction aux urgences sanitaires » (HERA), le renforcement de la coopération sanitaire transfrontalière et le soutien aux industries européennes de santé. L'HERA a été introduit par la commission du 16 septembre 2021 (121).

Un système européen de surveillance des pénuries de tous les médicaments dans l'Union Européenne est indispensable pour centraliser les informations et améliorer la transparence et la communication entre les états membres et l'EMA (119). La Commission européenne souhaite également encourager la création de nouveaux équipements de santé numérique (122). Il faut exploiter les avantages des opportunités numériques pour lutter contre les pénuries dans le but de couvrir les besoins des patients. La promotion d'une plus grande coordination entre les acteurs est la clé indispensable pour trouver des solutions efficaces.

Dans son papier du 3 Janvier 2022, le GPUE demande que des mécanismes de redistribution équitables et efficaces des médicaments disponibles sur le marché européen soient développés afin de couvrir les besoins des patients nécessiteux (119). À l'échelle de l'Europe un partage des stocks encore disponibles pourrait pallier des ruptures locales ou même concentrées dans un ou quelques pays.

De plus, la commission européenne souhaite créer des conditions favorables pour le retour de la production pharmaceutique en Europe. Les mesures de relocalisation entamées par la France ne peuvent être portées qu'au niveau national. Pour avoir des arguments convaincants aux yeux des entreprises pharmaceutiques, il faut que ces derniers soient développés à l'échelle européenne. C'est pourquoi, l'Europe doit agir rapidement pour pouvoir attirer des industries sur le territoire européen avant que d'autres pays, comme les États-Unis par exemple, n'engagent plus de moyens.

La commission européenne s'est engagée à analyser les dépendances stratégiques et à proposer des mesures afin de les réduire notamment en encourageant la production et les investissements en Europe (123).

Dans son rapport du 3 janvier 2022, le groupement pharmaceutique de l'UE précise la nécessité de soutenir la compétitivité de l'UE au niveau mondial et réduire la dépendance directe vis-à-vis de la fabrication dans les pays tiers (119). Pour arriver à mettre en place cette indépendance, il faut encourager le retour en Europe de la production de médicaments, d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), d'autres excipients et de composés chimiques de base particulièrement vulnérables en termes d'approvisionnement.

Il est également important d'élaborer des stratégies supplémentaires pour parvenir à une plus grande diversification de l'approvisionnement au sein de la chaîne du médicament (119). Cela pourrait inclure la définition d'exigences pour que les fabricants s'appuient sur plus d'un fournisseur de matières premières.

Le développement d'une coopération à l'échelle européenne est nécessaire pour consolider les stratégies mises en place et déployer des solutions efficaces pour lutter contre les pénuries de médicaments et sécuriser son approvisionnement.

De plus, l'amélioration des obligations d'informations des fabricants de principes actifs hors Union Européenne et qui fournissent l'Europe serait pertinente dans la stratégie de sécurisation de l'approvisionnement des médicaments (23). L'EMA aurait un rôle prépondérant dans la réception et l'organisation des données.

Le GPUE indique qu'il est primordial d'assurer la viabilité financière et budgétaire des systèmes de santé de l'Europe mais également de garantir que les décisions de tarification prises par un pays de l'UE n'entraînent pas d'impacts négatifs sur l'accès des patients aux médicaments dans un autre pays (119). En effet, les systèmes de santé sont différents entre chaque pays européen. Les prix des médicaments le sont aussi. Les négociations sont pays-dépendants et donc elles peuvent dans certains cas entraîner des conséquences négatives dans un pays voisin de l'Europe.

Pour pouvoir lutter ensemble contre les pénuries, il est essentiel que les pays européens s'harmonisent sur plusieurs mesures. Comme le Leem le préconise, il serait intéressant d'harmoniser les mentions obligatoires figurant sur les conditionnements (23). Cette mesure permettrait de favoriser et fluidifier les échanges de médicaments entre pays pour améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement.

Il serait également nécessaire d'harmoniser les mesures contre le commerce parallèle. En effet, tous les pays européens ne restreignent pas, ni n'interdisent le commerce parallèle des médicaments. Une délimitation des règles de marché parallèle est importante pour les réguler et prévenir les ruptures.

Il est également discuté à l'échelle européenne de mettre en place des plans de gestion des pénuries (18). Cette mesure déjà appliquée en France permet de déployer rapidement des mesures en cas de tensions ou de ruptures de médicaments. En préparant un PGP en amont, les dispositifs mis en place sont spécifiques au médicament manquant.

D'autres propositions de solutions sont étudiées par la commission européenne et d'autres organisations au niveau européen. En 2018, l'EMA cherchait à déterminer les pays européens qui seraient éventuellement plus flexibles sur la réglementation lors de pénuries (23). Le but est de pouvoir libérer des lots de certaines spécialités indispensables même si les lots sont non-conformes. La législation prévoit que chaque pays européen accepte ou non la gestion du risque si la non-conformité peut entraîner une rupture d'approvisionnement (23).

Cette proposition fait suite au plan stratégique mis en place par l'agence du médicament américain (Food and Drug Administration) depuis 2012 (23). Ce plan a étudié l'impact des actions réglementaires sur les pénuries de médicaments et a donc proposé un allègement des réglementations quand un souci réglementaire peut engendrer une pénurie (23).

La mise en place d'une flexibilité réglementaire permettrait de pallier les ruptures d'approvisionnement dues à des manquements de certains principes. Cependant, les allègements réglementaires ne doivent concerner que des problèmes ne pouvant pas jouer sur la santé du patient.

Une autre solution envisageable serait de pouvoir profiter d'usines de production dites « tampons » (43). Elles ne serviraient que lors des ruptures d'approvisionnement et de sur-demandes exceptionnelles. À l'échelle européenne, cela permettrait de partager les investissements et les frais. Il est également envisageable que les pays européens s'associent pour une production de molécules matures (43).

De même, le groupement pharmaceutique de l'Union Européenne met en avant l'importance de stimuler les préparations pharmaceutiques des pharmacies de ville et des PUI pour trouver des solutions pour des petites populations de patients dont les traitements ne sont pas

disponibles (119). Une proposition qui a déjà été proposée au niveau national et pourrait être d'une plus grande ampleur au niveau européen.

Avec l'aide de la Commission européenne et la collaboration de tous les pays membres de l'UE, de grandes solutions peuvent voir le jour pour prévenir et lutter contre les ruptures d'approvisionnement.

La prise de conscience de l'Europe est survenue à la suite de la crise du Covid-19. Des mesures ont été mises en place à ce moment-là pour gérer en collaboration les stocks de médicaments.

L'amélioration de la communication entre les acteurs européens et surtout entre les autorités sanitaires des pays est primordiale. Au niveau européen, il faut harmoniser les réglementations des différents pays et trouver de solutions communes.

XI. RUPTURES DE STOCK ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENTS PENDANT LA CRISE SANITAIRE DU COVID 19

La crise sanitaire du Covid-19 a mis l'accent sur les problèmes d'indépendance de plusieurs pays dans monde par rapport aux pays asiatiques, grands producteurs de médicaments. Cette crise a révélé aux populations européennes le nombre grandissant de tensions et de ruptures d'approvisionnement.

Dès le premier confinement, des tensions et ruptures d'approvisionnement de médicaments de réanimation mais également de matériels médicaux sont apparues. Les types de médicaments les plus concernés étaient les sédatifs, les morphiniques, les myorelaxants particulièrement les curares et les céphalosporines (18). En effet, les médicaments employés ont vu leurs marchés s'accroître subitement à l'échelle mondiale sans réels signes annonciateurs.

Au cours de la crise de la Covid-19, des complications d'approvisionnement des gels hydroalcooliques, des masques et d'autres produits de santé utiles dans la crise sont apparues. Le nombre de ruptures d'approvisionnement de l'ensemble des médicaments ont augmenté. Grâce à la figure 46, nous pouvons clairement constater que les pénuries de médicaments remboursables ont fortement augmenté dès le milieu du mois de mars 2020 (18). Puis mi-mai, les ruptures ont commencé à décroître et au mois de novembre, le nombre de pénuries a atteint un seuil plus bas que celui observé au mois de février 2020.

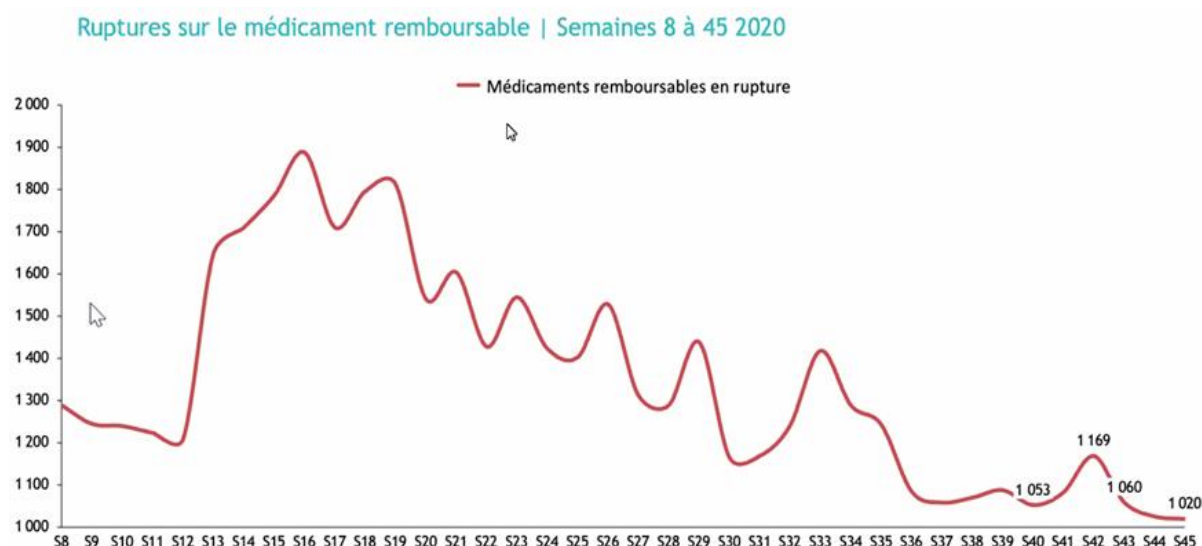


Figure 46 : Baromètre des ruptures sur les médicaments remboursables fait par l'organisation française GIE GERS (18)

En effet, les chaînes de médicaments ont été fragilisées par la survenue imprévisible et brutale de la crise sanitaire et de ses conséquences sur l'ensemble des industries et des exportations dans le monde.

Selon le questionnaire diffusé aux pharmaciens, 59,9% des pharmaciens estiment qu'il y a eu plus de ruptures d'approvisionnement en général pendant la crise sanitaire (Annexe 2). De plus, 58,5% considèrent que les solutions pour résoudre les ruptures de stock étaient plus difficiles à trouver pendant la crise du Covid.

Cette crise a permis aux autorités de santé de prendre conscience de l'ampleur des ruptures et de l'urgence de trouver des stratégies pour les prévenir et lutter contre. Une coopération et coordination logistique entre tous les acteurs de la chaîne du médicament a permis de gérer au mieux les stocks en augmentant la production et les quantités fournies à l'État.

Plusieurs actions ont été mises en place lors du confinement pendant la Covid-19 notamment la recherche active de lots de médicaments destinés à d'autre pays ou l'augmentation des capacités de production (18). De même, la répartition des stocks d'État dans les établissements de santé a pu être organisée grâce au partage d'information entre les acteurs

publics et privés. Les besoins de chaque établissement étaient envoyés par le biais de la plateforme « mapui.fr » (18).

De plus, lors de la crise, des médicaments destinés à l'usage vétérinaire ont été utilisés à titre exceptionnel (18). La qualité et les dosages étaient similaires aux médicaments destinés à usage humain.

Au moment de la crise, le paracétamol a vu le nombre de ses ventes se multiplier par cinq notamment dans les pharmacies de ville (43). En effet, le paracétamol était le médicament le plus utilisé dans les formes légères de Covid-19. De plus, au vu des complications graves en cas de prise d'anti-inflammatoires lors de l'infection au Covid-19, des précautions d'emploi avait été énoncées par les autorités. Compte tenu de ces déclarations, la consommation de paracétamol a augmenté au détriment de celle d'anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène.

En réaction à cette forte augmentation, Sanofi a accéléré sa production de 30 à 50% et Upsa a doublé sa production en faisant tourner ses usines en 3 x 8 (43). De plus, l'ANSM a encadré la délivrance en officine et interdit les ventes sur internet grâce à un arrêté ministériel du 17 mars 2020 (97). Afin de répartir les unités disponibles, les officines devaient limiter le nombre de boîtes de paracétamol par personne. Les personnes asymptomatiques ne pouvaient obtenir qu'une seule boîte de paracétamol.

De même pour le Plaquénil®, l'ANSM a demandé de ne délivrer cette spécialité que lorsque l'indication habituelle était suivie et sur prescription médicale (97). Les autres utilisations étaient régulées par l'hôpital et à titre exceptionnel.

Face à la rupture de solutions hydroalcooliques et avec l'aide de l'OMS, l'ANSM a mis à disposition un protocole simple pour que les officines, les PUI et autres établissements de santé puissent préparer des solutions hydroalcooliques (97). La mise en place de préparations à l'officine a permis d'approvisionner le marché et de pallier la pénurie qui était en cours. Cet exemple montre que les préparations à l'officine ou en PUI peuvent atténuer les ruptures d'approvisionnement et couvrir en partie les besoins d'une population dans certaines

conditions. Cette solution peut être mise en place en cas de crise ou en cas de ruptures sauf si celles-ci sont liées à un manque de matières premières.

L'ANSM a joué un rôle prépondérant dans la gestion de la crise. Dès la fermeture des usines en Chine, l'organisme a identifié les médicaments à risque de ruptures avant de mettre en place des actions pour gérer les tensions et ruptures d'approvisionnement (97). Ensuite, L'ANSM a organisé la surveillance rapprochée des stocks, le contingentement de certains médicaments et également le contrôle en laboratoire de médicaments importés pour Santé publique France.

Cependant la Covid-19 a aussi montré un manque de coordination européenne en particulier dans la gestion des stocks de médicaments (18). Certains pays européens ont pu faire des surstockages de quelques médicaments au moment où d'autres auraient eu besoin de plus d'unités.

La sécurisation du marché d'un des pays membres ne doit pas se faire au détriment d'un autre pays européen (18). La coordination européenne est essentielle pour partager les stocks et permettre la sécurisation des marchés européens.

Le Leem a proposé deux mesures principales en rapport avec les crises sanitaires dans ses plans d'actions de 2021 pour se préparer à d'éventuelles crises.

La première est de garantir l'accès aux médicaments essentiels lors de crise grâce un ensemble de mesures permettant la gestion d'approvisionnement telles que des stocks de sécurité, des allocations de capacités, des dispositifs de simplification de la réglementation (18). Pour certains médicaments de réanimation, des stocks d'état étaient gérés dans les pharmacies hospitalières.

La deuxième action que soutient le Leem est d'adapter les cadres légaux et réglementaires afin d'assurer la rapidité et la réactivité de l'approvisionnement (18). La réactivité des acteurs de la chaîne du médicament a été l'élément clé qui a permis que les tensions

d'approvisionnement sur les médicaments anesthésiques ne deviennent pas des ruptures complètes. Cette mesure serait importante à l'échelle européenne également.

Plus récemment, de nouvelles tensions d'approvisionnement en lien avec la crise ont fait l'objet de régulation. En janvier 2022, le nombre de tests antigéniques, RT-PCR et autotests ont subi une forte augmentation de leur utilisation. Afin d'optimiser le système de dépistage, la DGS a envoyé des consignes aux professionnels de santé (124). La priorisation de certains cas, l'arrêt de la confirmation par RT-PCR et le renforcement des règles de dispensation des autotests a permis de limiter les ruptures d'approvisionnement au niveau national malgré quelques ruptures rencontrées en particulier par rapport aux autotests.

La crise sanitaire a mis en évidence le nombre de pénuries croissantes et notre forte dépendance en matière de production vis-à-vis des pays asiatiques. La chaîne d'approvisionnement du médicament et sa logistique ont montré ses failles. La France mais également l'Europe doivent prendre en considération les alertes dues à la crise et proposer des plans pour garantir la sécurité de l'approvisionnement des médicaments.

XII. INCIDENCE DE LA SERIALISATION DANS LES RUPTURES DE STOCK

La sérialisation a été mis en place par la réglementation européenne. Cet outil a été déployé en Europe pour lutter contre la falsification des médicaments en permettant la traçabilité de chaque boîte de médicament.

Ce système de vérification de l'authenticité d'un médicament est obligatoire en France depuis la fin 2021 pour les officines. Il est inscrit dans les Bonnes Pratiques de Dispensation. La France est l'un des derniers pays européens à mettre en place cet outil.

À l'aide d'un Datamatrix, un identifiant unique apposé sur les boîtes de médicaments à prescription médicale obligatoire mais également sur l'Oméprazole conseil. Chaque boîte est tracée jusqu'à sa délivrance au patient (125). Tous les identifiants uniques sont concentrés dans une base de données centrale. En plus du Datamatrix, un dispositif anti-effraction permet de s'assurer que la boîte n'a pas été ouverte.

Les officines se chargent de la vérification et de la désactivation de cet identifiant. Par conséquent, elles s'assurent de l'origine et de la fiabilité du médicament.

XII.1. Les fluctuations envisageables des ruptures de stock après la mise en place de la sérialisation

Ces étapes en plus sur la chaîne du médicament permettent de sécuriser le circuit du médicament mais ce sont des étapes en plus qui, comme les autres étapes de la chaîne, peuvent faire face à des problèmes qui entraînent au bout une rupture d'approvisionnement.

Les normes imposées sur les conditionnements secondaires des médicaments peuvent engendrer à termes des retards sur les lignes de production et donc des tensions ou ruptures d'approvisionnement (23). Il est donc concevable de se demander si les changements opérés sur ceux-ci peuvent entraîner des pénuries en bout de chaîne.

Grâce au questionnaire à l'intention des pharmaciens diffusé au mois d'avril 2022, nous avons pu observer que 74,7% des pharmaciens ne pensent pas que la sérialisation puisse avoir une influence sur les ruptures de stock (Annexe 2). Sur les 25,3% pensant que la sérialisation a un effet sur les ruptures de stock, 84,9% pensent que le nombre de ruptures va croître et 15,1% pensent à l'inverse que les pénuries vont diminuer.

Pour les pharmaciens qui estiment qu'il y aura plus de ruptures de stock avec la sérialisation, les raisons avancées sont les difficultés techniques sur l'emballage ou plus de défauts sur le conditionnement secondaire. L'étape supplémentaire de sérialisation et la complexification de la chaîne sont des risques supplémentaires de défaillance du système.

La sérialisation offre un meilleur suivi des médicaments, c'est pour cette raison que certains officinaux considèrent que le nombre de pénuries va réduire. Cependant, la sérialisation ne permettra pas de savoir le stock de chacun dans un médicament donné.

Enfin, pour une grande partie des pharmaciens, le système d'approvisionnement français est suffisamment sécurisé pour que l'impact de la contrefaçon soit minime. C'est pourquoi la sérialisation ne semble pas avoir d'impact majeur sur le nombre de ruptures d'approvisionnement.

Lors de l'interview avec le grossiste-répartiteur OCP, ils ont précisé que la sérialisation n'avait un impact que sur l'emballage du médicament (Annexe 8). L'OCP souligne que les problèmes sur le conditionnement secondaire n'entraînent des ruptures que dans de très rares cas pour le moment.

Suite à la mise en place de la sérialisation, le dépannage d'une boîte de médicament à un confrère sera toujours possible. Cependant, la boîte dépannée ne doit pas être désactivée (126). Le pharmacien dépanné devra faire lui-même la désactivation du datamatrix de la boîte.

Or, en pratique, la désactivation des datamatrix se fait à la réception des boîtes. La boîte dépannée devra donc être réactivée avant d'être donnée au confrère. De plus, une boîte désactivée ne peut être réactivée que dans les 10 jours suivant sa désactivation.

Ces quelques contraintes supplémentaires peuvent éventuellement être un obstacle au dépannage entre confrères pour certains pharmaciens. Cependant, cette étape de réactivation/désactivation ne semble pas être un inconvénient majeur et insurmontable pour que le patient puisse obtenir son médicament et ainsi continuer son traitement.

XII.2. Répercussions sur l'import en cas de ruptures d'approvisionnement.

Lors de ruptures d'approvisionnement conséquentes, les autorités ont pu mettre en place l'importation de certaines spécialités destinées à d'autres pays.

Par exemple, la nécessité d'importation a été importante lors du changement de formule du Levothyrox. Cette illustration n'est pas réellement une rupture car il y a eu un changement de composition mais l'ancienne formule du Levothyrox n'était plus disponible sur le marché français.

En mars 2017, le laboratoire Merck change la formule du Levothyrox commercialisée en France (127). Les excipients composant ce médicament ont été modifiés pour obtenir plus de stabilité.

Le traitement nécessitant un ajustement précis, ce changement de formule a engendré des effets indésirables chez certains patients tels que des vertiges, maux de tête, insomnies, perte de cheveux. Face à ces nombreux troubles entraînés et les demandes de certains patients pour retrouver l'ancienne formule, l'Euthyrox® a obtenu l'autorisation temporaire d'être distribué sur le marché français. En effet, l'Euthyrox® a la même formule que l'ancienne version du Levothyrox (127). Depuis octobre 2017 et à titre provisoire, l'Euthyrox® est commercialisé en France (127). Ce médicament destiné au marché russe initialement est importé en France temporairement (128).

Un autre exemple d'importation de médicaments peut s'observer avec les vaccins grippes lors de la campagne 2020-2021. Au début de cette campagne, une forte demande des patients pour se faire vacciner contre la grippe a entraîné des pénuries de vaccins au niveau national. La demande exceptionnellement forte lors du premier hiver suite à l'apparition du Covid-19 a

pu être constatée car il était sous-entendu dans la population que le vaccin grippe pouvait booster l'immunité des patients. Au vue de cette rupture, la DGS a mis en place des stocks d'État dès novembre 2020 (129). De plus, l'ANSM et l'état français ont mis en place l'importation du vaccin Fluzone® depuis les États-Unis (129). Ce vaccin plus dosé permet de pallier en partie la rupture des vaccins contre la grippe lors de la campagne de 2020-2021.

Plus récemment, le Valium 1% solution buvable en gouttes est en rupture d'approvisionnement en France depuis le 8 mars 2022 (130). Pour faire face à cette pénurie, c'est une spécialité équivalente italienne qui a été importée et mise à disposition dans les PUI. Cette mesure a uniquement été appliquée dans le PUI. Est-ce que cette importation a été uniquement faite en PUI car la sérialisation à l'échelle des PUI était plus simple à éviter ?

On peut donc se demander si avec le déploiement de la sérialisation, les importations en cas de ruptures ou en cas de modifications comme dans l'exemple de l'Euthyrox® seront toujours envisageables. Si les importations sont toujours possibles, la sérialisation ne sera-t-elle pas une barrière pour sa mise en place rapide ? Est-ce que les importations seront possibles uniquement entre médicaments destinés aux pays européens ? Est-ce qu'il y aura une diminution des échanges transfrontaliers ?

Pour le moment, la sérialisation ne semble pas avoir d'impact sur les ruptures d'approvisionnement même si tous les aspects n'ont pas forcément été mis en pratique. La sérialisation peut éventuellement retarder la mise en place de certaines solutions telles que l'importation de médicaments destinés à d'autres pays européens.

CONCLUSION

La lutte contre les ruptures d'approvisionnement est un enjeu de santé publique important en France et en Europe. Les ruptures d'approvisionnement du médicament ont des origines multiples : réglementaires, économiques, industrielles. Les principales causes sont des problèmes lors de la production du médicament ainsi qu'une forte augmentation des ventes au niveau mondial avec des capacités industrielles insuffisantes pour pouvoir les couvrir. L'indisponibilité des matières premières et la production hors de l'Europe sont sources de pénuries en bout de chaîne du médicament. Plus grave encore, les problèmes de rentabilité priment parfois sur la santé des patients. Des médicaments essentiels pour l'arsenal thérapeutique mais pas assez rentables aux yeux de certains industriels font face à des problèmes de production.

Si les causes de ruptures sont maintenant globalement connues, les solutions peinent à s'appliquer. Les pénuries de médicaments sont de plus en plus nombreuses malgré les avancées législatives et réglementaires mises en place afin de les réduire. Notre enquête a montré que 34%, soit un tiers des patients en 2022, ont souffert de ruptures d'approvisionnement d'un de leurs médicaments. Les conséquences pour le patient sont plus ou moins graves en fonction des pathologies et des traitements. Le coût pour les pharmaciens et les acteurs du circuit du médicament est difficile à apprécier mais non négligeable.

Nous avons pu constater que le rôle du pharmacien d'officine est primordial pour expliquer et rassurer le patient face à cette situation. Même en tant que dernier maillon de la chaîne du médicament, le pharmacien fait de son mieux pour trouver des solutions afin d'assurer la continuité des traitements. Globalement, les patients ont confiance en leurs pharmaciens. Cependant, comme les médecins, les patients se sentent peu informés.

La communication entre les médecins, les pharmaciens et les acteurs de la chaîne du médicament est un point clé pour gérer au mieux les ruptures d'approvisionnement. Actuellement, il est indispensable d'homogénéiser les sources d'informations pour les pharmaciens et les médecins. Les informations doivent être mises à jour en temps réel. Une base de données unique et simple d'accès et d'utilisation pour les professionnels serait un

atout majeur dans la gestion des pénuries. Des propositions sur des bases scientifiques peuvent être suggérées pour les médecins et les pharmaciens.

À l'avenir, afin de prévenir et de stopper l'augmentation du nombre de ruptures, la coopération des nombreux acteurs de la chaîne de production et de distribution ainsi que des autorités de santé semble être un point indispensable. Il est également essentiel de permettre aux industriels de relocaliser les usines de fabrication en Europe grâce à des investissements et éventuellement de nouvelles législations. Le développement de plusieurs sites de production pour les matières premières et médicaments qui, pour l'instant, ne sont produits que dans un seul et unique site à l'échelle mondiale est une démarche nécessaire pour prévenir au mieux les pénuries de médicaments.

De plus, l'augmentation des capacités industrielles de production et la diminution du gaspillage, à l'échelle européenne dans un premier temps, est indispensable pour satisfaire la demande mondiale qui ne cesse de croître. Une coordination et une harmonisation des pays européens sont fondamentales pour déployer de réelles actions efficaces pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments.

Afin d'agir efficacement contre les ruptures d'approvisionnement du médicament, les solutions doivent être multiples et durables avec la coopération de tous les acteurs de la chaîne du médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Le développement du médicament [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>
2. Leem. Repères sur la production pharmaceutique - Janvier 2018 [Internet]. calameo.com. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0020492848788a06edbd7?page=2>
3. LEEM. 97. Le circuit du médicament [Internet]. calameo.com. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0020492849fde87664645>
4. Max Newton, Kirstie Scott, Per Troein. EFPIA patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey [Internet]. European Federation of Pharmaceuticals industry ans Associations; 2021. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>
5. senat, Jean-Pierre DECOOL. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-737_mono.html#fn79
6. Ordre National des Pharmaciens. Nombre d'officines - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines>
7. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
8. La CSRP. Le marché | CSRP [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.csrp.fr/le-marche>
9. Gaëlle TURAN-PELLETIER et Hayet ZEGGAR. La distribution en gros du médicament en ville [Internet]. Inspection générale des affaires sociales; 2014 juin. Report No.: 2014-004R3. Disponible sur: https://igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2014-004R3_-_mise_en_ligne.pdf
10. Leem. Bilan économique Edition 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2021-10/BilanEco2021.pdf>
11. VIDAL. Système de santé : la gestion des pénuries de médicaments [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/systeme-de-sante-la-gestion-des-penuries-de-medicaments-id15940.html>
12. Ordre National des Pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
13. santé publique france. Ruptures de stock et tensions d'approvisionnement des vaccins [Internet]. 2017 [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Gestion-des-stocks-des-vaccins/Ruptures-de-stock-et-tensions-d-approvisionnement-des-vaccins>
14. LEEM. Médicaments : décoder les infos pour rétablir la vérité. 20 sept 2021; Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/medicaments-decoder-les-infos-pour-retablir-la-verite>
15. ANSM. Médicaments ayant fait l'objet d'un signalement de rupture ou de risque de

- rupture de stock - ANSM [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-ayant-fait-lobjet-dun-signalement-de-rupture-ou-de-risque-de-rupture-de-stock>
16. Brice Le Borgne. Les pénuries de médicaments ont pris de l'ampleur en France : on vous explique pourquoi en cinq graphiques [Internet]. Franceinfo. 2021 [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/infographies-penuries-de-medicaments-un-phenomene-qui-prend-de-l-ampleur-decrypte-en-cinq-graphiques_4762875.html
 17. Dr Maryse CAMUS-PISZEZ, Service pharmacie groupe hospitalier sud île-de-France. Pénuries et ruptures de stock : pourquoi et comment les gérer ? [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.aphif.fr/files/presentations_stage_3_a_du_14_15_octobre_2019/ruptures_de_stock_mcamus_stages_3a_aphif_2019_1_.pdf
 18. LEEM. Tensions et risque de ruptures des médicaments L'urgence de la sécurisation des approvisionnements [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2021-09/Leem-%20DP%20-penurie%20juillet%202021.pdf>
 19. LEEM. Pénuries de médicaments : comment les réduire ? [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/penuries-de-medicaments-comment-les-reduire>
 20. LEEM. Alerte aux « ruptures » de médicaments ! 20 mai 2014; Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf
 21. France Assos Santé. Pénurie de vaccins et de médicaments : les inquiétudes de France Assos Santé confirmées par une enquête exclusive [Internet]. France Assos Santé. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: https://www.france-assos-sante.org/communiqu%C3%A9_presse/penurie-de-vaccins-et-medicaments-inquietudes-de-france-assos/
 22. franceinfo. Pénurie de médicaments : la Ligue contre le cancer demande des « punitions financières » contre les laboratoires pharmaceutiques [Internet]. Franceinfo. 2021 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/cancer/penurie-de-medicaments-la-ligue-contre-le-cancer-demande-des-punitions-financieres-contre-les-laboratoires-pharmaceutiques_4777507.html
 23. LEEM. Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-Pénurie-VF.pdf>
 24. The European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). MEDICINES SHORTAGES IN EUROPEAN HOSPITALS. nov 2018;50.
 25. ANSM. Rapport d'activité 2019. 30 déc 2020;204.
 26. BreakingWeb. Les Français et les médicaments, sondage BVA pour France Assos Santé [Internet]. BVA Group. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.bva-group.com/sondages/les-francais-et-les-medicaments-sondage-bva-pour-france-assos-sante/>
 27. ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE. « Médicaments : Ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement » Une problématique polymorphe, diversité d'origines, solutions plurielles [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/ANP_ruptures_medicaments_reco_presse.pdf
 28. Académie nationale de Pharmacie. Indisponibilité des médicaments. 20 juin 2018;101.
 29. Clarisse Josselin. Pénurie de médicaments : une course à la rentabilité au mépris de la santé [Internet]. Force Ouvrière. 2021 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.force-ouvriere.fr/penurie-de-medicaments-une-course-a-la-rentabilite-au-mepris-de>
 30. Santé Publique France. Épidémies hivernales - Saison 2021-2022 [Internet]. 2021 [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/epidemies-hivernales-saison-2021-2022>
 31. Santé Publique France. bulletin épidémiologique bronchiolite 2021 2022 [Internet].

2022 [cité 15 mai 2022]. Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=bulletin%20%C3%A9pid%C3%A9miologique%20bronchiolite%202021%202022&sort=date>

32. Caroline Pain. Pénurie de médicaments : pourquoi le risque de ruptures de stocks est en augmentation ? [Internet]. ladepeche.fr. 2021 [cité 16 févr 2022]. Disponible sur:

<https://www.ladepeche.fr/2021/10/01/approvisionnement-de-medicaments-pourquoi-le-nombre-de-signalements-de-risques-de-ruptures-de-medicaments-est-en-hausse-9824843.php>

33. Ordre national des pharmaciens. Rupture d'approvisionnement de médicaments : agir collectivement sur tous les fronts. [Internet]. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens; 2015. Disponible sur:

http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_def.pdf

34. Véronique Julia. Ruptures de stocks de médicaments : une situation toujours préoccupante [Internet]. 2019 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur:

<https://www.franceinter.fr/sciences/ruptures-de-stocks-de-medicaments-une-situation-toujours-preoccupante>

35. Mélanie Gomez, Victor Dhollande-Monnier, Romain David. Pourquoi de plus en plus de médicaments sont-ils en rupture de stock ? [Internet]. Europe 1. 2019 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.europe1.fr/sante/pourquoi-de-plus-en-plus-de-medicaments-sont-ils-en-ruptures-de-stock-3901267>

36. Alban Dhanani, Isabelle Parent du Châtelet, Said Ioughlissen, Patrick Maison. Tensions d'approvisionnement et ruptures de stock: l'exemple de la benzathine benzylpénicilline. Rev Prat. 20 oct 2018;(68(8);849-54).

37. Nathalie Le Meur, Leem. Quelles sont les principales causes des ruptures de stocks de médicaments ? [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.leem.org/media/quelles-sont-les-principales-causes-des-ruptures-de-stocks-de-medicaments>

38. Lorin. La dépendance suicidaire de l'Europe aux médicaments « made in China » [Internet]. www.euractiv.fr. 2020 [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.euractiv.fr/section/sante-modes-de-vie/news/la-dependance-suicidaire-de-leurope-aux-medicaments-made-in-china/>

39. ANSM. Actualité - Ruptures de stock prolongées de SINEMET (lévodopa/carbidopa) : l'ANSM met en place un plan d'actions afin d'éviter toute interruption de traitement chez les patients concernés [Internet]. [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/ruptures-de-stock-prolongees-de-sinemet-levodopa-carbidopa-lansm-met-en-place-un-plan-dactions-afin-deviter-toute-interruption-de-traitement-chez-les-patients-concernes>

40. LEEM. Production pharmaceutique : l'excellence française, mythe ou réalité ? [Internet]. LEEM; 2022. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/production-pharmaceutique-l-excellence-francaise-mythe-ou-realite>

41. Mélina Juin. Médicaments : la dépendance européenne [Internet]. L'éléphant - La revue de culture générale n°31. 2020 [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://lelephant-larevue.fr/thematiques/medicaments-la-dependance-europeenne/>

42. Hélène Gully, Enrique Moreira. La relocalisation de la production de médicaments en cinq questions [Internet]. Les Echos. 2020 [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/la-relocalisation-de-la-production-de-medicaments-en-cinq-questions-1217671>

43. Barbara Merle. Pénurie de médicaments : le miroir aux alouettes de la relocalisation [Internet]. 2021 [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.consultor.fr/articles/medicaments-la-relocalisation-en-question>

44. Leem. La place de la France dans la production de médicaments [Internet]. 2018.

Disponible sur: <https://www.leem.org/la-place-de-la-france-dans-la-production-de-medicaments>

45. Camille Gaubert. 530 signalements de médicaments en rupture de stock en 2017, une augmentation de +30% [Internet]. Sciences et Avenir. 2018 [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/530-signalements-de-medicaments-en-rupture-de-stock-en-2017-une-augmentation-de-30_121655
46. UFC-Que Choisir, Département des Etudes et du Lobby. Pénuries de médicaments – Devant la responsabilité criante des... [Internet]. 2020 [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-penuries-de-medicaments-devant-la-responsabilite-criante-des-laboratoires-les-pouvoirs-publics-doivent-sortir-de-leur-complaisance-n84943/>
47. ANSM. Actualité - Traitement de tumeurs de la vessie : l'ANSM rappelle les recommandations de prise en charge des patients à la suite de l'arrêt de commercialisation d'IMMUCYST (BCG intravésical) - ANSM [Internet]. 2019 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-tumeurs-de-la-vessie-lansm-rappelle-les-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients-a-la-suite-de-larret-de-commercialisation-dimmucyst-bcg-intravesical>
48. Lotz J. Pénuries de médicaments : à quoi jouent les labos ? [Internet]. DREAM WAY PRODUCTIONS. 2021 [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://dreamwayproductions.com/a-quoi-jouent-les-labos/>
49. Pauline Capmas-Delarue. Pénurie de médicaments : la liste des traitements en rupture de stock [Internet]. Medisite. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.medisite.fr/medicaments-et-risques-sante-penurie-de-medicaments-la-liste-des-traitements-en-rupture-de-stock.5589451.70.html>
50. Hélène Bry, Le Pharmacien de France. Le grand casse-tête des ruptures. Spéc Congrès Bordx 2019. nov 2019;(SUPPLÉMENT DÉTACHABLE DU MENSUEL N° 1314):30.
51. ANSM. Disponibilités des produits de santé de type vaccins [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/vaccins>
52. Gouvernement du Canada SC. Ramipril 5 mg (2020-11-09) - Rappels, avis et avis de sécurité – Canada.ca [Internet]. 2021 [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/ramipril-5-mg-2020-11-09>
53. ANSM. Information de sécurité - Aspirine Protect 100 mg, comprimé gas - ANSM [Internet]. 2020 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/aspirine-protect-100-mg-comprime-gastro-resistant-erreur-dimpression-en-braille>
54. ANSM. Disponibilité des produits de santé - ASPIRINE PROTECT 100 mg|, comprimé gastro-résistant - ANSM [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/aspirine-protect-100-mg-comprime-gastro-resistant>
55. ANSM. Disponibilité des produits de santé - ACIDE ACETYLSALICYLIQUE MYLAN 100 mg|, comprimé gastro-résistant - ANSM [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/acide-acetylsalicylique-mylan-100-mg-comprime-gastro-resistant>
56. ANSM. Disponibilité des produits de santé - RESITUNE 100 mg |Comprimé gastro-résistant Flacon de 30 et Flacon de 90 - ANSM [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/resitune-100-mg-comprime-gastro-resistant-flacon-de-30-et-flacon-de-90>
57. ANSM. Disponibilité des produits de santé - RESITUNE 75 mg |Comprimé gastro-résistant Flacon de 30 et Flacon de 90 - ANSM [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/resitune-75-mg-comprime-gastro-resistant-flacon-de-30-et-flacon-de-90>

58. ANSM. Disponibilité des produits de santé - Kardegic 75 mg|, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Sanofi Aventis France - ANSM [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/kardegic-75-mg-poudre-pour-solution-buvable-en-sachet-dose-sanofi-aventis-france>
59. ANSM. Disponibilité des produits de santé - KARDEGIC 160 mg|, poudre pour solution buvable en sachet - ANSM [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/kardegic-160-mg-poudre-pour-solution-buvable-en-sachet>
60. David Paitraud. EUPRESSYL et MEDIATENSYL gélules (urapidil) : distribution contingentée et durée de péremption réduite [Internet]. VIDAL. 2017 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21745-eupressyl-et-mediatensyl-gelules-urapidil-distribution-contingentee-et-duree-de-peremption-reduite.html>
61. David Paitraud. HTA : retour à un approvisionnement normal d'EUPRESSYL et de MEDIATENSYL (urapidil) [Internet]. VIDAL. 2017 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22423-hta-retour-a-un-approvisionnement-normal-d-eupressyl-et-de-mediatensyl-urapidil.html>
62. ANSM. URAPIDIL STRAGEN LP 30 mg et 60 mg, gélule à libération prolongée - Tensions d'approvisionnement / Remise à disposition - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2020 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/URAPIDIL-STRAGEN-LP-30-mg-et-60-mg-gelule-a-liberation-prolongee-Tensions-d-approvisionnement-Remise-a-disposition>
63. David Paitraud. Disponibilités des médicaments en ville et à l'hôpital : ruptures de stock et remises à disposition [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27165-disponibilites-des-medicaments-en-ville-et-a-l-hopital-ruptures-de-stock-et-remises-a-disposition.html>
64. Anne-Sylvie BRUNEL, Jean-François FUSCO (Pharmacien Responsable des laboratoires Takeda et Stragen. URAPIDIL - RUPTURE ET TENSION D'APPROVISIONNEMENT : Information à l'attention des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens officinaux [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/21/rs-20210521-eurapidil-courrier-takeda-stragen-pharmaciens-21-05-2021.pdf>
65. ANSM. Disponibilité des produits de santé - Urapidil LP 30 mg - 60 mg, gélule à libération prolongée (Spécialités à base de) - [Urapidil] - ANSM [Internet]. 2021 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/urapidil-lp-30-mg-60-mg-gelule-a-liberation-prolongee-specialites-a-base-de-urapidil>
66. Valérie Gajan, Sonia ZANARDI. URAPIDIL ORAL - RUPTURE ET TENSION D'APPROVISIONNEMENT Information à l'attention des Grossistes Répartiteurs [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.cheplapharm.fr/fileadmin/Ablage/Downloads/France/20211202_Cheplapharm_Stragen_courrier_grossistes.pdf
67. David Paitraud. Disponibilité en ville et à l'hôpital : spécialités à base d'urapidil et solution de KCl 20 % LAVOISIER [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28380-disponibilite-en-ville-et-a-l-hopital-specialites-a-base-d-urapidil-et-solution-de-kcl-20-lavoisier.html>
68. Sénat. Pénurie des médicaments prescrits pour traiter le cancer de la vessie [Internet]. 2015 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2015/qSEQ150315338.html>

69. David Paitraud. BCG intravésical : difficultés d'approvisionnement et recommandations temporaires [Internet]. VIDAL. 2014 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/14055-bcg-intravesical-difficultes-d-approvisionnement-et-recommandations-temporaires.html>
70. David Paitraud. IMMUCYST (BCG intravésical) : rupture de stock de la spécialité de remplacement, ONCOTICE [Internet]. VIDAL. 2015 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15070-immucyst-bcg-intravesical-rupture-de-stock-de-la-specialite-de-remplacement-oncotice.html>
71. Sénat. Pénurie de médicaments destinés à traiter le cancer de la vessie - Sénat [Internet]. 2018 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ180303658.html>
72. ANSM. Actualité - Tumeurs de la vessie : point sur les recommandations de prise en charge par BCG Medac / Oncotice - ANSM [Internet]. 2019 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tumeurs-de-la-vessie-point-sur-les-recommandations-de-prise-en-charge-par-bcg-medac-oncotice>
73. ANSM. Actualité - Remise en place du contingentement pour la BCG thérapie en raison des difficultés d'approvisionnement [Internet]. 2021 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/remise-en-place-du-contingentement-pour-la-bcg-therapie-en-raison-des-difficultes-d-approvisionnement>
74. ANSM. Actualité - Tumeurs de la vessie : importation d'un nouveau médicament de BCG thérapie - ANSM [Internet]. 2021 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tumeurs-de-la-vessie-importation-dun-nouveau-medicament-de-bcg-therapie>
75. ANSM. Actualité - BCG dans le traitement des tumeurs de la vessie : fin des difficultés d'approvisionnement - ANSM [Internet]. 2022 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/bcg-dans-le-traitement-des-tumeurs-de-la-vessie-fin-des-difficultes-d-approvisionnement>
76. sénat. Mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: http://www.senat.fr/commission/missions/penurie_de_medicaments_et_de_vaccins/index.htm
77. Ordre National des Pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement dans les officines européennes : la situation reste préoccupante, malgré parfois quelques améliorations [Internet]. 2022 [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Ruptures-d-approvisionnement-dans-les-officines-europeennes-la-situation-reste-preoccupante-malgre-parfois-quelques-ameliorations>
78. France Assos santé, BVA. Les Français et les pénuries de médicaments [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.bva-group.com/wp-content/uploads/2019/01/France-Assos-santé-Les-médicaments-pénuries-et-génériques-Résultats-Janvier-2019.pdf>
79. Parlement européen. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 2001 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20190726&from=SL>
80. Maxime FILLION. La responsabilité du pharmacien responsable au sein de l'entreprise pharmaceutique : état des lieux en 2013 et impact des évolutions réglementaires [Internet] [Sciences pharmaceutiques]. de lorraine; 2013. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732643/document>
81. Légifrance. Article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique [Internet]. 2012 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur:

- https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026428607/2012-10-01
82. Légifrance. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [Internet]. 2011 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025053440/>
83. Légifrance. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé [Internet]. 2016 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/JORFARTI000031913941/
84. Légifrance. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments [Internet]. 2016 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032922434>
85. République Française. Notre ambition pour les industries de santé : 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/07/dossier_de_presse_-_conseil_strategique_des_industries_de_sante_-_10.07.2018.pdf
86. Légifrance. Article 34 de la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé [Internet]. 2019 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038821260>
87. Légifrance. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national [Internet]. 2021 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000043306284>
88. la rédaction. Pénuries de médicaments : un stock obligatoire pour les laboratoires pharmaceutiques [Internet]. Vie publique.fr. 2021 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/en-bref/281379-penuries-de-medicaments-un-stock-minimal-obligatoire>
89. ANSM. Actualité - Disponibilité des médicaments : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent désormais disposer d'un stock de sécurité de deux mois - ANSM [Internet]. 2021 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-les-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-doivent-desormais-disposer-dun-stock-de-securite-de-deux-mois>
90. République Française, Ministère des Solidarités et de la Santé. LUTTER CONTRE LES PÉNURIES ET AMÉLIORER LA DISPONIBILITÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE : Feuille de route 2019-2022 [Internet]. 2019. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000be5307b3118600918aceae6fdbcdb5652fb6fe9cca3b0eef832be02bbf5e81aee08dd57b29b14300082326ade2854ed017faaa49857312c0958fdd09cde615a86f0cc8b09835912f8166233e0f6a7caa66643516cc58bfefa
91. TOUSPHARMACIENS. RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT : LE RÔLE DE SANTÉ PUBLIQUE DES PHARMACIENS VALORISÉ PAR LE PLAN DE LUTTE GOUVERNEMENTAL. TOUSPHARMACIENS. déc 2019;(La revue trimestrielle de l'Ordre national des pharmaciens _ Numéro 12 _ décembre 2019):33.
92. Gouvernement république française. Projet de loi de financement de la sécurité sociale 2022 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/Presse/Contenus/DP%20PLFSS%202022.pdf>
93. Ordre National des Pharmaciens. PLFSS 2022 : les principales mesures intéressant la pharmacie [Internet]. 2021 [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/PLFSS-2022-les-principales-mesures-interessant-la-pharmacie?fbclid=IwAR1eCerv_goQDWDU8VJw5hHVNvI-wQyOYbKEO1Ebb27hpcjKGjsoVcpffqk
94. Gouvernement république française. Projet de loi de financement de la sécurité sociale 2020 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.securite->

- sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2020/DossierPresse_PLFSS2020.pdf
95. Légifrance. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique. Texte n° 25, JORF n°0178 du 2 août 2016 [Internet]. JORF. 27 juill 2016 [cité 20 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958454>
96. Ministère des solidarités et de la santé. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) [Internet]. 2021. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante?TSPD_101_R0=087dc22938ab20007e6b7cc1cc50dbde116c471da6a1125c8ee2353d876d188dac9faf5f556ea40908b983e261143000fd25d4feb90a465ce173450613cf5153bb85fc9ae5a91d2a5ec7665fd78107c6b66d0fd0e505e0c9d7a8c723f9db21d
97. ANSM. Rapport d'activité 2020 [Internet]. 2021 [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <http://ansm-rapport-annuel.fr/.2020/>
98. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risque de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt majeur [Internet]. 2018 [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/Risque-de-rupture-de-stock-et-ruptures-de-stock-des-medicaments-d-interet-majeur>
99. Ordre National des Pharmaciens. DP-Ruptures - entretiens - Le Dossier Pharmaceutique [Internet]. 2022 [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures/DP-Ruptures-entretiens>
100. Dominique Patrone, Marie Moracchini. DP-Ruptures, Tracstocks et Trustmed : quelles plateformes pour quels usages ? [Internet]. EM Produits de santé. 2021 [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://emfps.fr/rupture-de-stock-dpruptures-tracstocks-trustmed/>
101. Ordre National des Pharmaciens. Dossier Pharmaceutique : une nouvelle fonctionnalité pour les dépannages d'urgence déjà déployée pour les industriels - Communications [Internet]. 2020 [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Dossier-Pharmaceutique-une-nouvelle-fonctionnalite-pour-les-depannages-d-urgence-deja-deployee-pour-les-industriels>
102. République Française. Code de la santé publique : Sous-section 1 : Dispositions générales applicables à la fabrication et à l'importation. Décret n°2012-1096 (Articles R5124-49 à R5124-56) [Internet]. 2012 [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026428607/2012-10-01>
103. TOUSPHARMACIENS. DISPOSITIFS MÉDICAUX STÉRILES : la plus-value pharmaceutique pour une chaîne ininterrompue et renforcée. 16 juill 2021;(Numéro 16 _ juillet 2021):33.
104. Raphael Moreaux, Marion-Jeanne Lefebvre. Offisanté et Cegedim créent des outils de suivi des ruptures de médicaments [Internet]. 2020 [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ticpharma.com/story/1261/offisante-et-cegedim-creent-des-outils-de-suivi-des-ruptures-de-medicaments.html>
105. Cegedim. Cegedim lance GERS Rupture, le baromètre dynamique de suivi des médicaments remboursables disponibles sur le marché [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.cegedim.fr/Communique/Cegedim_GERS_Rupture_27022020_FR.pdf
106. LOAN TRANTHIMY. Pénurie de médicaments : l'ordonnance du LEEM pour éviter les ruptures [Internet]. Le Quotidien du Médecin. 2019 [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/penurie-de-medicaments->

lordonnance-du-leem-pour-eviter-les-ruptures

107. Magali Clausener. Ruptures de stocks de médicaments : enfin une solution miracle ? [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. 2022 [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/ruptures-de-stocks-de-medicaments-enfin-une-solution-miracle.html>
108. Leem. Le point sur les tensions d'approvisionnement en médicaments liées à la pandémie de coronavirus [Internet]. calameo.com. 2020 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00204928468f9ac9b4c14?page=10>
109. Leem. Les industries de santé proposent des mesures concrètes pour sécuriser la chaîne d'approvisionnement des médicaments [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/les-industries-de-sante-proposent-des-mesures-concretes-pour-securiser-la-chaine-d>
110. Jacques Biot, (Amine Benhabib, Xavier Ploquin). RAPPORT AU PREMIER MINISTRE MISSION STRATEGIQUE VISANT A REDUIRE LES PENURIES DE MEDICAMENTS ESSENTIELS [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/rapport-biot-et-al-ruptures-medicaments.pdf>
111. Légifrance. Article L5121-1 du Code de la santé publique, Version en vigueur depuis le 25 décembre 2021 [Internet]. 2021 [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485/
112. FRANCEPREP. Préparatoire FRANCEPREP [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://france-prep.com>
113. Ordre National des Pharmaciens. Dispensation à l'unité en officine : un premier texte est paru - Communications [Internet]. 2022 [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Dispensation-a-l-unite-en-officine-un-premier-texte-est-paru>
114. Ordre National des Pharmaciens. Autorisation de dispensation à l'unité pour les médicaments antibactériens à usage systémique [Internet]. 2022 [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Autorisation-de-dispensation-a-l-unite-pour-les-medicaments-antibacteriens-a-usage-systemique>
115. civica. Civica Rx | Nonprofit Generic Drug & Pharmaceutical [Internet]. Civica Rx. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <https://civicarx.org/>
116. The European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). 2019 EAHP MEDICINES SHORTAGES REPORT. 2019;55.
117. Ordre National des Pharmaciens. La Commission européenne dévoile son ambitieuse stratégie pour le médicament [Internet]. 2020 [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/La-Commission-europeenne-devoile-son-ambitieuse-strategie-pour-le-medicament>
118. Commission Européenne. Union européenne de la santé: Vers une réforme de la législation pharmaceutique de l'UE [Internet]. European Commission - European Commission. 2021 [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/commission/presscorner/home/en>
119. Pharmaceutical Group of European Union. PGEU Position Paper on the revision of the general pharmaceutical legislation [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2022/01/PGEU-Position-Paper-on-the-revision-of-the-general-pharmaceutical-legislation.pdf>
120. Commission Européenne. Des médicaments abordables, accessibles et sûrs pour tous: La Commission présente une Stratégie pharmaceutique pour l'Europe [Internet]. European Commission - European Commission. 2020 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/commission/presscorner/home/en>

121. Jérôme Peigné. Pénuries de médicaments et de dispositifs médicaux : une première réponse apportée par l'Union européenne [Internet]. 2022 [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.editions-legislatives.fr/actualite/penuries-de-medicaments-et-de-dispositifs-medicaux-une-premiere-reponse-apportee-par-lunion-europeen>
122. Denis Durand de Bousingen. Une plateforme européenne pour prévenir les pénurie de médicaments. Le quotidien du pharmacien. 01 2022;4.
123. Commission Européenne. Une stratégie pharmaceutique pour l'Europe: Questions et réponses [Internet]. European Commission - European Commission. 2020 [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/commission/presscorner/home/en>
124. DGS. DGS-Urgent n°2022-06 : adaptation de la doctrine de test : prélèvement nasal, priorisation, autotests personnes contacts. 2022.
125. USPO. SERIALISATION, en pratique [Internet]. USPO. 2021 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://uspo.fr/serialisation-en-pratique/>
126. Magali Clausener. Authentification des médicaments : sérialisation sous pression. Le moniteur des pharmaciens. (Cahier 1-N°3384 du 25 septembre 2021):18.
127. Direction de l'information légale et administrative (Premier ministre). Troubles de la thyroïde : distribution du médicament Euthyrox® jusqu'à fin 2022 [Internet]. 2021 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14249>
128. Alexandra Chopard. Nouvelle prolongation pour Euthyrox [Internet]. Le Pharmacien de France - Magazine. 2021 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/nouvelle-prolongation-pour-euthyrox>
129. VIDAL. Grippe : mise à disposition de 2 millions de vaccins issus du stock d'État [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26250-grippe-mise-a-disposition-de-2-millions-de-vaccins-issus-du-stock-d-etat.html>
130. VIDAL. Disponibilité en ville et à l'hôpital : ruptures de stock et remises à disposition [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28894-disponibilite-en-ville-et-a-l-hopital-ruptures-de-stock-et-remises-a-disposition.html>

ANNEXE 1

Lien internet du questionnaire : <https://forms.gle/EfZ3Zm8Su3McX5Qq5>

Questionnaire à l'intention des pharmaciens sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments

Dans le cadre de ma thèse de docteur en pharmacie, je réalise une étude sur le rôle et l'image du pharmacien face aux ruptures de stock et manque fournisseur en officine. Ce questionnaire est anonyme et vos réponses seront une aide précieuse pour mon travail. Il me permettra de voir l'impact des ruptures d'approvisionnement en officine et d'essayer d'améliorer la communication entre pharmaciens et médecins au profit des patients.

Je vous remercie, par avance, de prendre quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.

Rappel important avant de commencer le questionnaire :

Une rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. C'est-à-dire lorsqu'une pharmacie ne peut dispenser, ni commander un médicament.

***Obligatoire**

Dans quel département exercez-vous (ex : 44, 75, 85, ...) ? *

Votre réponse

Faites-vous part aux patients de vos difficultés d'approvisionnement de certains médicaments ou les occultez-vous totalement ? *

- ☐ J'explique quand il y a des ruptures en disant les informations que j'ai à ce sujet.
- ☐ Je n'explique pas aux patients mes difficultés d'approvisionnement et leurs raisons si elles sont connues.

Brièvement, quelles explications donnez-vous au patient quand vous tombez sur un médicament en rupture ?

Votre réponse

Quelle est votre démarche lors d'une rupture de médicament ?

Votre réponse

Selon vous, quelles sont les principales causes de rupture d'approvisionnement *
de médicaments ? (Sélectionnez les 3 principales selon vous)

- ☐ Une mauvaise gestion du pharmacien de son stock
- ☐ Problèmes d'approvisionnement en matières premières ou excipients
- ☐ Problème de transport (accident, non-conformité de conservation, ...)
- ☐ Problèmes de production (technique, analyse, recontrôle à l'importation)
- ☐ Augmentation des ventes
- ☐ Capacité industrielle insuffisante
- ☐ Rupture de stock d'un concurrent
- ☐ Renforcement des réglementations (normes qualité, normes environnementale, ...)
- ☐ Raisons économiques
- ☐ Délocalisation des usines pharmaceutiques
- ☐ Unicité des fabricants
- ☐ Perte dû à des défaut de qualité
- ☐ Gestion interne des stocks des entreprises pharmaceutiques
- ☐ Problème de disponibilité des articles de conditionnement à la suite de modifications
- ☐ Retrait de certificat de conformité à la pharmacopée
- ☐ Autre : _____

Quels ont été les méthodes mises en œuvre pour pallier aux ruptures ? *

- ☐ Aide entre confrères, appeler une autre officine dans l'espoir qu'il reste une boîte
- ☐ Contacter le médecin pour un remplacement immédiat
- ☐ Appels multiples aux grossistes
- ☐ Substitution par un autre médicament sans avis du médecin
- ☐ Préparation : appeler une pharmacie préparatrice qui peut produire le médicament à partir d'un autre dosage disponible
- ☐ Attendre le retour du médicament, si le patient a encore quelques comprimés
- ☐ Autre : _____

Quand un médecin 1 vous informe qu'il remplace le médicament en rupture par tel médicament et qu'un patient 2 suivi par un médecin 2 arrive, substituez-vous selon l'avis du médecin 1 si le cas semble approprié ou appelez-vous obligatoirement le médecin 2 ?

- ☐ Je substitue par le médicament sans appel au second médecin après avoir vérifié la compatibilité avec le traitement et les pathologies du patient.
- ☐ J'appelle le second médecin.

Pensez-vous qu'il est normal que selon les médecins, les substitutions en cas de rupture ne soient pas identiques ? (Ex : resitune en rupture, certains disent de mettre aspirine protect 100 d'autres kardegic 75...) *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Utilisez-vous des sites/logiciels pour trouver des informations vis-à-vis des délais et autres informations par rapport à cette rupture ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si vous avez répondu oui à la question précédente, lesquels sites/logiciels utilisez-vous ?

Votre réponse _____

Est-ce que le DP-ruptures ou le site Vigirupture vous aident face aux ruptures de stock ? *

- ☐ Oui, au quotidien
- ☐ Oui, régulièrement
- ☐ Oui, mais rarement
- ☐ Non, je ne les utilise pas

Mettez-vous en place une liste avec les médicaments en rupture pour suivre les médicaments en rupture ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

À quel rythme relancez-vous les grossistes répartiteurs ? *

- ☐ Tous les jours
- ☐ 2 fois par semaine
- ☐ 1 fois par semaine
- ☐ 1 fois toutes les 2 semaines
- ☐ 1 fois par mois
- ☐ Autre : _____

Pensez-vous qu'il y a un manque de communication de la part des laboratoires ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Quelles sont les informations dont vous souhaiteriez disposer lors d'une rupture ? *

- ☐ Date de retour
- ☐ Cause de la rupture
- ☐ Liste de médicaments de substitution possible
- ☐ Autre : _____

Lorsque-vous vous apercevez qu'un médicament est en tension d'approvisionnement ? *

- ☐ Commandez-vous la quantité maximum possible pour avoir du stock
- ☐ Commandez-vous quelques unités en plus
- ☐ Vous ne changez pas vos quantités habituellement commandées

Est-ce que la crise sanitaire (covid) vous a donné plus de difficultés à résoudre des ruptures de stocks ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Selon vous, y-a-t-il eu plus de ruptures de stock pendant les crises sanitaires (covid) ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Pensez-vous que la mise en place de la sérialisation peut avoir une influence sur les ruptures de stock ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, pensez-vous qu'il risque d'avoir plus de rupture ou moins ?

- ☐ Plus de rupture
- ☐ Moins de rupture

Pourquoi pensez-vous qu'il y a un risque d'avoir plus de rupture ou moins avec la mise en place de la sérialisation ?

Votre réponse

Pensez-vous qu'une dispensation à l'unité pourrait être une solution si elle venait à s'appliquer à tous les médicaments ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Avez-vous d'autres remarques ?

Votre réponse

Envoyer

Effacer le formulaire

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms

ANNEXE 2



Brièvement, quelles explications donnez-vous au patient quand vous tombez sur un médicament en rupture ?

207 réponses

Rupture nationale

Rupture d'approvisionnement, principalement vendu à l'étranger par les laboratoires car prix trop bas en France.

Problème sur la chaîne de production, manque de matières premières, prix bas du médicament en France

explication histoire des quotas...

Je transmets la cause si je l'ai et la durée estimée pour envisager la conduite à tenir-

Nombreuses ruptures en ce moment

probleme fabrication laboratoire

Rupture au niveau du laboratoire, sans date de retour

Que c'est une rupture nationale

Quelle est votre démarche lors d'une rupture de médicament ?

208 réponses

Vérification équivalents, appel grossiste puis laboratoire. Si non procurable, appel médecin pour modification de traitement.

Trouver le médicament si possible (quotas fournisseur), voir si on peut trouver une équivalence avec le médecin, voir si un confrère possède ce médicament.

tout faire pour obtenir le produit y compris dépannage direct labo ou retrocession

Je demande au patient ce qui lui reste..et j'avise, j'appelle le médecin pour un changement

Vigirupture

équivalent ou pharmacie qui en dispose via vigirupture

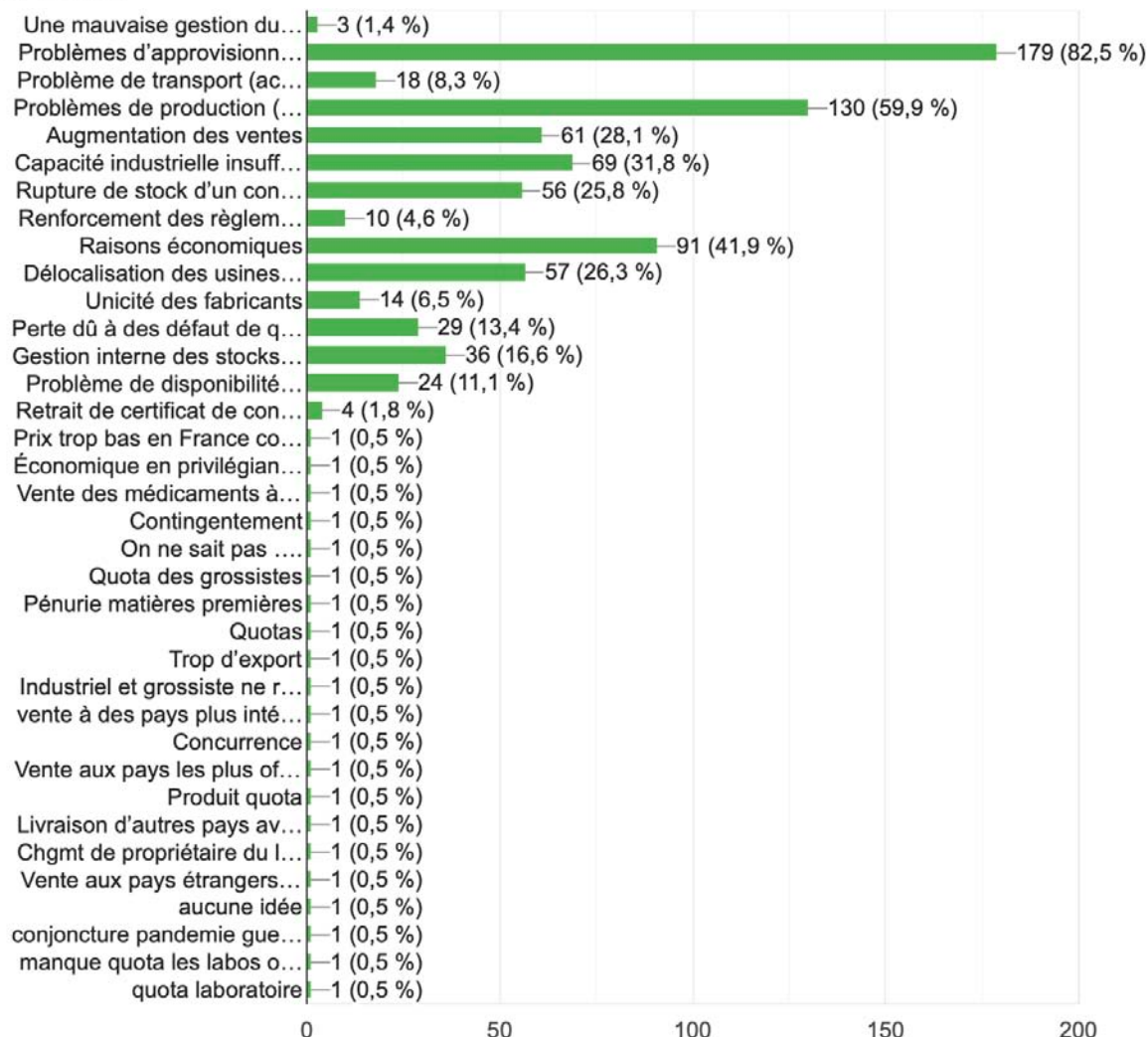
S'il existe un équivalent, sinon le laisser chercher dans une autre pharmacie avant de proposer un autre traitement si aucune solution

Autre générique ou princeps

Selon vous, quelles sont les principales causes de rupture d'approvisionnement de médicaments ? (Sélectionnez les 3 principales selon vous)



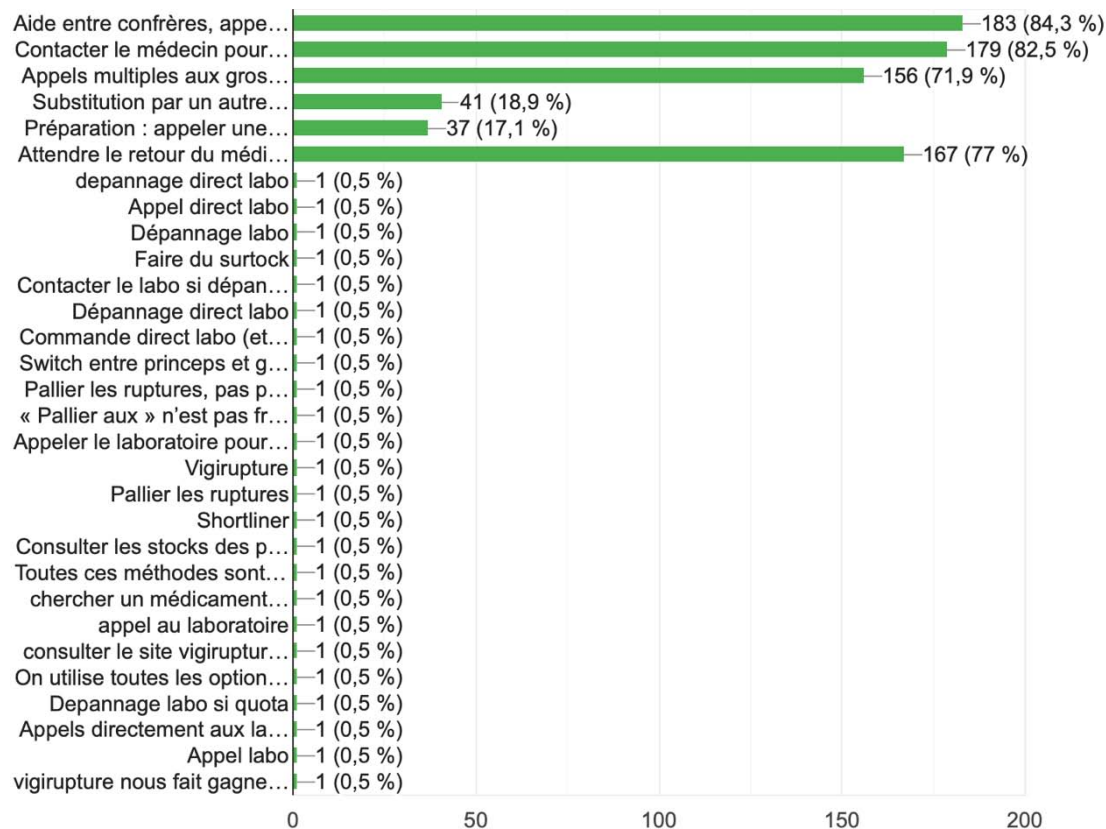
217 réponses



Quels ont été les méthodes mises en œuvre pour pallier aux ruptures ?

 Copier

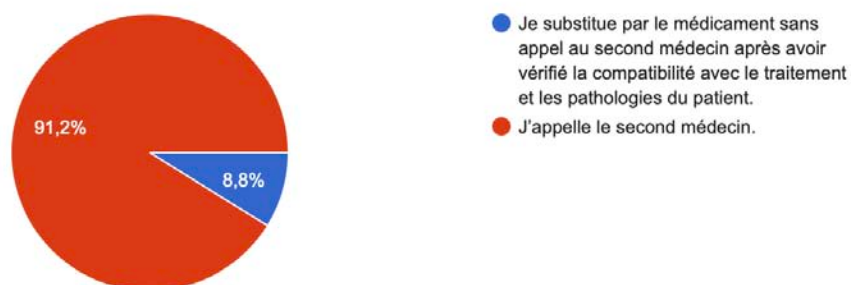
217 réponses



Quand un médecin 1 vous informe qu'il remplace le médicament en rupture par tel médicament et qu'un patient 2 suivi par un médecin 2 arrive, substituez-vous selon l'avis du médecin 1 si le cas semble approprié ou appelez-vous obligatoirement le médecin 2 ?

 Copier

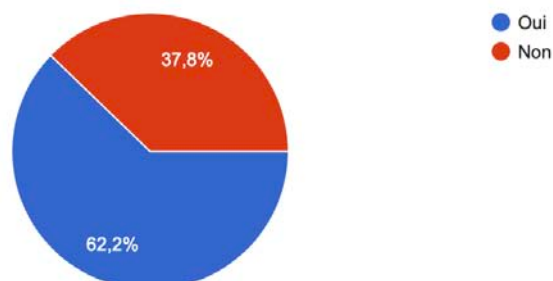
215 réponses



Pensez-vous qu'il est normal que selon les médecins, les substitutions en cas de rupture ne soient pas identiques ? (Ex : resitune en rupture, certains disent de mettre aspirine protect 100 d'autres kardegic 75...)

 Copier

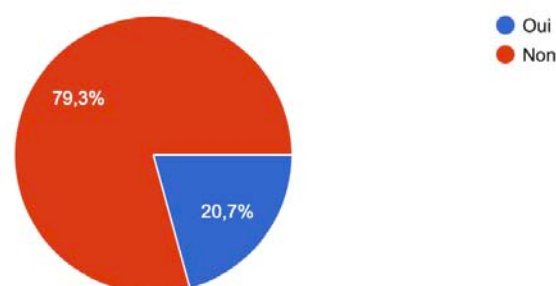
217 réponses



Utilisez-vous des sites/logiciels pour trouver des informations vis-à-vis des délais et autres informations par rapport à cette rupture ?

 Copier

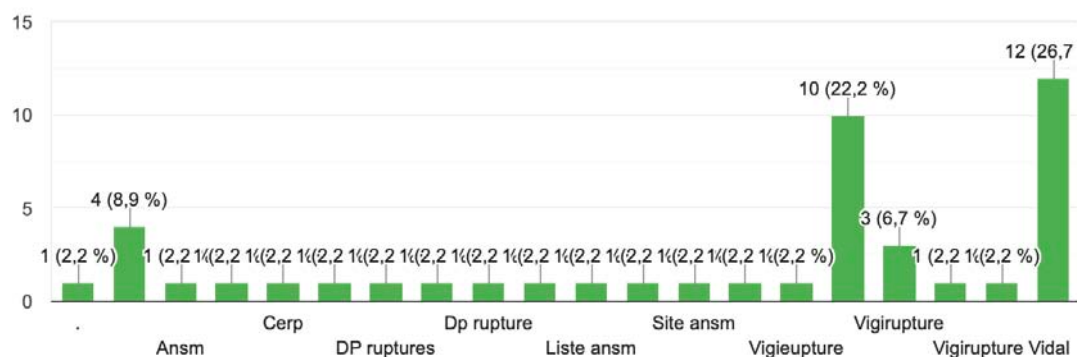
217 réponses



Si vous avez répondu oui à la question précédente, lesquels sites/logiciels utilisez-vous ?

 Copier

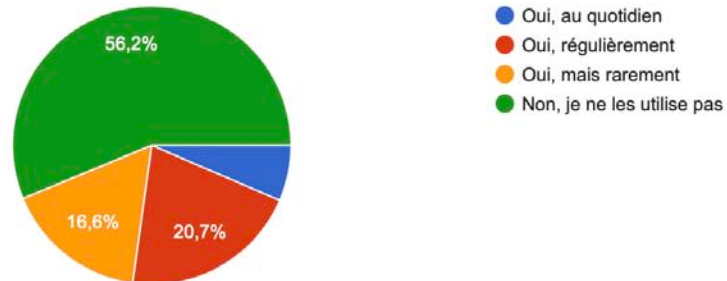
45 réponses



Est-ce que le DP-ruptures ou le site Vigirupture vous aident face aux ruptures de stock ?

 Copier

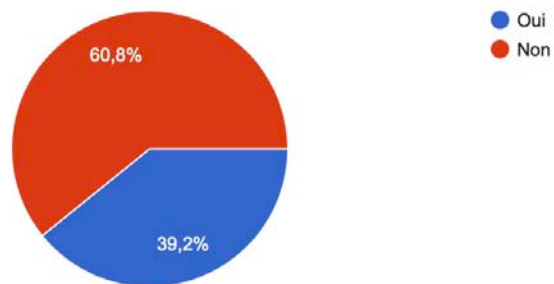
217 réponses



Mettez-vous en place une liste avec les médicaments en rupture pour suivre les médicaments en rupture ?

 Copier

217 réponses



À quel rythme relancez-vous les grossistes répartiteurs ?

 Copier

217 réponses

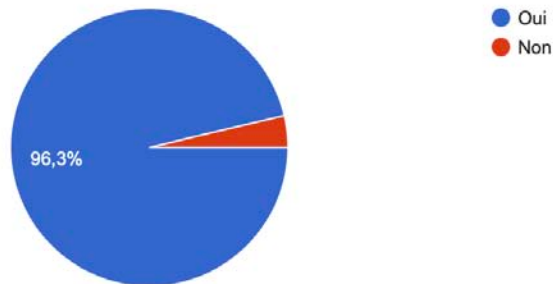


▲ 1/2 ▼

Pensez-vous qu'il y a un manque de communication de la part des laboratoires ?

 Copier

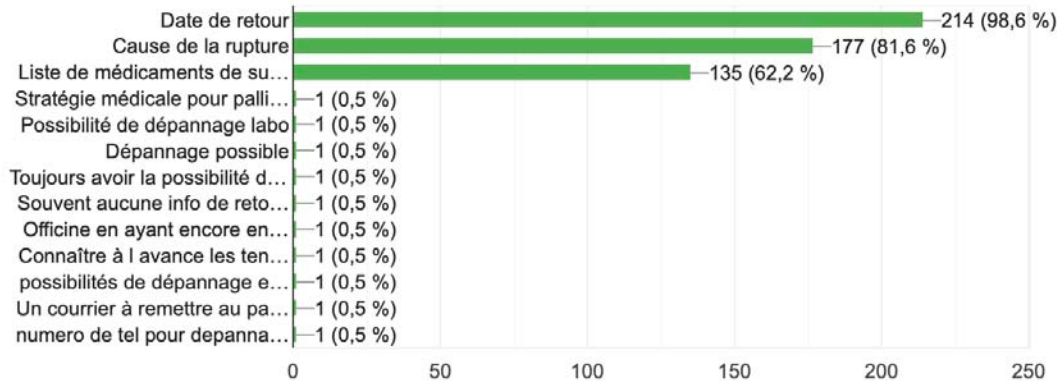
217 réponses



Quelles sont les informations dont vous souhaiteriez disposer lors d'une rupture ?

 Copier

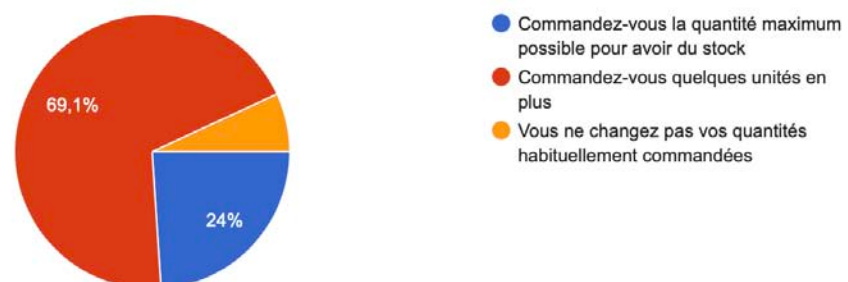
217 réponses



Lorsque-vous vous apercevez qu'un médicament est en tension d'approvisionnement ?

 Copier

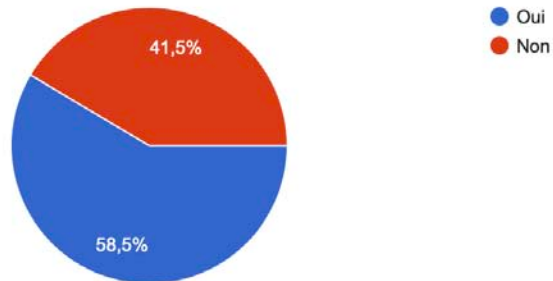
217 réponses



Est-ce que la crise sanitaire (covid) vous a donné plus de difficultés à résoudre des ruptures de stocks ?

 [Copier](#)

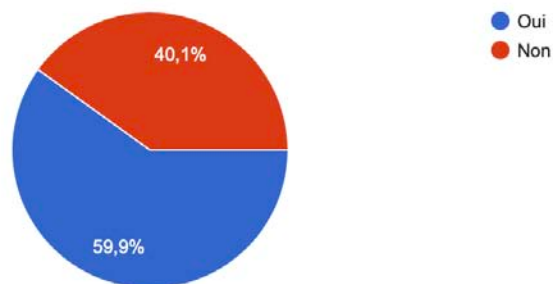
217 réponses



Selon vous, y-a-t-il eu plus de ruptures de stock pendant les crises sanitaires (covid) ?

 [Copier](#)

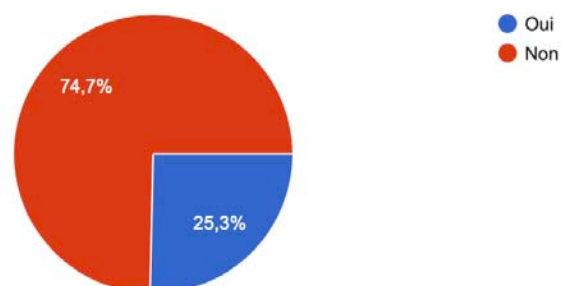
217 réponses



Pensez-vous que la mise en place de la sérialisation peut avoir une influence sur les ruptures de stock ?

 [Copier](#)

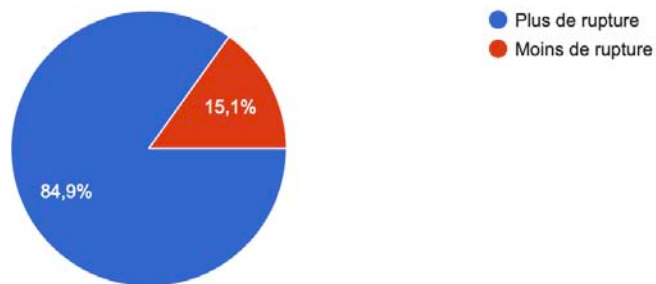
217 réponses



Si oui, pensez-vous qu'il risque d'avoir plus de rupture ou moins ?

 Copier

73 réponses



Pourquoi pensez-vous qu'il y a un risque d'avoir plus de rupture ou moins avec la mise en place de la sérialisation ?

72 réponses

Non

.

Contrainte supplémentaire sur la chaîne de fabrication = 1 risque supplémentaire de rupture si défaillance du système

A cause des contraintes de fabrications/traçabilité

gestion des stocks plus compliqué

production plus longue, moins de retours aux grossistes

Je ne sais pas

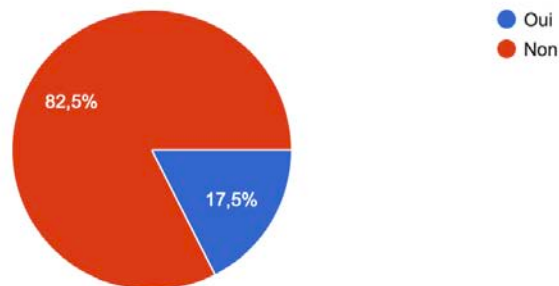
Meilleurs suivis

Nouvelle technique entraînant une autre façon de gérer

Pensez-vous qu'une dispensation à l'unité pourrait être une solution si elle venait à s'appliquer à tous les médicaments ?

 Copier

217 réponses



Avez-vous d'autres remarques ?

40 réponses

Non

.

Pour le cas pratique entre les 2 médecins. Je précise que le medecin 1 a substituer par tel medicamenet et je demande l'autorisation de faire de même. Je suivrai bien évidemment le protocole que le second médecin souhaite

Beaucoup trop de ruptures, sa nous prend énormément de temps au quotidien a gérer tout ça ..

Il est très pénible d'avoir affaire à des grossistes nous informant d'un manque de médicament par quotat, d'un retour éventuel à une date donnée mais rarement effectif, et dans le même temps le laboratoire nous indique que non, le dit médicament n'est pas en rupture donc il n'y a pas de dépannage exceptionnel possible. Surtout sur des médicaments "précieux" comme le clomid par exemple...et le patient est au milieu!!!

Bon courage

Jamais nous avons atteint un tel taux de manquant. Cela devient ingérable voire insupportable et les labos

ANNEXE 3

Lien internet du questionnaire : <https://forms.gle/gBysdKrYfJhbR43x8>

Questionnaire aux patients

Dans le cadre de ma thèse de docteur en pharmacie, je réalise une étude sur le rôle et l'image du pharmacien face aux ruptures de stock et manque fournisseur en officine. Ce questionnaire est anonyme et vos réponses seront une aide précieuse pour mon travail. Il me permettra de voir l'impact des ruptures d'approvisionnement en officine.

Toutes les questions ne sont **pas obligatoires**, notamment si vous n'avez jamais fait face à une rupture de vos médicaments.

Je vous remercie, par avance, de prendre quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.

Rappel important avant de débiter le questionnaire :

Une rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie de dispenser un médicament à un patient dans un délai de **72 heures**. C'est-à-dire lorsqu'une pharmacie ne peut vous dispenser, ni commander votre médicament.

- Quel âge avez-vous ?
 - ☐ < 20 ans
 - ☐ 20 – 35 ans
 - ☐ 35 – 50 ans
 - ☐ 50 – 65 ans
 - ☐ 65 – 80 ans
 - ☐ > 80 ans

- Dans quel département habitez-vous (ex : 44, 75, 85, ...) ?

- Avez-vous un traitement chronique/ALD ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

Si oui, Combien de médicaments prenez-vous au quotidien ?

- Avez-vous déjà été confronté à une rupture de stock d'un de vos médicaments ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

- Combien de fois avez-vous été confronté à une rupture d'approvisionnement ?
 - ☐ Jamais
 - ☐ 1 fois
 - ☐ 2 fois
 - ☐ Entre 3 et 5 fois
 - ☐ > 5 fois

- Quel(s) médicament(s) étaient en rupture de stock ?
- Quelles solutions ont été prises pour pallier à cette rupture ?
 - ☐ Votre pharmacien vous a proposé un autre traitement de substitution
 - ☐ Vous vous êtes fournis dans une autre pharmacie
 - ☐ Le médecin vous a prescrit un autre médicament
 - ☐ Vous avez été orienté(e) vers un service hospitalier
 - ☐ Votre entourage vous a dépanné
 - ☐ Autres :
- Diriez-vous que vous êtes très bien, assez bien, assez mal ou très mal informé(e) des médicaments et vaccins faisant l'objet d'une pénurie ?
 - ☐ très bien informé(e)
 - ☐ assez bien informé(e)
 - ☐ assez mal informé(e)
 - ☐ très mal informé(e)
- Qui vous informe en général de la pénurie de médicaments ou de vaccins vous concernant :
 - ☐ Votre pharmacien
 - ☐ Votre médecin
 - ☐ L'hôpital
 - ☐ Les autorités sanitaires
 - ☐ Une association de patients
 - ☐ Autre :
- Selon vous, qui est, en général, responsable des ruptures d'approvisionnement de médicaments ? (plusieurs réponses possibles)
 - ☐ les entreprises du médicament
 - ☐ les entreprises en charge de la distribution des médicaments
 - ☐ le pharmacien
 - ☐ les autorités de santé
 - ☐ le médecin
- L'image que vous aviez de vos pharmaciens a-t-elle été impactée par rapport à cette rupture ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non
- Pensez-vous que votre pharmacien met en place tous les moyens possibles pour vous trouver une boîte du médicament en rupture ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

- Avez-vous confiance en votre pharmacien et votre médecin pour changer de médicament le temps nécessaire ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

- Chez vous, cette rupture a-t-elle donné lieu à... : ?
 - ☐ De l'anxiété, de l'angoisse
 - ☐ Une augmentation des symptômes
 - ☐ Un événement indésirable/une plus grande toxicité
 - ☐ Une hospitalisation
 - ☐ Des erreurs dans la prise de médicaments de substitution
 - ☐ Un arrêt de travail
 - ☐ Un échec du traitement
 - ☐ Une annulation ou un retard dans les soins/thérapies
 - ☐ Aucune de ses propositions

- Est-ce que vous préférez que votre pharmacien choisisse un traitement alternatif en coordination avec votre médecin ? ou préféreriez-vous que votre pharmacien suive un protocole de substitution du médicament manquant ?
 - ☐ Le pharmacien choisisse un traitement alternatif en coordination avec mon médecin
 - ☐ Le pharmacien suive un protocole de substitution du médicament manquant

- Dans la mesure du possible, pensez-vous que le problème a été correctement traité par les professionnels de santé qui vous ont accompagné ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

Si vous avez estimé que le problème n'a pas été correctement traité, veuillez nous indiquer ce qui n'a pas fonctionné et ce qui devrait être amélioré selon vous.

- A la pharmacie, est-ce clair pour vous lorsqu'on vous explique qu'il s'agit d'un équivalent thérapeutique ?
 - ☐ Oui, c'est très clair.
 - ☐ Non, pas vraiment.

- Est-ce que l'attitude de votre pharmacien a un impact sur la prise de votre traitement de substitution lors d'une rupture ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

- Faites-vous la différence entre un médicament générique et un médicament équivalent qui vous est délivré en cas de rupture ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

- Si vous avez déjà ressenti des effets négatifs à cause de ces changements, quel médicament était en rupture ? Et par quel médicament a-t-il été remplacé ?

- Est-ce qu'au cours d'un changement de médicament, il vous est arrivé de ne pas prendre le médicament remplaçant ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non
- Pourquoi ?
 - ☐ Oubli
 - ☐ Manque de confiance dans le traitement de substitution
 - ☐ Autres :

- Préférez-vous ne pas prendre votre traitement jusqu'à la levée de rupture plutôt que de prendre un médicament remplaçant ?
 - ☐ Oui, je préfère ne rien prendre
 - ☐ Non, je préfère prendre un traitement de substitution

- Trouvez-vous que le pharmacien manque de réponse : délai, causes, dates de retour sur le marché du médicament en rupture... ?
 - ☐ Oui
 - ☐ Non

- Aimeriez-vous connaître plus en détails les raisons de cette rupture ?
 - ☐ Oui, j'aimerais connaître les raisons de la rupture
 - ☐ Non, pas spécialement

Merci beaucoup pour votre aide, votre réponse a été enregistrée

ANNEXE 4



Scannez le QR code pour
répondre au questionnaire
sur les ruptures de stock de
médicaments en officine.

MERCI

ANNEXE 5

Questionnaire à l'intention des patients sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments

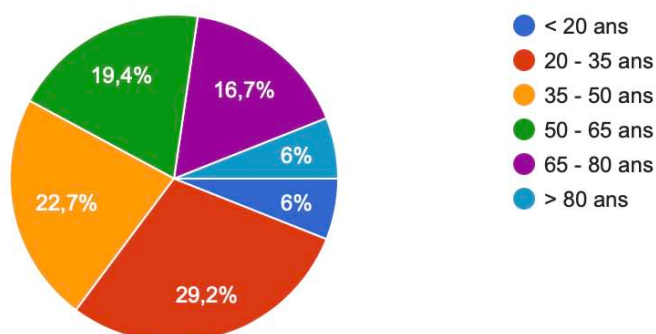
216 réponses

[Publier les données analytiques](#)

Quel âge avez-vous ?

 Copier

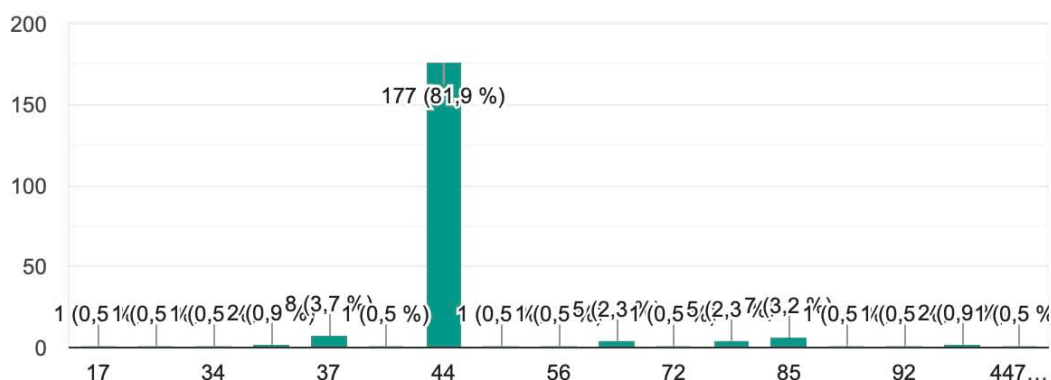
216 réponses



Dans quel département habitez-vous (ex : 44, 75, 85, ...)

 Copier

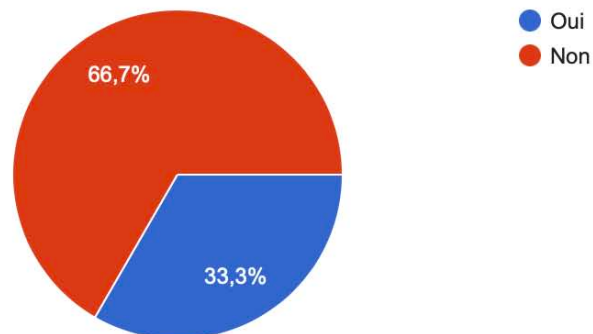
216 réponses



Avez-vous un traitement chronique/ALD ?

 Copier

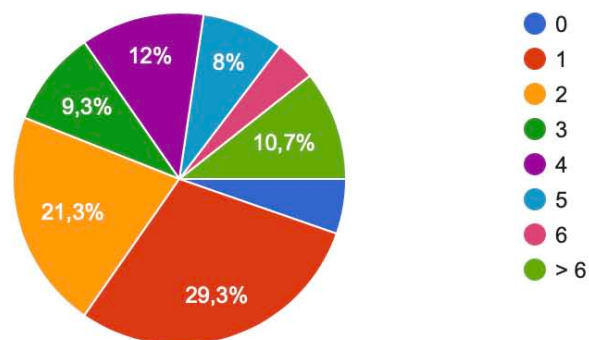
216 réponses



Si vous avez répondu oui à la question précédente, combien de médicaments prenez-vous au quotidien ?

 Copier

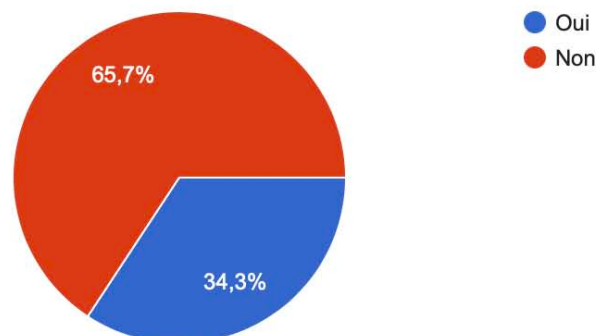
75 réponses



Avez-vous déjà été confronté à une rupture de stock d'un de vos médicaments ?

 Copier

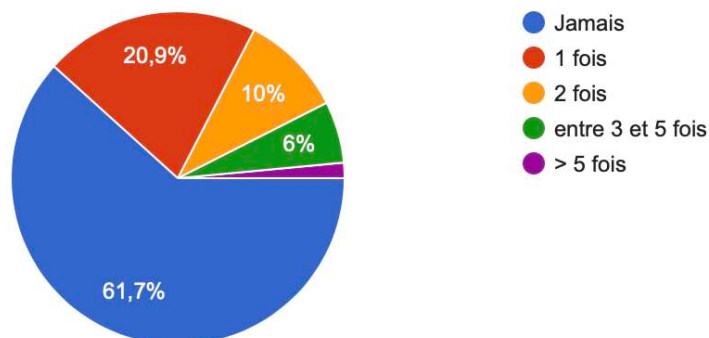
216 réponses



Combien de fois avez-vous été confronté à une rupture d'approvisionnement ?

 Copier

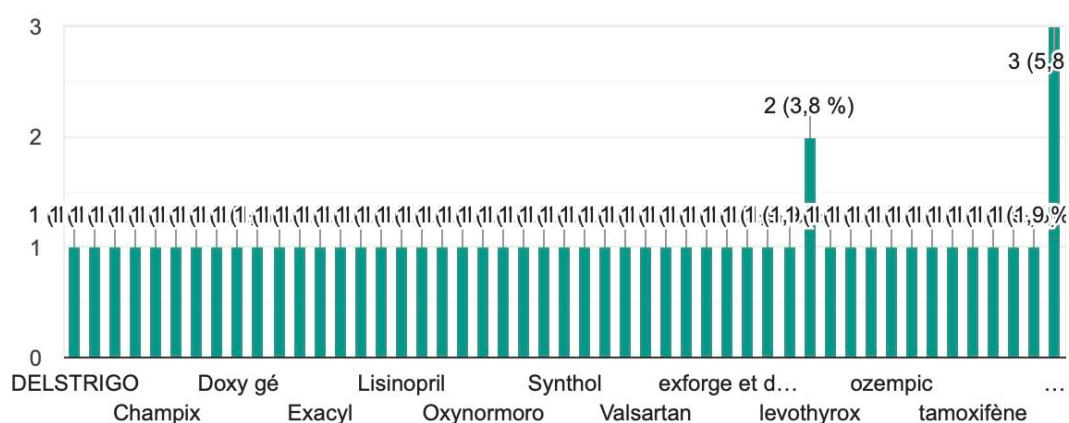
201 réponses



Quel(s) médicament(s) étaient en rupture de stock ? (écrivez tous les médicaments qui ont été en rupture pour vous)

 Copier

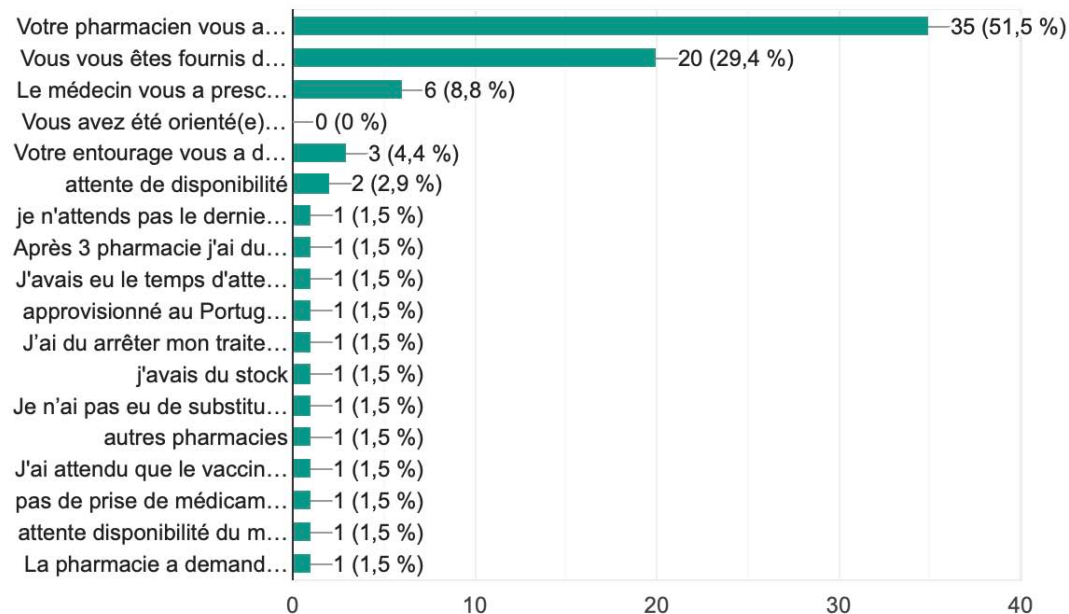
52 réponses



Quelles solutions ont été prises pour pallier à cette rupture ?
(plusieurs réponses possibles)



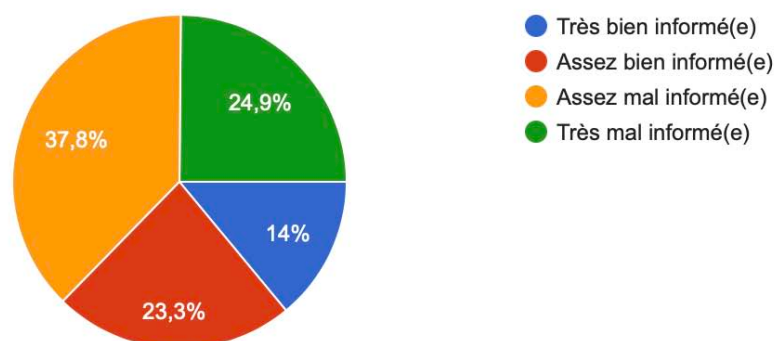
68 réponses



Diriez-vous que vous êtes très bien, assez bien, assez mal ou très mal informé(e) des médicaments et vaccins faisant l'objet d'une pénurie ?



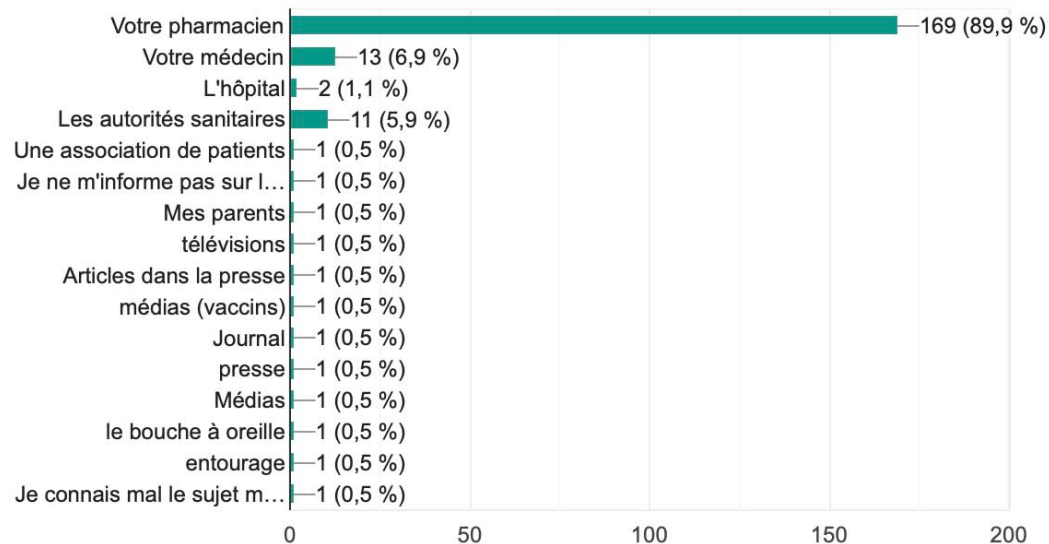
193 réponses



Qui vous informe en général de la pénurie de médicaments ou de vaccins vous concernant : (plusieurs réponses possibles)



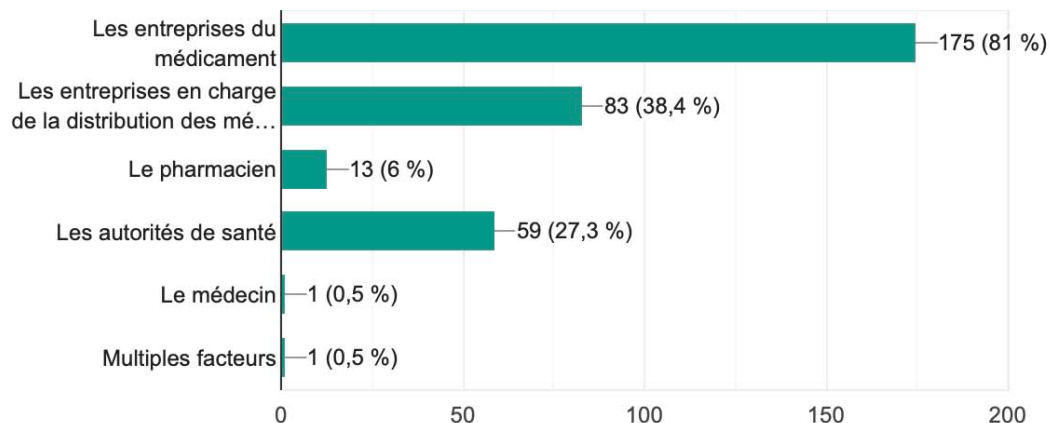
188 réponses



Selon vous, qui est, en général, responsable des ruptures d'approvisionnement de médicaments ? (plusieurs réponses possibles)



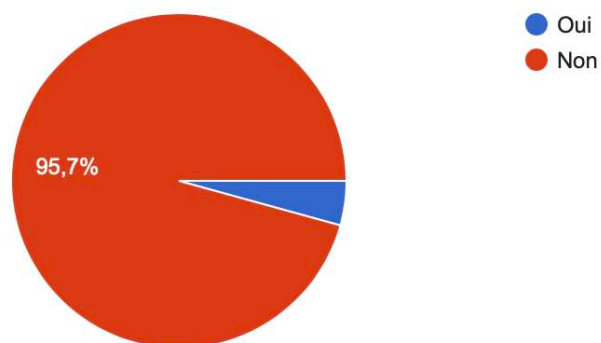
216 réponses



L'image que vous aviez de vos pharmaciens a-t-elle été impactée par rapport à cette rupture ?

 [Copier](#)

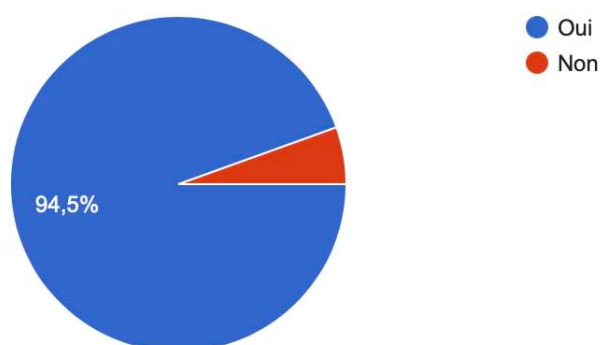
187 réponses



Pensez-vous que votre pharmacien met en place tous les moyens possibles pour vous trouver une boîte du médicament en rupture ?

 [Copier](#)

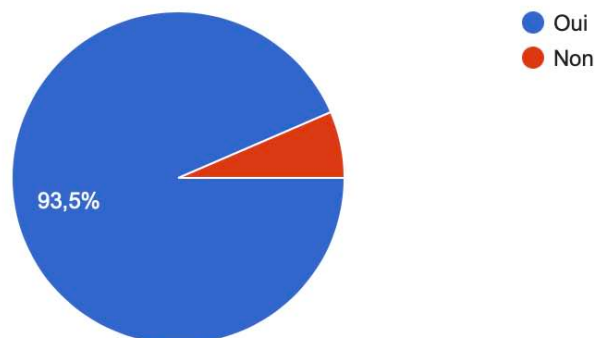
200 réponses



Avez-vous confiance en votre pharmacien et votre médecin pour changer de médicament le temps nécessaire ?

 Copier

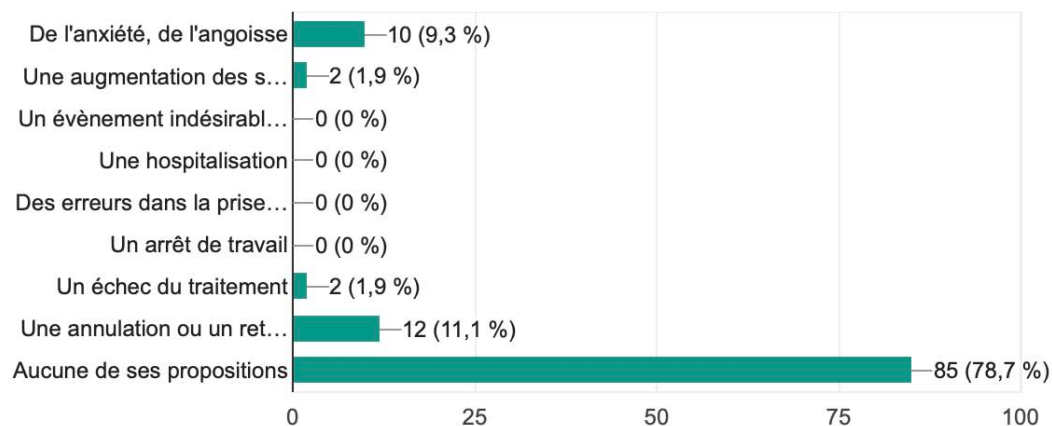
216 réponses



Chez vous, cette rupture a-t-elle donné lieu à... ? (plusieurs réponses possibles)

 Copier

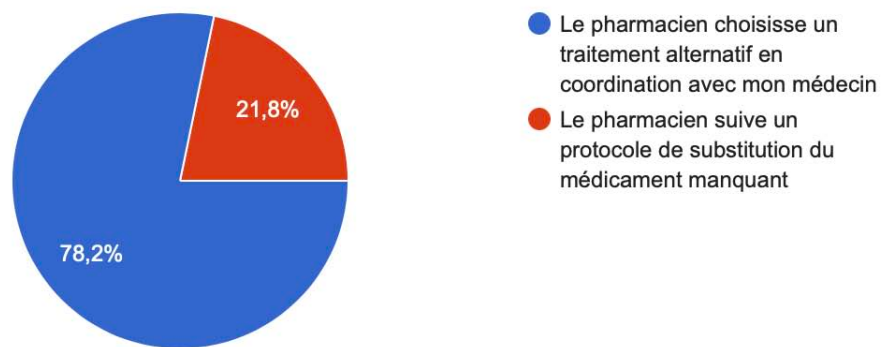
108 réponses



Est-ce que vous préférez que votre pharmacien choisisse un traitement alternatif en coordination avec votre médecin ? ou préféreriez-vous que votre pharmacien suive un protocole de substitution du médicament manquant ?

 Copier

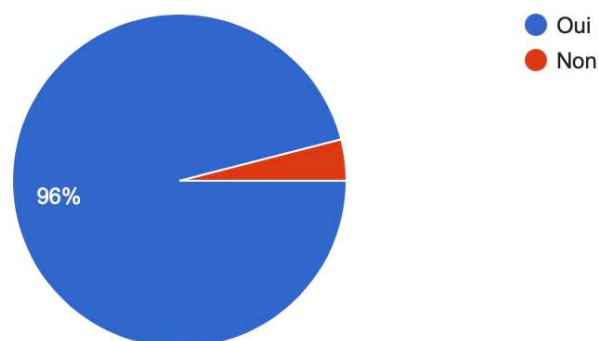
216 réponses



Dans la mesure du possible, pensez-vous que le problème a été correctement traité par les professionnels de santé qui vous ont accompagné ?

 Copier

125 réponses



Si vous avez estimé que le problème n'a pas été correctement traité, veuillez nous indiquer ce qui n'a pas fonctionné et ce qui devrait être amélioré selon vous.

3 réponses

Aucune solution de substitution n'a été proposée, j'aurais aimé que le pharmacien puisse faire une recherche pour me dire dans quelle pharmacie je pouvais me procurer le test

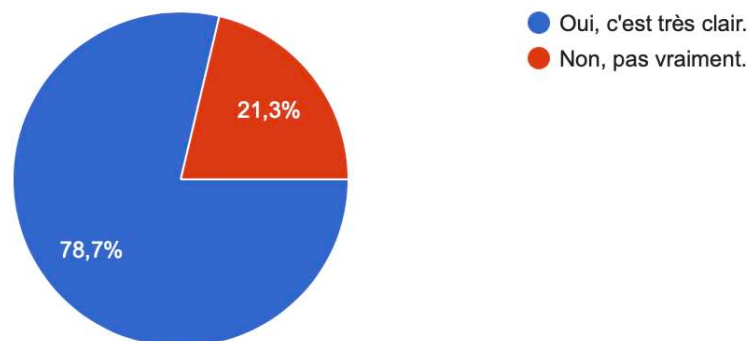
On donne trop de médicaments chimiques et on omet les médecines douces pour des maux qui pourraient se soigner différemment. Or ces traitements ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale ni par la plupart des mutuelles. Ce qui devrait être amélioré c'est le fait de reconnaître certains traitements (homéopathie, huiles essentielles, acupuncture, kinésithérapie...).Ce qui devrait être amélioré, c'est la prévention ! (Vitamines, oligo-éléments...).

Dans le cadre d'un traitement PMA, les médicaments sont prescrits au fur et à mesure, selon les consignes des médecins, suite à des examens médicaux. J'ai dû reporter les traitements d'un mois car je n'ai pas trouvé les médicaments en pharmacie.

A la pharmacie, est-ce clair pour vous lorsqu'on vous explique qu'il s'agit d'un équivalent thérapeutique ?

 Copier

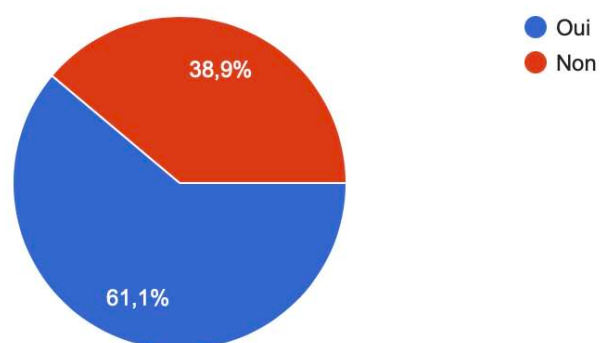
216 réponses



Est-ce que l'attitude de votre pharmacien a un impact sur la prise de votre traitement de substitution lors d'une rupture ?

 Copier

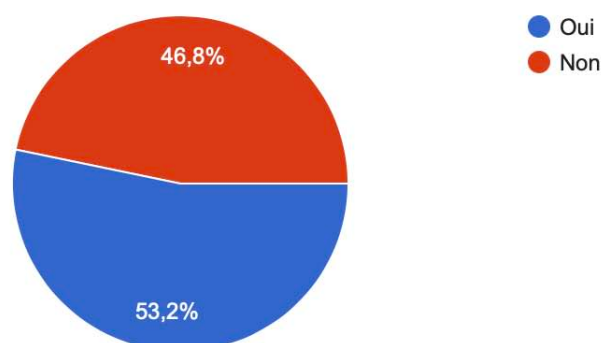
216 réponses



Faites-vous la différence entre un médicament générique et un médicament équivalent qui vous est délivré en cas de rupture ?

 Copier

216 réponses



Si vous avez déjà ressenti des effets négatifs à cause de ces changements, quel médicament était en rupture ? Et par quel médicament a-t-il été remplacé ?

10 réponses

Monotildiem remplacé par un générique : palpitations

Levothyrox

Aucun

Pour moi le problème, ce n'est pas la rupture mais le générique (Duotrav collyre)

Il y a longtemps propranolol remplacé par Un autre avec les mêmes composants mais qui me provoquait des Maux de tête

Oxynormoro remplacé par oxynorm

oui, un peu. C'était une autre formule

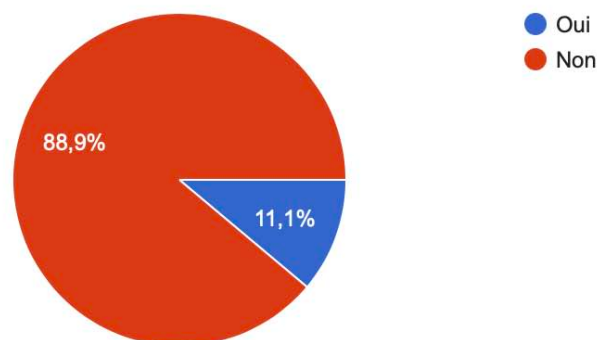
non

Clomid en rupture de stock. procuré dans une autre pharmacie. Fertistartkit (Meriofert).

Est-ce qu'au cours d'un changement de médicament, il vous est arrivé de ne pas prendre le médicament remplaçant ?

 Copier

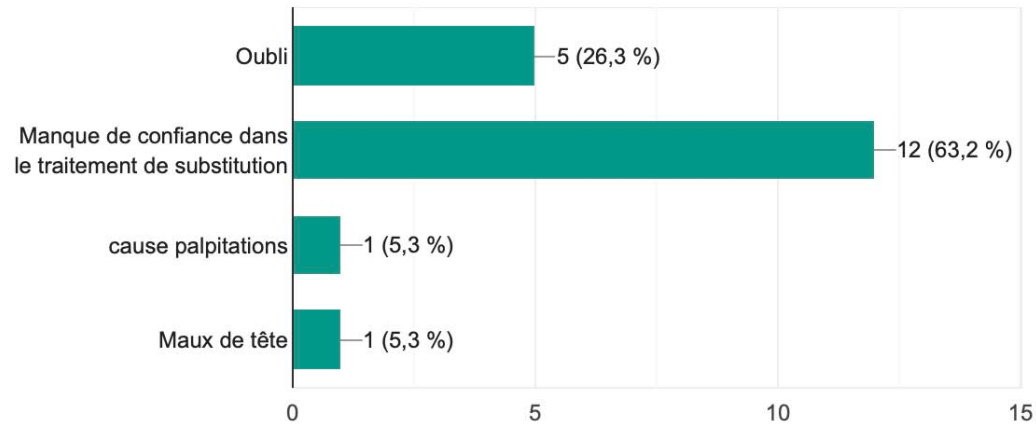
153 réponses



Si vous avez répondu oui à la réponse précédente, pourquoi ?
(plusieurs réponses possibles)

 Copier

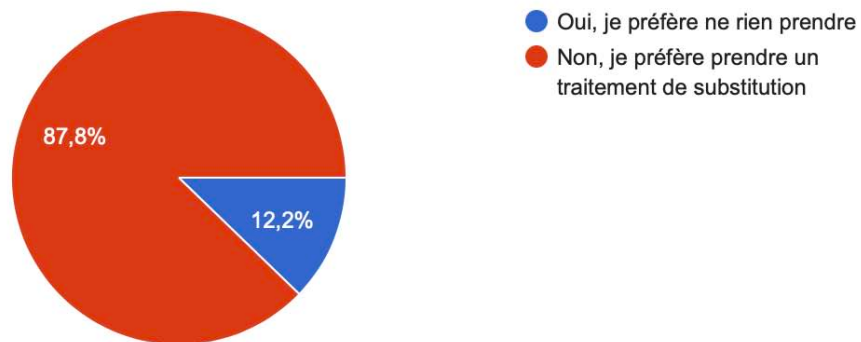
19 réponses



Préférez-vous ne pas prendre votre traitement jusqu'à la levée de
rupture plutôt que de prendre un médicament remplaçant ?

 Copier

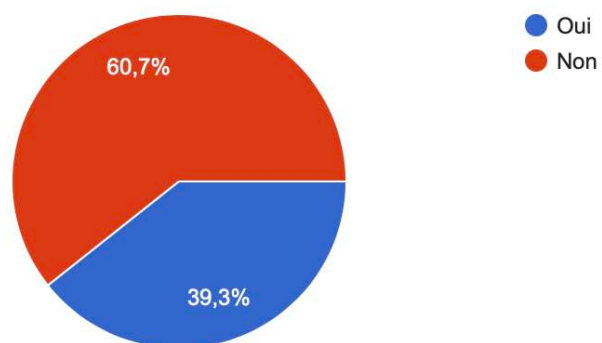
180 réponses



Trouvez-vous que le pharmacien manque de réponse : délai, causes, dates de retour sur le marché du médicament en rupture... ?

 Copier

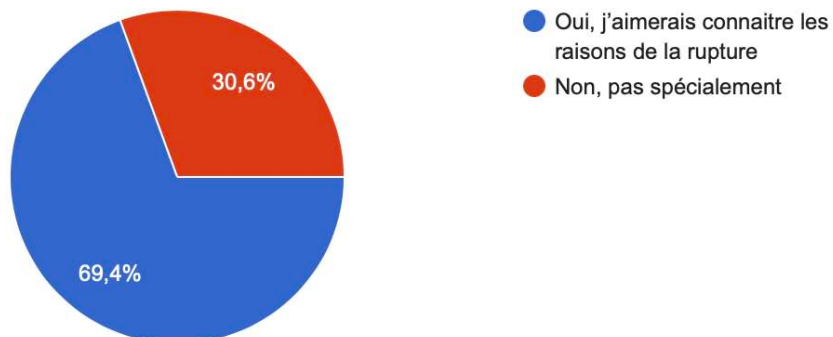
178 réponses



Aimeriez-vous connaître plus en détails les raisons de cette rupture ?

 Copier

216 réponses



ANNEXE 6

Questionnaire à l'intention des médecins sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments

Dans le cadre de ma thèse de docteur en pharmacie, je réalise une étude sur le rôle et l'image du pharmacien face aux ruptures de stock et manque fournisseur en officine. Ce questionnaire est anonyme et vos réponses seront une aide précieuse pour mon travail. Il me permettra de voir l'impact des ruptures d'approvisionnement en officine et d'essayer d'améliorer la communication entre pharmaciens et médecins au profit des patients.

Je vous remercie, par avance, de prendre 2 minutes pour répondre à ce questionnaire.

Rappel important avant de commencer le questionnaire :

Une rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. C'est-à-dire lorsqu'une pharmacie ne peut dispenser, ni commander un médicament.

Dans quel département exercez-vous (ex : 44, 75, 85, ...) ? *

Votre réponse

Comment réagissez-vous lorsqu'une pharmacie vous appelle pour la substitution d'un médicament suite à une rupture ? *

- ☐ Je prends le temps de répondre même si je suis en consultation
- ☐ J'attends la fin de la consultation pour rappeler
- ☐ Je rappelle si j'ai le temps

Selon vous, quelles sont les principales causes de rupture d'approvisionnement de médicaments ? (Sélectionnez les principales selon vous) *

- ☐ Une mauvaise gestion du pharmacien de son stock
- ☐ Problèmes d'approvisionnement en matières premières ou excipients
- ☐ Problème de transport (accidents, non-conformité de conservation, ...)
- ☐ Problèmes de production (technique, analyse, recontrôle à l'importation, ...)
- ☐ Augmentation des ventes en France
- ☐ Capacité industrielle insuffisante
- ☐ Rupture de stock d'un concurrent
- ☐ Renforcement des réglementations (normes qualités, normes environnementales, ...)
- ☐ Raisons économiques du laboratoire (arrêt de commercialisation, ...)
- ☐ Augmentation de la population mondiale et augmentation de l'accès à la santé
- ☐ Délocalisation des usines pharmaceutiques
- ☐ Unicité des fabricants
- ☐ Perte dû à des défauts de qualité
- ☐ Mauvaise gestion interne des stocks des entreprises pharmaceutiques
- ☐ Problème de disponibilité des articles de conditionnement à la suite de modifications
- ☐ Retrait de certificat de conformité à la pharmacopée
- ☐ Autre : _____

Lorsqu'un pharmacien vous appelle pour une rupture, vous propose-t-il une équivalence ? *

- ☐ Toujours
- ☐ Fréquemment
- ☐ Rarement
- ☐ Jamais

Attendez-vous de la part du pharmacien une proposition d'équivalence ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Êtes-vous souvent sollicité par les officines pour trouver une solution aux ruptures ? À quelle fréquence l'estimez-vous ? *

- ☒ Plusieurs fois par jour
- ☐ 1 fois par jour
- ☐ 1 fois tous les 2 jours
- ☐ 1 fois par semaine
- ☐ 1 fois par mois
- ☐ 1 fois par trimestre
- ☐ Moins d'une fois par an

De quel support vous aidez-vous ? *

☐ Vidal

☐ Logiciel de prescription

☐ Autre : _____

Vous sentez-vous assez bien informé des ruptures de stock en officine ? *

☐ Oui, assez

☐ Non, pas du tout ou trop tardivement

Selon vous, en moyenne sur les 6 derniers mois, combien de médicament sont en rupture par mois ? Chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique est identifiée par un code dit "code CIP ". C'est un code numérique permettant d'identifier les médicaments. *

☐ < 50 CIP

☐ 50 - 90 CIP

☐ 90 - 150 CIP

☐ 150 - 200 CIP

☐ 200 - 250 CIP

☐ > 250 CIP

Pensez-vous qu'il pourrait y avoir un gain de temps si vous étiez prévenu d'une rupture de stock au préalable ? *

☐ Oui

☐ Non

Pensez-vous qu'il y a un manque de communication entre professionnels de santé ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Comment pourrions-nous améliorer la communication entre professionnels de santé ?

Votre réponse _____

Quelle spécialité est souvent en rupture dans votre profession ?

Votre réponse _____

Vous est-il arrivé de noter au préalable sur l'ordonnance une solution de substitution possible dans le cas où le médicament prescrit en premier lieu était en rupture ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Que pensez-vous de la création d'un logiciel de rupture de stock qui pourrait être consulté par les médecins et pharmaciens ? *

- ☐ Pas besoin de sites, je n'irai pas regarder
- ☐ Un site recensant les médicaments en rupture actuellement/en tension
- ☐ Un site recensant les médicaments en rupture actuellement/en tension et avec la possibilité pour le médecin de proposer une substitution possible
- ☐ Un site recensant les médicaments en rupture actuellement/ en tension et avec une proposition de substitution uniformisée pour une même ligne de conduite dans la France entière et validée par les institutions (ANSM) et les médecins (associations de spécialistes, syndicats de médecins, ou autres)

Avez-vous d'autres remarques ?

Votre réponse

Envoyer

Page 1 sur 1

[Effacer le formulaire](#)

ANNEXE 7

Questionnaire à l'intention des médecins sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments

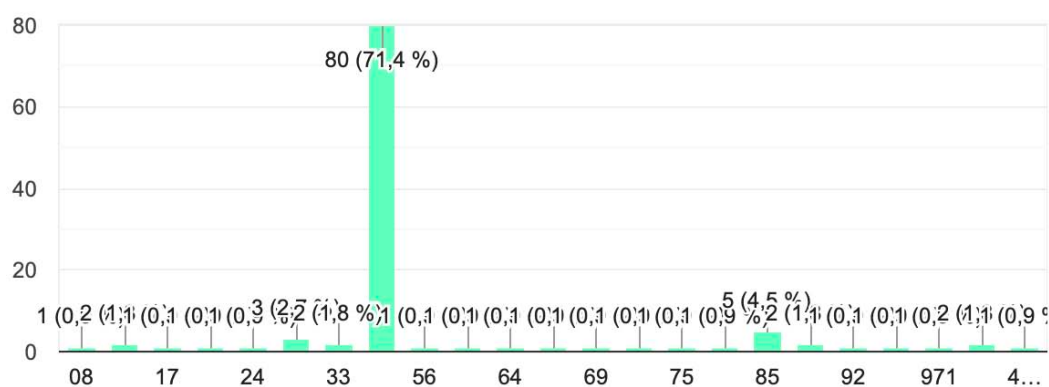
112 réponses

[Publier les données analytiques](#)

Dans quel département exercez-vous (ex : 44, 75, 85, ...) ?

 Copier

112 réponses



Comment réagissez-vous lorsqu'une pharmacie vous appelle pour la substitution d'un médicament suite à une rupture ?

 Copier

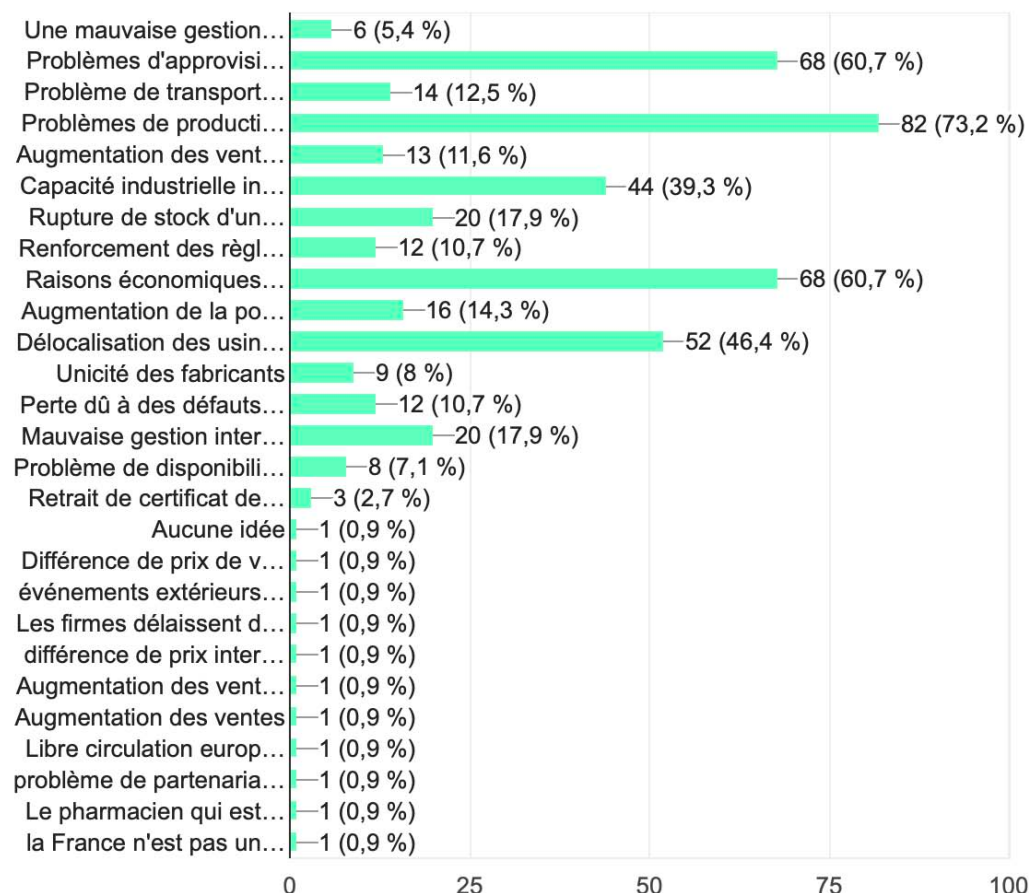
112 réponses



Selon vous, quelles sont les principales causes de rupture d'approvisionnement de médicaments ? (Sélectionnez les principales selon vous)

 Copier

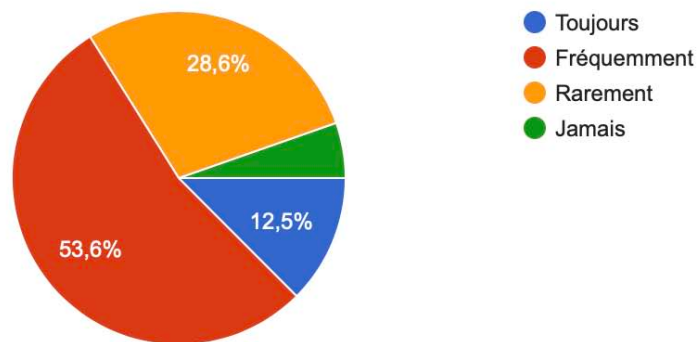
112 réponses



Lorsqu'un pharmacien vous appelle pour une rupture, vous propose-t-il une équivalence ?

 Copier

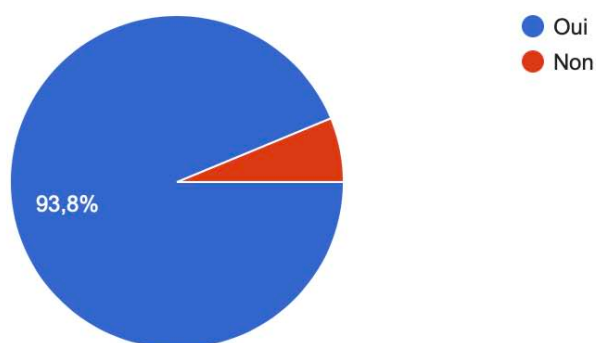
112 réponses



Attendez-vous de la part du pharmacien une proposition d'équivalence ?

 Copier

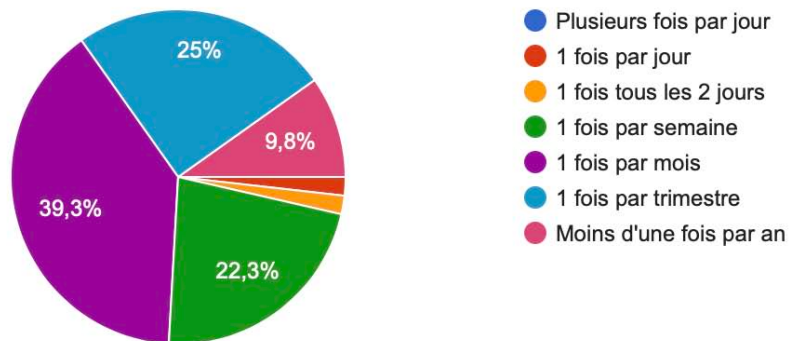
112 réponses



Êtes-vous souvent sollicité par les officines pour trouver une solution aux ruptures ? À quelle fréquence l'estimez-vous ?

 Copier

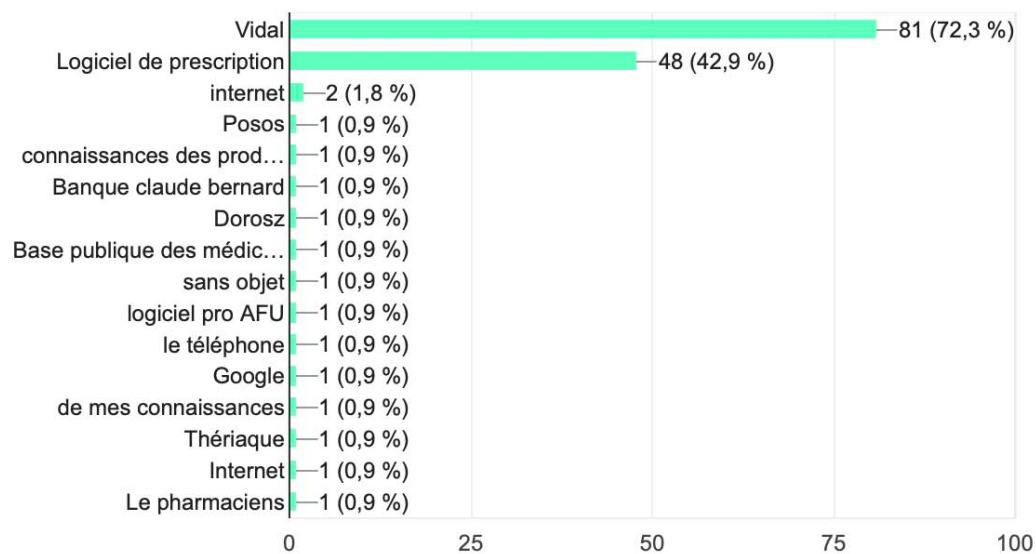
112 réponses



De quel support vous aidez-vous ?

 Copier

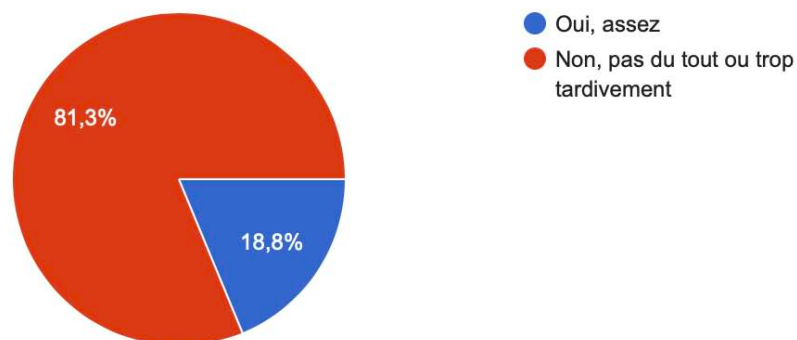
112 réponses



Vous sentez-vous assez bien informé des ruptures de stock en officine ?

 Copier

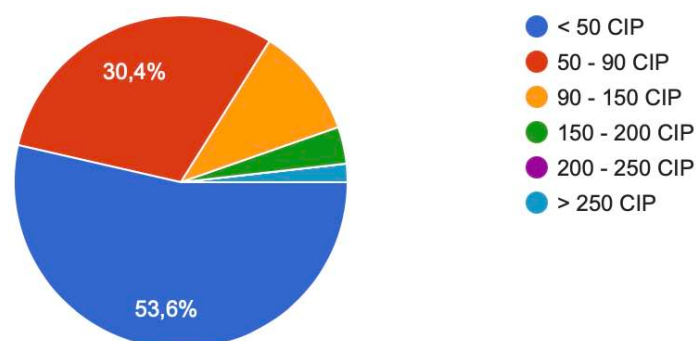
112 réponses



Selon vous, en moyenne sur les 6 derniers mois, combien de médicament sont en rupture par mois ? Chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique est identifiée par un code dit "code CIP". C'est un code numérique permettant d'identifier les médicaments.

 Copier

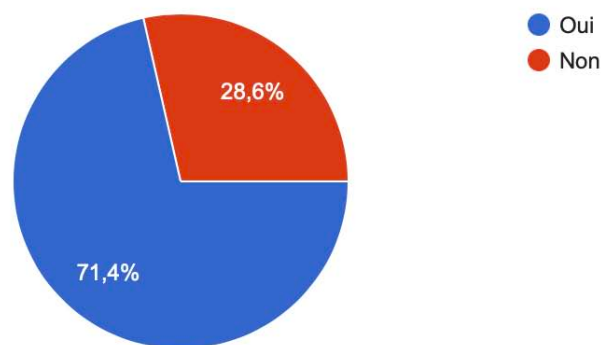
112 réponses



Pensez-vous qu'il pourrait y avoir un gain de temps si vous étiez prévenu d'une rupture de stock au préalable ?

 [Copier](#)

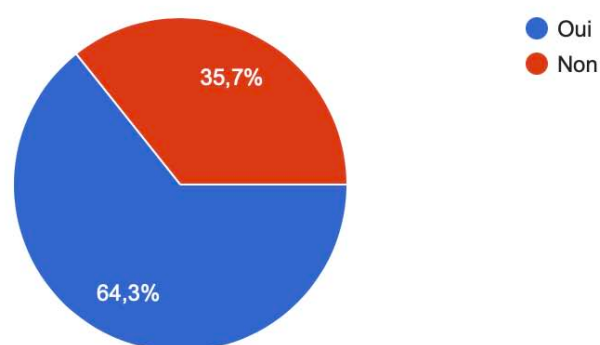
112 réponses



Pensez-vous qu'il y a un manque de communication entre professionnels de santé ?

 [Copier](#)

112 réponses



Comment pourrions-nous améliorer la communication entre professionnels de santé ?

66 réponses

Se connaître/avoir un moyen rapide de com mail/ ligne directe

Se connaître, surtt pas de cpts

informations ministerielles

Avoir plus de temps

Quand le pharmacien a un souci, il m'appelle, je réponds. Les e-mails, j'en reçois trop, je ne les lirai pas.

se rencontrer entre professionnels de proximité

Par un réseau inter pro

pour les ruptures de stock, je réponds toujours au pharmacien

mieux se connaître, davantage de temps d'échange

Quelle spécialité est souvent en rupture dans votre profession ?

81 réponses

anti hypertenseur

Antihypertenseur

antihypertenseur

Traitements antiépileptiques, anti agrégants

les antihypertenseurs

Anti hypertenseurs

anti hta

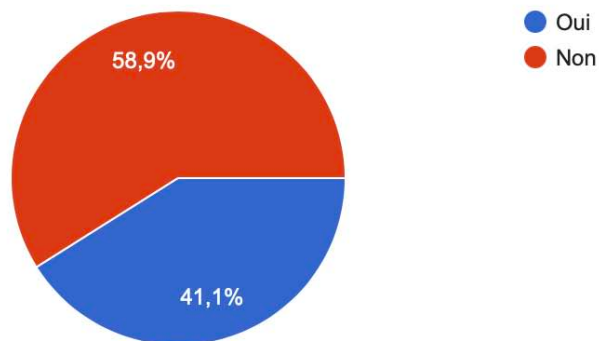
Eupressyl / anti htz

sirop antitussif , anti hypertenseur ...

Vous est-t-il arrivé de noter au préalable sur l'ordonnance une solution de substitution possible dans le cas où le médicament prescrit en premier lieu était en rupture ?

 Copier

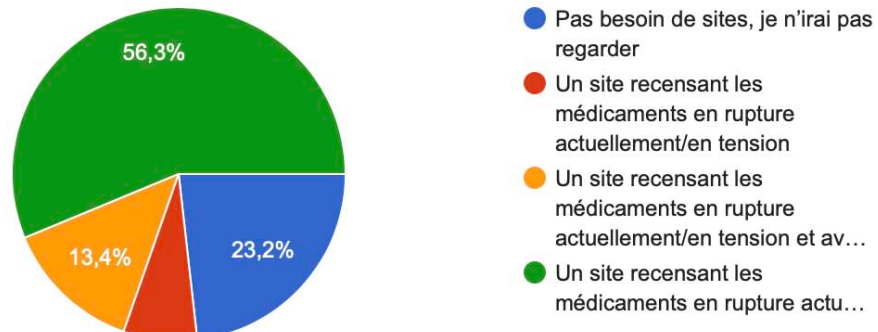
112 réponses



Que pensez-vous de la création d'un logiciel de rupture de stock qui pourrait être consulté par les médecins et pharmaciens ?

 Copier

112 réponses



Avez-vous d'autres remarques ?

39 réponses

non

Bon courage!

Non

bon courage

Non

Ca fait perdre beaucoup de temps au patient. Il peut être en difficulté pour attendre ou revenir plus tard à la pharmacie . . Ca me donne l'image d'un médecin pas au courant. Je suis embarrassée vis à vis du patient. Ce serait mieux d'anticiper. Anticiper les problèmes c'est le travail de l'industrie pharmaceutique et des autorités sanitaires. Pas le mien.

plutôt qu'une information sur les ruptures de stocks, la relocalisation des industries pharmaceutiques pour limiter ces ruptures

ANNEXE 8

Questions grossiste OCP – 09/03/2022

- **Comment gérez-vous votre stock en cas de rupture ?**

En préambule nous avons plusieurs origines sur les ruptures

- MF (Manque Fabricant) : le laboratoire nous informe que son produit sera manquant pour une durée moyenne/longue. Dans la majorité des cas il ne communique pas de délai de remise à disposition.
- MQE (manquant) : retard de livraison du laboratoire ou retard de réception en établissement. Il s'agit d'une micro-rupture
- QUOTA : produit contingenté, cela signifie que nous avons une dotation maximum fixée par le laboratoire. Nous ne pouvons pas dépasser cette quantité.

⇒ Nos obligations de grossistes répartiteurs nous obligent à détenir 15j de stock. Or sur les MF ou QUOTA nous n'avons pas de rayon d'action.

- **Savez-vous quand une rupture s'annonce ? Combien de temps à l'avance ?**

⇒ Certains laboratoires nous en informent, d'autres non. Les délais sont très variables et souvent peu fiables.

- **Quelles sont les procédures en cas de rupture de stock ?**

⇒ Proposition d'une alternative dans les cas où cela est possible.

- **Mettez-vous des limites de nombre de boîtes pour les commandes ? Si oui, à quel moment mettez-vous en place ces limites ?**

⇒ Oui rationnement par commande pour éviter d'orienter 100% d'une dotation sur une seule pharmacie

- **Comment choisir telle officine plutôt qu'une autre ?**

⇒ Tous les clients ont accès au produit

- **Selon vous, pourquoi y-a-t-il plus de ruptures sur certains médicaments plus que d'autres ?**

⇒ Pour toutes les raisons indiquées à la question suivante

- **Connaissez-vous les causes de ruptures de stock d'un médicament ?**

- ⇒ Mondialisation du marché du médicament
- ⇒ Difficulté de production : matières 1ères, packaging
- ⇒ Baisse des stocks tampons
- ⇒ Exigences qualité plus fortes
- ⇒ Baisse du prix du médicament en France

- **Connaissez-vous les dates de retour possible d'un médicament ?**

⇒ Oui dans de très faibles cas. Il arrive très fréquemment que ces délais ne soient pas conformes

- **Appelez-vous le laboratoire en question pour être approvisionné ?**
⇒ Oui pour certains laboratoires
- **Quels sont vos démarches pour être réapprovisionné le plus rapidement possible ?**
⇒ Appro nationale (gestion siège)
⇒ Appro en établissement par téléphone ou par mail
- **Travaillez-vous avec d'autres grossistes pour vous réapprovisionner ?**
⇒ Non. Il se peut qu'il y ait du dépannage entre agence pour le compte d'un client sur une demande spécifique.
- **Avez-vous des stratégies mises en place pour éviter l'apparition de tensions d'approvisionnement ou de ruptures de stock ?**
⇒ Oui : Plateforme de centralisation et de synchronisation des stocks, modèle unique en europe
- **Pensez-vous que la mise en place de la sérialisation peut avoir une influence sur les ruptures de stock ? Pensez-vous qu'il risque d'y avoir plus de rupture ou moins ? Pourquoi ?**
⇒ Impact le conditionnement secondaire. Ce dernier n'engendre quasi pas de rupture.

Nom - Prénoms : WETZEL Laure, Emmanuelle, Suzanne, Marie

Titre de la thèse : Le rôle et l'image du pharmacien face aux ruptures de stock et manque fournisseur en officine.

Résumé de la thèse :

Les ruptures d'approvisionnement de médicaments sont devenues un véritable problème de santé publique en France et en Europe. Les pénuries se sont multipliées ces dernières années. Les causes de ruptures sont diverses et globalement connues. Même si les solutions pour lutter contre les ruptures de stock se développent, elles peinent à s'appliquer. Tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement et tous les professionnels de santé ont un rôle à jouer dans la résolution des pénuries afin d'assurer la prise en charge des patients. L'analyse de 545 réponses à des enquêtes menées auprès de pharmaciens, médecins et patients, nous a permis de constater le rôle crucial du pharmacien d'officine dans ces situations notamment pour permettre la continuité des traitements des patients. La gestion des ruptures d'approvisionnement et la communication auprès des patients et des médecins fait maintenant partie intégrante du métier de pharmacien d'officine, en tant que dernier maillon de la chaîne du médicament. Le partage d'informations et la coopération entre tous les acteurs sont des points clés pour agir efficacement contre les ruptures d'approvisionnement dans l'intérêt des patients.

MOTS CLÉS : RUPTURE DE STOCK, APPROVISIONNEMENT, MÉDICAMENT, PÉNURIE, TENSIONS, OFFICINE

JURY

PRESIDENTE : Mme Hélène GAUTIER, MCU, Pharmacie Galénique, Industrielle et Technologie Biomédicale, Nantes

DIRECTRICES :

- Mme Muriel DUFLOS, PU Chimie organique et thérapeutique, Nantes
- Mme Stéphanie SORIN, MAST, Pharmacien d'Officine, Le Loroux-Bottereau

ASSESEURS : Mme Marie-Pierre SAVIGNAC, Pharmacien d'officine, Le Pellerin
