



HAL
open science

Le pharmacien d'officine face aux ruptures d'approvisionnement en médicaments

Geoffrey Denayer

► **To cite this version:**

Geoffrey Denayer. Le pharmacien d'officine face aux ruptures d'approvisionnement en médicaments. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01179907

HAL Id: dumas-01179907

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01179907v1>

Submitted on 23 Jul 2015

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER FACULTÉ DE
PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2015

N°

**LE PHARMACIEN D'OFFICINE FACE AUX RUPTURES
D'APPROVISIONNEMENT EN MÉDICAMENTS**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Geoffrey DENAYER

Né le 13 septembre 1989 à Etterbeek (Belgique)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Lundi 29 juin 2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de conférence des universités en droit pharmaceutique

Membres du Jury : Docteur Armelle BAUSSAND

Docteur Laurent BERTRAND

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

Liste des enseignants à l'UJF

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

Remerciements

J'aimerais tout d'abord adresser mes sincères remerciements à chaque membre du jury :

À Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE, Docteur en pharmacie et Maître de conférence universitaire en droit pharmaceutique.

Merci de m'avoir accompagné sur ce sujet qui me tenait à cœur. Merci pour votre grande disponibilité pendant l'écriture de cette thèse et vos conseils judicieux. Je vous remercie aussi pour votre enseignement pendant ces 6 années de pharmacie et surtout votre motivation sans failles à transmettre votre passion du droit pharmaceutique et notamment du droit européen.

À Madame Armelle BAUSSAND, Docteur en pharmacie, pharmacien titulaire et élue au Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Rhône-Alpes.

Merci pour votre implication dans ce travail, malgré les multiples activités de votre quotidien. Vos corrections et avis m'ont permis d'avancer à mon rythme ce que j'ai beaucoup apprécié. Mes remerciements pour votre accueil pour mes nombreux stages au sein de la pharmacie BAUSSAND et le partage de votre vision de la profession de pharmacien.

À Monsieur Laurent BERTRAND, Docteur en pharmacie, pharmacien responsable et directeur d'un établissement pharmaceutique dans la répartition, élu à la section C du Conseil National de L'Ordre des Pharmaciens.

Tous mes remerciements pour avoir accepté de juger ce travail et de vous être libéré très rapidement pour être présent étant donné votre agenda chargé. Votre présence, dans ce jury est nécessaire et permettra de mettre en valeur l'action du professionnel de santé qu'est le pharmacien grossiste-répartiteur.

Puis, je tiens à exprimer toute mon affection et à remercier chaleureusement tous mes proches pour leur soutien et leur présence :

À mes parents, merci de m'avoir soutenu tout au long de ses longues études. Je pense qu'on peut remercier les opportunités de la vie : qui aurait pensé lorsque j'ai commencé mes études en Belgique que je finirai diplômé de la faculté de Grenoble !

À mes amis, rencontrés en pharmacie pour la plupart : merci pour votre présence. Je tiens quand même à remercier personnellement Alice qui se trouve actuellement au Japon, Audrey qui m'a suivie jusqu'au Burkina, Jean-François qui nous a quittés pour Dijon, Claudie qui en plus de la Corse m'a supporté au DU d'orthopédie et enfin Anne-Laure mon interne préférée.

.....

Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes que j'ai eu l'occasion de côtoyer lors de mes stages et expériences professionnelles :

À Véronique LEGER, merci pour votre rôle de tutrice de stage et maintenant votre rôle de pharmacien titulaire. Que de changements lors de cette année de travail à la pharmacie BAUSSAND ! C'est un plaisir de travailler pour quelqu'un ayant toujours des idées, mais pour une seule raison finale la meilleure prise en charge pour le patient. Maintenant avec Armelle, nous pouvons enfin regarder vers l'Arpenaz.

Aux employés de la pharmacie BAUSSAND, merci pour votre accueil et votre travail au quotidien. Lors de mes années d'études, vous m'avez plus considéré comme un collègue que comme un étudiant et je vous en remercie.

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS A L'UJF	2
REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION :	11
PARTIE I : LE MARCHÉ DE L'APPROVISIONNEMENT DES OFFICINES EN MEDICAMENT ET ETAT DES LIEUX DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT.....	12
1. LES ACTEURS ECONOMIQUES DE LA CHAÎNE DE FABRICATION ET D'APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENT	12
1.1. <i>Les établissements pharmaceutiques et le pharmacien responsable</i>	13
1.1.1. Les établissements responsables de la fabrication et du conditionnement	14
1.1.2. Les établissements pharmaceutiques responsables de la distribution	15
1.1.1.1. Les exploitants.....	15
1.1.1.2. Les grossistes répartiteurs.....	15
1.2. <i>Les autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement</i>	18
1.2.1. Les fabricants de matières premières pharmaceutiques	18
1.2.2. Les courtiers en spécialités pharmaceutiques.....	19
1.3. <i>Le marché de la distribution des médicaments aux officines françaises.....</i>	19
1.4. <i>L'officine et la dispensation au détail.....</i>	20
1.4.1. La gestion du stock en médicament d'une officine	20
1.4.2. Les outils pour la gestion du stock.....	21
2. LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT : LA SITUATION ACTUELLE	23
2.1. <i>Qu'est-ce qu'une rupture d'approvisionnement</i>	23
2.2. <i>Évolution du nombre de ruptures en France entre 2008 et 2014.....</i>	23
2.3. <i>Les causes de ruptures d'approvisionnements.....</i>	25
2.3.1. Les ruptures par pénurie ou défaut en matière première.....	27
2.4. <i>La commercialisation des médicaments au sein de l'Union européenne.....</i>	28
2.4.1. Régulation économique et importations « parallèles »	29
2.4.2. Le commerce « parallèle » des médicaments au sein de l'UE.....	30
2.4.3. Importation « parallèle » et rupture d'approvisionnement	30
3. DEUX EXEMPLES DE RUPTURES D'APPROVISIONNEMENTS DE MEDICAMENTS	31
3.1. <i>La rupture en métopimazine</i>	31
3.1.1. Les médicaments contenant de la métopimazine commercialisée en France	32
3.1.2. La métopimazine	33

3.1.3. Place du VOGALENE dans la thérapeutique	33
3.1.4. Prise en charge de la rupture par le laboratoire et l'ANSM.....	34
3.2. <i>La Rupture en Amantadine : Le MANTADIX®</i>	34
3.2.1. Place du MANTADIX® dans le traitement de la maladie de Parkinson.....	35
3.2.2. Prise en charge de la rupture par le laboratoire et l'ANSM.....	35
PARTIE 2 : ETUDE DE L'IMPACT DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT SUR LE TRAVAIL DU PHARMACIEN D'OFFICINE	37
1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	37
2. MATERIEL ET METHODES	37
2.1. <i>Population cible et diffusion du questionnaire</i>	37
2.2. <i>Élaboration du questionnaire</i>	39
3. RESULTATS DE L'ETUDE	40
3.1. <i>Analyse de l'importance des ruptures à l'officine</i>	40
3.2. <i>Analyse de la réaction collective de l'officine face aux ruptures</i>	41
3.3. <i>Analyse de la réaction individuelle du pharmacien face aux ruptures</i>	41
3.4. <i>Analyse du résultat de la gestion de la rupture</i>	44
3.5. <i>Analyse de la prise de contact avec le prescripteur</i>	45
3.6. <i>Valorisation de la gestion de la rupture</i>	47
4. DISCUSSION SUR LES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE	48
PARTIE III : SOLUTIONS MISES EN PLACE ET ENVISAGEES POUR DIMINUER L'INCIDENCE DES RUPTURES EN APPROVISIONNEMENT	49
1. LE DECRET N°2012-1096 DU 28 SEPTEMBRE 2012.....	49
1.1. <i>Les centres d'appel d'urgences</i>	49
1.2. <i>Le rôle de vigie des grossistes et pharmacien</i>	50
2. LE DP RUPTURE	51
2.1. <i>Fonctionnement du DP-Rupture</i>	51
3. PROJET DE LOI DE SANTE 2015 ET LA NOTION DE MEDICAMENTS D'INTERETS THERAPEUTIQUES MAJEURS	53
3.1. <i>Projet de loi de santé</i>	53
3.2. <i>Les médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs</i>	53
3.3. <i>Lutte contre les ruptures d'approvisionnement</i>	54
CONCLUSION	56
SOURCES :.....	58
ANNEXES :	62

Table des illustrations

Figure n°1 : Établissements locaux de l'OCP répartis sur le territoire français *p.17*

Figure n°2 : Nombre de signalements déclarés à l'ANSM *p.24*

Figure n°3 : Répartition des causes de rupture *p.26*

Figure n°4 : Les points de ruptures et durée de remise à disposition du médicament *p.27*

Figure n°5 : molécule de métopimazine *p. 33*

Figure n°6 : Schéma du DP-rupture *p.52*

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CSP : Code de la Santé Publique

CSRP : Chambre Syndicale des répartiteurs pharmaceutiques

IGAS : Inspection générale des affaires sociales

LEEM : Syndicat des entreprises du médicament

LGO : Logiciel de gestion officinale

PUI : Pharmacie d'usage intérieur

UE : Union européenne

Introduction :

Depuis quelques années, les ruptures d'approvisionnement en médicaments à l'officine augmentent. En 2013, un rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie [1] a révélé que chaque jour, environ 5% des références de médicaments étaient en rupture de stock dans nos officines et que 50% de ces références en ruptures l'étaient depuis plus de 4 jours. Ce phénomène est si important qu'il est assez souvent repris dans la presse professionnelle [2], mais aussi la presse généraliste [3,4].

Le pharmacien, professionnel de santé responsable de la sécurisation du circuit et de la dispensation des médicaments prescrits, est de plus en plus souvent devant l'impossibilité de délivrer le médicament par cause de rupture de la chaîne de fabrication ou d'approvisionnement. Situation délicate qu'il ne connaissait pas il y a quelques années et qui oblige, vis-à-vis du patient et de la continuité des soins à rechercher une solution. Cette rupture va dans la majorité des cas aboutir à une discussion entre l'auteur de la prescription et le pharmacien pour faire modifier le médicament manquant, et le remplacer par un équivalent thérapeutique.

En 2013, Isabelle ADENOT, présidente de l'ordre national des pharmaciens, indiquait que les ruptures de stock deviendraient un « fléau » [5]. Mais quel est l'impact de ces multiples ruptures au niveau du circuit d'approvisionnement en médicament, quel y est le rôle du pharmacien d'officine et enfin quelles sont les solutions qui peuvent être envisagées.

Dans une première partie, nous rappellerons les activités des différents acteurs économiques responsables de l'approvisionnement en médicament avant de faire une mise au point sur les ruptures d'approvisionnement en France dans le contexte communautaire européen, nous y prendrons deux exemples symboliques par leurs caractéristiques de ruptures. Dans une deuxième partie expérimentale, nous étudierons l'impact de ces ruptures d'approvisionnement dans le travail quotidien du pharmacien d'officine et les solutions envisagées à l'heure actuelle et demain pour y remédier.

Partie I : Le marché de l'approvisionnement des officines en médicament et état des lieux des ruptures d'approvisionnement

L'époque où le pharmacien d'officine était l'unique acteur du circuit du médicament et réalisait tout seul dans son laboratoire l'ensemble des médicaments qu'il délivrait au comptoir de sa pharmacie est révolue. Aujourd'hui, le pharmacien d'officine est un des nombreux acteurs constituant la chaîne d'approvisionnement de la population en médicaments. Dans cette première partie, nous nous intéresserons à ces acteurs économiques de l'approvisionnement des officines en médicament puis nous ferons un état des lieux des ruptures d'approvisionnement en France et terminerons sur le contexte communautaire européen.

1. Les acteurs économiques de la chaîne de fabrication et d'approvisionnement en médicament

Les entreprises françaises du secteur du médicament sont particulièrement dynamiques dans l'économie française, elles ont réalisé en 2013 un chiffre d'affaires qui a dépassé les 53 milliards d'euros et créé un excédent commercial de 8 milliards d'euros [6]. Le marché du médicament est un marché complexe, de nombreux acteurs y tiennent différents rôles au niveau de la production et de l'approvisionnement en médicament. Une des particularités importantes de ce secteur d'activité est sa réglementation « nationale » propre par des directives européennes et dispositions nationales avec notamment l'existence du monopole pharmaceutique défini par l'article L4211-1 du code de la santé publique qui réserve aux pharmaciens un certain nombre d'activités pharmaceutiques [7].

Nous allons dans cette première partie, faire la description de l'ensemble des acteurs économiques responsables de l'approvisionnement en médicament, en distinguant les établissements pharmaceutiques et les autres acteurs indépendants des systèmes de contrôles réglementaires. Puis nous reviendrons sur le marché de la distribution et sur la

gestion du stock d'une officine. L'objectif de cette première partie est de cerner la particularité du marché de l'approvisionnement du médicament français qui est organisé en réseau permettant principalement un suivi et une traçabilité importante dont le rôle principal est à la fois la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse et la falsification.

1.1. Les établissements pharmaceutiques et le pharmacien responsable

L'activité des entreprises françaises du médicament s'exerce dans un cadre réglementaire strict défini dans le code de la santé publique (CSP). La réglementation impose aux industriels deux règles importantes. Premièrement, la création d'établissements pharmaceutiques au sein des entreprises pharmaceutiques s'il y a lieu, et deuxièmement le management des activités pharmaceutiques de ces établissements par un pharmacien[7]. L'Article L5124-1 du CSP définit les activités ne pouvant se faire qu'au sein d'établissements pharmaceutiques :

« La fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments [...], ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques [...]. »

L'établissement pharmaceutique est donc le lieu d'activité de l'ensemble des étapes du circuit du médicament. L'ouverture d'un établissement pharmaceutique industriel en France est autorisée par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Une société possédant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques doit être la propriété soit d'un pharmacien, soit d'une société où siège un pharmacien à la direction générale. Il s'agit du pharmacien responsable : ce dernier est personnellement responsable de l'application des bonnes pratiques requises. De plus pour chaque établissement pharmaceutique d'une entreprise où n'exerce pas le pharmacien responsable un pharmacien délégué doit être nommé. Selon l'article R5142-45 du CSP, le pharmacien responsable organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques : la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments ainsi que le stockage. Le pharmacien responsable est aussi le contact privilégié des agences du médicament au sein des entreprises pharmaceutiques.

L'ensemble de ces règles a pour objectif de garantir la qualité et la sécurité tout au long du circuit d'approvisionnement en médicament, de la production de la forme pharmaceutique à la dispensation au détail en officine. Le nombre de pharmaciens adjoints au sein des établissements pharmaceutiques est défini aux Article R5124-38 et R5124-39 du CSP. Pour les activités de fabrication, d'importation et d'exploitation, un pharmacien adjoint doit être embauché au sein de l'entreprise lorsque l'effectif des personnes responsables des opérations pharmaceutiques passe de 20 à 35 personnes et un deuxième adjoint pour un effectif de 36 à 75 personnes et ainsi de suite pour un effectif supplémentaire de 40 personnes. Pour les établissements pharmaceutiques, la règle est plus souple : le premier adjoint doit être embauché entre 40 à 100 personnes et le deuxième dès 101 à 175 personnes avec une embauche d'un pharmacien tous les 100 employés supplémentaires concernés par les activités pharmaceutiques au sein de l'entreprise.

Les établissements pharmaceutiques sont définis réglementairement par l'article R5124-2 du CSP et sont répartis dans quinze catégories (voir Annexe 1). Une entreprise pharmaceutique peut disposer de plusieurs établissements pharmaceutiques différents de la même catégorie, mais situés dans des lieux différents ou plusieurs établissements de catégories différentes.

1.1.1. Les établissements responsables de la fabrication et du conditionnement

D'après l'Article R5124-2 du CSP, les fabricants et les importateurs ont la charge de la mise à disposition pour la vente en gros des spécialités pharmaceutiques sur le territoire.

La fabrication comprend toutes les opérations de l'achat des matières premières jusqu'au conditionnement du médicament. L'ensemble des étapes de fabrication doivent se faire en respectant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain qui sont les règles élémentaires en termes de qualité de fabrication au sein de la communauté européenne. Le fabricant est le responsable des contrôles de qualité et de libération des lots.

L'importateur est quant à lui responsable de la qualité et de la libération des lots des médicaments qu'il importe vis-à-vis des autorités du pays d'importation : pour la

France il doit respecter les dispositions des BPF. Si les spécialités pharmaceutiques sont produites en dehors de l'espace économique européen, son rôle est de s'assurer qu'elles correspondent aux critères minimaux de qualité indispensables pour leur commercialisation c'est à dire ceux validé pour l'octroi de l'AMM.

1.1.2. Les établissements pharmaceutiques responsables de la distribution

La vente en gros des médicaments est autorisée uniquement pour quatre types d'établissements pharmaceutiques : les exploitants, les dépositaires et les distributeurs en gros à l'exportation et les grossistes répartiteurs. Les dépositaires sont à part dans cette catégorie, car ils travaillent pour le compte des trois autres c'est-à-dire qu'ils ne sont pas propriétaires du stock de médicaments, mais se chargent de respecter les bonnes pratiques de distribution en gros qui sont les règles de qualité établies au sein de l'Union européenne concernant la distribution et le stockage des spécialités pharmaceutiques [8].

1.1.2.1. Les exploitants

Les exploitants sont les établissements pharmaceutiques qui sont le plus souvent situés au sein des sièges sociaux des entreprises. Ils sont responsables d'après l'Article R5124-2 du CSP de la vente en gros donc de la distribution de leur produit sur le territoire national ou communautaire, mais ils ont aussi des activités annexes importantes :

- L'information et de la publicité
- Les activités de pharmacovigilance
- Le suivi des lots et de leur retrait

L'exploitation du médicament est le plus souvent effectuée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou bien peut être effectué contractuellement par à une autre entreprise qui a elle-même obligatoirement le statut d'établissement pharmaceutique.

1.1.2.2. Les grossistes répartiteurs

Les grossistes répartiteurs sont d'après l'Article R5124-2, les établissements pharmaceutiques autorisés à la vente en gros de médicaments dans le respect des bonnes pratiques de distribution : leurs principaux clients sont les officines de ville et les

établissements hospitaliers disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI). L'Article R5124-45 du CSP liste tous leurs autres clients potentiels.

Mais les officinaux sont leurs clients privilégiés, car la livraison des PUI est exceptionnelle et correspond le plus souvent à du dépannage (moins de 0,5% des livraisons) [9]. Les grossistes répartiteurs se doivent d'effectuer un travail de service public défini par l'Article R5124-59 du CSP. Pour ce travail, ils sont soumis à quatre obligations :

1. Desservir toutes les pharmacies du secteur préalablement déclaré à l'ANSM
2. Ils doivent disposer de 90% des références en stock et ce stock doit pouvoir garantir 15 jours d'approvisionnement
3. Une référence en stock doit être livrée en 24 heures à tout client lors des jours ouvrés
4. Organiser un service d'astreinte pour permettre la distribution de médicament en cas de besoin urgent d'une pharmacie en dehors de leurs heures ouvrées

Ces obligations inscrites dans le CSP ont comme objectif de protéger le système de répartition. Ainsi, les Grossistes répartiteurs ne devraient pas choisir les officines qu'ils livrent ou les produits qu'ils distribuent pour augmenter leur rentabilité.

Les entreprises de grossistes répartiteurs françaises sont au nombre de 7 [10] et sont installées sur tout le territoire à l'aide de nombreux établissements régionaux. Par exemple l'OCP, qui est le premier répartiteur français avec 33,9% du marché national de la distribution aux officines dispose de 44 établissements locaux lui permettant une livraison plus aisée de ses clients [11]. Alliance Healthcare quand à lui dispose de 52 établissements locaux. Chaque établissement local d'un répartiteur dessert un territoire déclaré à l'ANSM. Des livraisons au moins deux fois par jour sont organisées.

Figure n°1 : Établissements locaux de l'OCP répartis sur le territoire français [11]:



Ces dernières années, une vingtaine d'établissements ayant le statut de grossistes répartiteurs ne répondent pas à l'« esprit » des obligations du CSP [12]. Ils sont appelés « Short-liners » en opposition aux « Full-liners » qui sont les établissements pharmaceutiques de répartition classiques. Les « Short-liners » proposent essentiellement une gamme de médicaments choisie comme la plus rentable qu'ils vendent en grandes quantités (Spécialités pharmaceutiques leader à forte rotation, les produits d'automédication et les médicaments génériques). Ils sont très compétitifs sur le marché de la distribution, car ils permettent d'offrir aux pharmaciens des remises plus importantes sur ces spécialités qu'un grossiste classique [13]. Certains « Short-liners » peuvent être des filiales de sociétés de répartiteurs « Full-Liners » par exemple ETRADI pour l'OCP ou être une société indépendante comme DISTRINEP.

L'existence de certains « Short-liners » est remise en cause l'ANSM, car ils ne répondent pas aux missions de service public qu'un grossiste répartiteur doit offrir. En effet, certains établissements ont été fermés par décision de l'agence nationale du médicament, car ils ne possédaient pas d'officine de pharmacie comme client. Leurs clients étaient des grossistes pour l'exportation (voir la décision de suspension de la société 7pharma en Annexe 2). En juin 2014, l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) a établi un rapport sur la distribution en gros des médicaments en ville. La

conclusion de ce rapport qui a étudié les « Short-liners » est que leur existence réside uniquement sur l'impossibilité pour l'état d'empêcher l'ouverture de nouvelles entreprises de ce type. Les sanctions existent déjà et sont inscrite dans la loi [12].

1.2. Les autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement

Comme nous l'avons vu précédemment, une grande partie des acteurs économiques de la chaîne d'approvisionnement en médicaments sont des établissements pharmaceutiques qui doivent respecter des obligations réglementaires sous la surveillance de l'ANSM. Mais d'autres acteurs de ce même circuit d'approvisionnement n'ont pas l'obligation de s'organiser sous forme d'établissement pharmaceutique : ce sont les fabricants de matières premières pharmaceutiques et les courtiers en spécialité pharmaceutique.

1.2.1. Les fabricants de matières premières pharmaceutiques

La législation de la production de matière première est différente de celle de la production des spécialités pharmaceutiques. D'après l'Article L5138-2 du CSP : « On entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments au sens de l'article L.5111-1, c'est-à-dire : «

- 1° La ou les substances actives [...];
- 2° Le ou les excipients. Est un excipient tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage. ».

En France, les fabricants de matières premières pharmaceutiques doivent être déclarés auprès de l'ANSM (Article R5438-1 du CSP). Les industriels fabricants de matière première pharmaceutique active se doivent de respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives [14]. Il n'existe pas de réglementation par rapport à la production des excipients. Le respect de ces bonnes pratiques doit être contrôlé par les établissements pharmaceutiques achetant les matières premières. L'ANSM peut aussi délivrer des certificats de conformité de BPF à la demande de l'industriel.

1.2.2. Les courtiers en spécialités pharmaceutiques

L'article L5124-19 définissant la profession de courtier dans le CSP a été créé par l'Ordonnance n°2012-1427 du 19 décembre 2012 [15]. Cette ordonnance s'inscrit dans les objectifs de renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, de l'encadrement de la vente de médicaments sur internet et de lutte contre la falsification de médicaments. Les activités de courtage de médicaments sont définies comme « toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment ou au nom d'une personne physique ou morale. »

Les personnes et les entreprises exerçant l'activité de courtage de médicaments doivent se déclarer auprès de l'ANSM [16]. Une liste publique est disponible sur le site de l'ANSM et y recense 40 entreprises. On y retrouve principalement les groupements de pharmacies d'officines : Univers Pharmacie, SOGIPHAR, CEIDO... Certains groupements possèdent également des centrales d'achats pharmaceutiques qui sont des établissements pharmaceutiques stockant des spécialités pharmaceutiques non remboursées par les systèmes de santé. Dans la liste des courtiers déclarés à l'ANSM sont présentes aussi les principales sociétés responsables des achats pour les hôpitaux publics et privés.

1.3. Le marché de la distribution des médicaments aux officines françaises

Comme nous l'avons vu plus haut, le marché de la distribution aux officines est partagé entre les laboratoires exploitants et les grossistes répartiteurs. Les pharmaciens peuvent commander directement auprès des laboratoires exploitants : il s'agit des achats qualifiés de « directs ». Le plus souvent, les conditions négociées d'achats obligent le pharmacien à stocker de grandes quantités de médicaments. Pour leur relation commerciale et la gestion logistique des livraisons sont souvent sous-traitées aux dépositaires.

Pour ses achats quotidiens qui concerne de nombreuses références, mais à plus faible volume, le pharmacien d'officine s'adresse à un ou plusieurs grossistes répartiteurs. Ces derniers sont très réactifs en terme de délais de livraison et répondent quotidiennement aux besoins.

La France se distingue en Europe, car les achats en direct des officinaux y sont plus importants que dans d'autres pays du vieux continent et donc fragilisent le chiffre d'affaire des grossistes-répartiteurs français [12]. En France, 38% des volumes de médicaments sont vendus en direct par les laboratoires ce qui correspond, en moyenne à 21% du chiffre d'affaires d'une officine (en 2013) [12]. Le marché des achats en direct correspond à un intervalle de volume compris entre 10% et 20% au Danemark, en Grèce, en Irlande, au Luxembourg, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, et les volumes d'achats en direct des pharmacies sont inférieurs à 10% dans les autres États de l'UE.

Cette exception intéressante s'explique, d'après l'IGAS, par deux caractéristiques importantes du marché du médicament français [12]. Premièrement la possibilité pour le pharmacien d'officine de substituer par un générique une partie des traitements prescrits. Les laboratoires génériques ont donc établi une forte relation commerciale avec les officinaux ce qui ne s'est pas fait dans les autres pays européens où la substitution est laissée aux médecins ou imposée par l'assureur payeur. La deuxième caractéristique serait l'importance du paracétamol sur les prescriptions médicales et son absence au répertoire des substances substituables. Les quantités importantes de paracétamol commercialisées sous nom de marque : DOLIPRANE[®], DAFALGAN[®], EFFERALGAN[®] dispensées au sein des officines entraînent un volume de rotation tel qu'il permet des commandes en direct aisées.

1.4. L'officine et la dispensation au détail

1.4.1. La gestion du stock en médicament d'une officine

En 2015, la France dispose d'un réseau de plus de vingt-deux mille officines réparties sur l'ensemble du territoire [17]. Chaque pharmacien titulaire veille sur la disponibilité des produits pour ses patients en disposant d'un stock important de médicaments et de dispositifs médicaux. Il n'existe aucune obligation pour le pharmacien d'officine de disposer d'un stock minimal en médicament ! Mais le stock se doit d'être suffisant, car personne ne maîtrise la demande. Les délivrances sont dépendantes des prescriptions élaborées par des prescripteurs qui ont toute liberté de prescrire la spécialité choisie dans l'ensemble des 9900 références de spécialités autorisées à être commercialisées en officine [18]. La profession stocke donc un grand nombre de

références : en moyenne, la valeur du stock d'une pharmacie représente 9% du chiffre d'affaires [19].

La gestion logistique du stock et notamment les achats est une activité quotidienne pour le pharmacien d'officine. L'étendue importante des références permet de constater que 75% des spécialités pharmaceutiques (sur les 9900 références disponibles) se délivrent en moyenne à moins d'une unité par mois et par officine et seulement 2% des médicaments en stock se vendent à plus de 10 unités par mois [20]. Il est donc préférable pour le pharmacien de garder en stock une faible quantité d'unité d'un médicament, pour permettre une meilleure rotation de stock. En 2014, la moyenne de rotation du stock était de 45 jours [19] ce qui veut dire qu'en 45 jours, une officine a délivré la quantité de médicaments correspondant à la valeur de son stock initial. Ce système de gestion logistique rend donc le réseau officinal plus vulnérable rapidement des ruptures en approvisionnement... Bien que la logistique à l'officine devrait intégrer d'après le référentiel de la pharmacie d'officine édité par la société de pharmacie clinique : « une dimension de gestion nécessaire pour optimiser et sécuriser la mise à disposition des marchandises » [21].

1.4.2. Les outils pour la gestion du stock

Le principal outil du pharmacien est son logiciel de gestion d'officine (LGO). Tous les logiciels spécifiques destinés à la pharmacie d'officine disposent aujourd'hui d'un outil de gestion des stocks [22]. Prenant en compte les entrées des produits et leur sorties lors des dispensations. De façon automatique, le logiciel pourra effectuer des commandes pour réapprovisionner l'officine en fonction des dispensations de médicaments effectués et des paramètres enregistrés par le pharmacien : nombre maximal et minimal d'unités à garder en stock.

En 2003, les grossistes répartiteurs ont créé une nouvelle norme d'échange par flux informatique entre les LGO et leurs bases de données: le Pharma-ML [23]. Ce protocole permet pour le pharmacien de transmettre ses commandes auprès du grossiste de son choix de façon claire et sécurisée à l'aide d'une connexion internet. L'intérêt de cette norme d'échange réside dans le retour d'information au LGO sur la disponibilité d'une commande. Le pharmacien reçoit donc automatiquement après l'émission de sa

commande un avis sur les produits disponibles. Il peut aussi interroger le stock du grossiste directement au comptoir. Les messages de retour peuvent être :

- le produit est disponible, mais il nécessitera une livraison plus longue
- le produit a changé de code d'identification
- le produit n'existe plus et la fabrication a été suspendue
- le produit est en rupture ce que les grossistes appellent le manque fabricant.

2. Les ruptures d’approvisionnement : la situation actuelle

Dans cette deuxième partie, après avoir donné juridiquement la définition de la rupture d’approvisionnement, nous exposerons dans un état des lieux l’importance des ruptures médicamenteuses puis nous analyserons leurs causes. Nous nous attarderons ensuite sur deux facteurs de ruptures : la production mondialisée des matières premières et l’émergence des importations/distribution « parallèles » dans le contexte économique européen.

2.1. Qu’est-ce qu’une rupture d’approvisionnement

Le décret 2012-1096 du 28 septembre 2012 définit la rupture d’approvisionnement en médicament humain à l’article R5124-49-1 du CSP [24] comme « l’incapacité pour une pharmacie d’officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures ou dans un délai moindre en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient ».

Contrairement à la rupture d’approvisionnement, la rupture de stock n’est pas définie réglementairement. Cependant l’ANSM, le LEEM ainsi que l’Académie nationale de la pharmacie définissent la rupture de stock comme une rupture de disponibilité du médicament chez le fabricant [1].

La rupture de stock est située en amont sur la chaîne de fabrication du médicament alors que la rupture d’approvisionnement est située en aval : le médicament fabriqué ne peut pas être distribué dans toutes les pharmacies. Une rupture de stock peut donc être la cause d’une rupture d’approvisionnement.

Il est à noter que la définition de la rupture d’approvisionnement en introduisant la durée de 72h exclut donc les ruptures ponctuelles qui sont les plus nombreuses et qui perturbent elles aussi la dispensation des médicaments.

2.2. Évolution du nombre de ruptures en France entre 2008 et 2014

Depuis 2008, l’autorité compétente en charge du médicament répertorie un certain nombre de signalements de rupture d’approvisionnement. Ces signalements sont publiés alphabétiquement sur le site internet de l’ANSM. On y trouve les informations suivantes [25] :

- L'indication officielle du médicament
- L'identité du laboratoire exploitant
- L'auteur de la déclaration
- Des observations particulières : le plus souvent, il s'agit de copie de courriers que les laboratoires envoient aux professionnels de santé pour les avertir des ruptures. (voir Annexe 3)

Actuellement, ces signalements sont basés sur le volontariat du laboratoire. Le laboratoire collabore avec l'ANSM lorsqu'il juge que son médicament possède un intérêt thérapeutique majeur. On remarque qu'une grande majorité des médicaments répertoriés sur le site de l'ANSM sont des médicaments de la réserve hospitalière.

Figure n°2 : Nombre de signalements déclarés à l'ANSM

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de cas signalés	44	57	89	132	173	404	438



Les signalements de ruptures d'approvisionnement auprès de l'ANSM entre 2008 et 2014 ont été multipliés par 10. Le problème des ruptures est donc bien une réalité. Une étude du conseil de l'ordre des pharmaciens entre octobre 2013 et mars 2014 regroupant 300 pharmaciens d'officines et 10 pharmaciens hospitaliers a recensé 2216 déclarations de ruptures qui concernaient 611 médicaments différents [26].

2.3. Les causes de ruptures d'approvisionnements

Les causes de ruptures d'approvisionnement sont multiples et sont la conséquence de facteurs qui ont été identifiés au niveau de la chaîne de production et de distribution en médicament. Un rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie a analysé indépendamment les différentes causes de ruptures de stock et d'approvisionnement. Les membres de l'Académie ont identifié sept causes générales principales [1] :

- Les situations de pénuries ou l'abandon de la production de certaines matières actives encore utiles à la santé publique
- Les ruptures par défaut de qualité des matières premières importées
- Les situations de pénurie de médicaments par abandon de fabrication
- Les ruptures de stocks de médicaments liées à un défaut de qualité de fabrication, à la politique menée en matière de fabrication, en particulier de certaines formes de médicaments ou de gestion industrielle
- Les ruptures d'approvisionnements liées au circuit de distribution
- Les difficultés en relation avec le système d'appels d'offres publics des hôpitaux
- Les difficultés particulières rencontrées au niveau de la pharmacie d'officine.

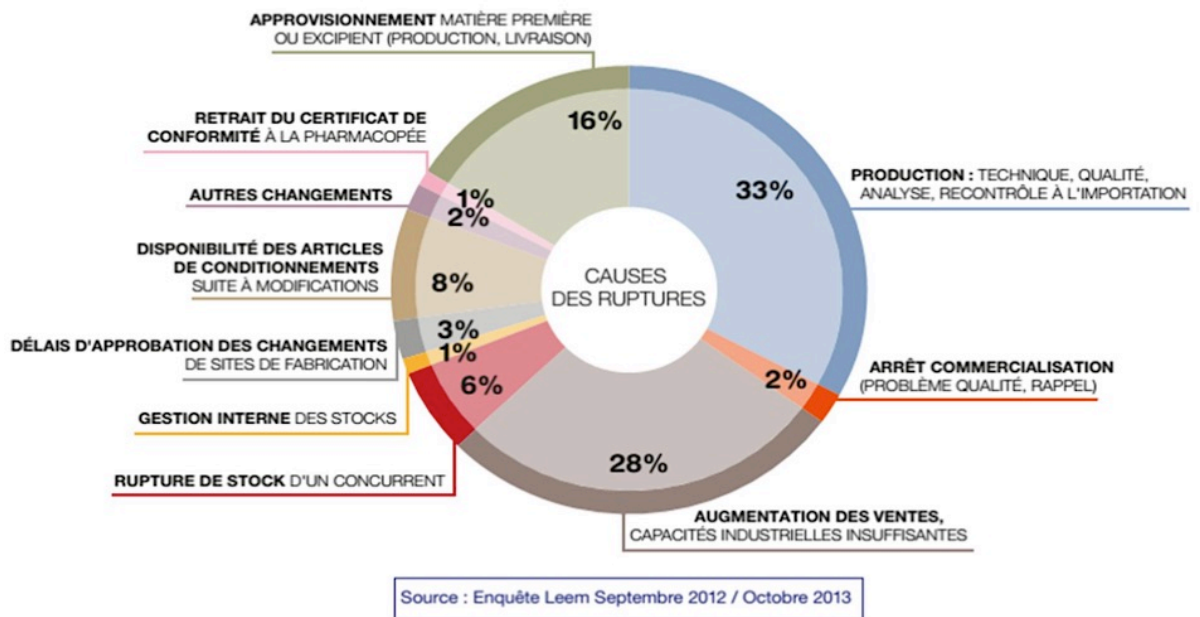
Le LEEM a également mené une enquête de septembre 2012 à octobre 2013 dont le résultat permet d'analyser les causes de ruptures de médicaments [27]. Selon le syndicat des industriels du médicament, les causes de rupture de stock seraient toute de nature économique et liées à un système organisationnel basé sur l'offre et la demande. En effet, les industriels se basent sur un business plan déterminé lors de l'étude de faisabilité du médicament et ces derniers se trouvent dépourvus si un des éléments de la chaîne de production ne répond pas aux attentes déterminées initialement, car le système est organisé en flux tendu. Le circuit d'approvisionnement est complexe et organisé pour

répondre à une demande définie à l'avance. Il ne laisserait aucune place à l'anticipation. Un point de rupture au niveau de la chaîne aura des conséquences « en cascade ».

Les ruptures de stock (en amont des ruptures d'approvisionnement) sont d'après le LEEM principalement liées à [27] :

- L'outil de production (33% des ruptures) : retards de fabrication, perte de savoir-faire, incident de production.
- Augmentation soudaine des ventes non prévues initialement (28% des ruptures)
- Des difficultés d'approvisionnement en matière première (17%)

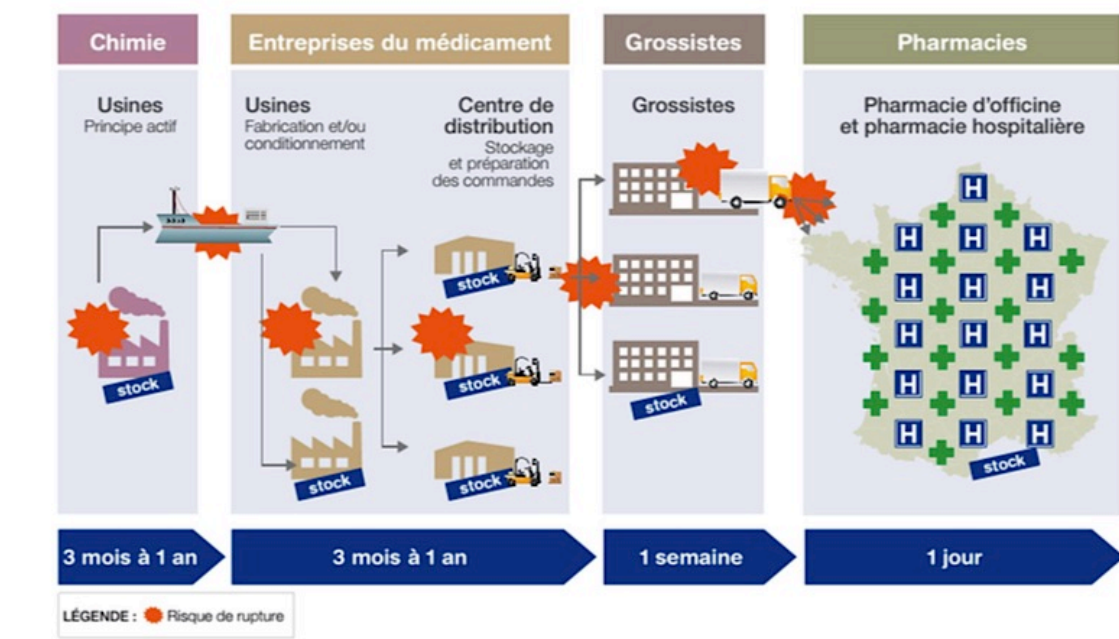
Figure n°3 : Répartition en pourcentages des causes de ruptures de médicaments (LEEM 2014)



En fonction du lieu de la rupture, la durée de remise à disposition de la spécialité pharmaceutique va être très différente :

- D'une semaine maximum si la rupture est située au niveau des grossistes répartiteurs et que ces derniers doivent réapprovisionner l'ensemble de leurs établissements régionaux
- Jusqu'à 1 an de rupture si l'origine du problème concerne la disponibilité en principes actifs.

Figure n°4 : Les points de ruptures et durée de remise à disposition du médicament (LEEM 2014)



2.3.1. Les ruptures par pénurie ou défaut en matière première

Le marché des matières premières est un marché mondialisé : 80% des matières premières actives à usage pharmaceutique sont fabriquées hors de l'Union européenne et notamment en Asie (Chine et Inde principalement). Ce marché a subi une délocalisation massive ces vingt dernières années et n'a pas pu encore s'adapter. Avant 1989, le marché des matières premières pharmaceutiques était très concentré et les sites de production de matières premières et de la fabrication du médicament se trouvaient souvent installés les uns à côté des autres. Ces délocalisations ont augmenté le risque de rupture par les problèmes de logistique qu'elles entraînent : la localisation des sites de production dans des régions spécifiques a des conséquences sur les livraisons notamment

en raison des difficultés politiques, climatiques et économiques. Un fournisseur peut approvisionner plusieurs laboratoires et une défaillance de ce dernier peut entraîner une rupture mondialisée [28].

Les délocalisations ont été entraînées par une pression sur les prix : la production hors de l'Union européenne revient moins cher. De plus, dans l'UE de nombreuses dispositions réglementaires et environnementales doivent être respectées par les industries chimiques ce qui pousse les industriels à produire où les réglementations sont moins contraignantes. Par ailleurs, un certain nombre de brevets de molécules chimiques de synthèse pouvant servir de matière première active sont arrivés à échéance et sont donc tombés dans le domaine public, ce qui a eu comme phénomène d'entraîner l'abandon de leur fabrication [1].

L'importation de matière première oblige l'industriel à effectuer l'ensemble des contrôles de qualité à réception (pharmacopée européenne). Une non-conformité peut donc arrêter la production du médicament. Au contraire, lors de la production de matière première sur le territoire européen, le contrôle des matières premières suivant la pharmacopée peut être sous-traité directement au fournisseur de la dite matière première. Ce dernier livre donc une matière première respectant les bonnes pratiques de fabrication de matière première à usage pharmaceutique (BPFMPUP) [14].

2.4. La commercialisation des médicaments au sein de l'Union européenne

Dans l'Union européenne, un des principes fondateurs édictés par le traité de Rome de 1957 est la libre circulation des marchandises, des personnes, des services et des capitaux. Cependant, depuis la première directive de 1965, aucun médicament ne peut être commercialisé dans un état membre s'il ne reçoit pas l'autorisation de l'autorité compétente de cet état membre (l'ANSM en France). Le rôle de cette autorité est d'évaluer les données du dossier d'AMM. Le médicament échappe donc à l'application du grand principe de libre circulation des marchandises. Une AMM dans un État membre ne permet pas la libre circulation dans les autres États membres. (C'est la grande différence par rapport au marquage CE pour un dispositif médical qui est reconnu dans toute l'UE) [29].

Avec l'apparition des médicaments à haut risque pour le patient, réel ou éventuel (biotechnologie, nanotechnologie, médicament de thérapie innovante) une procédure centralisée a été mise en place par l'agence européenne du médicament (EMA) pour l'évaluation de ces médicaments particuliers. L'AMM est alors octroyée par la commission : elle est directement valable pour l'ensemble des États membres. Cependant, ce même médicament ne pourra jamais circuler « librement » au sein de l'UE. Il n'y a donc pas de libre circulation pour un médicament. Si un laboratoire veut commercialiser un médicament dans plusieurs états membres, il lui faudra le « blanc seing » de l'autorité compétente de chaque état membre concerné [30].

2.4.1. Régulation économique et importations « parallèles »

La maîtrise des dépenses de santé passe par la régulation économique des médicaments et relève de chaque état membre. Ainsi une même spécialité peut avoir des prix différents selon les états. Cette différence de prix est très intéressante pour les organismes de protection sociale ainsi que pour des intermédiaires distributeurs. Un même médicament va avoir un prix bas s'il est commercialisé dans un État appliquant un prix administratif fixé entre le laboratoire et l'État pour un marché donné. C'est le cas en France où l'industriel négocie le prix de son médicament avec le comité économique des produits de santé (CEPS) [13]. Dans d'autres pays de l'UE ne régulant pas les prix des médicaments, le prix sera un prix fixé par le marché. Les différences de prix sont conséquentes : de l'ordre de 20 à 50%, car le prix fixé par l'État est souvent moins élevé que le prix du marché. D'après la Fédération internationale pharmaceutique (FIP) [12], l'activité d'importation parallèle est rentable ; les sociétés qui pratiquent des importations « parallèles » obtiennent une marge commerciale de 10 à 15% sur le prix du médicament. Rappelons que la marge des grossistes répartiteurs français étant en moyenne de 2,7% sur le médicament remboursable (moyenne sur le prix TTC sur 2013) [20].

2.4.2. Le commerce « parallèle » des médicaments au sein de l'UE

L'importation « parallèle » des médicaments au sein de l'UE n'est pas organisée par le laboratoire exploitant officiellement le médicament, mais par des intermédiaires : grossistes répartiteurs ou par des exportateurs en gros. Ces acteurs économiques vont acheter les médicaments à prix réduit dans certains pays de l'UE et les revendre dans les pays où les prix sont plus élevés. Pour exercer cette activité, l'importateur doit s'assurer que dans le pays d'importation la spécialité pharmaceutique possède une AMM [31] et déclarer l'importation à l'ANSM (il s'ensuit une publication au Journal Officiel de la République Française).

On distingue en fait deux activités différentes :

- L'importation parallèle : la spécialité possède une AMM délivrée par l'État membre de provenance et une autre AMM délivrée par l'État membre de destination
- La distribution parallèle : la spécialité bénéficie d'une AMM délivrée par la commission européenne par la procédure d'AMM centralisée

Le contrôle et l'autorisation des importations « parallèles » des médicaments au sein de l'UE peuvent être en lien avec les ruptures en médicament. Or ils sont aujourd'hui uniquement sous la responsabilité des autorités où le médicament est importé. Il n'y a donc aucune gestion des agences nationales au niveau des États où les spécialités sont exportées. Cette situation ne permet ni de gérer ni de contrôler les situations de ruptures sur un territoire.

2.4.3. Importation « parallèle » et rupture d'approvisionnement

L'importation « parallèle » de médicaments se fait donc indépendamment du fabricant d'origine ou de ses ayants droit. Ces derniers acceptent difficilement la concurrence qu'entraîne l'importation « parallèle », ils vont donc essayer de limiter la capacité d'export de ces intermédiaires. Les laboratoires exploitants vont donc refuser de vendre leurs produits aux exportateurs ou continger le volume de produits livrés à chaque grossiste répartiteur [27]. Le contingentement a été validé par le conseil de la concurrence « à la condition que les restrictions induites par cette régulation soient limitées à ce qui est strictement nécessaire à un approvisionnement fiable et optimal du

marché » [32]. Un grossiste répartiteur gère donc un stock limité de médicaments et pourtant se doit de gérer la demande des officines françaises.

Certaines ruptures d'approvisionnement sont donc dues à des exportations excessives ou des contingentements trop stricts dans les pays où les prix des médicaments sont relativement bas, cas notamment de la France. On peut malheureusement, difficilement savoir qui est le vrai responsable. Selon le CSRP, les grossistes répartiteurs exportent 1,4% des volumes de médicaments qu'ils traitent. L'importation « parallèle » activité plus rémunératrice financerait aujourd'hui les activités déficitaires de la répartition [12].

3. Deux exemples de ruptures d'approvisionnements de médicaments

Pour illustrer les ruptures médicamenteuses, nous allons prendre deux exemples très différents de médicaments ayant subi des ruptures d'approvisionnement durant l'année 2014. Premièrement, Le VOGALENE[®] qui est un médicament antiémétique très largement prescrit en médecine familiale, puis un médicament plus confidentiel le MANTADIX[®] qui est utilisé comme antiparkinsonien. Ces deux médicaments ont été en rupture d'approvisionnement durant l'année 2014. L'intérêt de ces deux exemples est de voir comment la rupture a été gérée par les laboratoires exploitants.

3.1. La rupture en métopimazine

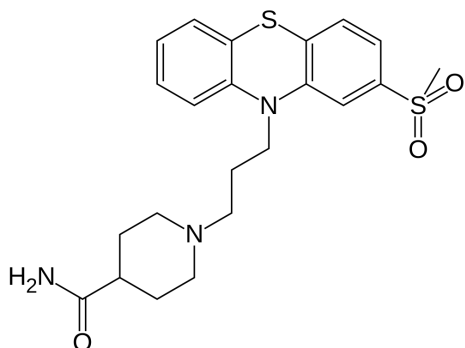
Début mai 2014, la France a connu une rupture d'approvisionnement de l'ensemble des présentations d'un médicament antiémétique le VOGALENE[®]. Ce médicament composé de métopimazine est disponible sous 6 présentations différentes commercialisées par le laboratoire TEVA. La rupture a duré 11 mois de mai 2014 à Avril 2015 et a concerné l'ensemble des formes de VOGALENE[®] disponible. Le laboratoire a indiqué que la rupture était due à un défaut de production de la matière première la métopimazine.

3.1.1. Les médicaments contenant de la métopimazine commercialisée en France

Présentation	Indication de l'AMM	SMR et remboursement	Informations
VOGALENE 0,1% Solution buvable flacon de 150mL	Indiqué dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements	SMR Modéré remboursable à 30% par la sécurité sociale	Liste II réservée à l'enfant. Pipette graduée en fonction du poids pour permettre l'administration
VOGALENE 5mg suppositoire sécable	Indiqué dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements	SMR Modéré remboursable à 30% par la sécurité sociale	Liste II
VOGALENE 10mg/1 ml ampoule injectable	Indiqué dans la prévention et le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse	SMR Important remboursable à 65% par la sécurité sociale	Liste II
VOGALENE 7,5mg lyophilisat oral	Indiqué dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements	SMR Modéré remboursable à 30% par la sécurité sociale	Liste II
VOGALENE 15mg gélule	Indiqué dans la prévention et le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse	SMR Modéré remboursable à 30% par la sécurité sociale	Liste II
VOGALIB 7,5mg lyophilisat oral	Indiqué dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements	Non remboursable	Non Listé : médicament-conseil

3.1.2. La métopimazine

Figure n°5 : molécule de métopimazine :



La Métopimazine par sa structure chimique appartient à la famille des molécules phénothiaziniques qui ont en commun une activité d'antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques de type 2. Il s'agit d'une activité non sélective [33]. La métopimazine est particulière dans sa famille chimique, car elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (grâce au groupement hydrophile piperidinecarboxamide). Elle n'a donc pas l'action neuroleptique qu'ont les autres molécules phénothiaziniques lipophiles qui traversent facilement la BHE et stimulent ainsi les récepteurs dopaminergiques centraux (exemple la chlorpromazine possède une chaîne aliphatique). L'action de la métopimazine va se répartir en majorité » sur les récepteurs dopaminergiques périphériques d'où l'action principale antiémétique.

Les effets indésirables de la métopimazine sont communs aux phénothiazines : somnolence, hypotension orthostatique, sécheresse de la bouche et parfois syndrome extrapyramidaux [33].

3.1.3. Place du VOGALENE® dans la thérapeutique

Le VOGALENE® connaît une forte consommation en France, car largement prescrit par les médecins : la forme comprimé lyophilisé est la 21^e spécialité la plus remboursée en France en 2013 [18]. La forme médicament-conseil non listé VOGALIB® est aussi très utilisée par les patients et est classée dans le top 100 des médicaments les plus vendus par l'office des statistiques OSPHARM [34].

Le VOGALENE® n'est pas un médicament indispensable étant donné qu'il existe des alternatives thérapeutiques pour traiter les nausées et vomissements. D'autres

molécules actives sur le marché ont une action antiémétique par action anti-dopaminergique. On peut citer la dompéridone MOTILIUM[®] (forme comprimé et sirop pédiatrique). Et le métoclopramide PRIMPERAN[®] (Contre indiqué aux enfants, forme Suppositoire, comprimé et sirop réservé à l'adulte).

Une des formes de VOGALENE[®] peut poser problème, car il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant la même forme galénique. Il s'agit de la forme de VOGALENE[®] en suppositoire prescrit en pédiatrie. Le PRIMPERAN[®] existant en suppositoire est contre-indiqué chez l'enfant. Le pharmacien se doit dans ces cas-là de rassurer la famille du patient sur l'efficacité de la nouvelle forme galénique de l'équivalent thérapeutique choisi en accord avec le praticien. Et surtout d'insister sur le moment de prise (15 minutes avant la prise d'aliments, possibilité de boire un peu de boisson fraîche) pour que le médicament soit au maximum de son efficacité et soulage au maximum le patient.

3.1.4. Prise en charge de la rupture par le laboratoire et l'ANSM

Le Laboratoire TEVA a communiqué rapidement l'existence de la rupture d'approvisionnement auprès des pharmaciens en la justifiant par un manque de matière première qui aurait été liée à des problèmes industriels rencontrés par le fournisseur du principe actif [35]. Le laboratoire a communiqué par courrier postal adressé aux pharmacies d'officines et sur son site internet en indiquant que la rupture serait longue sans donner de date pour la reprise de la commercialisation.

La rupture d'approvisionnement étant longue, l'ANSM a adressé aux professionnels de santé (médecin et pharmacien) un bilan sur les autres thérapeutiques disponibles comme alternatives thérapeutiques en insistant sur les contre-indications des traitements disponibles : l'impossibilité d'utiliser le métoclopramide en pédiatrie et l'allongement de l'espace QT pour la dompéridone [36].

3.2. La Rupture en Amantadine : Le MANTADIX[®]

Le MANTADIX[®] est une spécialité pharmaceutique qui contient du chlorhydrate d'amantadine. Ce médicament antiparkinsonien, est commercialisé depuis 1987 en France par le laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB (BMS). Il était utilisé initialement comme

traitement antigrippal (mode d'action inconnu sur les virus influenzae de type A)[33]. Sa distribution est relativement faible à 160.000 boîtes de 50 comprimés par an pour un chiffre d'affaires de 600.000 euros [37]. La spécialité MANTADIX® est uniquement commercialisée en France. La rupture d'AMANTADIX a commencé en mars 2014. Elle est aujourd'hui (juin 2015) toujours indisponible dans les officines. La cause de la rupture serait un problème de production.

3.2.1. Place du MANTADIX® dans le traitement de la maladie de Parkinson

Le MANTADIX® a une place bien particulière dans la maladie de Parkinson, car il s'agit d'un médicament utilisé en dernière ligne de traitement. Les recommandations actuelles publiées en mai 2013 recommandent d'utiliser le chlorhydrate d'amantadine comme médicament d'appoint quand des alternatives thérapeutiques ne peuvent pas être utilisées [38].

-En cas de dyskinésie modérée, le traitement peut être utilisé, mais avec un faible niveau de preuves.

- En cas de dyskinésie importante, en cas de non-réponse aux autres traitements, le MANTADIX® peut être utilisé, mais uniquement en association avec la L-dopa.

Le chlorhydrate d'Amantadine est donc un traitement qui lorsqu'il est efficace permet de soulager des patients qui sont déjà dans une maladie de Parkinson évoluée et notamment dans le cas de dyskinésie bien particulière : les dyskinésies dopa-induites. Il s'agit d'un trouble moteur provoqué par l'administration à long terme de la L-dopa. Plus rarement, le MANTADIX® peut aussi être utilisé pour traiter les dyskinésies induites par les neuroleptiques. Le MANTADIX® est en conclusion un médicament « dit » niche, très important pour une minorité de patients qui n'a malheureusement pas d'équivalent thérapeutique sur le marché français.

3.2.2. Prise en charge de la rupture par le laboratoire et l'ANSM

Un mois après le début de la rupture de MANTADIX®, l'association de patients France Parkinson s'est rapidement inquiétée de la rupture et de la difficulté pour les patients d'obtenir leur traitement. Cette inquiétude a été relayée par l'association française des neurologues. Le laboratoire a donc décidé de réagir en mettant en place un

contingemment strict, c'est-à-dire en ne livrant plus les grossistes répartiteurs, mais en se chargeant lui-même de la distribution de ses stocks résiduels de MANTADIX® auprès des officines [37]. Après épuisement de ses stocks, le laboratoire s'est ensuite chargé avec l'accord de l'ANSM de l'importation d'une spécialité équivalente sur le marché européen :

- D'octobre à décembre 2014 : le SYMMETREL® spécialité néerlandaise qui a ensuite elle-même subi une rupture d'approvisionnement sur le marché néerlandais.

- De janvier à mars 2015 : une spécialité équivalente anglaise sans nom de marque

- À partir de mi-mars 2015 : l'AMANTADIN AL® spécialité allemande qui n'est pas totalement équivalente au MANTADIX®. La spécialité n'est pas équivalente, car il s'agit d'un sel différent : de l'hémisulfate d'amantadine au lieu du chlorhydrate d'amantadine pour le MANTADIX et les deux autres spécialités importées précédemment. Mais la quantité active de base d'amantadine reste de 100mg l'activité du médicament serait donc la même. Les spécialités équivalentes sont étiquetées et distribuées par le laboratoire avec des notices traduites à l'attention des patients français. Le médicament remplaçant est fourni à titre gracieux par le laboratoire exploitant du MANTADIX® (BMS), l'ensemble de la gestion de cette rupture est donc à sa charge.

Partie 2 : Étude de l'impact des ruptures d'approvisionnement sur le travail du pharmacien d'officine

1. Introduction et objectifs de l'étude

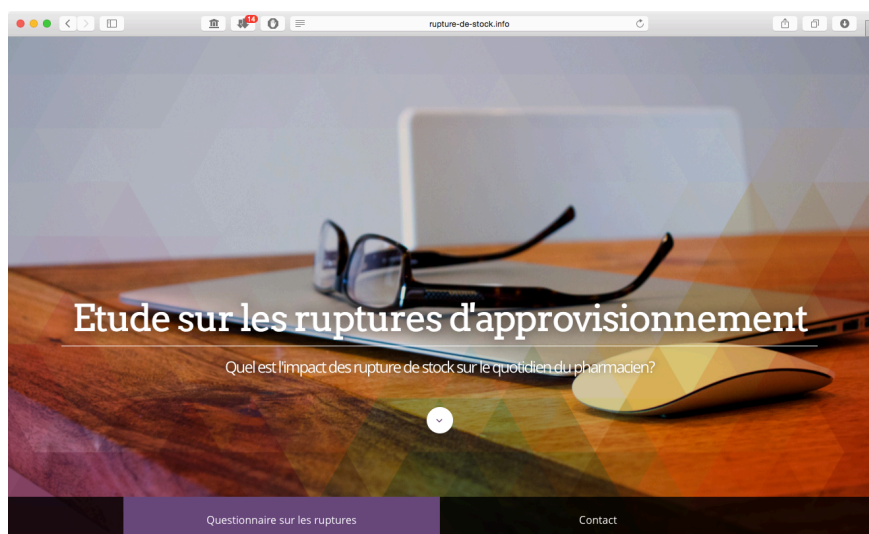
Comme nous l'avons vu dans la première partie, le nombre de ruptures d'approvisionnement n'est pas négligeable, mais quel est l'impact de ces dernières sur le travail du pharmacien au quotidien ? L'objectif de cette étude sera de sonder la profession et de connaître premièrement l'incidence et l'importance des ruptures sur leur travail de dispensation. Puis dans un second temps de connaître les attentes des pharmaciens vis-à-vis des autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement en médicament. Nous utiliserons pour ce faire un questionnaire diffusé par voie informatique.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Population cible et diffusion du questionnaire

La population cible concernée par notre étude est composée de pharmaciens d'officine. Pour la diffusion du questionnaire, il a été décidé de créer un site internet exclusivement consacré à la publication du questionnaire.

www.rupture-de-stock.info



Publier un site internet est que cela offre de multiples avantages :

- Partage par email et par les réseaux sociaux
- Utilisation facilitée à l'officine
- Diffusion rapide
- Obtention des résultats
- Anonymat des réponses
- Possibilité d'expliquer la démarche et l'intérêt du questionnaire

Les pharmaciens officinaux sont souvent interpellés pour répondre à des questionnaires de sondages rémunérés ou non par des sociétés spécialisées ou par les laboratoires ce qui peut être une des faiblesses de cette enquête. Il a donc été décidé, pour éviter un maximum les refus et obtenir un maximum de réponses, de mettre en avant :

- La rapidité d'exécution du questionnaire (moins de 5 minutes)
- L'anonymat du questionnaire
- Une adresse internet qui interpelle le pharmacien
- Une explication claire de l'intérêt du questionnaire

Le questionnaire a été disponible sur internet du jeudi 23 avril 2015 au vendredi 15 mai. Il a été dans un premier temps diffusé sur les réseaux sociaux par deux revues professionnelles : le Moniteur des pharmacies et la revue le Pharmacien de France. L'intérêt du partage sur les réseaux sociaux par ces deux revues professionnelles réside surtout dans l'invitation faite par ces revues à répondre au questionnaire. Il s'agit de lecteurs et donc de professionnels intéressés par l'actualité pharmaceutique dont les ruptures font partie.

Dans un second temps, le questionnaire a été communiqué à l'aide d'une affichette (voir Annexe 4) incitant le personnel officinal à se connecter sur le site pour répondre au questionnaire. Cette affichette a été distribuée aux pharmacies d'officine dans les caisses de livraisons par deux grossistes répartiteurs : OCP répartition situé à Annecy et Alliance Healthcare situé à Annemasse. Les pharmacies sondées sont donc installées dans 3 départements suivant : L'Ain, La Savoie et la Haute-Savoie.

2.2. Élaboration du questionnaire

L'objectif principal lors de l'élaboration du questionnaire était de permettre aux sondés de répondre aux questions dans un temps maximum de 5 minutes.

Le questionnaire final (Annexe 5) est composé de 17 questions réparties en 5 parties :

1. Analyse de l'importance des ruptures à l'officine
2. Réaction collective de l'officine face aux ruptures
3. Réaction individuelle du pharmacien face aux ruptures de stock
4. La prise de contact avec le prescripteur
5. Valorisation de la gestion de la rupture

3. Résultats de l'étude

Notre questionnaire a obtenu des retours satisfaisants auprès de la profession, nous avons obtenu 137 réponses de pharmacien. Les statistiques de connexions au site internet indiquent qu'en moyenne un visiteur restait quatre minutes sur la page pour répondre au questionnaire.

3.1. Analyse de l'importance des ruptures à l'officine

Pour déterminer l'importance des ruptures d'approvisionnement à l'officine, on a cherché à quantifier objectivement le nombre de ruptures d'approvisionnement au sein du secteur officinal et le temps nécessaire au pharmacien pour gérer le problème.

Tableau 1 : Incidence des ruptures d'approvisionnement dans les pharmacies

Incidence des ruptures	Nombre de pharmaciens concernés	Pourcentage
Moins d'une fois par semaine	5	3,6 %
Plusieurs fois par semaine	40	29,2 %
Quotidiennement	92	67,2 %

Les pharmaciens sondés sont donc très confrontés dans leur pratique quotidienne aux ruptures, 96,4% rencontrent plus d'une rupture par semaine et 67,2% des sondés environ une rupture quotidiennement.

Tableau 2 : Temps nécessaire pour la gestion de la rupture en médicament

Temps nécessaire	Nombre de pharmaciens concernés	Pourcentage
Moins de 15 minutes	59	43,1 %
Entre 15 et 30 minutes	61	44,5 %
Entre 30 et 60 minutes	14	10,2 %
Plus de 60 minutes	3	2,2%

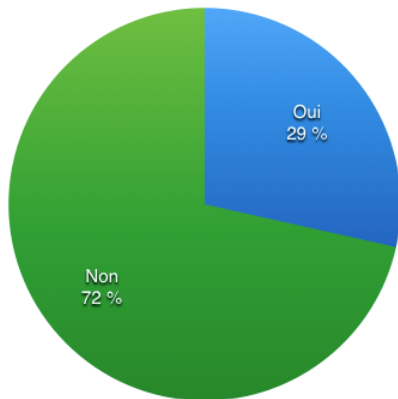
La gestion des ruptures d'approvisionnement par le pharmacien d'officine semble très rapide, une majorité (87,6% des sondés) gère le problème en moins de 30 minutes. Ce temps est relativement court, nous verrons dans une deuxième partie ce qu'ils font pour trouver une solution.

Bilan sur l'analyse de l'importance des ruptures à l'officine : les sondés nous indiquent être très concernés par les ruptures, mais ils semblent les gérer particulièrement rapidement.

3.2. Analyse de la réaction collective de l'officine face aux ruptures

Pour faire face aux ruptures, les pharmaciens sondés ont-ils modifié l'organisation du travail de l'équipe officinale pour être plus efficaces ? Ont-ils mis en place un suivi des ruptures au sein de l'officine qui permet à toute l'équipe d'avoir les mêmes informations ?

Graphique n°1 : Les pharmaciens ont-ils mis en place un suivi des ruptures dans l'officine ?

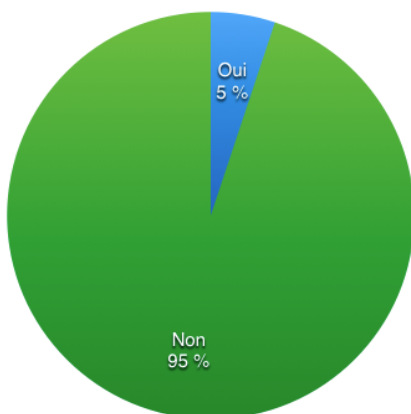


Dans la majorité des cas, les pharmaciens sondés n'ont pas mis en place un moyen particulier pour suivre les ruptures d'approvisionnement. Ils n'ont pas modifié leur organisation de travail pour être plus efficaces face au problème : carnet pour partager l'information, procédure qualité, délégation de la veille sur les ruptures à une personne déterminée au sein de l'officine.

3.3. Analyse de la réaction individuelle du pharmacien face aux ruptures

Cette partie du questionnaire s'intéresse à la vision individuelle du pharmacien d'officine sur son travail personnel face aux ruptures. On va donc dans cette partie avoir des questions subjectives.

Graphique n°2 : Les pharmaciens pensent-ils être assez informés vis-à-vis des ruptures de stock ?



Individuellement une très grande majorité de pharmaciens, ne pense pas être assez informée vis-à-vis des ruptures de stock.

Tableau n°3 : Principalement, les pharmaciens découvrent la rupture d'approvisionnement :

Moment de la découverte	Nombre de pharmaciens concernés	Pourcentage
Lors de la commande	83	60,6 %
Face au patient	54	39,4 %
Grâce aux informations (laboratoires ou autres)	0	0 %

Les sondés découvrent la rupture uniquement quand ils désirent le médicament pour le délivrer à un patient : la veille lors de la commande lorsqu'ils ont délivré la dernière unité disponible à l'officine pour 60,6% ou dans la pire des situations face au patient pour 39,4% des pharmaciens interrogés. Aujourd'hui il ne semble y avoir aucune information de la part des laboratoires qui aurait permis d'anticiper une situation de rupture pour le pharmacien, car aucun pharmacien n'a eu d'information sur la rupture d'un produit avant qu'il ne la découvre.

Tableau n°4 : Face à une rupture d'approvisionnement, le pharmacien contact ?

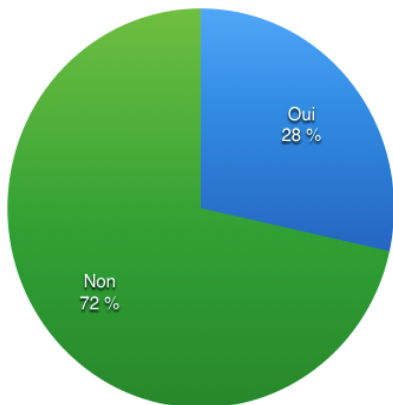
Les interlocuteurs	Nombre de pharmaciens concernés	Pourcentage
Le grossiste répartiteur	111	81 %
Le laboratoire exploitant	68	49,6 %
Les pharmacies voisines	86	62,8 %

Face aux ruptures d'approvisionnement, l'acteur le plus sollicité par le pharmacien d'office pour obtenir de l'information est le grossiste répartiteur, 81% des sondés le contactent face à une rupture. Comme nous l'avons vu précédemment, le pharmacien peut rapidement interroger la base de données de son grossiste, mais surtout ces derniers possèdent des plateformes téléphoniques qui sont encore très utilisées par le pharmacien.

Il est intéressant de voir que 62,8% des pharmaciens sondés téléphonent aux pharmacies voisines pour un dépannage. Il ne faut pas oublier que d'après le code de déontologie : « les pharmaciens se doivent mutuellement aide et assistance pour l'accomplissement de leurs devoirs professionnels ».

Seulement 49,6% des sondés prennent contact avec le laboratoire exploitant la spécialité en rupture d'approvisionnement.

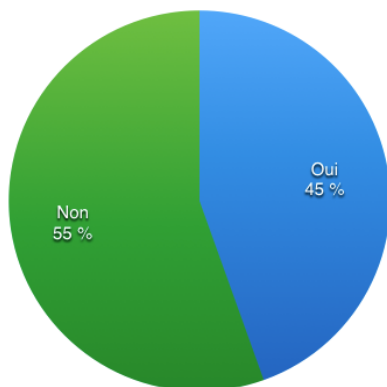
Graphique n°3 : Les informations données par les grossistes sont-elles suffisantes pour les pharmaciens ?



Pour le pharmacien, les informations données par le grossiste répartiteur ne sont pas suffisantes. Nous avons essayé de savoir pourquoi 72% des sondés n'étaient pas satisfaits. En interrogeant les pharmaciens qui répondait non à cette question, il en ressort que :

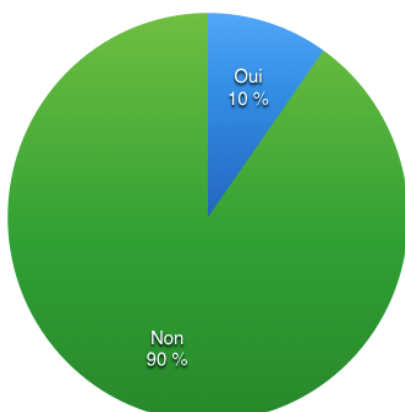
- 100% des pharmaciens ayant répondu négativement aimeraient que les grossistes répartiteurs communiquent la durée de la rupture
- 75% des pharmaciens ayant répondu négativement souhaiteraient, que le grossiste communique la cause de la rupture.

Graphique n°4 : les pharmaciens arrivent-ils facilement à contacter les centres d'appels d'urgence des laboratoires concernés par les ruptures de stock ?



Pour cette question, aucune réponse ne se démarque principalement.

Graphique n°5 : les pharmaciens jugent-ils les informations données par le laboratoire comme suffisantes ?



Les sondés jugent largement insuffisantes les informations données par le laboratoire exploitant la spécialité en rupture d'approvisionnement. 90% des sondés ne sont pas satisfaits.

- 100% des pharmaciens ayant répondu non à la question jugent que les laboratoires ne communiquent pas assez la durée de la rupture
- 50% des sondés jugent que le laboratoire ne communique pas la nature de cette dernière.

Bilan sur la réaction individuelle du pharmacien face aux ruptures

d’approvisionnement : Face à une rupture, le pharmacien essaye de joindre plusieurs interlocuteurs : Grossistes répartiteurs, voisins pharmaciens et laboratoires. Les réponses qu’il obtient ne sont pas satisfaisantes pour résoudre son problème et notamment la notion de durée et la nature de la rupture.

3.4. Analyse du résultat de la gestion de la rupture

Dans cette partie du questionnaire, nous nous intéressons à la partie de gestion du problème, les pharmaciens trouvent-ils des solutions pour le gérer de manière appropriée.

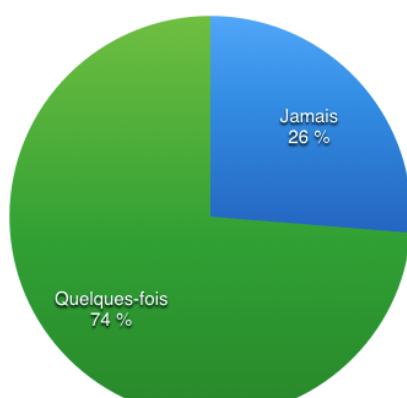
Tableau n°5 : Avant d’appeler le prescripteur, le pharmacien trouve-t-il une solution ?

Le pharmacien trouve une solution	Nombre de pharmaciens concernés	Pourcentage
Toujours	10	7,3 %
Le plus souvent	98	71,5 %
Rarement	28	20,4%
Jamais	1	0,7%

La réponse à cette question montre que dans la plupart des cas, le pharmacien propose une solution au médecin : uniquement, 20,4% des sondés trouvent rarement une solution avant d’appeler le prescripteur

Graphique n°6 : Les pharmaciens se sont-ils retrouvés face à une situation de rupture où

le patient s’est retrouvé sans traitement, car il n’y avait aucune solution ? (en dehors des cas des vaccins)



Les résultats de cette question sont plus inquiétants, 74% des pharmaciens ont déjà eu

une ou plusieurs situations où ils n'ont pas trouvé de solutions pour leur patient.

La réponse à cette question semble venir en contradiction avec les réponses obtenues à la question précédente.

Bilan sur l'analyse des résultats de gestion de rupture par le pharmacien d'officine : Le pharmacien semble trouver une solution dans la grande majorité des cas. Il cherche cette dernière pour la proposer au médecin. Mais d'un autre côté, un grand nombre de pharmaciens avouent n'avoir pas eu la possibilité de trouver une solution au moins une fois pour un patient.

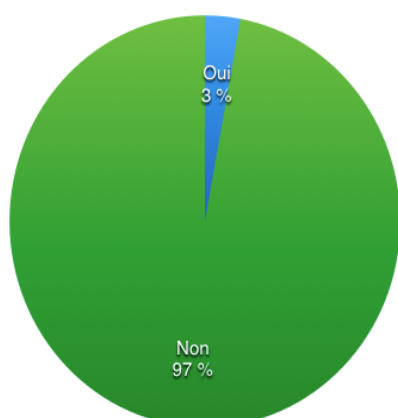
3.5. Analyse de la prise de contact avec le prescripteur

Tableau n°6 : Les pharmaciens arrivent-ils à prendre facilement contact avec le prescripteur ?

Le pharmacien prend contact avec le prescripteur	Nombre de pharmaciens concernés	Pourcentage
Toujours facilement	19	13,9 %
Le plus souvent	102	74,5 %
Rarement	16	11,7 %
Jamais	0	0 %

Les pharmaciens dans la majorité des cas prennent contact facilement avec le médecin du patient. Dans 88% des cas, un contact est établi rapidement entre les deux professionnels de santé.

Graphique n°7 : Pour les pharmaciens, les prescripteurs sont-ils assez renseignés sur la disponibilité des médicaments qu'ils prescrivent ?



Le pharmacien estime que le médecin est encore moins bien informé que lui-même sur la disponibilité des médicaments.

Tableau n°7 : Pourcentage des appels totaux du pharmacien au prescripteur qui concerne les ruptures d'approvisionnement

Pourcentage d'appel concernant les ruptures	Nombre de pharmaciens concernés	Pourcentage
Plus de 50% des appels	32	23,4 %
50% des appels	41	29,9 %
Moins de 50%	64	64 %

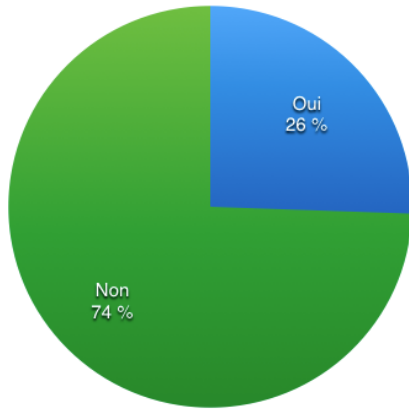
Les appels aux prescripteurs relatifs aux ruptures concernent un grand nombre d'appels, mais ne semblent pas être la majorité de ces derniers.

Tableau n°8 : Les pharmaciens prennent-ils toujours contact avec le prescripteur pour modifier l'ordonnance ? (lorsqu'il n'y a pas de groupe générique concernant le produit manquant)

Le pharmacien prend contact avec le prescripteur pour modifier la prescription	Nombre de pharmaciens concernés	Pourcentage
Toujours	34	24,8 %
Souvent	72	52,6 %
Parfois	30	21,9 %
Jamais	1	0,7 %

Une minorité de pharmaciens modifie la prescription du médecin sans prendre de contact. 21,9% des pharmaciens modifient parfois l'ordonnance sans en avertir le médecin. On peut donc penser qu'ils en ont déjà discuté avec ce dernier et qu'il autorise la modification de l'ordonnance.

Graphique n°8 : Les prescripteurs contactent-ils les officines pour connaître la disponibilité d'un médicament ?



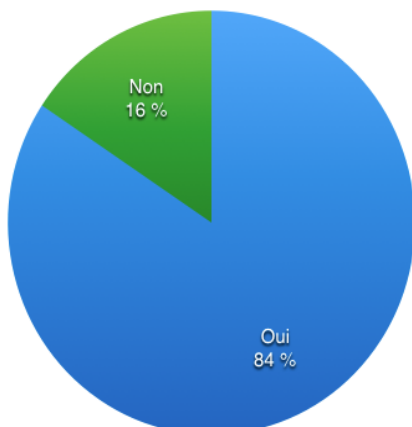
26% des pharmaciens reçoivent des appels de médecin voulant connaître la disponibilité d'un médicament à l'officine. Cela montre un travail en réseau efficace et évite de recontacter le prescripteur a posteriori.

Bilan sur l'analyse de la prise de contact avec le prescripteur : Le pharmacien semble avoir un bon contact avec le prescripteur concernant les ruptures. Comme nous l'avons vu dans la partie précédente le pharmacien est la force de proposition. Il prend facilement contact avec le médecin, il le contacte de nombreuses fois pour lui proposer des alternatives. Le médecin comme le pharmacien ne semble pas assez informé vis-à-vis des ruptures d'approvisionnement.

3.6. Valorisation de la gestion de la rupture

Par cette question, nous avons voulu connaître les impressions du pharmacien sur son travail de recherche de solutions alternatives. Trouve-t-il valorisant ce travail supplémentaire qu'on peut inclure dans l'acte de dispensation ?

Graphique n°9 : Le pharmacien pense-t-il que la recherche de solutions alternatives est valorisante dans son travail de dispensation ?



Les réponses montrent que 84% des pharmaciens trouvent la recherche de solutions valorisante. Cette grande majorité pense même qu'elle fait partie intégrante du travail dispensation. Une minorité ayant répondu négativement trouve que le

pharmacien a suffisamment d'autres missions qui valorisent son travail.

4. Discussion sur les résultats du questionnaire

Le thème des ruptures d'approvisionnement est un thème d'actualité. Les réponses à notre questionnaire reflètent donc une réaction « à chaud » de la profession. Le nombre de ruptures d'approvisionnement qui impactent les officines semble conséquent : 96,4% des pharmaciens rencontrent plus d'une rupture par semaine. On peut donc se poser la question de savoir si ces ruptures correspondent bien à la définition réglementaire de la rupture d'approvisionnement avec un délai de 72 heures ou s'il s'agit de micro ruptures du circuit d'approvisionnement.

La difficulté principale qui ressort des résultats du questionnaire semble le manque d'informations que le pharmacien peut trouver auprès des autres acteurs du circuit d'approvisionnement. Les grossistes répartiteurs n'ont le plus souvent pas de détails sur la raison ainsi que la durée de la rupture. Les laboratoires exploitants ne semblent pas donner non plus de renseignements pertinents aux pharmaciens.

La relation médecin-pharmacien concernant les ruptures semble être efficace, les pharmaciens prennent contact avec le médecin-prescripteur et sont à l'initiative des propositions.

Il semblerait que le pharmacien d'officine pense que la recherche de solutions permettant la continuité du traitement de son patient est valorisante. Il l'intègre même dans l'acte de dispensation.

Partie III : Solutions mises en place et envisagées pour diminuer l'incidence des ruptures en approvisionnement

Comme nous l'avons vu dans les deux premières parties, les ruptures d'approvisionnement sont nombreuses et augmentent d'année en année. Ce phénomène n'est pas ignoré par nos instances ordinales, savantes et dirigeantes. Nous verrons donc dans cette partie les améliorations de la réglementation qui ont été mises en place dès 2012 par décret et ferons un bilan sur ce qu'elles impliquent aujourd'hui pour les acteurs de la chaîne d'approvisionnement. Nous parlerons ensuite d'un projet intéressant du Conseil national de l'ordre des pharmaciens qui est en cours de test : le DP-Rupture. Et pour finir, nous mettrons en avant les articles de la loi de santé 2015 ayant un rapport avec les ruptures d'approvisionnement.

1. Le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012

Pendant l'été 2012, les officines ont été victimes de nombreuses ruptures en médicaments (VALIUM, VOLTARENE, ATARAX) [39]. Les médias ont été sensibilisés par l'importance du problème et ont relayé l'information. À la rentrée 2012, le gouvernement de Jean Marc AYRAULT a promulgué un décret relatif à l'approvisionnement en médicament à usage humain. Ce décret introduit premièrement la définition juridique de la rupture d'approvisionnement comme nous l'avons vu en début de la deuxième partie avec l'Article R5124-49-1 du CSP. Mais ce décret renforce surtout la responsabilité des laboratoires exploitants et des grossistes répartiteurs [24].

1.1. Les centres d'appel d'urgences

Le deuxième point de l'article R5125-49-1 du CSP responsabilise le laboratoire exploitant, ce dernier se doit d'informer l'ANSM d'une rupture dans son approvisionnement lorsqu'il peut l'anticiper : « Lorsque l'exploitant anticipe une situation de rupture potentielle d'approvisionnement, il en informe l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en précisant les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité et les délais prévisionnels de remise à disposition et l'identification de spécialités, le cas échéant, pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique en défaut. ».

Le troisième point du même article est le plus intéressant pour l'officine, car il permet au pharmacien d'obtenir des informations directement auprès des laboratoires exploitants. Ce texte oblige l'exploitant du médicament en rupture à mettre en place des centres d'appels d'urgence : « Les établissements pharmaceutiques exploitants [...] disposent de centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens d'officine [...] et aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes répartiteurs. Les exploitants prennent toutes dispositions pour faire connaître les numéros d'appel auprès des professionnels de santé précités. » Les centres d'appels doivent permettre une remontée d'information rapide des ruptures au niveau des officines et le signalement doit permettre aux exploitants de s'organiser pour résoudre le plus rapidement possible le problème en proposant dans le meilleur des cas un approvisionnement en urgence des pharmacies. C'est ce qui arrive le plus souvent en cas de rupture par contingentement : le grossiste répartiteur est en rupture de stock, car ne reçoit pas le nombre d'unités de médicaments pour répondre aux demandes de ses clients. De son côté le laboratoire dispose de stocks tampon qu'il va distribuer aux pharmaciens en ne passant pas par le grossiste répartiteur.

Aujourd'hui, la mise en place et l'organisation des centres d'appel d'urgences ne sont pas normées et dépendent des laboratoires. Il peut donc s'agir dans le meilleur cas d'une plateforme téléphonique, mais aussi d'un simple répondeur diffusant un message.

1.2. Le rôle de vigie des grossistes et pharmacien

Le décret n°2012-1096 ne responsabilise pas uniquement les laboratoires exploitants, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens grossistes-répartiteurs responsables ou délégués sont aussi impliqués.

Les pharmaciens d'officines doivent d'après l'article R5125-49-1 du CSP tenir à disposition du directeur général de l'agence régionale de santé les éléments prouvant les ruptures d'approvisionnement qui nécessitent l'appel aux laboratoires exploitants.

Les dispositions du décret modifient aussi les règlements ayant rapport avec l'activité des établissements pharmaceutiques exerçant l'activité de grossiste répartiteur. L'article R5124-59 du CSP en rapport avec les missions de service public des grossistes répartiteurs est modifié : « L'entreprise dispose, en vue de sa distribution, d'une manière effective et

suffisante pour couvrir les besoins du territoire de répartition déclaré, d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France [...]». Le décret introduit aussi dans l'Article R 5124-59 du CSP [24] l'obligation pour le grossiste répartiteur de livrer ses clients français avant de pouvoir faire de l'exportation : « Les médicaments achetés par le grossiste répartiteur ou cédés au grossiste répartiteur sont distribués de manière à couvrir les besoins des patients en France, sur le territoire de répartition déclaré. »

2. Le DP Rupture

Depuis 2008, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens a mis en place le dossier pharmaceutique, un outil professionnel permettant d'aider le pharmacien d'officine à sécuriser la dispensation des médicaments [40]. Le DP permet aux pharmaciens de consulter à l'aide de leur logiciel-métier, l'historique des médicaments du patient, même si ces derniers ont été délivrés dans une autre pharmacie. Le DP a été rapidement adopté par un grand nombre de pharmaciens et il est devenu un véritable outil de communication sécurisée.

Il permet aujourd'hui de communiquer :

- les alertes sanitaires : DP-Alertes
- les retraits de lots de médicaments : DP-Rappels
- Le suivi sanitaire par des données anonymes : DP-Suivi sanitaire

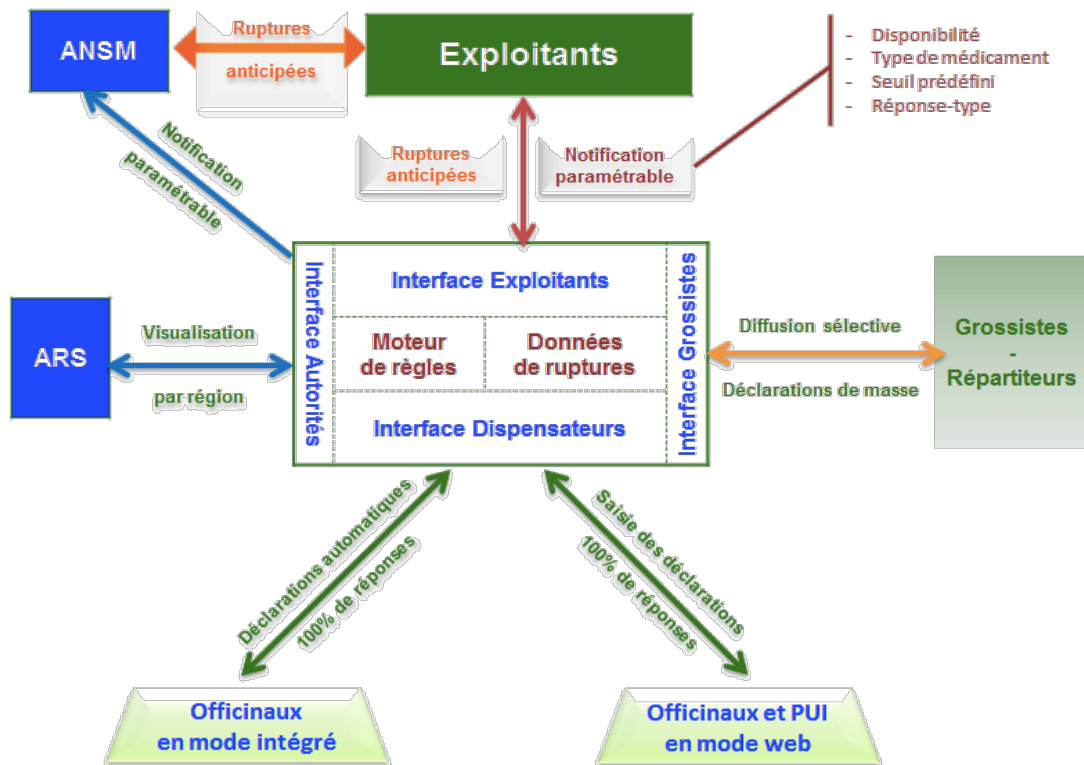
L'objectif du CNOP est de créer un nouveau système de gestion des ruptures d'approvisionnement par des signaux d'informations entre les différents acteurs concernés par les ruptures afin de trouver plus facilement des solutions pour permettre d'anticiper et donc de trouver des solutions pour la continuité du traitement du patient. Ce système développé en mars 2013 est pour le moment encore en phase de test. À l'heure actuelle, 200 pharmaciens sont connectés avec 67 laboratoires.

2.1. Fonctionnement du DP-Rupture

Le principe du DP-Rupture est expliqué par le schéma suivant du CNOP : les pharmaciens déclarent les ruptures qu'ils constatent en respectant la définition officielle de la rupture d'approvisionnement c'est à dire plus de 72 heures de délai ou alors une

situation exceptionnelle. L'information est collectée par le serveur du dossier et transmise au laboratoire exploitant de la spécialité manquante. L'information est ensuite analysée par les laboratoires exploitants, les autres pharmacies ne la reçoivent pas directement. Le grossiste répartiteur est inclus dans le dispositif, il a accès uniquement aux déclarations de ses clients, mais des mesures ont été prises pour qu'il ne puisse pas connaître les autres grossistes dont dépendent ses clients. Les autorités ANSM et Agences régionales de Santé (ARS) peuvent se connecter au dispositif [26].

Figure n°6 : Schéma global du dispositif DP-Rupture



L'intérêt du dispositif est qu'il fonctionne aussi en sens descendant, l'exploitant peut avertir rapidement l'ensemble des pharmacies de la rupture d'un de ses produits. Il pourra donc faire passer des messages pour anticiper une rupture par exemple :

- Réserver un médicament indispensable à une partie de la population prioritaire (exemples : femmes enceintes, nourrissons, personnes immunodéficientes...)
- Informer sur la durée de la rupture et des équivalents thérapeutiques disponibles
- Informer d'une importation étrangère et de la démarche pour l'obtenir

Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie, un des problèmes des pharmaciens d'officine est le manque d'information de la part des laboratoires et des grossistes répartiteurs. Par ses multiples possibilités, le DP-rupture sera sûrement un outil judicieux pour aider les acteurs de la chaîne d'approvisionnement à communiquer puis à s'organiser pour diminuer l'incidence des ruptures d'approvisionnement dans les années futures.

3. Projet de loi de santé 2015 et la notion de médicaments d'intérêts

thérapeutiques majeurs

3.1. Projet de loi de santé

Le 14 avril 2015, la ministre de la Santé Marisol TOURAINE a présenté devant les députés un grand projet de loi appelé : « Projet de modernisation de notre système de santé ». Ce texte de loi composé de 57 articles et plus de 2000 amendements a été adopté en première lecture. Les nombreux articles de ce projet de loi traitent de sujets très différents et certains ont beaucoup plus retenu l'attention des médias que d'autres et notamment la possibilité de création des salles de shoot et le tiers payant généralisé. L'article 36 du projet qui a pour sujet la lutte contre les ruptures d'approvisionnement en médicament n'a eu lui aucun écho médiatique. Il introduit pourtant une notion innovante, la définition juridique des médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs [41].

3.2. Les médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs

Le projet de loi définit les médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs (MITM) par l'Article L5111-4 du code de la santé publique : « les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients en regard de la gravité ou du potentiel évolutifs de la maladie ». On ne sait pas encore quels sont les médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs, mais un décret viendra bientôt préciser les critères d'identification de ces produits. La liste finale de ces produits jugés comme très importants sera signée par le directeur de l'ANSM.

La définition des MITM permet à l'État de les distinguer par rapport aux autres médicaments pour obliger les laboratoires exploitants à mettre en place des plans de gestion des pénuries. Article L. 5121-31 du code de la santé publique « Pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5111-4 pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments élaborent et mettent en œuvre des plans de gestion des pénuries dont l'objet est, dans l'intérêt des patients, de prévenir et de pallier toute rupture de stock. »

3.3. Lutte contre les ruptures d'approvisionnement

D'autres solutions législatives sont proposées dans le projet de loi de santé 2015 pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement :

1. L'état officialise par l'Article L5121-22 du CSP la possibilité pour le pharmacien d'officine de dispenser une spécialité importée, mais disposant d'une autorisation dispensée par l'ANSM.
2. L'Article L5124-17-2 du CSP concernant les grossistes répartiteurs est modifié. Une ligne de texte est rajoutée à l'Article L5124-17-2 du CSP et rajoute une mission supplémentaire aux grossistes répartiteurs : « Ils participent à la prévention et à la gestion des ruptures de médicaments, au titre des obligations de service public ».
3. Des mesures sont prises pour réguler les importations « parallèles » et diminuer leurs incidences dans les ruptures d'approvisionnement.
 - l'Article 5124-17-3 du CSP limite le commerce « parallèle », car le grossiste va devoir prouver qu'il a bien approvisionné ses clients français avant de vendre à ses voisins européens : « Lorsque le grossiste répartiteur a rempli ses obligations de service public prévues à l'article L.5124-17-2, il peut vendre en dehors du territoire national ou aux distributeurs en gros à l'exportation des médicaments ».
 - Point très important, l'État introduit l'interdiction pour les grossistes d'exporter les MITM : l'Article 5124-17-3 du CSP « Il (le grossiste) ne peut

pas vendre en dehors du territoire national des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-30 ».

4. L'Article L 5121-30 du CSP autorise le pharmacien hospitalier à délivrer au sein de la pharmacie d'usage intérieur des médicaments en rupture d'approvisionnement dans le circuit de ville après autorisation de l'ANSM. Chose qui n'était pas possible précédemment si le médicament ne faisait pas partie de la liste des médicaments de la rétrocession hospitalière.

Conclusion

Le circuit de production et de distribution des médicaments en France est un système structuré par le code de la santé publique. Les acteurs économiques sont pour la plupart des établissements pharmaceutiques donc réglementairement contrôlés par les états à l'aide de l'Agence Nationale du médicament. Malgré cette supervision étroite, le système actuel est victime de ruptures d'approvisionnement récurrentes. Les causes de ruptures sont connues, et ont été étudiées : augmentation des demandes mondiales, régionalisation des fournisseurs en matière première en Asie, marché parallèle et concurrence des prix au sein de la communauté européenne. Pour faire face aux nombreuses ruptures médiatisées de l'été 2012, un décret du Premier ministre a été publié en septembre 2012. Ce décret introduit la définition de la rupture d'approvisionnement, la responsabilité des exploitants et l'instauration des centres d'appel d'urgences. Trois ans plus tard, ce décret semble avoir eu un faible impact sur l'incidence des ruptures au quotidien.

Les résultats de notre étude auprès de 130 pharmaciens d'officine en avril 2015 montrent que 92% des pharmaciens rencontrent des ruptures d'approvisionnement en médicament dans leur pratique quotidienne. La profession manque d'information et ne peut pas anticiper pour permettre la bonne continuité des soins. 94% des pharmaciens d'officine pensent ne pas être suffisamment informés vis-à-vis des ruptures d'approvisionnement. Les contacts pris par le pharmacien d'officine auprès des autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement sont difficiles, et souvent ils n'aboutissent pas. Le pharmacien d'officine ne reçoit pas dans la plupart des cas de solution ou une information concrète sur la situation de la rupture par les grossistes répartiteurs ou le laboratoire exploitant.

Les situations de ruptures sont à relativiser, car, dans une majorité des cas, le pharmacien d'officine pratique une substitution thérapeutique et le patient peut disposer d'un médicament de remplacement qui correspond à sa pathologie. Cette recherche de solution par le pharmacien d'officine prend du temps, mais a tout à fait sa place dans le travail de délivrance, 82% des pharmaciens d'officine trouvant cette mission valorisante.

Des solutions sont envisagées au sein même de la profession par la mise en place du système de DP-rupture par le conseil de l'ordre des pharmaciens qui favorise le retour d'information auprès des agences régionales de santé et qui informera rapidement les officines des spécialités en rupture d'approvisionnement. Au niveau de nos instances dirigeantes, le problème n'est pas oublié. La lutte contre les ruptures d'approvisionnement en médicament fait partie de la loi de modernisation du système de santé votée en première lecture le 14 avril 2015 à l'Assemblée nationale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 5/06/2015

LE DOYEN



Pr. Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT du JURY



Dr Martine DELETRAZ-DELPORTE

Bibliographie :

- [1] **Académie Nationale de Pharmacie.** Rapport : "Médicaments : ruptures de stock, ruptures d'approvisionnement." 2013.
- [2] **Rédaction Prescrire.** Approvisionnement en médicaments : ruptures préoccupantes. Revue Prescrire janvier 2014, numéro 363
- [3] **Pringent A.** De plus en plus de ruptures de stocks de médicaments. Journal le Figaro, publié le 23/05/2014. Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/05/23/22380-plus-plus-ruptures-stocks-medicaments> (consulté en avril 2015).
- [4] **Hecketsweiler C.** Médicaments : les ruptures de stock se multiplient. Journal Le Monde, publié le 25/11/2013. Disponible sur : http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/11/25/medicaments-epidemie-de-penuries_3519997_1650684.html (consulté en avril 2015).
- [5] **Riviere JF.** "Les ruptures de stock vont devenir un fléau" Isabelle Adenot, présidente de l'Ordre National des Pharmaciens. Article internet des éditions Vidal publié le 21/08/2013 Disponible sur : http://www.vidal.fr/actualites/13290/les_ruptures_de_stock_vont_devenir_un_fleau_isabelle_adenot_presidente_de_l_ordre_national_des_pharmaciens/ (consulté en avril 2015).
- [6] **Communication du LEEM.** Évolution du chiffre d'affaires des médicaments 2013 Disponible sur : <http://www.leem.org/article/evolution-du-chiffre-daffaires-des-medicaments> (consulté en avril 2015).
- [7] **LegiFrance.** Code de la santé publique disponible sur <http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665> (consulté juin 2015).
- [8] **ANSM.** Bonnes pratiques de distribution en gros. disponible sur <http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros/> (consulté mai 2015).
- [9] **CSRP.** Communication annuelle, Brochure l'essentiel 2014.
- [10] **CSRP.** Liste des Adhérents de la CSRP Disponible sur : <http://www.csrp.fr/opencms/sites/fr/presentationcsrp/adherents.html> (consulté juin 2015).

- [11] **OCP répartition.** Présentation de la société. Disponible sur : <http://www.nouveau.ocp.fr> (consulté juin 2015).
- [12] **Inspection générale des affaires sociales.** Rapport : "La distribution en gros du médicament en ville". Juin 2014.
- [13] **Haute autorité de la concurrence.** Rapport : "Comment dynamiser la concurrence dans le secteur de la distribution du médicament en ville ?" 25 février 2013.
- [14] **ANSM.** Bonnes pratiques de fabrication - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP> (consulté juin 2015).
- [15] **Legifrance.** Code de la santé publique : Ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012 du JORF relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet et à la lutte contre la falsification de médicaments
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026805101&categorieLien=id> (consulté juin 2015).
- [16] **ANSM.** Activités de courtage de médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Activite-de-courtage-de-medicaments/Activites-de-courtage-de-medicaments/> (consulté juin 2015).
- [17] **Ordre National des Pharmaciens.** Données régionales - Le pharmacien. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Pharmacie/Cartes-regionales-Officine/Donnees-regionales> (consulté mai 2015).
- [18] **ANSM.** Rapport : Analyse des ventes de médicaments en France en 2013.
- [19] **KPMG.** Moyennes professionnelles Pharmacies 2015. 2015.
- [20] **Syndicat des grossistes répartiteurs. CSRP** - Expertise logistique. Disponible sur : <http://www.csrp.fr/opencms/sites/fr/repartition/expertise.html> (consulté avril 2015).
- [21] **SFPC.** Référentiel de la pharmacie d'officine. 2014.
- [22] **Brisset C.** Thèse en pharmacie "Les logiciels de gestion d'officine fonctionnalités et acteurs". 2014.

- [23] **Société Pharma-ML.** La norme d'échange pharma-ml. disponible sur : <http://www.pharma-ml.fr/> (consulté juin 2015).
- [24] **Legifrance.** Décret n° 2012-1096 du JORF du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain Disponible sur : <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026426883&categorieLien=id> (consulté juin 2015).
- [25] **ANSM.** Informations de sécurité - Ruptures de stock et arrêts de commercialisation des médicaments. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments> (consulté janvier 2015).
- [26] **Lammari A.** Présentation du DP rupture. Présentation disponible : www.ordre.pharmacien.fr/content/view/full/120487 (consulté juin 2015).
- [27] **LEEM.** Atelier d'information Presse Ruptures de Stock et d'approvisionnement. 2014
- [28] **Lucas S.** L' implication du pharmacien inspecteur de santé publique dans le dispositif de prévention et de gestion de stock et d'approvisionnement de médicaments : analyse et perspectives. Documentation Ehesp Disponible sur : <http://documentation.ehesp.fr/memoires/2014/phisp/lucas.pdf> (consulté juin 2015).
- [29] **Commission Européenne.** Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain: Conditions générales (directive de base). Disponible sur : http://europa.eu/legislation_summaries/other/l21136_fr.htm (consulté juin 2015).
- [30] **ANSM.** L'AMM et le parcours du médicament. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/> (consulté juin 2015).
- [31] **ANSM.** Distribution et importations parallèles de spécialité pharmaceutique - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Distribution-et-importations-paralleles-de-specialite-pharmaceutique/> (consulté juin 2015).
- [32] **Autorité de la concurrence.** Distribution de médicaments, 2007. Disponible sur http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id_rub=210&id_articled=755 (consulté juin 2015).

- [33] **Thériaque.** Base de donnée publique. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> (consulté juin 2015).
- [34] **OSPHEM.** Le concentrateur statistiques. Données disponibles sur : <http://www.ospharm.net/> (consulté juin 2015).
- [35] **Laboratoire TEVA.** Teva Santé met tout en œuvre pour mettre à nouveau à disposition Vogalène® au 1er janvier 2015. 2015
- [36] **ANSM.** Rupture de stock de VOGALENE (métopimazine) - Point d'Information - Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rupture-de-stock-de-VOGALENE-metopimazine-Point-d-Information> (consulté juin 2015).
- [37] **Bassi F.** Rupture d'approvisionnement de produits d'intérêt majeur : un cas concret (présentation devant l'académie de pharmacie), 2015
- [38] **HAS.** L'essentiel Stratégie thérapeutique le MANTADIX, 2013
- [39] **Visuzaine L.** Pourquoi votre pharmacien manque de médicaments. Journal La république des Pyrénées publié le 17/07/2012. Disponible sur : <http://www.larepubliquedespyrenees.fr/2012/07/17/pourquoi-votre-pharmacien-manque-de-medicaments,1091282.php> (consulté juin 2015).
- [40] **CNOP.** Le DP - Nos missions - Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Le-role-de-l-Ordre-dans-les-missions-de-sante-publique/Le-DP> (consulté juin 2015).
- [41] **Rédaction Libération.** Les principales mesures du projet de loi santé, Journal Libération publié le 14/04/2015. Disponible sur : http://www.liberation.fr/politiques/2015/04/14/projet-de-loi-sante-l-heure-du-vote-a-l-assemblee_1240694 (consulté juin 2015).

Annexes :

Annexe n°1 : Les 15 catégories d'établissements Pharmaceutiques

Annexe n°2 : Avis de suspension de la société 7 Pharma

Annexe n°3 : Lettre aux professionnels de santé de la société BMS concernant la rupture de MANTADIX

Annexe n°4 : Affichette transmise aux pharmaciens

Annexe n°5 : Le questionnaire diffusé aux pharmaciens

Annexe n°1

Les 15 catégories d'établissements pharmaceutiques

D'après l'Article R5124-2 du CSP

- 1° Fabricant
- 2° Importateur
- 3° Exploitant
- 4° Dépositaire
- 5° Grossiste-répartiteur
- 6° Distributeur en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments
- 7° Distributeur en gros à l'exportation
- 8° Distributeur en gros à vocation humanitaire
- 9° Distributeur en gros de médicaments dérivés du sang
- 10° Distributeurs de médicaments expérimentaux
- 11° Distributeur en gros de plantes médicinales
- 12° Distributeur en gros de gaz à usage médical
- 13° Distributeur en gros du service de santé des armées
- 14° Etablissement pharmaceutique pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves
- 15° Centrale d'achat pharmaceutique

Annexe n°2

Avis de suspension de la société 7 PHARMA



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Suspension jusqu'à mise en conformité et pour une durée maximum d'un an pour l'activité de grossiste-répartiteur de médicaments à usage humain de la société « 7 PHARMA ».

Le directeur général,

Vu le code de la santé publique (CSP) et notamment les articles L. 4221-1, L. 5121-5, L. 5124-3, L. 5311-1, L. 5313-3, R. 5124-2, R. 5124-15, R. 5124-36, R. 5124-46, R. 5124-48-1, R. 5124-58, R. 5124-59, R. 5124-60 et R. 5313-3 ;

Vu l'arrêté du 30 juin 2000 relatif aux Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du CSP ;

Vu la décision n° MD 08/365 du 31 octobre 2008 autorisant la société « 7 PHARMA » à poursuivre son activité pharmaceutique de distribution en gros de médicaments à usage humain (grossiste-répartiteur), définie à l'article R. 5124-2, 5° du CSP, dans son établissement pharmaceutique implanté à Andrézieux-Bouthéon (Loire), ZAC les Murons ;

Vu les courriers des 26 février 2010 et 26 octobre 2010 du pharmacien responsable de la société informant l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) du début de l'activité pharmaceutique autorisée ;

Vu le rapport préliminaire du 4 février 2011 relatif à l'inspection réalisée le 21 janvier 2011 par un inspecteur de l'Agence régionale de santé de la région Rhône-Alpes ;

Vu la lettre en date du 8 mars 2011 mettant le pharmacien responsable en demeure de mettre son établissement en conformité avec les textes en vigueur et présentant un projet de suspension de l'autorisation ;

Vu la lettre de réponse du pharmacien responsable en date du 22 mars 2011 ;

Considérant que l'établissement susmentionné, autorisé en qualité de grossiste-répartiteur se borne à livrer un distributeur en gros à l'exportation et n'a aucune activité d'approvisionnement des pharmacies d'officines du territoire de répartition déclaré, ce qui est contraire aux obligations de service public décrites à l'article R. 5124-59 du CSP ;

Considérant en outre que l'établissement n'a pas été en mesure, alors qu'il était en situation d'astreinte, d'assurer la distribution d'un médicament à usage humain anti-infectieux à une pharmacie d'officine de garde, ce qui est contraire aux obligations de service public décrites à l'article R. 5124-59 du CSP ;

Considérant que l'inspection susvisée a permis d'établir que l'établissement ne dispose pas d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France, ni de quantités permettant de satisfaire à tout moment la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines, ce qui est contraire aux obligations de service public décrites à l'article R. 5124-59 et aux dispositions de l'article R. 5124-48-1 du CSP ;

S 11/66 - 1/2

Considérant que l'établissement ne dispose pas des aménagements et des moyens de stockage, de contrôle de la température et d'hygrométrie nécessaires pour réaliser son activité de grossiste-répartiteur et ne permet pas de s'assurer que les médicaments sont conservés dans les conditions de conservation prévues dans leurs autorisations de mise sur le marché (AMM), ce qui est contraire aux points 3.1, 3.2, 3.3, 3.7, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.17, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.26, 4.8, 4.9 et 4.12 des BPDG et à l'article R. 5124-46 du CSP ;

Considérant l'absence d'un système de gestion de la qualité et de documentation satisfaisant au sein de l'établissement, contrairement aux dispositions des points 1.2, i), 1.4, b), 7.8 et 7.9 des BPDG, ce qui ne permet pas de garantir la qualité des médicaments distribués ;

Considérant que l'établissement ne dispose pas d'un système de gestion des retours de produits non-défectueux, ce qui est contraire aux points 6.1, 6.2, 6.4 et 6.5 des BPDG ;

Considérant que l'établissement ne dispose pas d'un système de gestion des réclamations, ce qui est contraire aux points 6.8, 6.9, 6.10 et 6.11 des BPDG ;

Considérant que l'établissement ne dispose pas d'un système de gestion des rappels, ce qui est contraire aux points 6.12, 6.13, 6.15, 6.16, 6.17 et 6.19 des BPDG et aux dispositions de l'article R. 5124-60 du CSP et a entraîné le maintien en stock d'un médicament retiré du marché ;

Considérant que l'établissement ne réalise pas la formation de son personnel, ce qui est contraire aux points 2.12, 2.14, 2.15 et 2.17 des BPDG ;

Considérant qu'en réponse au projet de suspension, le pharmacien responsable n'a apporté aucun élément permettant une remise en conformité de l'établissement avec les textes en vigueur dans des délais compatibles avec un maintien de son activité ;

Considérant en conséquence que les conditions de réalisation des activités de distribution en gros de médicaments à usage humain (grossiste-répartiteur) dans l'établissement ne sont pas conformes aux BPDG et au CSP, et sont susceptibles de présenter un risque pour la santé publique ;

Décide :

Art. 1er : L'autorisation accordée à la société « 7 PHARMA », référencée n°MD 08/365 du 31 octobre 2008, est suspendue jusqu'à mise en conformité de l'établissement avec les dispositions des BPDG et du CSP pour une durée maximum d'un an, en application de l'article R. 5124-15 du code de la santé publique.

Art. 2: Cette décision est enregistrée sous la référence n° **S 11/66**.

Art. 3: Le directeur de l'inspection et des établissements est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Saint-Denis, le 11 avril 2011

L'Adjointe au Directeur Général

Fabienne BARTOLI

Annexe n°3

Lettre aux professionnels de santé de la société BMS concernant la rupture de MANTADIX

Rueil-Malmaison, le 4 décembre 2014

Lettre d'information destinée aux pharmaciens d'officine et hospitaliers

Objet : Rupture de stock de la spécialité importée SYMMETREL 100 mg gélule, (chlorhydrate d'amantadine) visant à pallier l'indisponibilité de MANTADIX 100 mg, capsule (chlorhydrate d'amantadine).

Chère Consœur, Cher Confrère,

Dans le contexte d'indisponibilité de MANTADIX 100 mg, capsule (chlorhydrate d'amantadine), Bristol-Myers Squibb avait mis à disposition à titre exceptionnel et transitoire depuis le 15 octobre 2014 et en accord avec l'ANSM, la spécialité SYMMETREL initialement destinée au marché néerlandais.

Bristol-Myers Squibb est désormais au regret de vous informer de la rupture de stock en

SYMMETREL 100 mg gélule (chlorhydrate d'amantadine) - boîte de 30.

Une autre spécialité importée à base d'amantadine visant à pallier l'indisponibilité de MANTADIX, sera prochainement mise à disposition par Bristol-Myers Squibb.

Nous ne manquerons pas de vous tenir informé(e) dès que nous serons en mesure de ré-initier des dépannages d'urgence avec une spécialité alternative, et de vous en confirmer les modalités.

Conscients des désagréments causés par cette situation, nous mettons tout en œuvre afin d'apporter une solution dans les meilleurs délais.

Pour toute question relative à cette situation, notre service d'Information Médicale reste à votre disposition au numéro Azur : **0 810 410 500**** (ou 01 58 83 84 96), ou infomed@bms.com.

Nous vous prions d'accepter nos excuses et vous remercions par avance de votre compréhension.



Frédéric BASSI
Pharmacien Responsable

Annexe n°4

Affichette transmise aux pharmaciens

Pharmaciens :

Participez à une étude sur l'importance des ruptures d'approvisionnements dans votre travail de délivrance des médicaments :

www.ruption-de-stock.info

Un questionnaire anonyme de moins de 5 min sur votre gestion des situations de rupture de stock

Annexe n°5

Questionnaire diffusé aux pharmaciens

Questionnaire sur les ruptures (production et distribution)

*Obligatoire

Quelques questions sur vous :

Vous êtes : *

- Pharmacien
- Préparateur
- Etudiant en pharmacie

Concernant les ruptures d'approvisionnement :

Dans votre travail vous rencontrez des ruptures d'approvisionnements : *

- Moins d'une fois par semaine
- Plusieurs fois par semaine
- Quotidiennement

Lorsque vous êtes face à une rupture combien de temps vous prend la gestion de cette dernière? *

(recherche d'une solution, prise de contact avec les prescripteurs)

- Moins de 15 minutes
- Entre 15 et 30 minutes
- Entre 30 et 60 minutes
- Plus de 60 minutes

Avez-vous mis en place un suivi des ruptures dans votre officine ? *

(procédure, cahier de suivis ou autre ?)

- Oui
- Non

Pensez vous être assez informé vis à vis des ruptures de stock ? *

- Oui
- Non

Lorsque vous êtes face à une rupture d'approvisionnement :

Le plus souvent vous découvrez la rupture : *

- Grâce au retour de commande grossiste lors de votre commande journalière
- Face au patient
- Grâce à des informations (laboratoire ou autres)

Avant d'appeler le prescripteur vous contactez : *

(plusieurs réponses possibles)

- Le grossiste répartiteur
- Le laboratoire exploitant le médicament manquant
- Les pharmacies à proximité pour un dépannage

D'après vous les informations données par les grossistes sont suffisantes : *

(plusieurs réponses possibles)

- Oui
- Non car ils ne communiquent pas la durée de la rupture
- Non car ils ne communiquent pas la cause de la rupture

Arrivez-vous à contacter facilement le centre d'appel d'urgence des laboratoires concernés par les ruptures de stock : *

- Oui
- Non

D'après vous les informations données par les laboratoires sont suffisantes : *

(plusieurs, réponses possibles)

- Oui
- Non car ils ne communiquent pas la durée de la rupture
- Non car ils ne communiquent pas la cause de la rupture

Avant d'appeler le prescripteur, trouvez vous une solution ? : *

- Toujours
- Le plus souvent
- Rarement
- Jamais

Vous êtes-vous retrouvé face à une situation de rupture où le patient s'est retrouvé sans traitement, car il n'y avait aucune solution? (en dehors du cas des vaccins) *

(malgré une prise de contact laboratoire et appel au prescripteur)

- Jamais
- Quelques fois

Prise de contact avec le prescripteur

Vous arrivez facilement à prendre contact avec le prescripteur ? : *

- Toujours
- Le plus souvent
- Rarement
- Jamais

D'après vous, les prescripteurs sont-ils assez renseignés sur la disponibilité des médicaments qu'ils prescrivent ? *

- Oui
- Non

Les prises de contact avec les prescripteurs concernant les ruptures représentent : *

- Plus de 50% de nos appels aux prescripteurs
- 50% de nos appels aux prescripteurs
- Moins de 50% de nos appels aux prescripteurs

Vous prenez toujours contact avec le prescripteur ? (lorsqu'il n'y a pas de groupe générique concernant le produit manquant) *

- Oui toujours
- Oui souvent
- Parfois
- Jamais

Les prescripteurs vous contactent-ils pour connaître la disponibilité d'un médicament? *

- Oui
- Non

Concernant l'avenir

Pensez vous la recherche de solutions valorisante pour le pharmacien ? *

- Oui elle fait partie intégrante du travail de délivrance
- Non, nous avons d'autres missions

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».