



HAL
open science

Rupture d'approvisionnement en médicaments : un défi pour les pharmaciens d'officine

Aissa Zaoui

► **To cite this version:**

Aissa Zaoui. Rupture d'approvisionnement en médicaments : un défi pour les pharmaciens d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01973650

HAL Id: dumas-01973650

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01973650>

Submitted on 8 Jan 2019

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.



UFR de pharmacie d'Amiens

Année 2017

N° : 3165

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

ZAOUI Aissa

Né le 09/12/1990

**Rupture d'approvisionnement en
médicaments : un défi pour les
pharmaciens d'officine**

Présentée et soutenue publiquement le 20 mars 2017

Président de thèse : Monsieur Laurent METZINGER

Directeur de thèse : Monsieur Gilles MAIRESSE

Membre du jury : Monsieur Jean Marc FACQ

REMERCIEMENTS

Tout d'abord je souhaite exprimer mes remerciements à l'ensemble des membres du jury :

- **Monsieur METZINGER Laurent** : Professeur de Biochimie UPJV : Président du jury. Un grand merci d'avoir accepté de prendre part à ce projet.
- **Monsieur MAIRESSE Gilles** : Maître de conférences des universités-Chimie Analytique : Directeur de thèse. Je remercie chaleureusement mon directeur de thèse Monsieur MAIRESSE Gilles, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse. Trouvez ici ma sincère reconnaissance et ma profonde considération.
- **Monsieur FACQ Jean-Marc** : Docteur en pharmacie et titulaire de la pharmacie des martinets à Montataire : Membre du jury. Tout d'abord un grand merci pour m'avoir proposé ce sujet passionnant, je vous remercie également de m'avoir permis de passer mon stage de 6^{ème} année pharmacie au sein de votre officine ainsi que le CDD de six mois qui a suivi le stage durant lesquels j'ai beaucoup appris et engrangé de l'expérience. Ce fut un réel plaisir de travailler pour vous. Je remercie également l'ensemble de votre équipe qui m'a accueillie, intégrée en tant que stagiaire et ensuite en tant que collègue.

Je souhaite adresser aussi mes remerciements à :

- **Mes parents** : Qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Pour leur soutien au quotidien, et pour avoir toujours cru en moi en m'encourageant. Merci pour tout.
- **Ma femme** : Pour son soutien depuis le début, sa patience lors des épreuves. Et surtout pour sa confiance en notre avenir. Et de cette union est né un adorable petit ange.
- **Mes frères et ma sœur** : Merci à vous pour avoir toujours été présents dans les bons comme dans les mauvais moments et d'avoir cru en moi.

Je n'oublie évidemment pas mes proches, mes beaux-parents, mes amis et camarades de la faculté de pharmacie pour leur soutien.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	P1
Première partie : De la production à la dispensation du médicament	P2
1. Le médicament	P2
2. La production médicamenteuse	P3
3. La production médicamenteuse en France	P4
4. La mondialisation de la chaîne du médicament	P5
a. Qualité des matières premières, contrôle et inspection	P6
i. Médicaments produits en Europe	P6
ii. Médicaments produits hors Europe	P7
b. Évaluation du principe actif	P7
5. Le conditionnement	P8
6. La distribution	P9
a. Les grossistes-répartiteurs	P10
b. Les laboratoires	P13
c. Les dépositaires pharmaceutiques	P13
d. Les structures de Regroupement à l'Achat	P13
e. Le courtage de médicaments	P15
7. La dispensation en officine	P15
8. La gestion des stocks en officine	P16
Deuxième partie : Rupture d'approvisionnement : analyse de la situation actuelle	P19
1. Définition juridique	P19
a. La rupture de stock	P20
b. La rupture de la chaîne de distribution	P20
2. L'évolution des ruptures d'approvisionnement	P21
a. Selon l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé « ANSM »	P21
b. Selon les entreprises du médicament « LEEM »	P24
3. Les causes des ruptures d'approvisionnement	P25
a. Les causes des ruptures de stock	P26
b. Les causes des ruptures de la chaîne de distribution	P28
c. Le marché « parallèle » pharmaceutique	P28

4. L'impact des ruptures d'approvisionnement sur l'activité officinale	P30
a. Matériels et méthodes	P30
i. Questionnaire	P30
ii. La population ciblée	P30
iii. Diffusion du questionnaire	P30
iv. Le déroulement de l'enquête	P31
b. Résultats	P31
c. Discussions	P47

Troisième partie : Les solutions mises en place pour gérer les ruptures et les solutions à mettre en place pour en diminuer l'incidence

1. Décret du 28 septembre 2012	P49
a. Les dispensateurs	P50
b. Les exploitants	P50
c. Les grossistes-répartiteurs	P51
2. Loi de modernisation du système de santé	P51
a. Loi de santé du 14 avril 2015	P52
b. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016	P53
3. Notion des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM)	P53
4. DP-Ruptures	P54
5. Plan de gestion des pénuries	P57
6. Gestion des ruptures d'approvisionnement	P57
a. Deux exemples : Mantadix® et vaccins	P57
i. Mantadix®	P57
ii. Le rôle du DP	P58
iii. Importations et dépannages gratuits	P59
b. Vaccins pédiatriques tétra et pentavalents	P59
i. La cause	P59
ii. Le plan de gestion	P60
iii. Disponibilité des vaccins pentavalents au 31 Mai 2016	P60
iv. Disponibilité des vaccins tétravalents au 31 Mai 2016	P61
c. Procédure qualité pour gérer une rupture d'approvisionnement d'un médicament	P62

CONCLUSION	P64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	P67
TABLES DES ANNEXES	P72

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les deux grandes étapes industrielles de production d'un médicament

Figure 2 : La répartition des 224 sites de production sur le territoire français

Figure 3 : L'Evolution de la production pharmaceutique de 2011 à 2016

Figure 4 : Les mentions figurant sur le recto et verso d'une boîte de médicament

Figure 5 : Le circuit de la distribution du médicament

Figure 6 : Les parts de marché des principaux grossistes-répartiteurs

Figure 7 : La répartition du réseau de l'OCP sur le territoire français

Figure 8 : Le nombre d'officines en France métropolitaine + DOM

Figure 9 : Le nombre de spécialités disponibles sur le marché français en 2013

Figure 10 : Schéma expliquant les 2 types de ruptures qui engendrent une rupture d'approvisionnement

Figure 11 : Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-ruptures en janvier 2017 (depuis le 1^{er} février 2015)

Figure 12 : L'évolution du nombre de CIP en rupture depuis novembre 2015 à janvier 2017

Figure 13 : L'évolution des durées médianes des ruptures d'approvisionnement depuis novembre 2015 à janvier 2017

Figure 14 : Les points de ruptures et durée de remise à disposition du médicament

Figure 15 : La répartition des causes de rupture de médicaments

Figure 16 : Le mode de fonctionnement du DP-Rupture.

LISTE DES ABREVIATIONS

AIP : Autorisation d'importation parallèle

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

ARS : Agence régionale de santé

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CAP : Centrales d'achat pharmaceutique

CEP : Certificat de conformité à la pharmacopée européenne

CIP : Code Identifiant de Présentation

CSP : Code de la santé publique

CSRP : Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique

DEQM : Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé

DP : Dossier pharmaceutique

EMA : Agence européenne des médicaments

HAS : Haute autorité de santé

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

LEEM : Les entreprises du médicament

LGO : Logiciel de gestion d'officine

MITM : Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

OTC : Over The Counter

PUI : Pharmacie à usage intérieur

SA : Société d'achat

SAS : Société par actions simplifiées

SARL : Société à responsabilité limitée

SRA : Sociétés de regroupement à l'achat

UE : Union Européenne

INTRODUCTION

En France, les professionnels de santé ainsi que l'Ordre national des pharmaciens notent une hausse importante du nombre de ruptures d'approvisionnement en médicaments. Elles sont devenues une préoccupation quotidienne des pharmaciens d'officine. Les différents acteurs de la chaîne du médicament connaissent une difficulté dans la recherche de solutions à mettre en œuvre pour améliorer cette situation car en effet les causes de ces ruptures d'approvisionnement ont des origines multiples.

Lorsque la rupture d'approvisionnement du médicament est confirmée, le pharmacien qui est le responsable du circuit et de la dispensation des médicaments prescrits se trouve dans une situation difficile à gérer. Il doit impérativement trouver une alternative afin d'éviter au patient de se retrouver sans traitement et de mettre en jeu son pronostic vital.

Les instances dirigeantes sont donc dans l'urgence de trouver des solutions et de collaborer avec les pharmaciens d'officine afin de leur permettre de faire face à ce défi de ruptures d'approvisionnement, comme l'affirme madame Isabelle ADENOT, présidente du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOF) dans son éditorial sur les ruptures d'approvisionnement en 2015 « Mieux gérer les ruptures est de notre responsabilité collective. Il y va de l'intérêt du patient ».

La thèse se compose de trois parties. La première partie concerne les différentes étapes du circuit du médicament, de la production à la dispensation du médicament. Dans la deuxième partie, j'ai défini la notion des ruptures d'approvisionnement, j'en ai cité les causes et enfin j'ai réalisé une enquête auprès des pharmaciens, des préparateurs et des étudiants afin que je puisse faire un état des lieux de la situation actuelle. Dans la troisième partie, j'ai évoqué les solutions mises en place pour faire face à cette situation préoccupante.

I. De la production à la dispensation du médicament

Avant d'être dispensé au patient, le médicament connaît différentes étapes qui sont encadrées par de nombreuses réglementations. Dans cette première partie, je vais donner une définition officielle du médicament puis détailler les différentes étapes de la vie du médicament depuis sa mise au point en recherche jusqu'à sa mise sur le marché, en passant par sa fabrication.

1. Le médicament

La notion de médicament est précisément définie en France par l'article L5111-1 du Code de la santé publique :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament » [1].

La définition du médicament est essentielle car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe et en particulier l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette définition est commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne.

2. La production pharmaceutique

La production des médicaments suit un cycle industriel qui regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produit fini tel qu'il est dans nos officines. Ce cycle industriel est divisé en 2 étapes majeures : la fabrication et le conditionnement (figure 1). Il n'est pas exactement le même en fonction de la forme galénique qu'aura le médicament au final. Il existe des normes de qualité que la production pharmaceutique doit strictement respecter afin de garantir le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

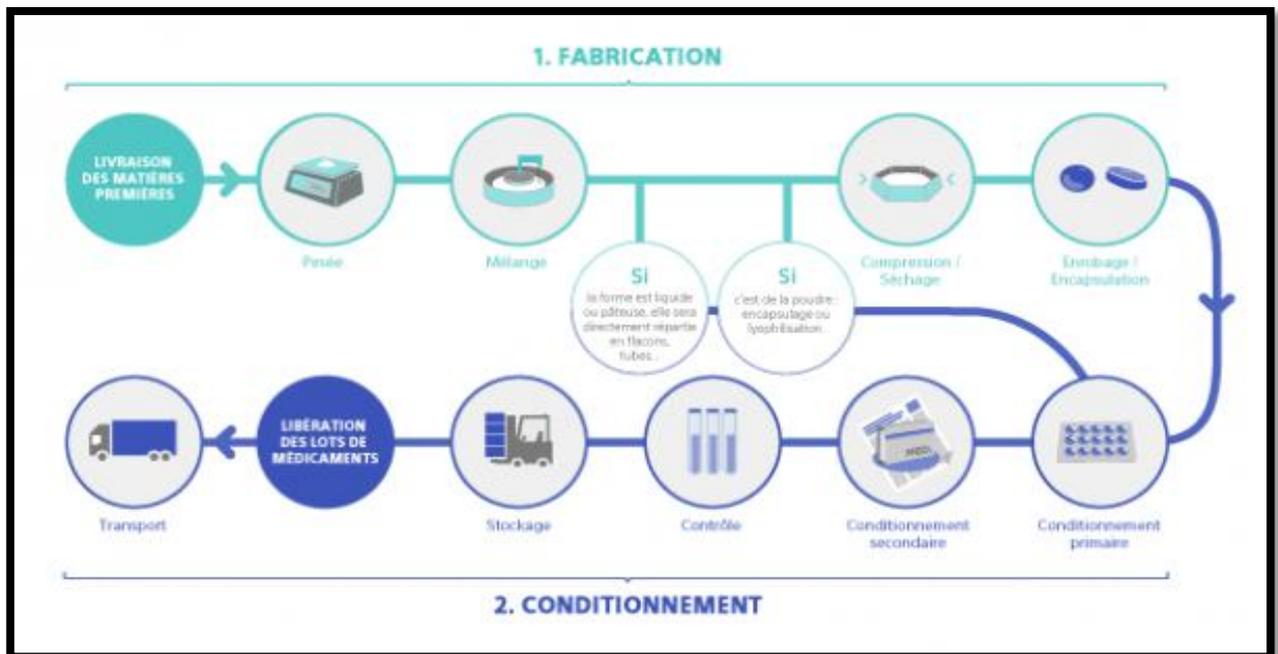


Figure 1 : Les deux grandes étapes industrielles de production d'un médicament [2].

3. La production pharmaceutique en France

La France fait partie des grands producteurs mondiaux de médicaments et occupe la deuxième place en Europe en termes d'emploi dans le domaine pharmaceutique [3]. En effet la production pharmaceutique en France possède des avantages fondés sur un tissu industriel de 224 sites équipés d'une expertise technologique et logistique très développée [3].

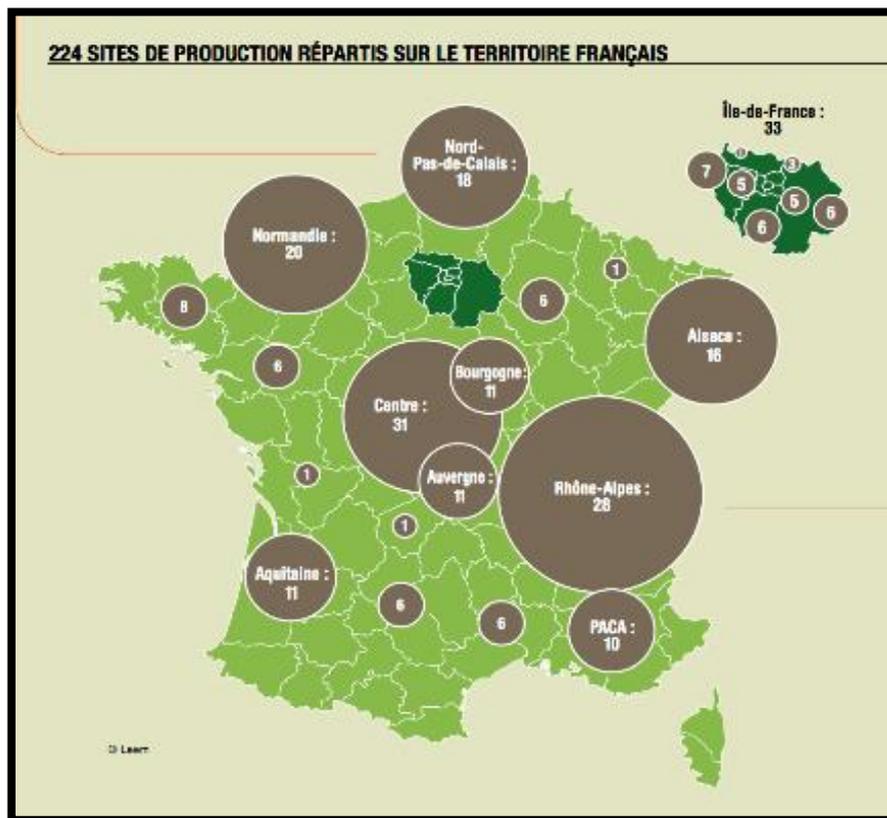


Figure 2 : La répartition des 224 sites de production sur le territoire français [3].

Cependant la production pharmaceutique française est fortement concurrencée par ses voisins européens comme le révèle deux études développées par les entreprises du médicament (LEEM) qui montrent « la multiplication des signaux de perte de compétitivité industrielle et les perspectives négatives de croissance et d'activité » [4]. Il est donc urgent de renforcer les positions dans la production de médicaments traditionnels, mais également de développer la bio-production (vaccins notamment), qui est un secteur générateur d'investissements [3].

4. La mondialisation de la chaîne du médicament

Lors de ces vingt dernières années, la production pharmaceutique a été délocalisée. Cette délocalisation est due à la mondialisation qui a complètement redistribué les cartes de la production médicamenteuse notamment en raison des facteurs économiques [5].

A l'heure actuelle, la grande majorité des médicaments commercialisés en Europe sont fabriqués à partir de matières premières produites en dehors de l'union européenne (UE), notamment en Chine et en Inde comme le révèle une étude réalisée en 2011 montrant ainsi l'évolution de la production médicamenteuse de 2011 à 2016 en Asie au détriment de l'Europe et de l'Amérique (figure 3) [5].

On estime que la quantité des substances actives produites en dehors de l'UE peut atteindre jusqu'à 80 %, et plus encore pour les excipients. L'assurance et la surveillance de la qualité des matières premières deviennent alors une nécessité, elles doivent répondre à des exigences précises, quel que soit le pays producteur [5].

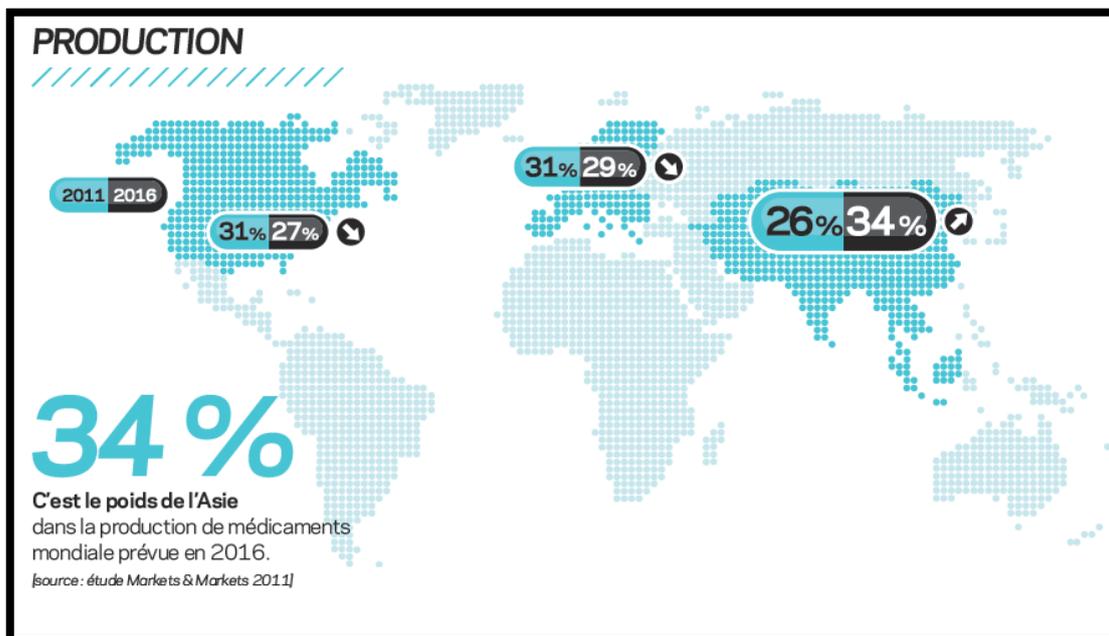


Figure 3 , L'évolution de la production pharmaceutique de 2011 à 2016. (Source : étude Markets & Markets 2011) [6].

Dans cette situation, c'est au pharmacien qui est le spécialiste du médicament, d'assurer son bon usage. Il possède une place très importante et stratégique par sa présence à chaque niveau de la chaîne de développement du médicament, il doit donc assurer la sécurité des patients et garantir la qualité du médicament.

Les textes législatifs et réglementaires imposent une présence continue du pharmacien depuis la production jusqu'à la distribution. Il engage ainsi sa responsabilité systématiquement sur chacun de ses actes. C'est cette responsabilité qui permet aujourd'hui de garantir aux patients une qualité maximale des médicaments en France [6].

a. Qualité des matières premières, contrôle et inspection

L'industrie pharmaceutique est consciente de l'importance de la qualité des matières premières et développe des outils de gestion pour assurer la qualité des médicaments. Elle supporte également les initiatives européennes de contrôle et d'inspection gérées par l'agence européenne des médicaments (EMA) et par la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM) [7].

Tous les établissements qui fabriquent et commercialisent les produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ces BPF sont des règles destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'AMM.

« Elles concernent les locaux, le matériel de fabrication et les conditions de fabrication à tous les stades » [7].

i. Médicaments produits en Europe

Pour les médicaments fabriqués en Europe, les règles sont strictes et claires. Les propriétés de la pharmacopée européenne doivent être strictement respectées concernant les matières premières et les organismes de production doivent appliquer les BPF édictées par l'union européenne (UE).

En lien avec la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM) et grâce à la coordination de l'agence européenne du médicament (EMA), les autorités nationales des pays membres de l'UE réalisent régulièrement des contrôles et des inspections [6]. « Ils coopèrent afin d'harmoniser les pratiques d'inspection et d'en mutualiser les ressources » [6].

ii. Médicaments produits hors Europe

L'approche est beaucoup plus complexe et chronophage lorsque les matières premières proviennent de pays non européens ; en effet les BPF n'existent pas dans tous les pays, et ne sont pas harmonisées. Dans les pays étrangers, l'organisation des inspections est plus compliquée tant sur le plan logistique que sur le plan technique [5].

Malgré ces complications, « les autorités compétentes nationales et internationales doivent garantir aux patients la qualité et la sécurité des médicaments, qu'ils soient princeps ou génériques, quelles que soient l'origine géographique de leur production et la complexité des circuits de fabrication » [5].

b. Évaluation du principe actif

Lors de la fabrication d'un médicament, le laboratoire exploitant doit joindre à son dossier d'AMM un dossier technique complet qui décrit avec précision plusieurs points : la composition, la qualité et le mode de fabrication de la substance active. Ce dossier technique va permettre une évaluation précise du principe actif [5].

Le laboratoire exploitant peut intégrer au dossier d'AMM un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) si le principe actif dispose d'une monographie à la pharmacopée européenne et si son fournisseur en fait la démarche [5]. « Ce document est délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM) après évaluation unique du dossier, parfois complétée par une inspection du site de fabrication conduite par des experts européens » [5].

5. Le conditionnement

Un conditionnement bien réalisé et bien conçu permet une identification précise du médicament et de ses dosages. Il permet aussi d'empêcher les confusions entre les médicaments au moment de leur utilisation et d'éviter des erreurs médicamenteuses. L'industriel doit donc développer un conditionnement qui doit garantir au mieux l'utilisation et la conservation du médicament ainsi que sa sécurité d'utilisation [8].

Dès l'introduction du médicament dans le circuit pharmaceutique, le conditionnement a pour objectif d'assurer sa protection. Il a un impact très important sur le bon usage du médicament et la sécurité des patients. Les industriels multiplient les initiatives pour améliorer « les conditionnements de leurs produits et l'information qu'ils transmettent aux patients » [8].

Deux conditionnements sont existants, le conditionnement primaire qui est le contenant immédiat du produit et le conditionnement secondaire qui protège le primaire en renfermant le flacon ou la plaquette qui contient le médicament et sa notice. « Le conditionnement vise notamment à protéger le médicament des chocs, de la lumière ou des écarts de température » [8].

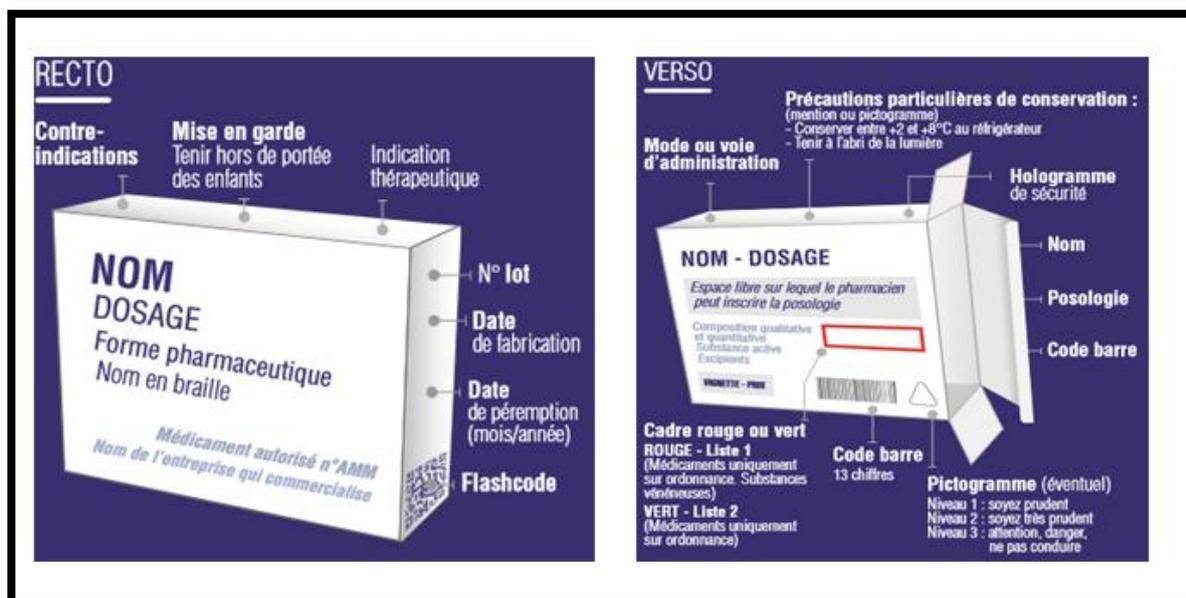


Figure 4 : Les mentions figurant sur le recto et verso d'une boîte de médicament [8]

Auprès des autorités de santé, le conditionnement est une étape aussi importante que l'ensemble des résultats des études cliniques, des études de toxicologie et de pharmacologie ainsi que des processus de fabrication et de contrôle du dossier de demande d'AMM [8].

6. La distribution

En France, la distribution de produits pharmaceutiques est une activité très spécifique. En effet, tous les médicaments doivent être disponibles dans les officines françaises dans les meilleurs délais. Cette obligation impose un circuit de distribution très développé qui passe par différentes étapes permettant la livraison du produit à l'officine en s'assurant du maintien de ses qualités thérapeutiques et le respect des délais.

D'après les derniers chiffres de l'Ordre, la France comptabilise un peu plus de 22 000 officines. Les achats des officines pharmaceutiques sont réalisés soit directement auprès des laboratoires « ventes directes » soit par l'intermédiaire des grossistes-répartiteurs « répartition » [9].

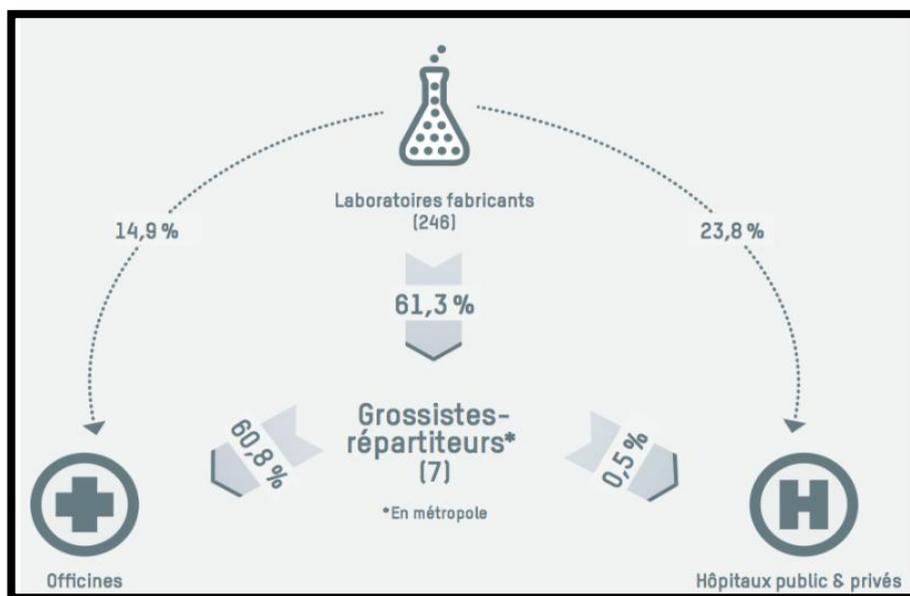


Figure 5 : Le circuit de la distribution du médicament [11].

Des chiffres de 2014 annoncent, selon la chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRP), que 14,9% des médicaments suivent le canal des ventes directes c'est-à-dire entre officines et laboratoires directement. Et 60,8% empruntent le second canal qui est celui des grossistes-répartiteurs, qui sont des intermédiaires entre officines et laboratoires (Figure 5) [10].

a. Les grossistes-répartiteurs

Le grossiste-répartiteur pharmaceutique est le maillon clé de la chaîne du médicament. Il est l'intermédiaire entre les laboratoires exploitants et les pharmacies. Il gère environ 61% de l'approvisionnement des pharmacies [10]. Ce secteur est composé de sept acteurs majeurs et il est organisé autour d'OCP, d'Alliance Healthcare France et du Réseau CERP comme nous le présente la figure 6 [12].

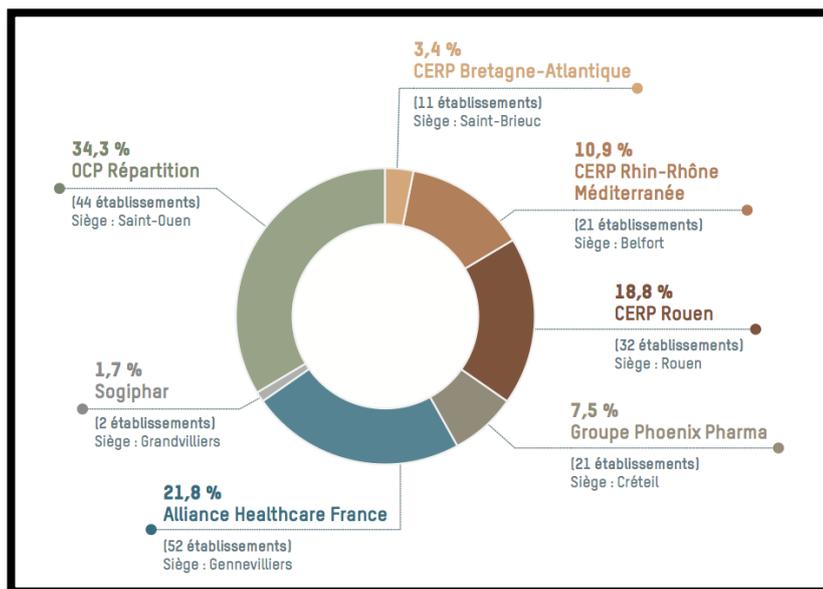


Figure 6 : Les parts de marché des principaux grossistes-répartiteurs [13].

La répartition pharmaceutique est une activité réalisée exclusivement par l'établissement pharmaceutique « le grossiste-répartiteur ». Cette activité consiste à réaliser des livraisons à chaque officine de médicaments commandés quelques heures plutôt. Le grossiste-répartiteur se procure les

médicaments auprès des laboratoires en grandes quantités avant de les revendre aux officines à l'unité, c'est-à-dire qu'ils achètent en gros et vendent au détail. Ces livraisons sont quotidiennes, et souvent deux fois par jour [10].

« Les grossistes-répartiteurs distribuent environ 2 milliards de boîtes de médicaments par an, réparties sur 800 millions de lignes de commandes, soit une moyenne de 2,5 boîtes par ligne » [10].

Chaque grossiste-répartiteur déclare auprès de l'ANSM « un territoire de répartition » qu'il approvisionne grâce à un réseau d'agence qu'il possède. Ce « territoire de répartition » mis en place est un réseau à deux niveaux : on distingue les agences pivots où l'on trouve une large compilation de médicaments et les agences de proximité qui ne stockent que des médicaments à plus forte rotation et s'approvisionnent auprès des agences pivots pour les autres médicaments.

Les grossistes-répartiteurs disposent d'un réseau important d'agences de proximité ou d'agences de grande taille automatisées comme l'illustre l'exemple de l'OCP (figure 11) qui dispose de 44 établissements pour mieux desservir le territoire français [13].



Figure 7 : La répartition du réseau de l'OCP sur le territoire français [40].

La bonne réalisation de cette activité passe par une organisation logistique conséquente. En effet, le grossiste-répartiteur passe ses commandes aux laboratoires en anticipant les besoins des officines. Il est livré quelques jours ou semaines plus tard par le transporteur du laboratoire ou celui du dépositaire. Ensuite le grossiste-répartiteur stocke les médicaments dans ses entrepôts en fonction de leurs rotations et de leurs spécificités (volume, froid, stupéfiants) [10].

Le grossiste-répartiteur possède en général un stock compris entre 14 et 26 jours, « soit en moyenne pondérée par les parts de marché un stock de 18,5 jours » [10]. Il prépare la commande de l'officine et la livre dans la demi-journée qui suit, dans le cadre de tournées régulières de camionnettes à son enseigne. En cas d'urgence, les officines peuvent aller acheter directement à l'entrepôt : c'est ce qu'on appelle une « vente au chaland » [10].

L'Article R5124-59 du CSP définit une mission de service public que les grossistes-répartiteurs sont tenus d'effectuer. Pour cette mission, ils sont soumis à quatre obligations [14] :

- Toutes les pharmacies du secteur préalablement déclarées auparavant à l'ANSM doivent être desservies ;
- Chaque grossiste-répartiteur doit disposer d'un stock garantissant 15 jours d'approvisionnement et contenant au minimum 90% des références ;
- Lors des jours ouvrés, une référence disponible doit être livrée en 24 heures à toute les officines ;
- En dehors des heures ouvrées des grossistes-répartiteurs, ils doivent organiser un service d'astreinte pour permettre la distribution de médicament en cas de besoin urgent.

Ainsi la protection du système de répartition est assurée par ces obligations inscrites dans le CSP.

Dans les officines françaises, un système d'information est utilisé par conséquent pour optimiser la réussite de cette organisation. C'est un système de traçabilité qui permet de suivre informatiquement les médicaments qui ont été commandés, reçus, stockés puis vendus. Les commandes sont traitées par un logiciel, qui leurs permet de passer la commande sans avoir recours au téléphone.

b. Les laboratoires

Le principe de la vente directe est que les laboratoires vendent eux-mêmes leurs médicaments directement à l'officine sans passer par le grossiste répartiteur, en général en quantités importantes correspondant à plusieurs mois de vente. Cela représente environ 15% des ventes dans le circuit de la distribution (figure 5). « La vente directe implique une relation commerciale entre l'officine et le laboratoire mais n'exclut pas le recours à des intermédiaires, en réalité nombreux, au premier rang desquels les dépositaires » [10].

Les dépositaires ne sont pas les seuls intermédiaires à intervenir dans les ventes directes. En effet d'autres acteurs peuvent être impliqués « soit pour mettre en relation les deux parties, il s'agit des courtiers, soit pour constituer des groupements d'achat de médicaments conseil et de parapharmacie, il s'agit des structures de regroupement à l'achat (SRA) » [10].

c. Les dépositaires pharmaceutiques

Les dépositaires pharmaceutiques ont pour objectif de stocker et de distribuer les médicaments pour le compte des laboratoires pharmaceutiques. Ils ne sont pas propriétaires de ce stock et ils se voient ainsi confier les produits pharmaceutiques (médicaments et dispositifs médicaux) par un contrat de sous-traitance qui leur définit un secteur géographique et des prestations de services. « Ils assurent la mise à disposition des produits de santé auprès des distributeurs : les grossistes répartiteurs, les dépositaires secondaires, les groupements de pharmaciens, voire directement les pharmacies d'officine, établissements hospitaliers publics et privés » [10].

d. Les structures de regroupement à l'achat

Les structures de regroupement à l'achat (SRA) sont formées par des pharmaciens titulaires d'officine.

Ces structures sont autorisées par le décret du 19 juin 2009 [15] et ont pour objectif de « donner un cadre légal aux pharmaciens titulaires pour effectuer des commandes de médicaments non remboursables » et leurs permettre ainsi d'avoir de meilleures conditions commerciales.

Les SRA ne peuvent être constituées que par des pharmaciens titulaires ou des sociétés exploitant des officines uniquement. Leur mission est d'acheter pour le compte de ses membres ou de ses adhérents.

Le texte réglementaire prévoit que les RSA peuvent être créées sous forme de société (SARL, SAS, SA), de regroupement d'intérêt économique ou d'association entre des pharmaciens titulaires d'officine ou des sociétés exploitant une officine.

A l'heure actuelle, une très grande partie de pharmaciens titulaires passent par l'intermédiaire de leur groupement afin d'obtenir de meilleures conditions commerciales par rapport à une commande individuelle directe auprès du laboratoire [15]. Sur le terrain, les SRA interviennent comme :

- Simple référenceur : les SRA négocient des conditions commerciales pour les produits référencés auprès des laboratoires. Dans ce contexte « la livraison et la facturation sont faites individuellement auprès de chaque officine adhérente ou membre » [15].
- Commissionnaire : les SRA deviennent des intermédiaires qui vont centraliser les commandes de leurs membres, négocier et passer les commandes auprès des laboratoires. Dans ce contexte, ce sont les laboratoires qui facturent les SRA qui, à leur tour, facturent immédiatement leurs membres.

Les SRA ne sont pas des établissements pharmaceutiques, donc elles ne peuvent « ni manipuler des médicaments ni réaliser des opérations de stockage et de livraison » [15]. Elles sont autorisées uniquement à acheter des médicaments non remboursables et des produits pouvant être vendus en officine. En revanche, les SRA peuvent également organiser des formations, notamment sur le conseil pharmaceutique et « de diffuser des informations et des recommandations sur des thèmes de santé publique relatifs » [15].

e. Le courtage de médicaments

L'article L. 5124-19 du CSP donne une définition juridique du courtage de médicaments :
« 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 » [16]. Les médicaments objets du courtage doivent bénéficier d'une AMM centralisée ou délivrée par les autorités compétentes du pays dans lequel ils sont mis sur le marché. Ce sont les personnes physiques ou morales exerçant l'activité de courtage qui doivent veiller à cela.

L'activité de courtage de médicaments à usage humain est aujourd'hui très encadrée, en effet depuis le 1er avril 2013, la personne morale ou physique exerçant cette activité doit procéder à une déclaration auprès de l'ANSM [17].

7. La dispensation en officine

« Le pharmacien d'officine a pour mission d'assurer la préparation, la dispensation et la vente de produits de santé réglementés dans un but de protection de la santé publique » [18]. Parmi toutes ces missions, la dispensation est une des missions les plus importantes car elle « regroupe un processus d'analyse, de décision, de conseil et d'orientation du patient » et elle permet un suivi strict de la prise en charge globale rapprochée du patient [18]. L'activité de dispensation n'aboutit pas toujours à la délivrance du produit, en effet si la délivrance du produit entraîne un danger pour le patient ou engage son pronostic vital, le pharmacien doit refuser la délivrance (R 4235-61 CSP).

« Les responsabilités propres qui découlent de l'acte pharmaceutique de dispensation justifient la qualification scientifique élevée, le monopole de compétence, le droit exclusif de vente, l'indépendance professionnelle et le devoir d'exercice personnel du pharmacien d'officine » [18].

La mission de dispensation du pharmacien d'officine doit contribuer à l'offre de « soins de premier recours » en raison de la répartition des officines pharmaceutiques sur le territoire français, notamment dans le suivi thérapeutique des patients, dans la recherche de sécurité, d'efficacité, de qualité, de compréhension et d'observance des traitements.

Cette mission de dispensation se développe fortement dans une optique clinique, à cause de l'ampleur des risques iatrogènes à gérer, du vieillissement de la population, du développement des maladies chroniques, de la poly-médication croissante, et de la prise en charge complexe en ville de patients auparavant traités à l'hôpital [18].

8. La gestion des stocks en officine

En 2016, la France possède un réseau de plus de vingt deux mille officines réparties sur l'ensemble du territoire [9].

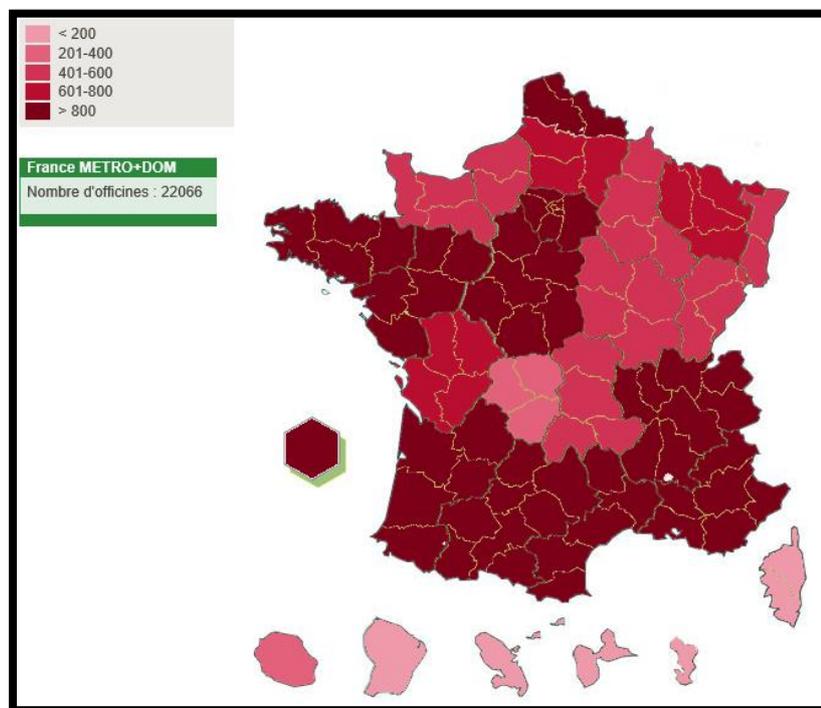


Figure 8 . Le nombre d'officines en France métropolitaine + DOM [9].

Le pharmacien titulaire se doit d'assurer la disponibilité des produits pour ses patients en disposant d'un stock important de médicaments et de dispositifs médicaux. L'idéal serait que tout ce que la clientèle recherche lui soit fourni garantissant ainsi une qualité optimale de service. La gestion de stock a pour but de faire correspondre le stock aux caractéristiques de l'officine : chiffres d'affaires, capacité financière, structure de la clientèle et de demande spécifique.

Le médecin dispose d'une large liberté de prescription parmi l'ensemble de spécialités commercialisées en France [19], en effet, plus de 11 000 spécialités étaient disponibles sur le marché français en 2013, dont 9900 spécialités en ville [20], ce qui explique que le pharmacien ne peut pas maîtriser les sorties de médicaments car les délivrances sont dépendantes des prescriptions.

⇒ **Combien de médicaments sont commercialisés en France ?**

Tableau I : nombre de spécialités et de substances actives commercialisées

Marché 2013	France	En ville	A l'hôpital
Nombre de substances actives	2800	2400	2150
dont substances de PMO		1500	
dont substances de PMF		1075	
Nombre de spécialités	11200	9900	6100

Figure 9 : Le nombre de spécialités disponibles sur le marché français en 2013 [20].

La gestion logistique du stock est une activité quotidienne pour le pharmacien d'officine. La valeur du stock d'une pharmacie représente en moyenne 9% du chiffre d'affaires [21]. La délivrance des médicaments est divisée en 2 catégories, la première montre que 75% des spécialités pharmaceutiques se délivrent en moyenne à moins d'une unité par mois et par officine et la 2ème catégorie correspond à 2% des médicaments en stock qui se vendent à plus de 10 unités par mois [22].

Cela oblige le pharmacien titulaire d'adopter une bonne gestion des stocks afin de permettre une meilleure rotation de stock. La moyenne de rotation du stock constatée est de 45 jours [21], ce qui veut dire qu'en 45 jours, une officine peut délivrer une quantité de médicaments correspondant à son stock initial

Pour faciliter la gestion de son stock, le pharmacien d'officine a recours à son outil principal qui est le logiciel de gestion d'officine (LGO), il permet une gestion précise des entrées de tous les produits que possède l'officine et leurs sorties lors de la vente. Les LGO analysent donc les stocks :

- ➔ Lors de la commande avec les grossistes-répartiteurs ou les laboratoires : avant même que celle-ci ne soit reçue, elle est déjà sauvegardée par le logiciel évitant ainsi des achats

inutiles. Au moment de sa réception, une saisie à l'aide d'un terminal scannant les produits reçus permet de déterminer les erreurs de livraisons [41].

- ➔ Lors de la vente, le logiciel déduit de sa base de données les produits vendus. Ainsi, la gestion de stock assistée par ordinateur permet au pharmacien d'avoir une vision d'ensemble et virtuelle de ce qu'il possède au sein de son officine. Cette estimation se doit d'être la plus proche possible de la réalité physique. Les différences peuvent s'expliquer par des erreurs lors de la manipulation du logiciel, des erreurs dans le rangement des produits, des destructions involontaires non introduites dans le logiciel ou encore des vols [41].

Le pharmacien peut également transmettre ses commandes par le système Pharma ML qui lui permet un échange direct avec ses fournisseurs et garantit l'authentification et la sécurité de cet échange. La Pharma ML a été créé en 2003 par les grossistes-répartiteurs. L'intérêt de ce système d'échanges est d'assurer un retour d'information sur la disponibilité d'une commande. Le retour d'information se fait de manière instantanée.

Après la transmission de sa commande, le pharmacien reçoit un retour automatique sur la disponibilité des produits. A l'aide de ce logiciel, le pharmacien peut également questionner la grossiste-répartiteur sur la disponibilité de son stock directement au comptoir, les messages de retour peuvent être :

- Le produit est disponible ;
- Le produit est disponible en « suite en interne » c'est-à-dire que l'agence de proximité ne dispose pas de ce produit, mais il est disponible dans l'agence pivot chez qui elle va passer la commande ;
- Le produit a changé de code d'identification ;
- Le produit ne se fait plus ;
- Le produit en « manque quota » c'est-à-dire que la quantité prévue par mois reçue par le grossiste-répartiteur est finie, il faut attendre le réapprovisionnement du mois suivant ;
- Le produit est « manque fabricant » c'est-à-dire que le produit est en rupture d'approvisionnement.

II. Rupture d'approvisionnement : analyse de la situation actuelle

Après avoir expliqué les différentes étapes de la production jusqu'à la dispensation du médicament, nous allons dans cette seconde partie, donner une définition juridique de la rupture d'approvisionnement, et nous exposerons un état des lieux de la situation actuelle concernant l'impact des ruptures d'approvisionnement sur les officines françaises.

1. Définition juridique

Le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain livre une définition de la rupture d'approvisionnement dans son article R. 512449-1 du code de la santé publique. Il définit la rupture d'approvisionnement comme étant « une incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur (PUI) 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 » [24].

Les ruptures de médicaments sont la conséquence de nombreux facteurs, conduisant :

- Soit à une rupture de disponibilité des médicaments chez le fabricant : on parle alors de rupture de stock ;
- Soit à une rupture dans la chaîne d'approvisionnement rendant momentanément impossible la délivrance du médicament au patient par son pharmacien : il s'agit ici d'une rupture de la chaîne de distribution.

Les deux situations ont pour conséquence alors une rupture d'approvisionnement et le médicament prescrit ne peut pas être immédiatement délivré au patient.

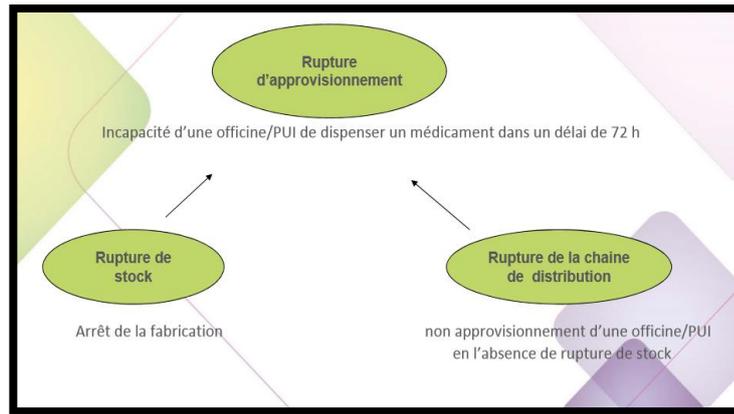


Figure 10 : schéma expliquant les 2 types de ruptures qui engendrent les ruptures d'approvisionnement.

a. La rupture de stock

Comme l'illustre le schéma de la figure 10, la rupture de stock est une rupture qui se produit en amont sur la chaîne de fabrication du médicament. Deux situations sont possibles :

- Soit la fabrication du médicament ne peut pas avoir lieu ;
- soit la fabrication du médicament est réalisée, mais que le contrôle qualité n'est pas aux normes. En conséquence, le médicament ne sera pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution [26].

b. La rupture de la chaîne de distribution

En revanche, la rupture de la chaîne de distribution est une rupture qui se produit en aval de cette même chaîne de fabrication, le médicament est fabriqué et son contrôle est totalement conforme aux normes qualité exigée mais il ne peut pas être distribué dans toutes les pharmacies. La faille se trouve alors au niveau de la chaîne de distribution.

Les ruptures d'approvisionnement peuvent entraîner des conséquences néfastes pour le patient, d'autant plus lorsqu'elles concernent des médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) c'est-à-dire les médicaments dont « l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle est susceptible d'entraîner un problème de santé publique tels que la mise en jeu du pronostic vital ou la perte de chance importante pour les patients » [23].

A ces deux types de ruptures, il faut ajouter les arrêts définitifs de fabrication qui sont anticipés et organisés par les autorités de santé. Ils entraînent une situation de pénurie car le médicament ne sera plus fabriqué [26].

2. L'évolution des ruptures d'approvisionnement

a. Selon l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé « ANSM »

L'ANSM a dressé des bilans montrant l'augmentation régulière des ruptures et des risques de rupture en produits indispensables ces dernières années : 44 en 2008, 173 en 2012, et plus de 200 en 2013 [25].

Aujourd'hui la situation ne s'améliore pas. D'après le tableau de la figure 11, l'ANSM a comptabilisé 330 CIP en rupture pour le mois de janvier 2017. Ces 330 CIP en rupture correspondent à des produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire abonné c'est-à-dire les pharmacies raccordées au logiciel DP-ruptures via leur logiciel métier.

Dans ce tableau, on note également que le nombre de déclarations pour les CIP en rupture commercialisées sur le circuit ville depuis le 1^{er} février 2015 s'élève à 14 739 au mois de janvier 2017. Le total de ces déclarations tient compte des déclarations effectuées les mois précédents et qui n'ont pas encore été levées le premier jour du mois pour des ruptures toujours en cours. Chaque déclaration comptabilisée représente un code CIP manquant par officine déclarante.

Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	55	2 156	2,6%	54,0
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	3	584	0,5%	22,0
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	46	3 521	1,3%	41,0
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	39	604	6,5%	43,0
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	27	735	3,7%	38,0
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	14	217	6,5%	16,0
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	29	1 125	2,6%	25,0
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	-	445	0,0%	
MUSCLE ET SQUELETTE	19	610	3,1%	124,0
SYSTEME NERVEUX	46	2 526	1,8%	33,0
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	1	72	1,4%	186,0
SYSTEME RESPIRATOIRE	30	800	3,8%	5,0
ORGANES SENSORIELS	11	331	3,3%	155,0
DIVERS	10	852	1,2%	187,0
pas classe ATC	-	161	0,0%	
Total général	330	14 739	2,2%	33,0
*dont Vaccins	16	63	25,4%	38,0

Figure 11 . Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-ruptures en janvier 2017
(depuis le 1^{er} février 2015) [23].

Parmi les principales classes thérapeutiques concernées par les ruptures d'approvisionnement au mois de janvier 2017, on retrouve d'après la figure 11 :

- Les médicaments dermatologiques 6,5% ;
- Les médicaments concernant les hormones systémiques 6,5% ;
- Les médicaments du système respiratoire 3,8%.



Figure 12 : L'évolution du nombre de Code Identifiant de Présentation (CIP) en rupture depuis novembre 2015 à janvier 2017 [23].

Concernant le nombre de CIP en rupture, on remarque une nette augmentation depuis le mois de novembre 2015, en effet comme nous le montre le graphique de la figure 12, on passe d'environ 170 à 330 CIP en rupture au mois de janvier 2017.

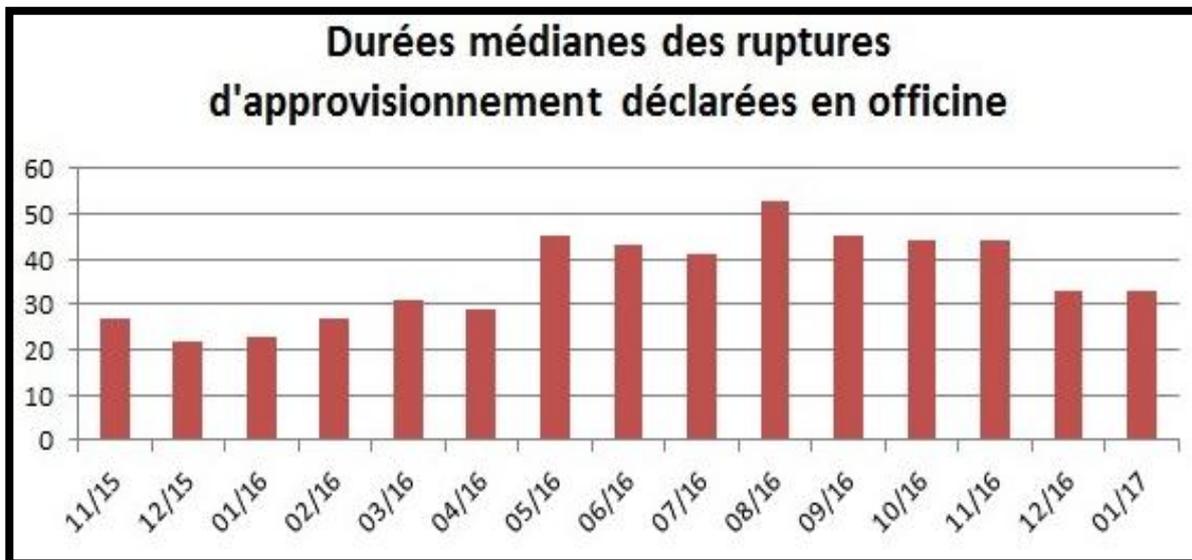


Figure 13 : L'évolution des durées médianes des ruptures d'approvisionnement depuis novembre 2015 à janvier 2017 [23].

Concernant la durée médiane des ruptures d'approvisionnement en jours, le graphique de la figure 13 montre une évolution constante depuis octobre 2015 à décembre 2016.

b. Selon les entreprises du médicament « LEEM »

Afin de mieux interpréter l'importance du phénomène de rupture d'approvisionnement, le LEEM a mené une enquête entre septembre 2012 et octobre 2013, auprès de 90 laboratoires pharmaceutiques ayant effectué au moins une déclaration de rupture auprès de l'ANSM, 51% des laboratoires ont répondu représentant 71% des cas de rupture [26].

Les résultats de cette enquête portent sur 180 ruptures, sur les 324 recensées cette même année par l'ANSM, montrent que :

- Les ruptures peuvent durer de 0 jour à 398 jours (13 mois) ;
- La moyenne des durées de rupture est de 94 jours.

Le phénomène des ruptures d'approvisionnement ne cesse d'augmenter depuis quelques années ce qui entraîne une situation difficile à accepter par les patients, les médecins et les pharmaciens [26].

3. Les causes des ruptures d'approvisionnement

Les ruptures d'approvisionnement découlent d'une défaillance d'un ou de plusieurs maillons de la chaîne du médicament. Comme le montre la figure 14, les risques de ruptures sont présents à toutes les étapes du circuit du médicament, de la production du principe actif jusqu'à l'étape de sa distribution soit par les fabricants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs ou les centrales d'achats de médicaments [5].

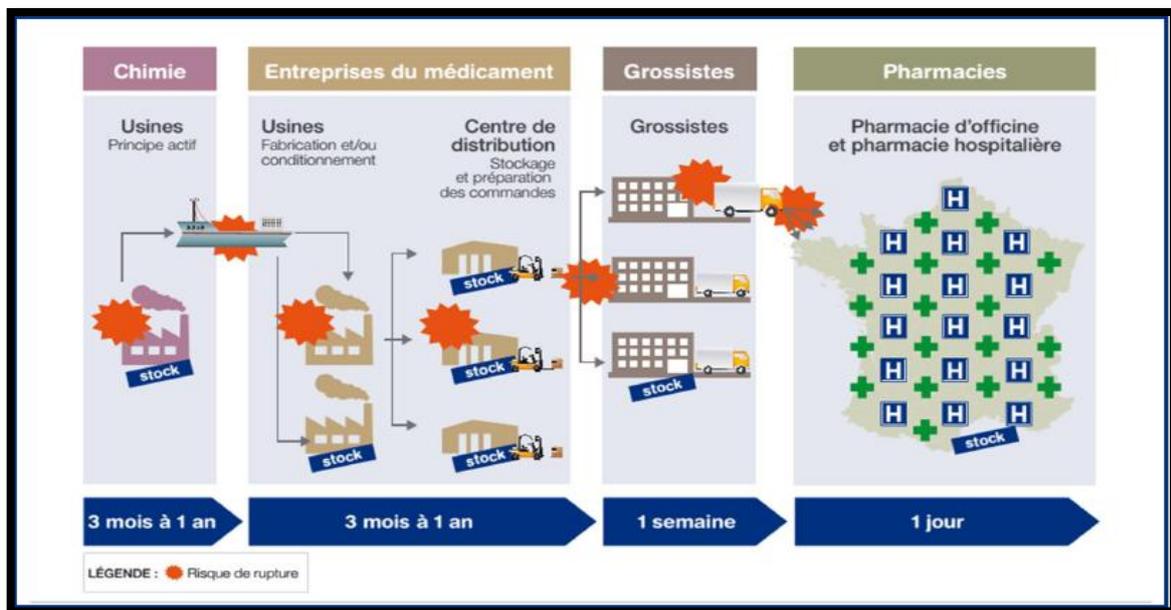


Figure 14 : Les points de ruptures et durée de remise à disposition du médicament [26].

On remarque également dans la figure 14, qu'en fonction de l'origine de la rupture, la durée de remise à disposition de la spécialité pharmaceutique va être très différente :

- Si cette rupture est située au niveau des grossistes répartiteurs : la durée de remise à disposition est d'une semaine maximum.
- Si la rupture est située au niveau de la disponibilité en principes actifs, cette durée peut aller jusqu'à 1 an de rupture.

L'enquête réalisée par LEEM de septembre 2012 à octobre 2013 permet également de répartir les causes de ruptures qui confirment leur multiplicité et leur hétérogénéité [26].

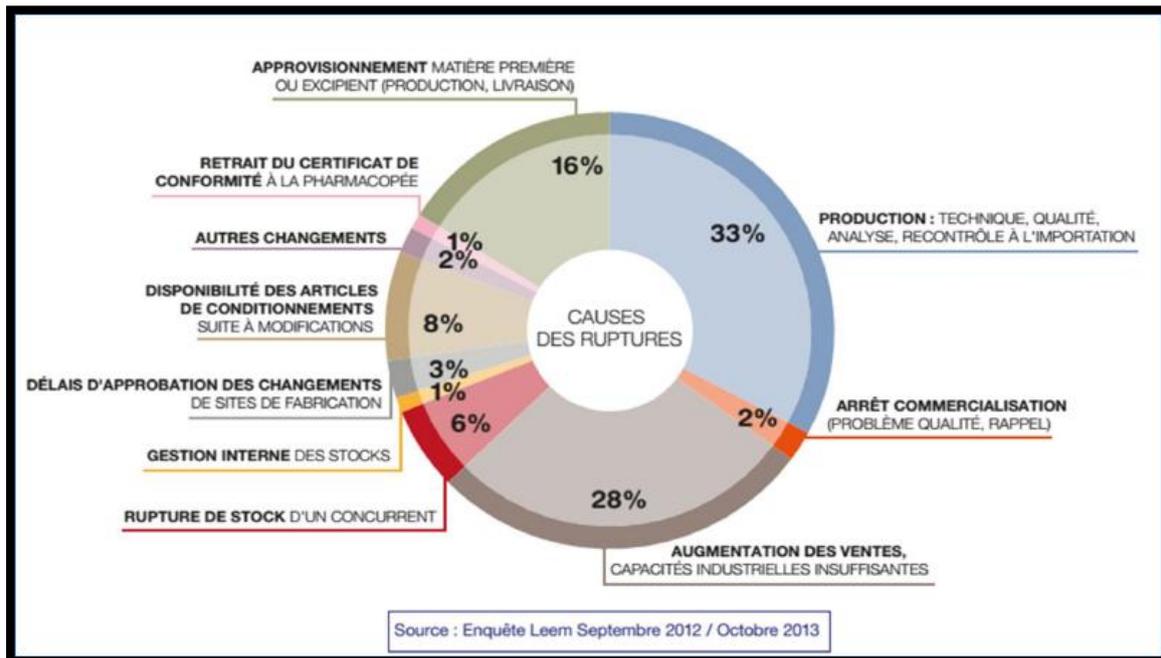


Figure 15 : La répartition des causes de rupture de médicaments [26].

A partir de la figure 15, on peut en déduire que les ruptures sont principalement liées à :

- Des problèmes de production (33% des ruptures) : technique, qualité, analyse, rétrocontrôle à l'importation ;
- Augmentation soudaine des ventes non prévues initialement (28%) : capacité industrielles insuffisantes ;
- Des difficultés d'approvisionnement (16%) : matières premières ou excipients.

a. Les causes des ruptures de stock

Les causes des ruptures de stock ont de multiples origines qui sont dans la majorité des cas de nature économique. En effet, une des causes qui confirme la nature économique est l'externalisation massive de la production des matières premières à usage pharmaceutique [26].

Selon l'EMA, la Chine est aujourd'hui le premier pays producteur de matières premières au monde avec 52,9% des principes actifs pharmaceutiques suivi de l'Inde avec 22,2% et Israël avec 17,7%. A l'heure actuelle, On estime que « 60 à 80% des matières premières sont fabriquées hors de l'Union Européenne » [26].

La chaîne globale du médicament est composée de différents sites industriels allant de l'extraction de la substance active jusqu'au conditionnement en passant par la fabrication. Cette « multiplication et l'éloignement de ces différents sites industriels » compliquent les contrôles de chaque étape et entraînent une défaillance momentanée d'un des sites qui va paralyser l'ensemble de la chaîne [26].

Les points de rupture entraînant la rupture de stock peuvent être au niveau du principe actif ou au niveau de la fabrication du médicament :

- ➔ Lorsque le point de rupture est au niveau du principe actif, la matière première est parfois difficile à trouver pour diverses raisons [26]:
 - La production peut être momentanément défaillante ;
 - La matière première disponible ne répond pas aux exigences de qualité européennes ;
 - Les pays producteurs principalement la Chine et l'Inde, connaissent des difficultés politiques, climatiques, économiques, ne permettant pas d'assurer le volume de production nécessaire dans les délais prévus ;
 - Une augmentation inattendue des commandes est survenue ce qui crée une rupture par manque de quota.

- ➔ Lorsque le point de rupture est au niveau de la fabrication du médicament, cette dernière est insuffisante pour les raisons suivantes [26]:
 - La spécialisation et la globalisation des sites de production pharmaceutique peuvent fragiliser la continuité de l'approvisionnement du marché en cas de défaillance de l'outil industriel.

- Des problèmes techniques, de qualité, de retard d'analyse ou de rétrocontrôle à l'importation, de refus des lots fabriqués en cas de non-conformité constatée ont arrêté la fabrication donc la mise à disposition des médicaments.
- Un nombre plus restreint d'entreprises qui fabriquent le médicament (cas de plusieurs entreprises qui ont fusionné par exemple).
- Certaines entreprises cessent la production d'un produit pour cause de non-conformité aux exigences de qualité des autorités réglementaires ou pour des raisons économiques.

b. Les causes des ruptures de la chaîne de distribution

Pour l'ANSM, l'explosion des ruptures de la chaîne de distribution s'explique par « les nouvelles stratégies industrielles de rationalisation des coûts de production, qui conduisent les laboratoires à produire en flux tendu » [28]. En effet au niveau de la chaîne de distribution, certaines pratiques sont susceptibles d'entraîner une rupture d'approvisionnement :

- La gestion à flux tendu, c'est-à-dire une limitation des stocks chez les acteurs de la distribution, afin de produire selon la demande ;
- La création de réserves de précaution à l'annonce d'une possible rupture ou d'une augmentation des prix d'un produit ;
- La distribution favorisée vers les pays dont les prix sont plus avantageux. C'est ce qu'on appelle le marché parallèle que je vais vous détailler dans la partie ci-dessous [28].

c. Le marché « parallèle » pharmaceutique

L'Union européenne propose une définition officielle de cette expression : « Commerce de produits qui s'effectue en dehors du système de distribution officiel établi par une entreprise donnée. Du fait de leur propre système de distribution, les entreprises peuvent être à l'origine d'écarts de prix entre les différents pays, en exploitant les différences de comportement des consommateurs au niveau national.

Les négociants parallèles achètent les produits dans les pays où les prix pratiqués sont les plus bas et les revendent dans les pays où ils sont les plus élevés. Le flux de produits ainsi généré est appelé commerce parallèle » [28].

La Cour de justice de l'Union européenne a légalisé ce principe de commerce parallèle dès 1976. Deux raisons encouragent ce principe : la fixation des prix nationaux et la libre circulation des marchandises dans les pays de l'UE et dans les pays ayant des accords économiques [29].

La distribution parallèle représente une des causes majeures des ruptures d'approvisionnement, elle est autorisée selon des normes techniques et réglementaires communautaires, les médicaments peuvent circuler librement dans les pays membres de l'UE. Etant donné que leurs prix varient d'un pays à l'autre, certains grossistes peuvent donc tirer profit de ces différences de prix dans le cadre d'un marché parallèle entre les pays de l'UE.

Pour qu'un médicament soit introduit dans le marché européen, il doit obligatoirement être titulaire d'une autorisation de mise sur le marché délivrée selon les normes européennes. De même pour les produits importés en provenance de pays hors UE, ils doivent obtenir une autorisation d'importation et une AMM dans l'Union européenne.

Le médicament d'importation parallèle provient d'un autre État membre où il a reçu une AMM. Pour être commercialisé en France, il lui faut une autorisation spécifique d'importation parallèle (AIP) délivrée par l'ANSM.

En France, les produits d'importation parallèle proviennent essentiellement du Royaume-Uni, d'Espagne, d'Italie et du Portugal. La France reste surtout un pays d'exportation parallèle compte tenu des différences de prix existant [29].

Le médicament d'importation parallèle doit répondre à toutes les exigences du pays d'importation, notamment les mentions obligatoires :

- Adresse de l'importateur parallèle ;
- Notice et emballage conformes à la réglementation locale.

4. L'impact des ruptures d'approvisionnement sur l'activité officinale

Les ruptures d'approvisionnement ne cessent d'augmenter ces dernières années, comme nous l'avons décrit dans le début de la seconde partie. L'objectif de cette étude réalisée sous forme de questionnaire informatique est de montrer l'impact qu'ont les ruptures d'approvisionnement sur le travail du pharmacien d'officine au quotidien.

a. Matériels et méthodes

i. Questionnaire

Ce questionnaire a été élaboré avec l'aide de monsieur Facq « pharmacien titulaire de la pharmacie des martinets à Montataire » chez qui j'ai effectué mon stage de 6^{ème} année. Le questionnaire (annexe 5) comprend 24 questions à choix multiples relatives aux 3 axes suivants:

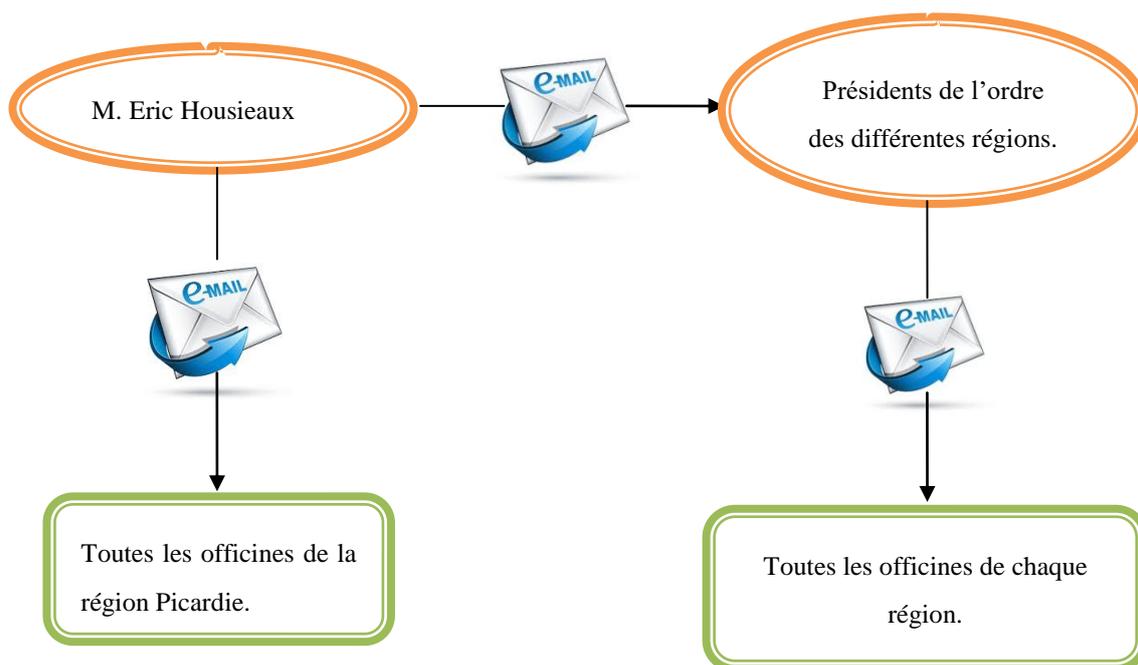
- L'incidence et l'impact des ruptures sur le travail de dispensation des pharmaciens ;
- Les moyens mis en place pour la gestion des ruptures ;
- Les solutions à mettre en place pour prévenir ces ruptures d'approvisionnement.

ii. La population ciblée

La population cible concernée par cette étude est composée des pharmaciens d'officine, de préparateur en pharmacie et d'étudiants en pharmacie (à partir de 3^{ème} année) exerçants en officine.

iii. Diffusion du questionnaire

Ce questionnaire a été établi sur la plateforme « Google drive » avec un lien qui donne directement sur le questionnaire. Ce qui facilite sa diffusion par e-mail afin de maximiser la récolte d'informations. Pour procéder à la diffusion du questionnaire, j'ai sollicité le président de l'ordre des pharmaciens de Picardie M. Eric Housieaux. La diffusion du lien suit le schéma suivant :

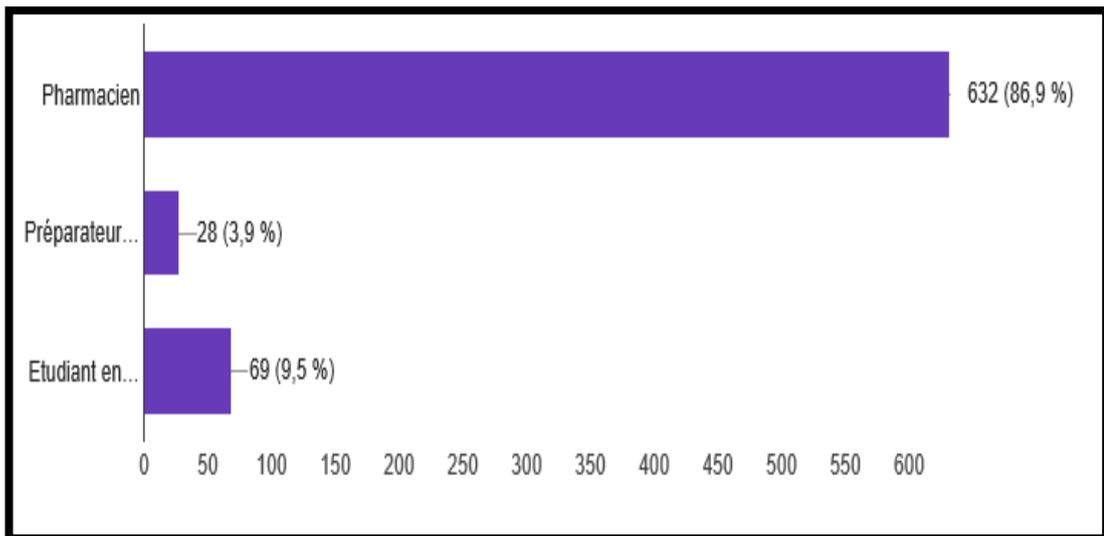


iv. Le déroulement de l'enquête

Le questionnaire était disponible sur la plateforme du 13 octobre 2016 au 20 novembre 2016. Le temps maximum pour répondre au questionnaire était de 5 minutes et les réponses étaient anonymes.

b. Résultats

Dans cette partie, nous allons étudier chaque élément de réponse par le biais des 3 axes de réflexion sur lesquels le questionnaire a été élaboré. L'étude a permis le recueil de 729 réponses dont 632 pharmaciens, 28 préparateurs en pharmacie et 69 étudiants en pharmacie comme nous le montre le graphique 1.



Graphique 1 : Répartition des personnes sondées.

→ Concernant l'incidence et l'impact des ruptures sur le travail de dispensation des pharmaciens

Afin de déterminer l'incidence et l'impact des ruptures sur l'activité officinale, j'ai voulu dans un premier temps quantifier la fréquence des ruptures des médicaments en officine et leurs nombres.

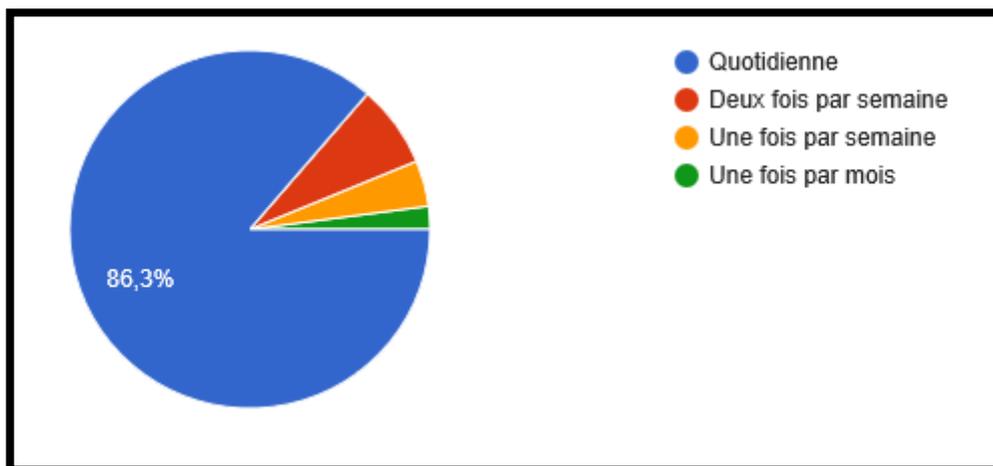


Diagramme 1 : Quelle est la fréquence de vos ruptures d'approvisionnement ?

Concernant la fréquence des ruptures d'approvisionnement, la majorité des sondés (86,3%) se dit être confrontée à une fréquence quotidienne (diagramme 1).

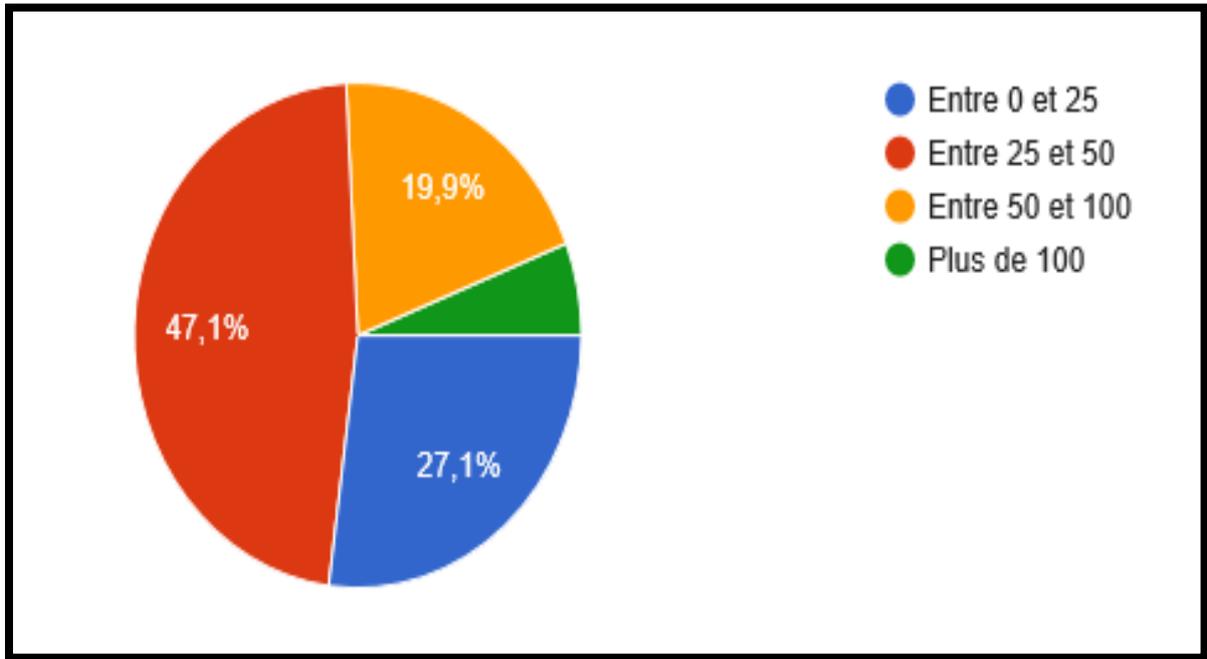
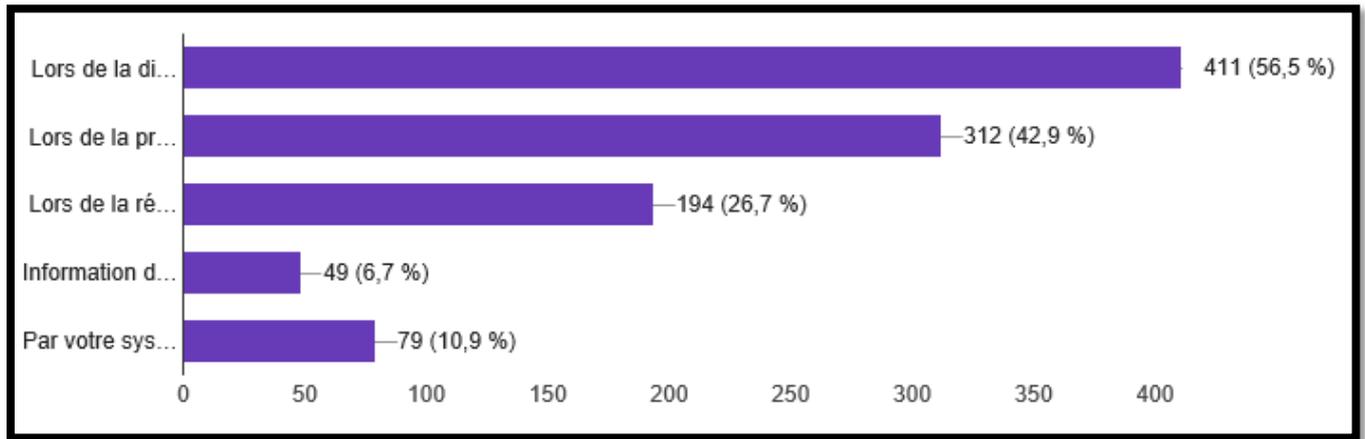


Diagramme 2. Selon vous, combien de médicaments sont actuellement en rupture d'approvisionnement ?

De plus, le diagramme 2 nous indique que presque la moitié des sondés (47,1%) estime qu'il y a actuellement entre 25 et 50 médicaments en rupture. Ces deux premiers diagrammes montrent que les ruptures d'approvisionnement ont un impact très important sur l'activité officinale du pharmacien.



Graphique 2. Le plus souvent à quel moment découvrez-vous que le médicament est en rupture d'approvisionnement ? (plusieurs réponses sont possibles)

- Lors de la dispensation : 411 (56,5%)
- Lors de la préparation de la commande journalière : 312 (42,9%)
- Lors de la réception de la commande : 194 (26,7%)
- Information directe du grossiste/laboratoire : 49 (6,7%)
- Par votre système informatique DP-ruptures : 79 (10,9%).

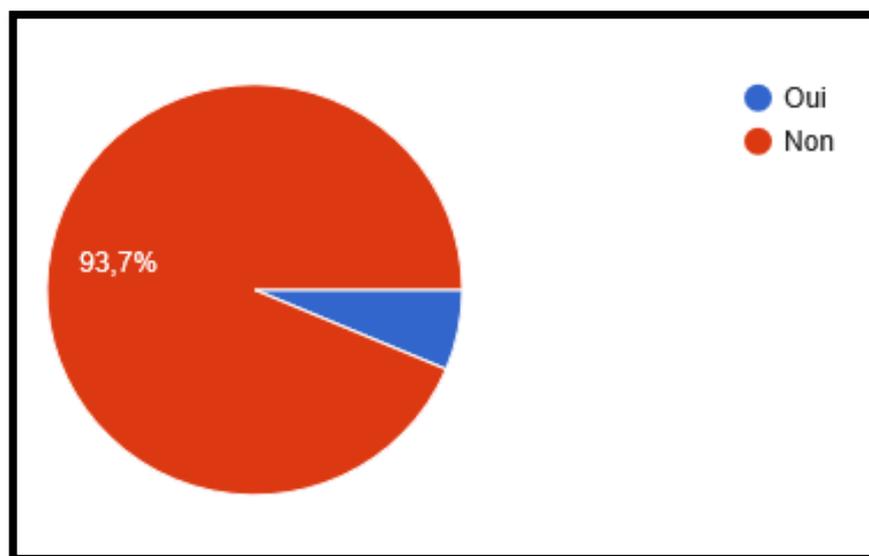


Diagramme 3. Pensez-vous être suffisamment informé face aux ruptures d'approvisionnement ?

La quasi-totalité des sondés (93,7%) affirment ne pas être suffisamment informés face aux ruptures (diagramme 3). Les pharmaciens se retrouvent ainsi dans une situation très délicate face aux patients lorsqu'il s'agit de donner une explication sur les ruptures d'approvisionnement sachant que d'après le graphique 2, plus de la moitié des sondés (56,5%) découvre que le médicament est en rupture face au patient c'est-à-dire lors de la dispensation.

→ Concernant la gestion des ruptures d'approvisionnement

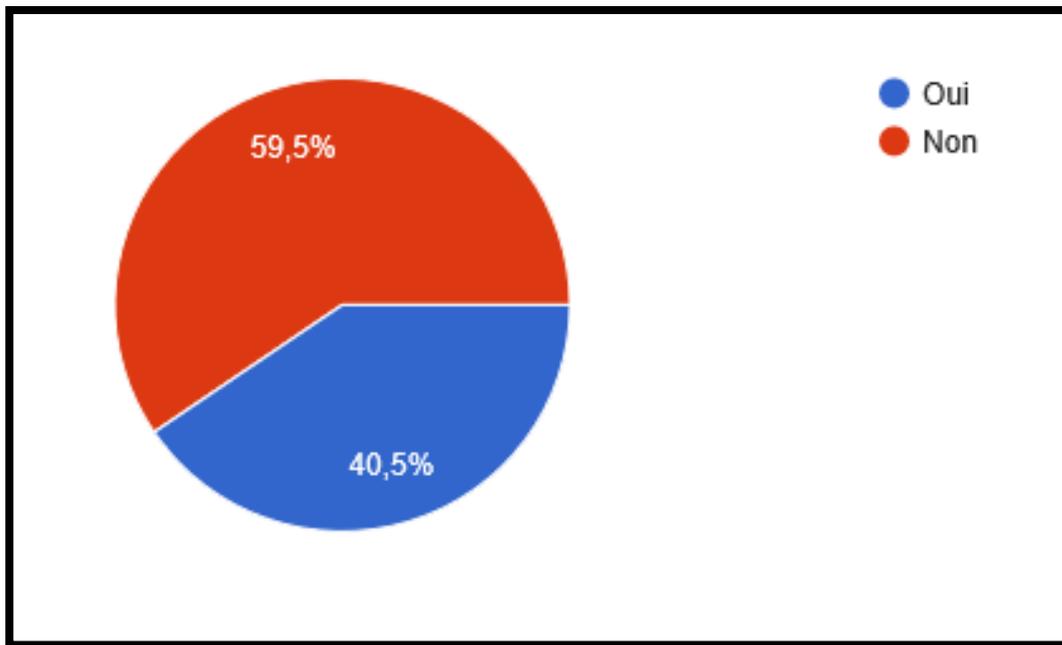


Diagramme 4 . En cas de ruptures d'approvisionnement, l'officine dispose-t-elle d'une procédure de gestion

On remarque que 40,5% des sondés ont mis en place une procédure qualité pour permettre une meilleure organisation pour gérer les ruptures d'approvisionnement. Cependant plus de la moitié des sondés ne disposent pas de procédure pour la gestion des ruptures.

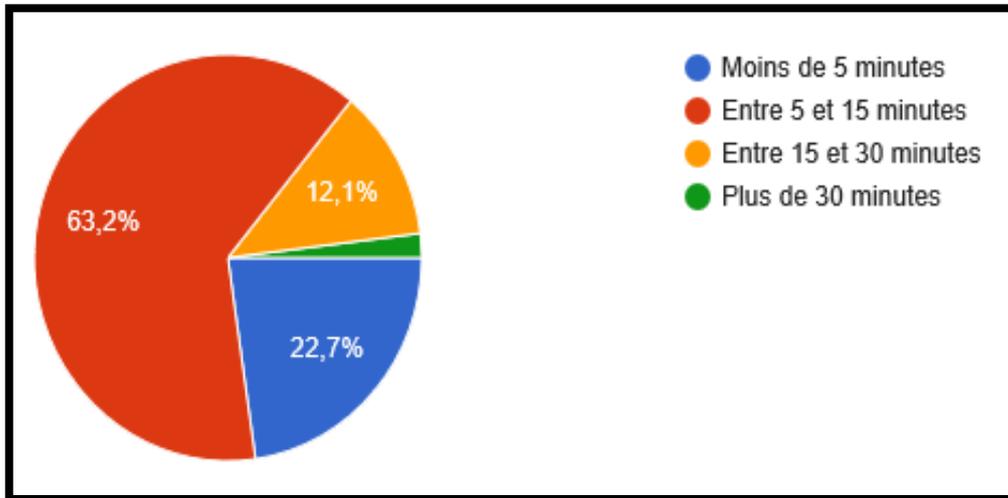


Diagramme 5 : Combien de temps par patient vous prend la gestion de la rupture d'approvisionnement d'un médicament ?

La gestion de la rupture d'approvisionnement d'un médicament semble chronophage. En effet, 63,2 % des sondés estiment entre 5 et 15 minutes le temps nécessaire par patient pour gérer un problème de rupture. Seuls 22,7 % des sondés passent moins de 5 minutes par patient pour la gestion des ruptures.

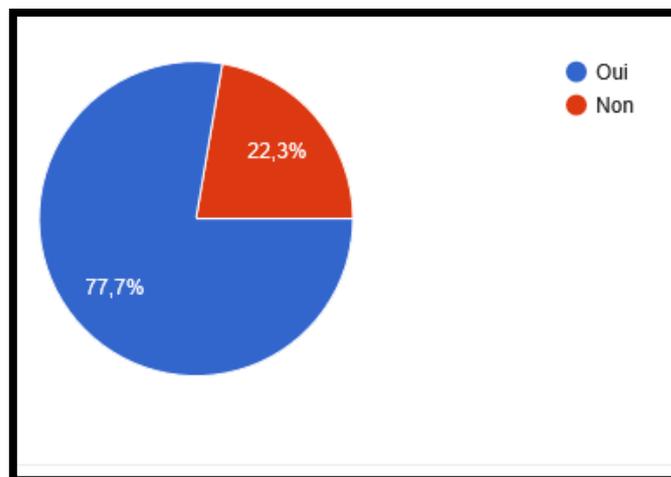


Diagramme 6 : Face à une rupture d'un médicament contactez-vous systématiquement le prescripteur ? (dans le cas où il n'y a pas d'équivalents)

La grande majorité des sondés (77,7%) affirment contacter systématiquement le prescripteur dans le cas où il n'y a pas d'équivalent. Cela montre que le pharmacien et le prescripteur travaillent en bonne collaboration.

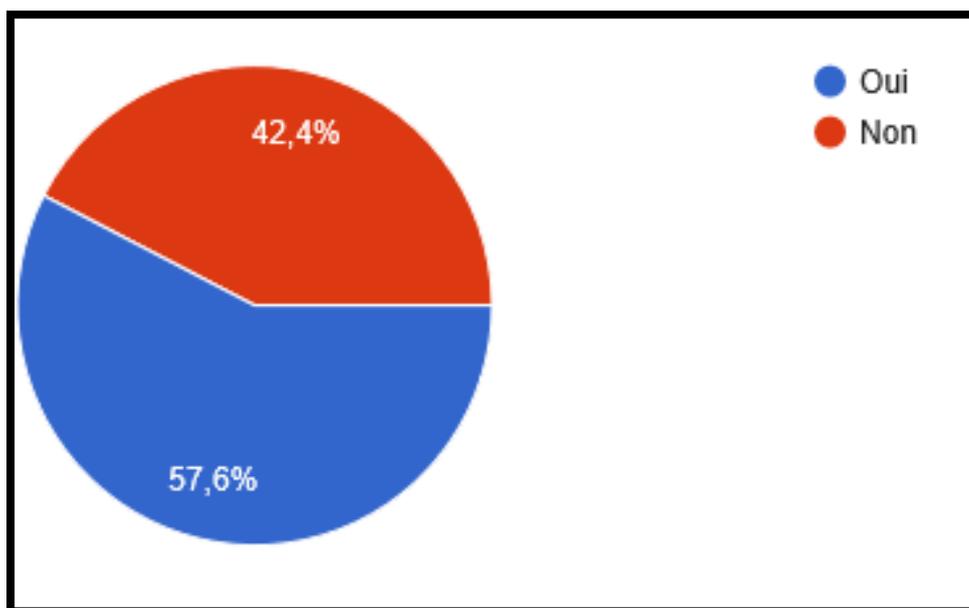


Diagramme 7 . Rencontrez-vous des difficultés à contacter le prescripteur ?

Seuls 42,4 % des sondés ne rencontrent pas de difficultés à contacter le prescripteur. Donc plus de la moitié des sondés rencontrent cette difficulté ce qui explique surement les résultats du diagramme 5 concernant le temps de gestion des ruptures d'approvisionnement par patient.

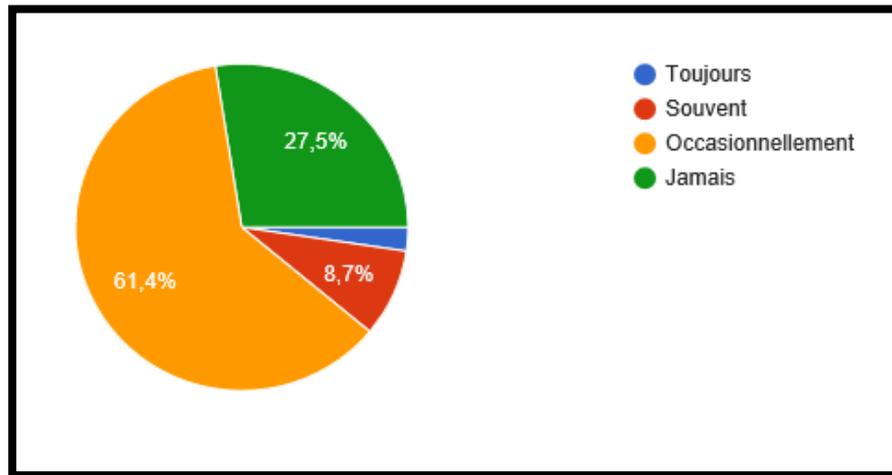


Diagramme 8 : Le prescripteur est-il informé de l'éventuelle rupture d'approvisionnement d'un médicament ?

Selon 61,4 % des sondés, le prescripteur n'est informé qu'occasionnellement de l'éventuelle rupture d'approvisionnement. Il n'est même jamais informé pour 27,5 %. Seuls 10 % des sondés pensent que les prescripteurs sont souvent ou toujours informés de l'éventuelle rupture d'approvisionnement des médicaments avant de prescrire un médicament.

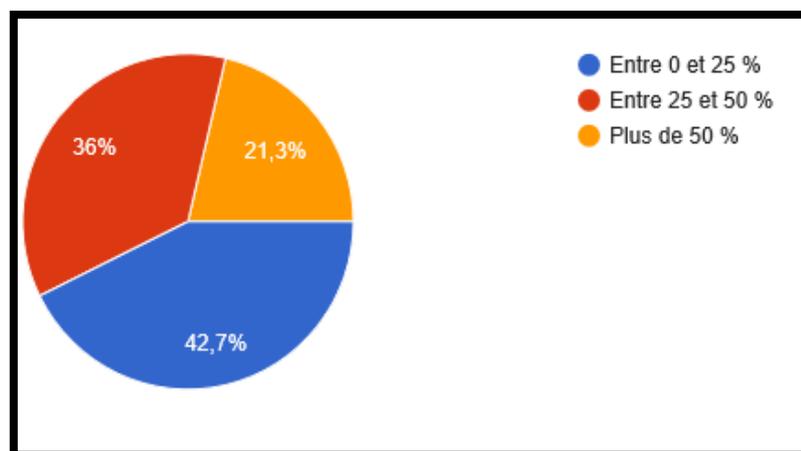


Diagramme 9 : En moyenne, quelle est la proportion de vos appels aux prescripteurs concernant un médicament en rupture d'approvisionnement ?

Les appels aux prescripteurs concernant les ruptures d'approvisionnement ne représentent pas la majorité des appels passés aux prescripteurs. En effet, seuls 21,3 % des sondés estiment cette proportion à plus de 50 % des appels aux prescripteurs.

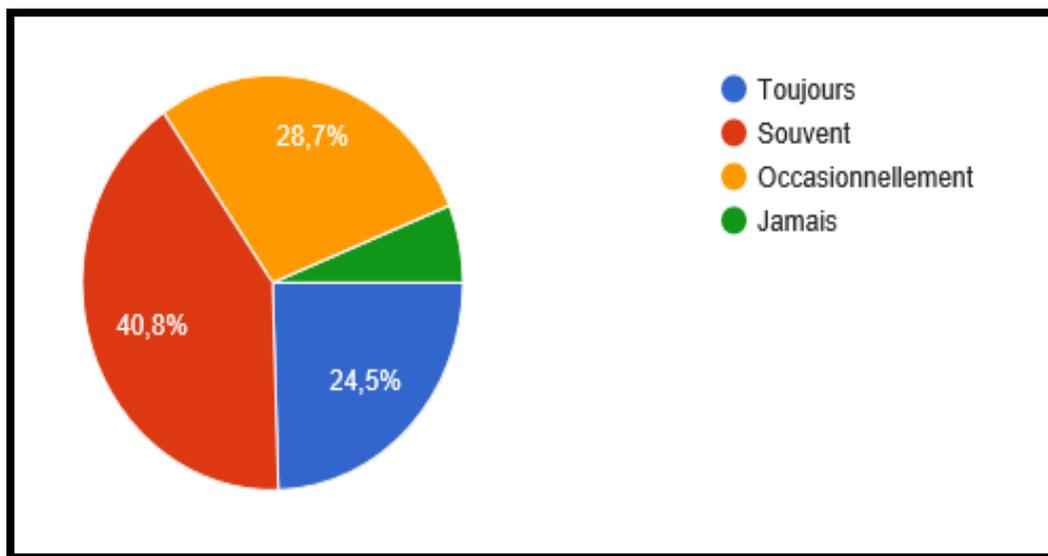


Diagramme 10 . Face à une rupture d'approvisionnement d'un médicament, contactez-vous systématiquement le fournisseur répartiteur ou le laboratoire exploitant ? (dans le cas où il n'y a pas d'équivalent)

Les sondés ne semblent pas toujours contacter le fournisseur répartiteur ou le laboratoire exploitant face à une rupture d'approvisionnement, seuls 24,5 % le font toujours. Cela conforte le résultat du diagramme 6 qui montre que la majorité des sondés contacte en premier lieu le prescripteur en cas de rupture d'approvisionnement d'un médicament.

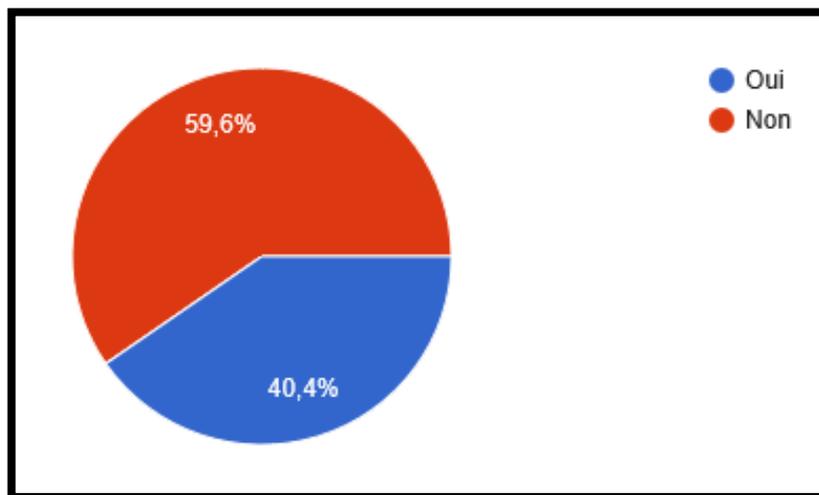


Diagramme 11 : Rencontrez-vous des difficultés à contacter le centre d'appel d'urgence du laboratoire exploitant ?

Presque 60 % des sondés ne rencontrent pas de difficultés à contacter le centre d'appel d'urgence du laboratoire.

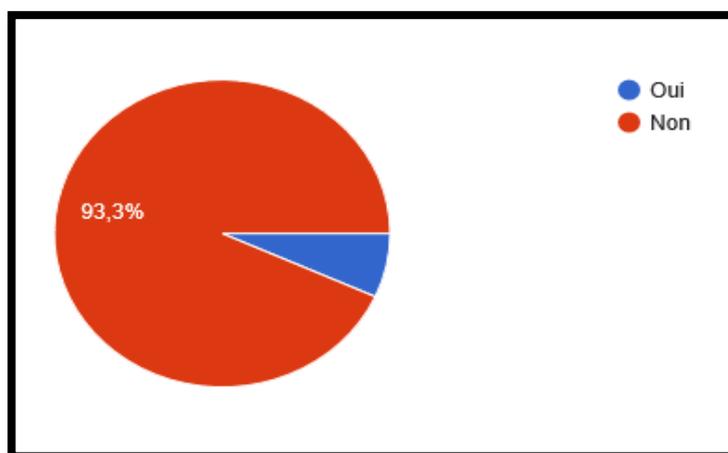


Diagramme 12 : Rencontrez-vous des difficultés à contacter le fournisseur répartiteur ?

Concernant le fournisseur répartiteur, les sondés ne rencontrent pas de difficultés à le contacter. Ce qui doit faciliter la tâche aux pharmaciens dispensateurs lors des ruptures d'approvisionnement.

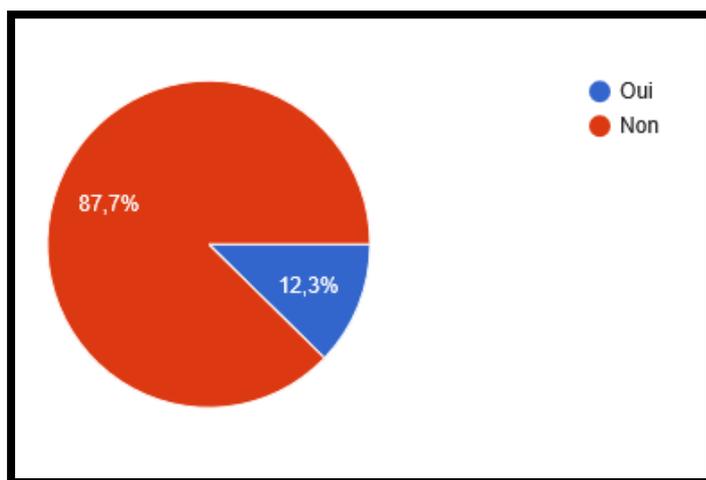


Diagramme 13 : Pensez-vous que les informations données par le grossiste répartiteur ou le laboratoire exploitant sont suffisantes ?

La majorité des sondés (87,7%) n'est pas satisfaite des informations données par le fournisseur et le laboratoire. Ils pensent même que ces informations sont insuffisantes ce qui ne facilite pas la gestion des problèmes de ruptures.

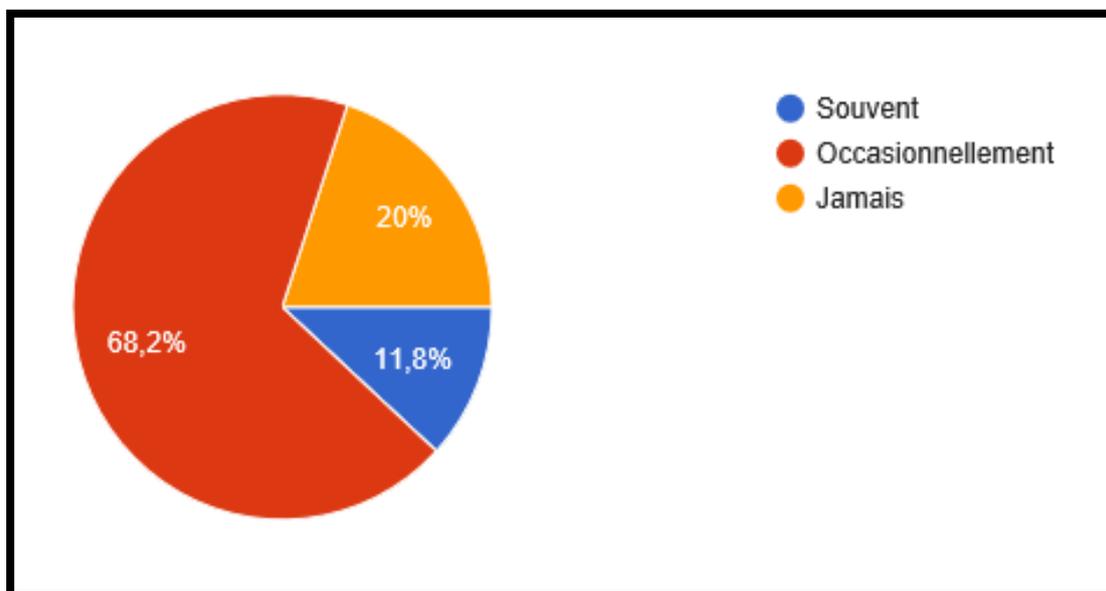


Diagramme 14 : Après avoir appelé le prescripteur, le fournisseur ou le laboratoire, vous êtes-vous déjà retrouvé dans une situation où le patient se retrouve sans traitement ?

68,2 % des sondés ont déjà rencontré une situation où le patient se retrouve sans traitement. Un résultat inquiétant concernant une situation problématique pour le patient, ce qui peut entraîner une interruption de traitement qui peut engendrer des conséquences plus ou moins graves. Seuls 20 % des sondés affirment ne s'être jamais retrouvé dans une telle situation !

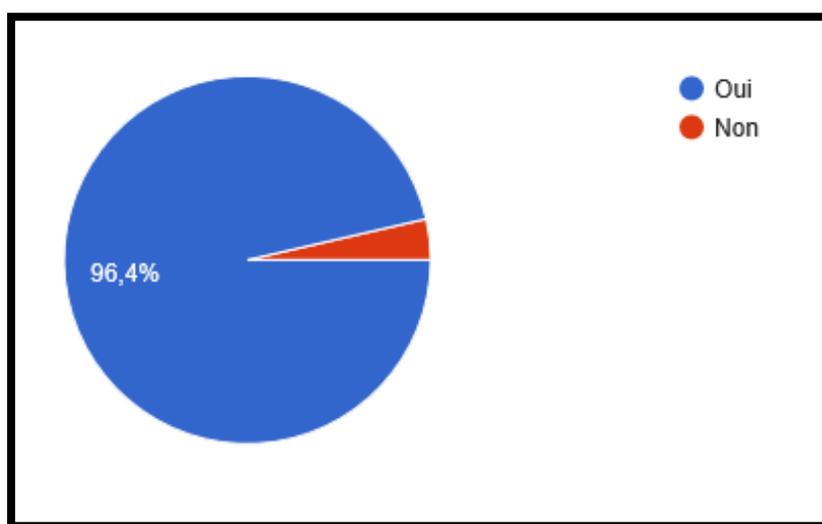


Diagramme 15 : Avez-vous déjà sollicité une pharmacie de proximité pour un dépannage ?

Le résultat est catégorique, la quasi-totalité des sondés ont déjà sollicité un confrère de proximité pour un dépannage. Il faut rappeler que d'après le code de déontologie. « les pharmaciens se doivent mutuellement aide et assistance pour l'accomplissement de leurs devoirs professionnels ».

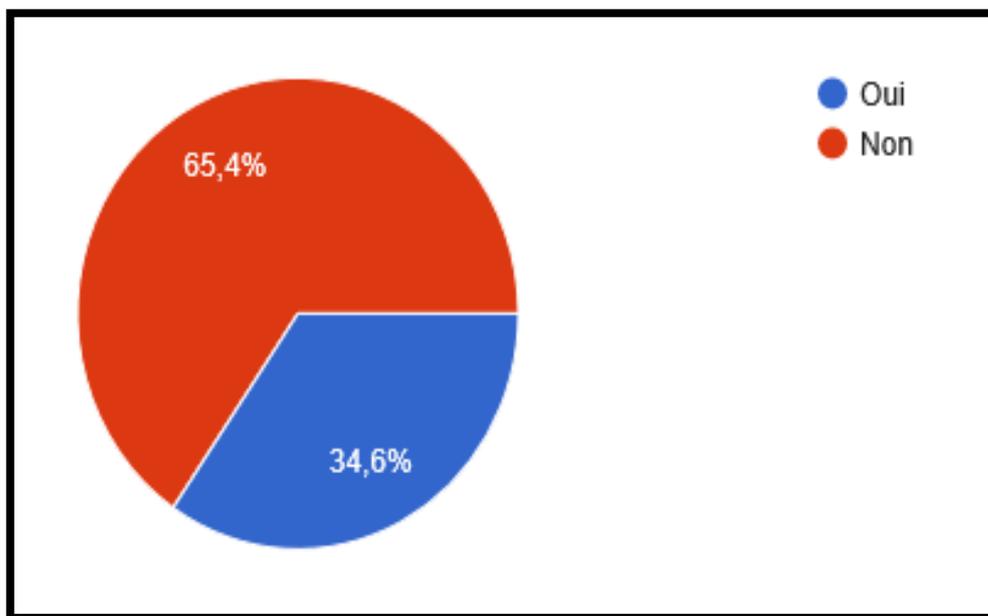


Diagramme 16 . Le DP-ruptures est-il intégré dans votre logiciel métier ?

Le DP-rupture permet d'améliorer la circulation de l'information entre les acteurs et en conséquence la gestion des ruptures d'approvisionnement. Ce thème sera traité dans la 3^{ème} partie. Seuls 34,6 % des sondés ont le DP-ruptures intégré dans leur logiciel métier en officine, en effet ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'utilisation du DP-ruptures est en voie de généralisation. « Si seules les pharmacies équipées de Winpharma pouvaient jusqu'à présent disposer de cette fonctionnalité, ce ne sera plus le cas bien longtemps. L'Ordre des pharmaciens a en effet annoncé le 10 décembre 2015 que 10 000 officines supplémentaires équipées des logiciels de Pharmagest et Léo allaient pouvoir en bénéficier à court terme, sans plus de précisions sur l'échéance. En fin d'année, ce seront donc 15 000 à 16 000 officines qui pourront utiliser le DP-ruptures en pratique quotidienne. À l'heure actuelle, sur les 3 600 officines équipées de Winpharma, 3 000 l'ont activé et seules deux l'ont désactivé depuis sa mise en place » [30].

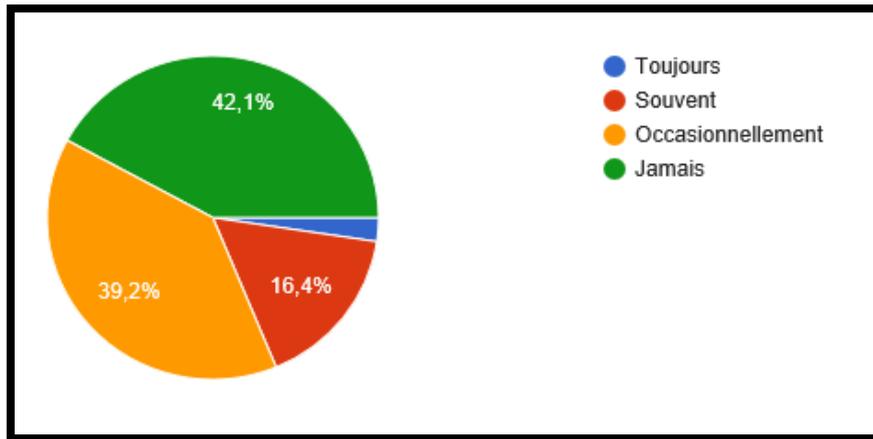


Diagramme 17 : Si oui, les informations apportées par l'exploitant via le DP-ruptures sont-elles suffisantes dans votre démarche de gestion des ruptures d'approvisionnement ?

Pour les sondés disposants du DP-ruptures dans leur logiciel métier, les informations apportées par l'exploitant ne sont pas suffisantes. En effet, 81,3 % n'ont qu'occasionnellement voire jamais trouvé les informations apportées via le DP-ruptures suffisantes dans leur démarche de gestion des ruptures d'approvisionnement. Cela s'explique par le fait que le système DP-rupture est encore en voie de généralisation et de développement.

→ Concernant la recherche de solution face à la rupture d'approvisionnement

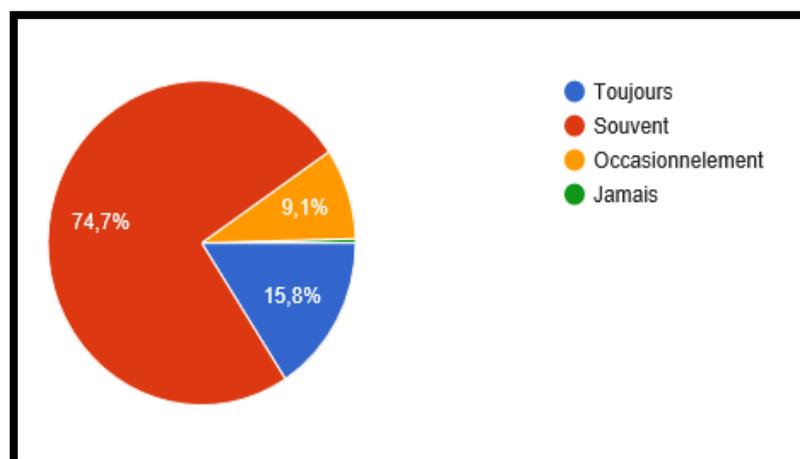


Diagramme 19 : Trouvez-vous une solution face à une rupture d'approvisionnement d'un médicament ?

La majorité des sondés trouve souvent une solution face à une rupture de stock, ce résultat confirme que ces derniers proposent des alternatives au prescripteur. 15,8 % des sondés affirment toujours trouver une solution pour ne pas laisser le patient sans traitement.

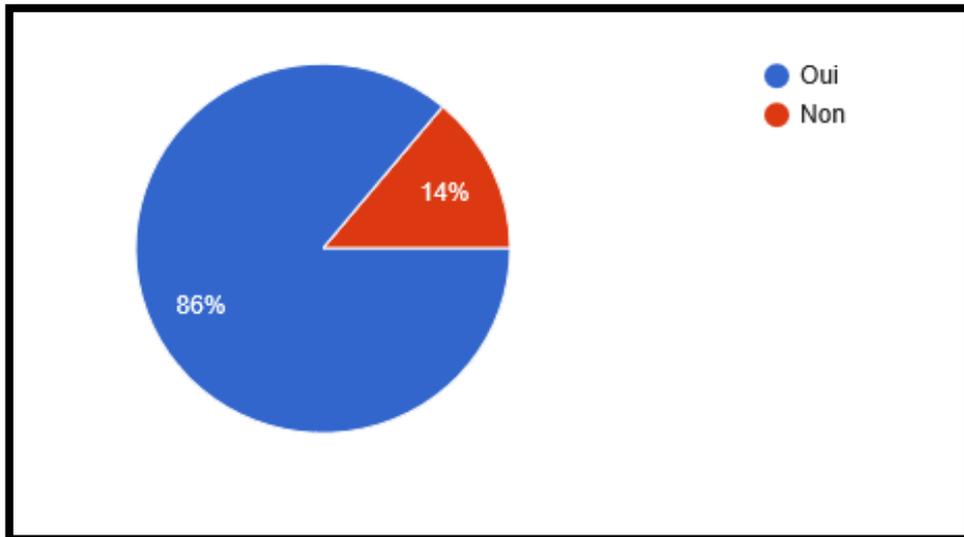


Diagramme 20 : La recherche de solution pour les ruptures d'approvisionnement est-elle partie intégrante du rôle du pharmacien ?

Les sondés sont quasi unanimes sur la question. Pour le corps officinal (86 %), la recherche de solutions fait partie intégrante du rôle du pharmacien et donc du travail de dispensation.

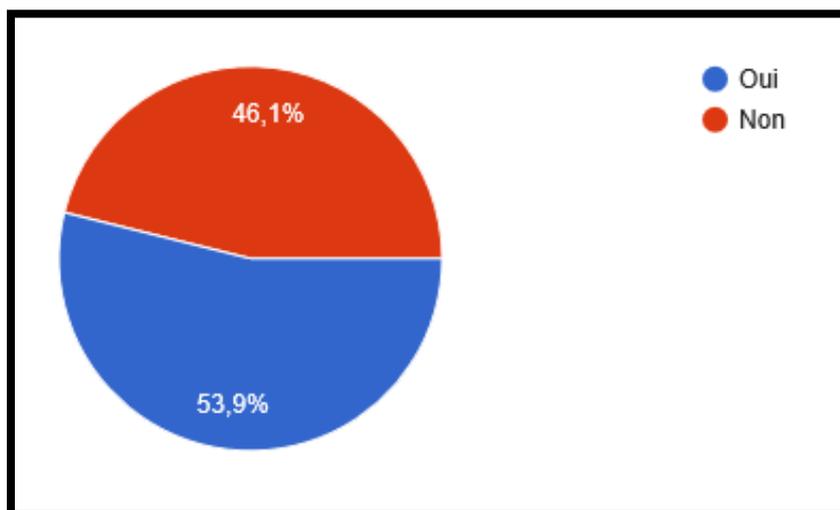


Diagramme 21 : Pensez-vous être suffisamment impliqué dans la recherche de solutions pour réduire les ruptures d'approvisionnement ?

Presque un sondé sur deux estime ne pas être suffisamment impliqué dans la recherche de solutions pour réduire les ruptures d'approvisionnement.

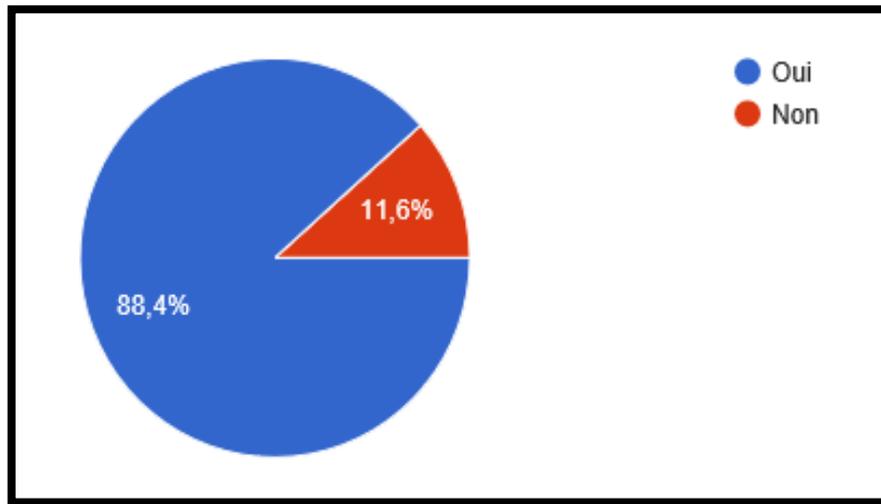


Diagramme 22 : Etes-vous favorable à la possible modification de prescription par le pharmacien en cas de rupture d'un médicament ?

Une très grande majorité (88,4%) est favorable à la possible modification de la prescription par le pharmacien en cas de rupture d'approvisionnement d'un médicament.

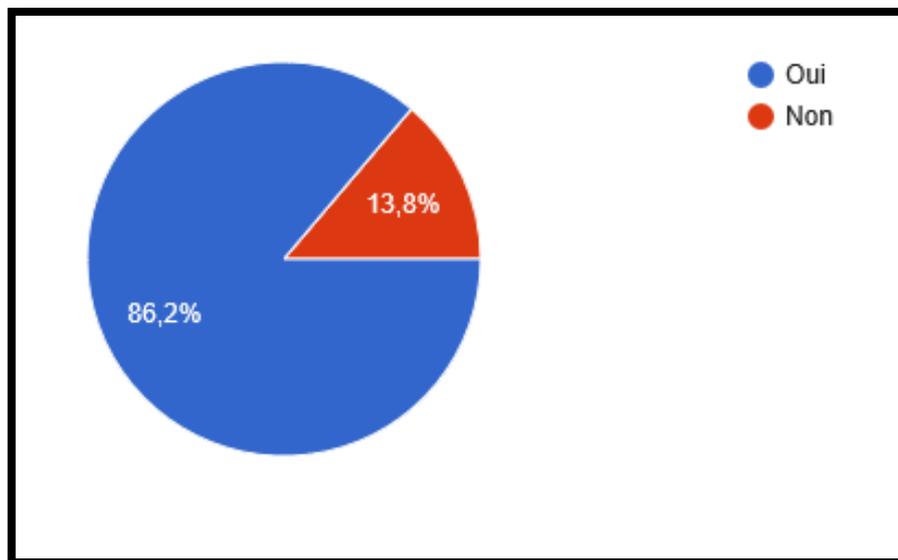


Diagramme 23 : Selon vous, cette possibilité vous faciliterait-elle la gestion des ruptures d'approvisionnement ?

86,2% des sondés pensent que cette mesure faciliterait la tâche aux pharmaciens d'officine dans la gestion des ruptures d'approvisionnement.

c. Discussions

Cette enquête réalisée auprès du corps officinal m'a permis de faire le point sur la situation actuelle des ruptures d'approvisionnement en médicaments dans les officines françaises. L'impact de ces ruptures sur l'activité officinale semble très important : 86,3 % déclarent que la fréquence des ruptures d'approvisionnement est quotidienne. L'impact est d'autant plus important que 93,7 % des sondés affirment ne pas être suffisamment informé face à ces ruptures.

Les pharmaciens commencent à prendre conscience de cet impact, en effet 40,5 % des sondés ont mis en place une procédure qualité pour faciliter la gestion de ces ruptures. De plus 63,2 % passent entre 5 et 15 min par patient pour gérer un problème de rupture, l'objectif du pharmacien est de baisser cette durée pour pouvoir consacrer ce temps aux conseils à apporter aux patients et sur le suivi de la pathologie.

La relation pharmacien-prescripteur concernant la gestion des ruptures d'approvisionnement est relativement correcte, le pharmacien prend l'initiative de contacter le prescripteur pour l'informer de la rupture et lui proposer une alternative. Le seul bémol à cette relation est la difficulté que rencontre le pharmacien pour joindre le prescripteur.

Parmi les difficultés rencontrées par le pharmacien dans la gestion des ruptures, la principale semble être le manque d'informations données par le fournisseur grossiste ou le laboratoire exploitant, en effet presque 9 sondés sur 10 affirment que les informations apportées par ces derniers ne sont pas suffisantes ce qui complique sérieusement la gestion de ces ruptures et la réponse à apporter au patient.

La gestion des ruptures d'approvisionnement est une mission très difficile pour le pharmacien puisque seuls 20 % des sondés affirment ne s'être jamais retrouvés dans une situation où le patient se retrouve sans traitement.

La recherche de solutions concernant les ruptures d'approvisionnement semble faire partie intégrante du rôle du pharmacien d'officine, elle est même considérée comme une tâche valorisante pour les pharmaciens. Ils aimeraient être davantage impliqués par les autorités de santé dans cette recherche de solutions notamment par la possibilité de modifier la prescription dans le cas où la rupture d'approvisionnement est avérée.

III. Les solutions mises en place pour gérer les ruptures et les solutions à mettre en place pour en diminuer l'incidence

Les ruptures d'approvisionnement ont un impact important sur les patients qui en sont les premières victimes. Il est donc indispensable de prévenir ces ruptures de médicaments et d'en diminuer l'impact sur les patients. Comme je l'ai décrit dans la deuxième partie, les causes de ces ruptures sont nombreuses, et souvent imprévisibles, ce qui rend les solutions d'autant plus difficiles à mettre en place [26].

Pour diminuer le nombre de ruptures et faire en sorte que le patient ressente le moins possible les conséquences lorsqu'elles sont inévitables, il convient donc de mener des actions concertées en responsabilisant chaque acteur de la chaîne dans son domaine de compétence [26].

La recherche de solutions passe par plusieurs étapes. La première va être « une concertation sur les situations à risques prévisibles », la deuxième sera « une analyse des conséquences » et enfin « la mise en place d'une cellule d'alerte entre les différents partenaires qui sont : les autorités compétentes de l'Etat, les pharmaciens responsables de l'industrie et de la distribution » [39]. Ces différentes étapes vont permettre aux autorités et aux professionnels de santé d'anticiper les ruptures et de mettre en place des solutions pour mieux gérer les ruptures d'approvisionnement.

Face à l'ampleur des ruptures d'approvisionnement, en septembre 2011, le ministère de la santé a réuni tous les acteurs de la chaîne du médicament sur ce sujet. « En résultera l'introduction de nouvelles mesures dans la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du 29 décembre 2011 (décret d'application daté du 28 septembre 2012) » [32].

1. Décret du 28 septembre 2012

Ce décret du 28 septembre 2012 est le n° 2012-1096, il est relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. Il définit par son Article R.5124-49-1 les règles de gestion des ruptures selon les modalités suivantes [31].

- La rupture d'approvisionnement est définie 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 » [24].
- L'exploitant doit informer l'ANSM lorsqu'il anticipe une situation de rupture potentielle d'approvisionnement.
- Le pharmacien doit informer l'agence régionale de santé (ARS) en cas de recours aux centres d'appel d'urgence.
- « Un bilan trimestriel de ces approvisionnements d'urgence et des déclarations est réalisé par l'exploitant et adressé à l'ANSM et l'ARS, chronologiquement pour chaque médicament avec mention, le cas échéant, des quantités fournies et de leurs destinataires » [32].

a. Les dispensateurs

Le décret du 28 septembre 2012 initie la « gestion » des ruptures, en fixant des obligations pour chaque acteur de la chaîne d'approvisionnement.

Il oblige le pharmacien dispensateur qui a recours aux centres d'appel d'urgence des exploitants pour signaler une rupture d'informer l'ARS.

Les centres d'appel d'urgence des laboratoires exploitants sont désormais obligatoires !

b. Les exploitants

De leur côté, les exploitants doivent informer l'ANSM lorsqu'ils anticipent une situation de rupture [32] et indiquer :

- La disponibilité des stocks, délai de survenue ;
- Les délais prévisionnels de disponibilité si possible ;
- L'indication de spécialités qui peuvent se substituer à la spécialité manquante.

De plus, un bilan trimestriel des ruptures est institué pour chaque exploitant, ce bilan est adressé, d'une part, à l'ANSM, d'autre part, aux ARS et doit contenir [32]:

- Une liste des pharmaciens dispensateurs ayant déclaré une rupture ;
- Mention d'un éventuel approvisionnement en urgence.

c. Les grossistes-répartiteurs

Les obligations des grossistes-répartiteurs ont été renforcées par le décret du 28 septembre 2012. Ainsi, « toute modification d'un territoire de répartition est soumise à une autorisation de l'ANSM » [32]. Le grossiste-répartiteur est tenu d'indiquer à l'exploitant toute rupture d'approvisionnement dont il n'a pas été informé par le laboratoire ou l'ANSM [32].

L'impact de ce décret est difficilement mesurable. D'après l'ordre des pharmaciens, les acteurs du médicament reprochent à ce texte de ne pas avoir été « pensé terrain », cependant les associations de patients (le collectif TRT-5 « traitements & recherche thérapeutique ») ont salué ce décret comme étant « un premier pas en termes de régulation » [32].

2. Loi de modernisation du système de santé

Malgré les premiers pas des autorités de santé dans la gestion des ruptures d'approvisionnement, leur nombre de déclarations ne cesse d'accroître. Marisol Touraine ministre des Affaires sociales et de la santé décide de prendre les choses en main et aborde le sujet des ruptures dans sa loi de modernisation du système de santé. Elle présente en juin 2014 les grandes orientations du projet de loi relatif à la politique de santé, qui s'inscrit dans une certaine continuité de la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST). Voici un rappel du calendrier :

- 19 juin 2014 : présentation officielle des orientations du projet de loi par Marisol Touraine ;
- Été 2014 : transmission du projet de loi pour avis au Conseil d'Etat ;
- Mercredi 15 octobre 2014 : présentation du projet de loi au Conseil des ministres ;
- 20 janvier : mise en place de quatre groupes de travail ;

- 16 mars 2015 : engagement de la procédure accélérée par le Gouvernement ;
- 17 mars 2015 : début de l'examen du texte par la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée nationale ;
- 19 mars 2015 : adoption du projet de loi modifié par la Commission des Affaires Sociales ;
- 31 mars 2015 : début de l'examen du projet de loi à l'Assemblée nationale ;
- 14 avril 2015 : adoption du projet de loi par l'Assemblée nationale ;
- 22 juillet 2015 : examen du texte en Commission des Affaires Sociales du Sénat ;
- 14 septembre 2015 : début de l'examen du projet de loi au Sénat ;
- 6 octobre 2015 : adoption du projet de loi par le Sénat ;
- 27 octobre 2015 : échec de la Commission Mixte Paritaire ;
- 10 novembre 2015 : adoption du texte modifié en Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée nationale ;
- 1er décembre 2015 : adoption du texte en nouvelle lecture à l'Assemblée nationale ;
- 14 décembre 2015 : rejet du texte par le Sénat ;
- 17 décembre : adoption définitive du texte par l'Assemblée nationale ;
- 21 janvier 2016 : validation par le Conseil constitutionnel ;
- 27 janvier 2016 : publication de la Loi au Journal Officiel.

a. Loi de santé du 14 avril 2015

La loi de santé, après avoir été discutée par les députés, a été adoptée à la majorité absolue par l'assemblée nationale le 14 avril 2015 [33].

Dans cette loi, l'article 36 est celui qui nous intéresse, il « doit renforcer les dispositions de lutte contre les ruptures d'approvisionnement en produits de santé » [33]. Afin de renforcer les dispositifs déjà en place, l'article 36 prévoit l'identification des médicaments pour lesquels les ruptures sont les plus préjudiciables [33].

Cet article prévoit aussi d'imposer de nouvelles règles aux industriels du médicament :

- Un renforcement « des obligations d'identification et de mise en œuvre de solutions alternatives pour ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), lorsque ces médicaments sont en situation ou en risque de rupture » [33].
- Un encadrement « des modalités de dispensation et des règles d'exportation de ces mêmes médicaments en instaurant des restrictions d'exportation des MITM par les grossistes-répartiteurs » [33].
- « Il autorise la vente au détail par les officines de médicaments importés, et de médicaments en rupture ou en risque de rupture par les PUI » [33].

b. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016

Le décret est relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. Il indique, dans l'article 151, les mesures de lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments d'intérêt thérapeutique. Il impose par ailleurs aux industriels de « prendre toute mesure utile pour prévenir et pallier toute difficulté d'approvisionnement et permettre, en cas de rupture de stock, la mise à disposition des informations dont ils disposent aux pharmaciens d'officine, de PIU et de la distribution » [34].

Pour les MITM les plus sensibles ainsi que pour certains vaccins, les industriels devront «élaborer et mettre en œuvre des plans de gestion des pénuries » [34].

Les exploitants devront approvisionner de manière « appropriée et continue » les grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de remplir leurs obligations de service public [32].

3. Notion des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM)

Les MITM désignent les « médicaments ou classes pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital ou représente une perte de chance importante pour les patients» [35].

Cette notion est issue de l'article 36 du projet de loi de modernisation du système de santé. L'identification de ces produits sera faite par des critères précisés par un décret. Un arrêté du ministère de la santé se chargera de fixer les classes thérapeutiques.

Une liste finale sera définie par décision du directeur général de l'ANSM et elle sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

En cas de rupture de stock des MITM, les laboratoires devront informer l'ANSM de toute rupture ou risque de rupture et mettre en place, en accord avec elle :

- Des solutions alternatives ;
- Un plan de gestion des pénuries ;
- Des mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients.

Si ces obligations ne sont pas respectées, des pénalités financières sont prévues [36].

Concernant les exportations des MITM par les grossistes-répartiteurs, un nouvel article L. 5124-17-3 précise que la vente en dehors du territoire national des MITM est autorisée seulement si le grossiste-répartiteur a rempli ses obligations de service public prévues à l'article L. 5124-17-2 [32].

4. DP-Ruptures

Le DP-Ruptures est un système destiné à améliorer la circulation de l'information entre les acteurs de la chaîne d'approvisionnement, il joue donc un rôle important dans la gestion des ruptures d'approvisionnement. Il a été développé par l'ordre national des pharmaciens, son objectif primaire est de fluidifier la transmission d'informations entre les acteurs et ainsi trouver plus facilement des solutions pour le traitement des patients [32].

Ce dispositif est expérimenté depuis mars 2013, l'outil est actuellement en cours de généralisation. « En novembre 2016, le service est déjà déployé dans près de 3800 officines soit une augmentation sur une année de plus de 27% du nombre d'officines équipées » [23]. Le système DP-ruptures permet :

- De signaler les ruptures d'approvisionnement par l'intermédiaire des logiciels métiers pour les officinaux ou en mode web service « accès au DP via un site Internet sécurisé » au pharmacien responsable du laboratoire exploitant concerné et aux autorités sanitaires (ANSM) [23].
- De quantifier les ruptures d'approvisionnement (classes thérapeutiques touchées, taux de rupture, durées moyennes et médianes des ruptures) [23].

Le mode de fonctionnement du DP-ruptures est détaillé dans la figure 16, en effet le DP-ruptures permet aux laboratoires exploitants de communiquer avec l'ANSM, les ARS et les pharmaciens dispensateurs :

- Avec les pharmaciens dispensateurs : le pharmacien dispensateur signale une rupture d'approvisionnement soit automatiquement soit via un formulaire. Le signalement de la rupture est transmis au laboratoire exploitant via le portail DP-ruptures. Ce dernier va transmettre aux pharmaciens dispensateurs les informations relatives au médicament concerné par la rupture.
- Avec l'ANSM et les ARS : le laboratoire exploitant doit communiquer un bilan sur les modalités de gestion de la rupture aux autorités de santé.

DP-RUPTURES : COMMENT ÇA MARCHE ?

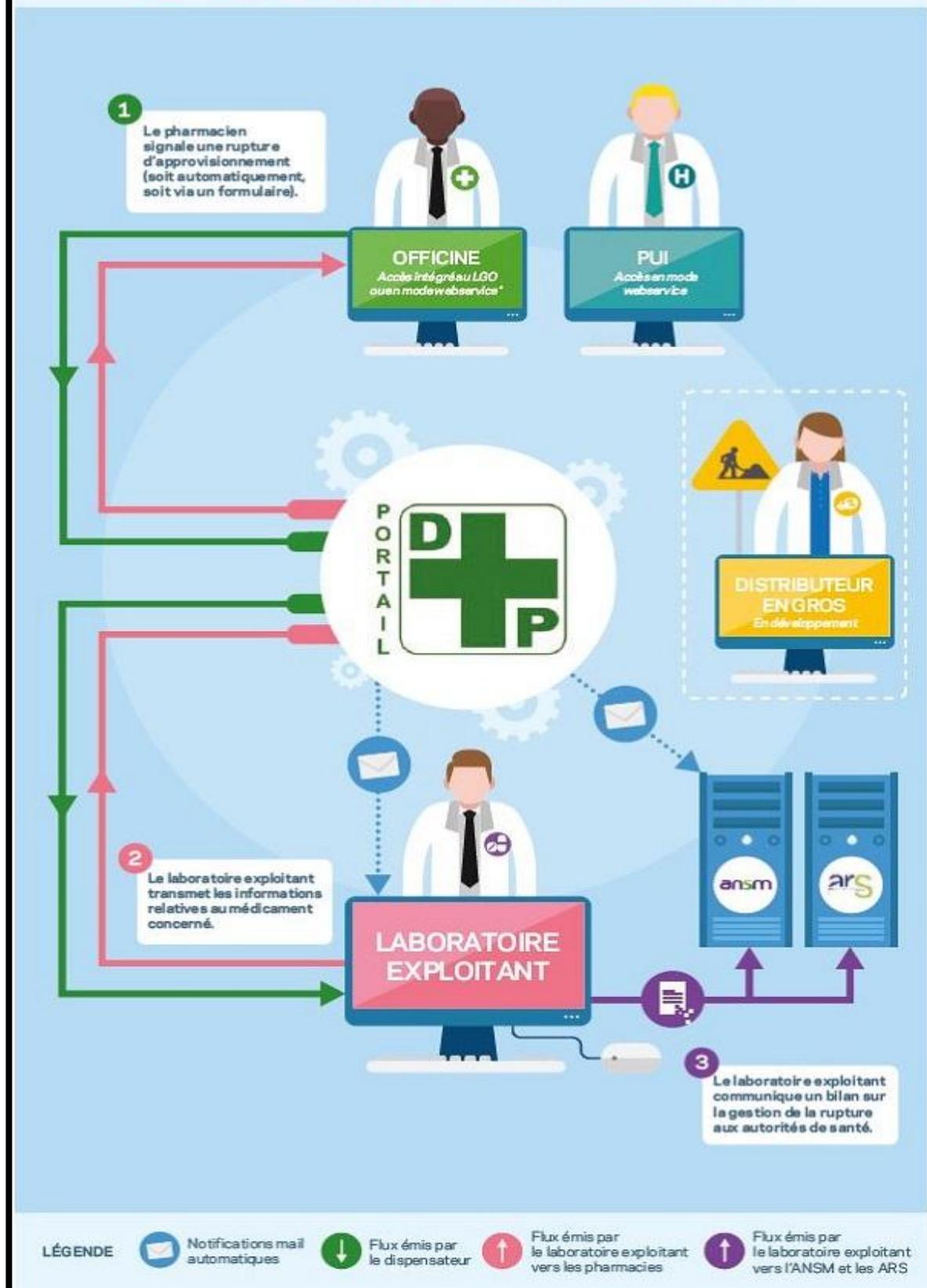


Figure 16 . Le mode de fonctionnement du DP-Rupture [23].

5. Plan de gestion des pénuries :

Les laboratoires exploitants doivent rédiger des plans de gestion des pénuries pour les médicaments en situation de rupture d'approvisionnement. Dans le passé, des plans de gestion des pénuries ont déjà existé mais seulement pour les médicaments les plus sensibles notamment ceux sans alternative thérapeutique et prescrits pour des pathologies graves.

Ces plans tiennent également compte des spécificités de production (très longue pour les vaccins, par exemple), des transferts de sites industriels, du nombre de sites en cause, ou des variations de la demande [32].

L'ANSM définit les conditions de remplacement de produits en urgence :

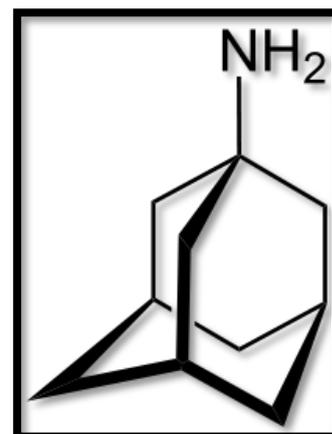
- Utilisation d'une autre forme ou d'un autre dosage ;
- Importation d'un pays membre de l'UE ;
- Fourniture d'un médicament identique par un autre laboratoire.

Les grossistes-répartiteurs et les exploitants peuvent convenir d'une régulation des ventes, « l'ANSM se joint aux échanges sur les produits d'ITM ». Ce fut le cas durant l'hiver 2014-2015 en fin d'épidémie de grippe. En effet la livraison d'antiviral grippe par voie orale a été limitée à deux unités hebdomadaires par officine et cinq par pharmacie hospitalière [32].

6. Gestion de rupture d'approvisionnement

a. Deux exemples : Mantadix® et vaccins

i. Mantadix®



Le Mantadix® commercialisé par le laboratoire BMS. Il bénéficie d'une AMM datant des années 1970 [37], sa DCI est l'Amantadine et il a pour indication :

- Maladie de Parkinson.
- Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.
- Prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A, son utilisation est préconisée lors de l'apparition d'un foyer grippal, supposé ou prouvé à Myxovirus influenzae A.

Une décision d'arrêt de commercialisation du Mantadix® a été prononcée en 2014 mais son maintien sur le marché a été demandé pour une utilisation dans le cadre de la maladie de Parkinson par des neurologues [32]. Cette situation a engendré un phénomène de rupture.

Plusieurs raisons ont entraîné l'arrêt de commercialisation [32].

- La Haute Autorité de santé (HAS) a rétrogradé son service médical rendu en 2014, notamment en raison de la présence de nombreux produits concurrents sur le marché. Son taux de remboursement a été ramené à 15%.
- Des ventes faibles (trois lots par an en France).
- Une problématique de production des capsules molles, peu fabriquées en Europe.

« À cette annonce, des professeurs spécialistes de la maladie de Parkinson ont réclamé son maintien pour des cas très particuliers de dyskinésies dopa-induites « tétanisation des muscles », spécifiquement traitées avec ce produit » [32].

ii. Le rôle du DP

Dans un premier temps, le laboratoire BMS a décidé de répondre à cet arrêt de commercialisation. Il a fait une analyse statistique pour évaluer le nombre de patients traités pour cette indication grâce à la base de données hébergée dans le cadre du DP (ces données anonymes ne peuvent être accessibles que pour une raison de santé publique). « Afin de définir un contingentement correspondant aux besoins véritables » [32].

Les statistiques du DP ont révélé que cette indication concernait 80 000 à 90 000 des 160 000 boîtes préalablement produites chaque année, pour un total de 4 000 patients concernés [32].

iii. Importations et dépannages gratuits

Dans un second temps, à partir d'octobre 2014, BMS a importé de l'Amantadine, molécule du Mantadix® de la Hollande puis de la Grande-Bretagne et d'Allemagne en fonction des lots que ces pays acceptaient de délivrer à la France pour ne pas se mettre eux-mêmes en rupture. Cette importation s'est faite avec l'accord de l'ANSM. Ces spécialités auront été livrées gratuitement à la demande des pharmaciens d'officine et hospitaliers. Soit environ 200 dépannages par jour [32]. « Statistiquement, l'ampleur des livraisons et le nombre de patients concernés corroborent les résultats de l'étude préalable réalisée grâce au DP » [32].

b. Vaccins pédiatriques tétra et pentavalents

Depuis fin 2014, les vaccins pédiatriques tétra et pentavalents sont en rupture et en tension d'approvisionnement en France. Aujourd'hui la situation s'est améliorée mais il reste toujours des difficultés d'approvisionnement. Dès le début de ces difficultés, les laboratoires ont déclaré une rupture anticipée à l'ANSM pour faciliter aux professionnels de santé et notamment aux médecins et aux pharmaciens de trouver des solutions de remplacement.

Les producteurs de vaccins connaissent des tensions d'approvisionnement depuis plusieurs années sur leurs vaccins pédiatriques tétra et pentavalents [32].

i. La cause

La principale cause de ces tensions est l'explosion des vaccins contenant la valence coqueluche acellulaire en raison d'une épidémie de coqueluche qui a sévi depuis trois ans aux Etats-

Unis, en Grande-Bretagne et en Australie. En effet, de nombreux pays ont introduit à présent ces vaccins combinés contenant la valence coqueluche acellulaire dans leurs calendriers et schémas vaccinaux.

Cette forte augmentation de la demande mondiale a conduit les entreprises produisant ces vaccins à adapter leurs outils de production pour répondre à l'accroissement de cette demande [32]. Cependant, actuellement, leur capacité de production est insuffisante. De plus, « la production d'un vaccin est très complexe et son cycle de fabrication souvent long, de 12 à 24 mois » [32].

ii. Le plan de gestion

Les deux laboratoires GSK et Sanofi Pasteur MSD qui commercialisent les vaccins tétravalents et pentavalents fournissent chaque pays en se référant à leur calendrier vaccinal. Face à ce contexte, l'ANSM a saisi la Direction générale de la santé (DGS), qui a mandaté à son tour le Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Après la publication d'un avis du HCSP le 25 février 2015, la DGS a recommandé d'utiliser, à titre transitoire un autre vaccin habituellement administré en rappel entre 11 et 13 ans, le dTcaP (Boostrix Tetra® ou Repevax®). Néanmoins ce vaccin étant constitué de doses atténuées de diphtérie et de coqueluche, ces enfants devront être vaccinés avec un rappel non atténué entre 11 et 13 ans [32].

iii. Disponibilité des vaccins pentavalents au 31 Mai 2016

Nom du Vaccin	Statut	Retour à la normale	Alternative(s)	Remarques
Infanrix Quinta® (D-T-Ca-P-Hib)	Non disponible	Non déterminé		Distribution prioritaire auprès des centres de PMI et des centres de vaccination, conformément à la recommandation transitoire des autorités de santé. Le marché privé est actuellement en rupture.
Pentavac® (D-T-Ca-P-Hib)	Tensions	En cours de normalisation		Distribution prioritaire auprès des centres de PMI et des centres de vaccination, mais les grossistes sont en cours de réapprovisionnement : des tensions subsistent cependant dans les pharmacies.

Ce tableau illustre la situation très compliquée en matière d’approvisionnement des vaccins pentavalents. Au 31 mai 2016, L’Infanrix Quinta était toujours non disponible et le Pentavac rencontrait quelques tensions d’approvisionnement. L’ANSM a fait le point sur cette situation au mois de février 2017 ; les deux vaccins pentavalents connaissent une distribution contingentée (une quantité autorisée fixée par une mesure administrative). Cette distribution est prioritaire auprès des centres de PMI et des centres de vaccination [42].

iv. Disponibilité des vaccins tétravalents au 31 Mai 2016

Nom du Vaccin	Statut	Retour à la normale	Alternative(s)	Remarques
Boostrix® (d-T-Ca-P)	Disponible		Repevax®	Les vaccins dTCaP ne sont pas adaptés à la primo-vaccination, ils peuvent être utilisés pour les rappels de 6 et 11 ans, 25 ans, 45 ans, 65 ans, 75 ans
Repevax® (d-T-Ca-P)	Disponible		Boostrix®	Les vaccins dTCaP ne sont pas adaptés à la primo-vaccination, ils peuvent être utilisés pour les rappels de 6 et 11 ans, 25 ans, 45 ans, 65 ans, 75 ans
Infanrix Tetra® (D-T-Ca-P)	Indisponible	Pas de date de retour connue	Tetravac® Boostrix® Repevax®	En cas de rupture, ce qui est le cas actuellement, il peut être remplacé par les dTCaP® (Boostrix® et Repevax®) En cas d’indisponibilité de l’ensemble de ces vaccins, les injections de 6 et 11 ans peuvent être décalées de quelques semaines ou mois.
Tetravac® (D-T-Ca-P)	Retour progressif dans les pharmacies	Pas de date de retour connue	Infanrix tetra® Boostrix® Repevax®	Distribution prioritaire auprès des centres de PMI et des centres de vaccination, mais les grossistes sont en cours de réapprovisionnement : des tensions subsistent cependant dans les pharmacies. En cas de rupture, il peut être remplacé par les dTCaP® (Boostrix® et Repevax®) En cas d’indisponibilité de l’ensemble de ces vaccins, les injections de 6 et 11 ans peuvent être décalés de quelques semaines ou mois.

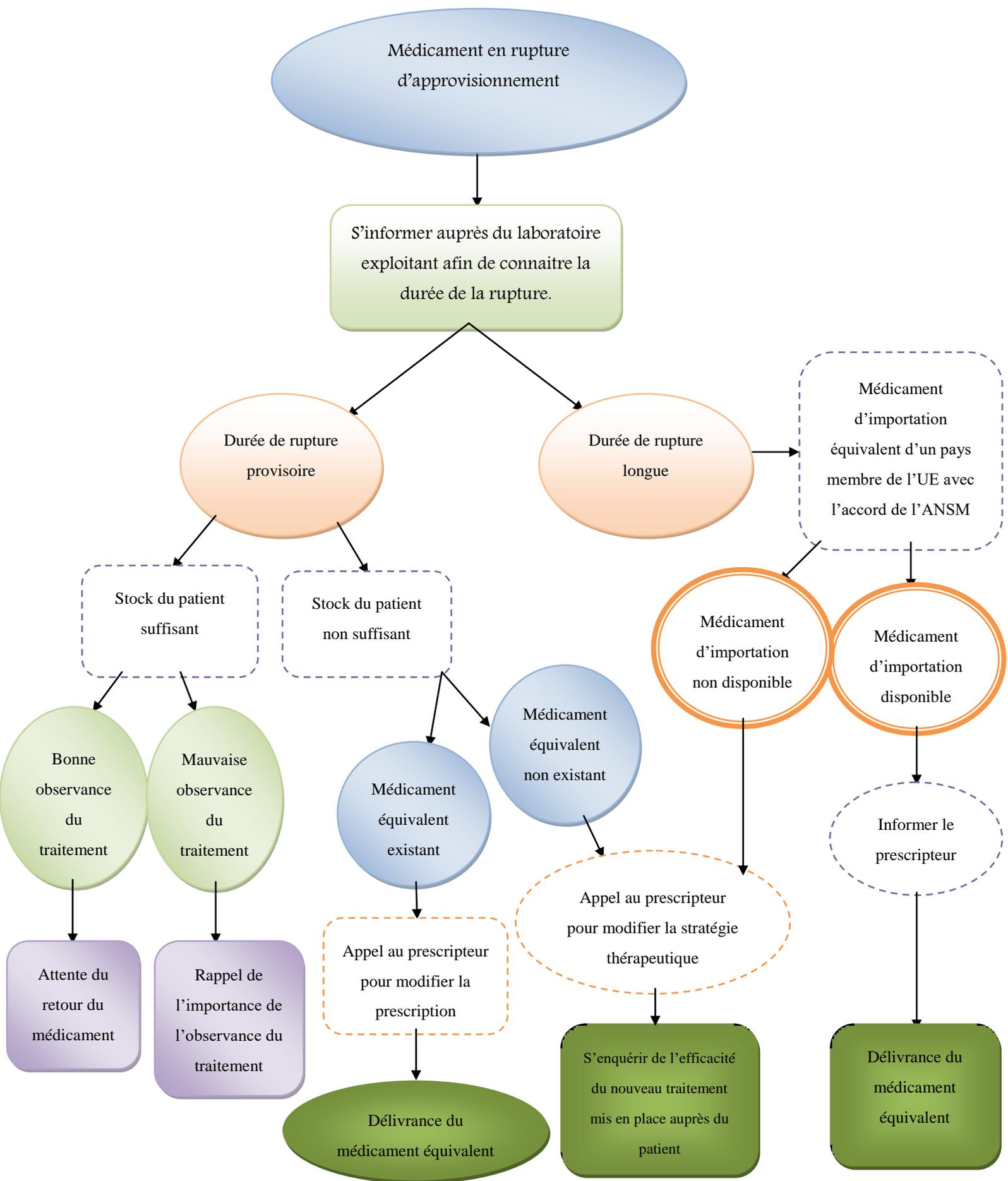
Concernant les vaccins tétravalents, au 31 mai 2016 seul l’Infanrix Tétra était indisponible. Le Boostrix Tetra et Repevax étaient disponible et le Tetravac revenait progressivement dans les officines françaises. La situation au mois de février 2017 est selon l’ANSM toujours tendue. En effet, l’Infanrix Tetra est toujours en rupture de stock, Tetravac, Boostrix Tetra et Repevax sont en distribution contingentée mais l’ANSM annonce des ruptures de stock ponctuelles possibles du Boostrix Tetra et du Repevax sur le premier semestre 2017 et une remise à disposition normale prévue à compter du 2nd semestre [42].

Cette analyse de la situation réalisée par l'ANSM « peut être en décalage avec la réalité sur le terrain, selon les zones géographiques, et en fonction des stocks grossistes et des stocks disponibles en pharmacies » [42].

c. Procédure qualité pour gérer une rupture d'approvisionnement d'un médicament

Lors de mon enquête, plus de la moitié des sondés a répondu qu'il ne disposait pas de procédure de gestion des ruptures d'approvisionnement dans leurs officines. A l'aide des différentes remarques et retours que j'ai eus de la part des sondés, j'ai élaboré une procédure visant à faciliter la gestion d'une situation de rupture d'approvisionnement d'un médicament.

Gestion d'une rupture d'approvisionnement d'un médicament face au patient	
Quoi ?	Gérer une situation de rupture d'un médicament et éviter au patient de se retrouver sans médicament afin de pouvoir continuer son traitement.
Qui ?	Pharmacien, préparateur en pharmacie et étudiant à partir de la 3ème année.
Où ?	Au comptoir
Quand ?	Lorsqu'un médicament est en rupture d'approvisionnement et que le patient se trouve sans traitement.
Comment ?	Cf procédure dans la page suivante.
Traces et enregistrements	Si médicament équivalent disponible : appel au prescripteur pour modifier la prescription. Si médicament équivalent non disponible : appel au prescripteur pour modifier la stratégie thérapeutique.



CONCLUSION

La France possède un circuit de production et de distribution très sophistiqué et très structuré notamment par le Code de la santé publique comme je l'ai évoqué dans la première partie. Cependant, depuis quelques années, ce système est victime de la hausse importante des ruptures d'approvisionnement en médicaments. En effet, l'Ordre national des pharmaciens a recensé près de 200 000 déclarations de février 2015 à novembre 2016 [38].

Une rupture d'approvisionnement d'un médicament est définie par le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain comme « une incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou médico-social à dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures » [24].

Les causes de ces ruptures d'approvisionnement sont nombreuses et multifactorielles. Elles ont été évoquées dans la deuxième partie. Parmi les principales causes, on retrouve :

- Les difficultés liées à la production : capacité de production insuffisante, retard de production, incapacité de production, manque de matières premières, usine détruite ;
- La mondialisation de la fabrication ;
- L'augmentation subite des ventes, augmentation de la demande ;
- Le marché parallèle c'est-à-dire la libre circulation des biens et la distribution vers des pays à prix plus avantageux.

Pour lutter contre ces ruptures d'approvisionnement, les instances dirigeantes essayent de trouver des solutions. En effet à partir de 2012, des nouvelles mesures dans la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du 29 décembre 2011 avec le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. Ce décret a permis de mettre en place une définition officielle des ruptures d'approvisionnement, de renforcer la responsabilité des exploitants et l'instauration des centres d'appels d'urgence. S'ensuit la loi de santé du 14 avril 2015 en son article 36 qui prévoit d'identifier les médicaments pour lesquels les ruptures sont les plus préjudiciables et de définir la notion des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM).

Au sein de la profession, le conseil de l'ordre national des pharmaciens fait un travail remarquable d'analyse de la situation actuelle des ruptures d'approvisionnement et envisage des solutions notamment par la mise en place du DP-ruptures qui permet de fluidifier la transmission d'informations entre les acteurs du circuit du médicament et améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement.

Mon enquête réalisée du 13 octobre 2016 au 20 novembre 2016 auprès de 632 pharmaciens d'officine entre autres, m'a permis de faire le point sur la situation actuelle des ruptures d'approvisionnement des médicaments dans les officines françaises. Cette enquête montre que l'impact de ces ruptures sur l'activité officinale semble très important. En effet, 86,3 % des sondés déclarent que la fréquence des ruptures d'approvisionnement est quotidienne. L'impact est d'autant plus important que 93,7 % affirment ne pas être suffisamment informés face à ces ruptures.

Le pharmacien rencontre de nombreuses difficultés pour gérer les situations de ruptures d'approvisionnement, les principales sont les suivantes : la difficulté à joindre les prescripteurs et le manque d'informations apportées par le fournisseur-grossiste ou le laboratoire exploitant. En plus de ces difficultés, un pharmacien sur deux met entre cinq et quinze minutes par patient pour gérer ce problème de rupture.

Dans la majorité des cas de ruptures, le pharmacien d'officine pratique une substitution thérapeutique et le patient peut disposer d'un médicament de remplacement (lorsque celui-ci existe) qui correspond à sa pathologie. Cette recherche de solutions semble faire partie intégrante du rôle du pharmacien d'officine, elle est même considérée comme une tâche valorisante par la quasi-totalité des pharmaciens.

Ce phénomène de rupture d'approvisionnement perturbe le quotidien des pharmaciens d'officine car ils se trouvent au bout de la chaîne du médicament et ils sont livrés à eux-mêmes pour donner des explications aux patients et trouver des alternatives pour ne pas laisser le patient sans traitement.

Lors de mon enquête, deux propositions parmi les solutions proposées par les pharmaciens d'officine pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement ont attiré mon attention :

- La possible modification de la prescription par le pharmacien en cas de rupture d'un médicament ;
- L'interdiction du marché parallèle aux laboratoires et aux grossistes-répartiteurs.

Malgré la difficulté de mise en pratique de ces deux propositions, les instances dirigeantes et les autorités compétentes de la profession devraient être plus à l'écoute des pharmaciens d'officine. En effet, il résulte que un sondé sur deux estime ne pas être suffisamment impliqué dans la recherche de solutions pour réduire les ruptures d'approvisionnement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **CSP** : « Article L5111-1 du Code de la Santé Publique », (consulté en octobre 2016).
http://www.plongee.fsgt.org/IMG/pdf/lien_loi.pdf
- [2] **Eklablog**, « La chaîne de fabrication de médicament », (consulté en octobre 2016).
<http://lafabricationdunmedicament.eklablog.com/>
- [3] **Leem** : « Quel est l'avenir de la production industrielle en France ? » 2014, (consulté en octobre 2016).
<http://www.leem.org/article/quel-est-l-avenir-de-production-industrielle-en-france-0>
- [4] **Leem** : « Production de médicaments en France : Le Leem plaide pour un « choc de conscience » et propose aux pouvoirs publics un pacte industriel » 2012, (consulté en novembre 2016).
<http://www.leem.org/production-de-medicaments-en-france-leem-plaide-pour-un-choc-de-conscience-propose-aux-pouvoirs-publ>
- [5] **Ordre national des pharmaciens** : « la chaîne du médicament » janvier 2013, (consulté en novembre 2016).
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/123319/645118/version/1/file/J21-Dossier-ChaineMedicament.pdf>
- [6] **Ordre national des pharmaciens** : « la qualité de la chaîne du médicament à l'heure de la mondialisation », (consulté en octobre 2016).
http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/122408/639818/version/5/file/Cahier_th%C3%A9matique4-Qualite_de_la_chaine_du_medicament-Octobre2013.pdf
- [7] **Leem** : « Comment la qualité des matières premières des médicaments est-elle contrôlée et préservée ? » 2014, (consulté en octobre 2016).
<http://www.leem.org/article/comment-qualite-des-matieres-premieres-des-medicaments-est-elle-controlee-preservee-0>
- [8] **Leem** : « Pourquoi le conditionnement des médicaments est-il si important pour le patient ? » 2014 ? (consulté en décembre 2016) :
<http://www.leem.org/article/pourquoi-conditionnement-des-medicaments-est-il-si-important-pour-patient>
- [9] **Ordre national des pharmaciens** : « Cartes régionales - Officine » 2017, (consulté en janvier 2017).
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Pharmacie/Cartes-regionales-Officine/Nombre-d-officines>
- [10] **Inspection générale des affaires sociales** : « La distribution en gros du médicament en ville » juin 2014, (consulté en décembre 2016).
http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2014-004R3_-_mise_en_ligne.pdf

- [11] **CSRP** : « Le circuit du médicament » 2014, (consulté en novembre 2016):
<http://www.csrp.fr/le-circuit-du-medicament>
- [12] **Businesscoot** : « Les répartiteurs pharmaceutiques », (consulté en décembre 2016):
<http://www.businesscoot.com/les-r-partiteurs-pharmaceutiques-57/>
- [13] **CSRP** : « Le marché de la répartition pharmaceutique » 2014, (consulté en novembre 2016):
<http://www.csrp.fr/le-marche>
- [14] **Ordre national des pharmaciens** : « Distribution en gros » janvier 2015, (consulté en décembre 2016):
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Distribution-en-gros>
- [15] **SRA** : « Société de Regroupement à l'Achat entre Pharmaciens », (consulté en décembre 2016) :
<http://www.cewi.fr/legislation-sur-les-groupements-sp-243484830/forme-juridique/201-sra-societe-de-regroupement-a-lachat-entre-pharmaciens.html>
- [16] **Legifrance** : « JORF n°0297 du 21 décembre 2012 page 20182 » 2012, (consulté en décembre 2016) :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026805101&categorieLien=id>
- [17] **ANSM** : « Activité de courtage de médicaments » 2013, (consulté en novembre 2016):
[http://ansm.sante.fr/Activites/Activite-de-courtage-de-medicaments/Activites-de-courtage-de-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Activite-de-courtage-de-medicaments/Activites-de-courtage-de-medicaments/(offset)/0)
- [18] **Académie nationale de Pharmacie** : « Bonnes pratiques de dispensation du médicament par le pharmacien d'officine » 2013, (consulté en décembre 2016) :
http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Bonnes_pratiques_de_dispensation__adoptE_par_le_Conseil_du_27_11_2013_VF.pdf
- [19] **Conseil national de l'ordre des médecins** : « Article 8 - Liberté de prescription » 2012, (consulté en novembre 2016) :
<https://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-8-liberte-de-prescription-232>
- [20] **ANSM** : « Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 », juin 2014, (consulté en décembre 2016) :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
- [21] **KPMG** : « Moyennes professionnelles 2016 en pharmacie » 2016, (consulté en décembre 2016) :
<https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/pdf/2016/07/fr-moyennes-professionnelles-pharmacie-24.pdf>
- [22] **CSRP** : « La répartition du stock en officine » 2014, (consulté en novembre 2016) :
<http://www.csrp.fr/opencms/sites/fr/repartition/expertise.html>

- [23] **Ordre national des pharmaciens** : « Ruptures d’approvisionnement et DP-Ruptures », janvier 2017, (consulté en janvier 2017) :
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
- [24] **ANSM** : « Quelle est la définition de la rupture d’approvisionnement ? », novembre 2012, (consulté en décembre 2016) :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2eca33ba6cf10fa92d2a79f83faa83af.pdf
- [25] **Adexol** : « Les ruptures de médicaments. Un phénomène émergent », mai 2014, (consulté en novembre 2016) :
<http://adexsol.com/Les-ruptures-de-medicaments-Un>
- [26] **LEEM** : « ruptures de stock et d’approvisionnement », mai 2014, (consulté en décembre 2016) :
http://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf
- [27] **Les Echos** : « Médicaments : des ruptures de stock préoccupantes », décembre 2016, (consulté en janvier 2016) :
<http://www.lesechos.fr/economie-france/social/0211616681872-medicaments-des-ruptures-de-stock-preoccupantes-2052143.php>
- [28] **Emarketing** : « Commerce parallèle » : (consulté en décembre 2016) :
<http://www.e-marketing.fr/Definitions-Glossaire/Commerce-parallele-240975.htm#BE23LwcGGf5IQK.97>
- [29] **LEEM** : « Les médicaments peuvent-ils circuler librement dans l’Union européenne ? », juin 2012, (consulté en décembre 2016) :
http://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-11.pdf
- [30] **Le pharmacien de France** : « Le DP-ruptures bientôt étendu à 10 000 officines », décembre 2015, (consulté en novembre 2016) :
<http://www.lepharmacienfrance.fr/actualite-web/dp-ruptures-bientot-etendu-10-000-officines>
- [31] **Ordre national des pharmaciens** : « Rapport d’activité 2013 », mai 2014, (consulté en novembre 2016) :
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/159051/774465/version/1/file/Rapport+d'activit%C3%A9+DP+03062014.pdf>
- [32] **Ordre national des pharmaciens** : « Ruptures d’approvisionnement de médicaments », octobre 2015, (consulté en novembre 2016) :
http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d'appro_def.pdf

- [33] **Vidal** : « Médicaments et thérapeutique : ce que changent les articles de la loi de santé votée le 14 avril 2015 », Avril 2015, (consulté en janvier 2017) :
https://www.vidal.fr/actualites/15359/medicaments_et_therapeutique_ce_que_changent_les_articles_de_la_loi_de_sante_votee_le_14_avril_2015/
- [34] **Legifrance** : « LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé », (consulté en décembre 2016) :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&idArticle=JORFARTI000031913941&categorieLien=cid>
- [35] **Ordre national des pharmaciens** : « Loi de santé : texte adopté, focus sur des mesures clés », janvier 2016, (consulté en décembre 2016) :
<http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-63/Loi-de-sante-texte-adopte-focus-sur-des-mesures-cles>
- [36] **Pharmaceutiques** : « Gestion des ruptures: de nouvelles obligations pour les laboratoires », mai 2015, (consulté en décembre 2016) :
http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1574.html
- [37] **ANSM** : « Rupture de stock de Mantadix 100 mg, capsule - Mise à disposition en remplacement d'Amantadine hydrochloride 100 mg, gélule - Point d'information », décembre 2015, (consulté en décembre 2016) :
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rupture-de-stock-de-Mantadix-100-mg-capsule-Mise-a-disposition-en-remplacement-d-Amantadine-hydrochloride-100-mg-gelule-Point-d-information>
- [38] **Le Point** : « Médicaments : rupture de stock en pharmacie », décembre 2016, (consulté en décembre 2016) :
http://www.lepoint.fr/sante/medicaments-rupture-de-stock-en-pharmacie-22-12-2016-2092362_40.php
- [39] **Ordres des pharmaciens** : « ruptures d'approvisionnement : analyse et réflexions de l'ordre national des pharmaciens », octobre 2012, (consulté en décembre 2016) :
<http://docplayer.fr/4050390-Ruptures-d-approvisionnement.html>
- [40] **Thèse** : « Le pharmacien d'officine face aux ruptures d'approvisionnement en médicaments » 2015, (consulté en décembre 2016) :
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01179907/document>
- [41] **Thèse** : « Les logiciels de gestion d'officine: fonctionnalités et acteurs » 2014, (consulté en janvier 2017) :
<http://docplayer.fr/20523455-Les-logiciels-de-gestion-d-officine-fonctionnalites-et-acteurs.html>

- [42] **Vidal**, « Vaccins tétravalents (DTCaP et dTcaP) et pentavalents (DTCaP-Hib) : tensions d'approvisionnement », février 2017, (consulté en février 2017) :
https://www.vidal.fr/actualites/20878/vaccins_tetravalents_dtcap_et_dtcap_et_pentavalents_dtcap_hib_tensions_d_approvisionnement/

TABLES DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock de médicament

Annexe 2 : Lettre d'information destinée aux pharmaciens d'officine et hospitaliers, neurologues de villes et hospitaliers et médecins généralistes concernant la mise à disposition d'alternative visant à pallier l'indisponibilité de MANTADIX 100mg : SYMMETREL 100mg.

Annexe 3 : Lettre d'information destinée aux pharmaciens d'officine et hospitaliers concernant la rupture de stock de la spécialité importée SYMMETREL 100mg visant à pallier l'indisponibilité de MANTADIX 100mg.

Annexe 4 : Demande d'autorisation d'importation et d'exportation.

Annexe 5 : Le questionnaire diffusé aux pharmaciens d'officine.

Annexe 1 : Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock de médicament

<p>ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</p> <p>Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock de médicament dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique</p>	<p>à retourner par e-mail à l'adresse :</p> <p><u>Rupture-stock@ansm.sante.fr</u></p>		
<p><i>Article L. 5124-6 du code de la santé publique</i></p>			
<p>1 – Informations générales</p> <p>- Date de déclaration par l'exploitant :</p> <p>- Dénomination exacte du produit (selon l'AMM), présentation :</p> <p>- DCI :</p>			
<p>Nom et adresse de l'exploitant : <i>(Lieu d'exercice du pharmacien responsable)</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Pharmacien responsable : Tél : Tél portable : Fax : Mail : </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Personne en charge du dossier : <i>(le cas échéant)</i> Tél : Tél portable : Fax : Mail : </td> </tr> </table>		Pharmacien responsable : Tél : Tél portable : Fax : Mail :	Personne en charge du dossier : <i>(le cas échéant)</i> Tél : Tél portable : Fax : Mail :
Pharmacien responsable : Tél : Tél portable : Fax : Mail :	Personne en charge du dossier : <i>(le cas échéant)</i> Tél : Tél portable : Fax : Mail :		
<p>Lieu(x) de fabrication :</p>			
<p>Lieu(x) de conditionnement :</p>			
<p>Lieu(x) de libération :</p>			
<p><u>Distribution en France de la spécialité</u></p> <p>Officine <input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> - Volume mensuel moyen de vente : - Part de marché : - Stock disponible : - <u>date prévisible de rupture</u> : - durée prévisible de la rupture : - date prévisible de remise à disposition : <p>Hôpital <input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> - Volume mensuel moyen de vente : - Part de marché : - Stock disponible : - <u>date prévisible de rupture</u> : - durée prévisible de la rupture : - date prévisible de remise à disposition : 			
<p>Réf du dossier au Pôle contrôle du marché : aaaa- RS-xxx</p>			

Distribution hors France de la spécialité

Hors UE Pays :
UE Pays :

CAUSE(S) DE LA RUPTURE

Liste de causes possibles à titre d'exemple :

- Défaut d'approvisionnement matière première
- Capacité de production insuffisante
- Défaut fonctionnement équipement
- Anomalie de production
- Défaut qualité sur le produit fini
- Problème réglementaire
- Défaut maîtrise transport
- etc....

Préciser la (les) cause(s) de la rupture en détaillant le contexte :

2- Evaluation du risque patient

Classe ATC du produit :

Indications thérapeutiques du produit :

Problème de santé publique généré par l'indisponibilité du médicament lors de son utilisation dans les indications de l'AMM et/ou hors AMM :

Si nécessaire, préciser les indications pour lesquelles la rupture du médicament entraîne un risque de santé publique, la population cible concernée

- Existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses

non oui

Si oui, lesquelles :

- Mise en jeu du pronostic vital : non oui

- Perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie : non oui

Réf du dossier au Pôle contrôle du marché : **aaaa- RS-xxx**

3 – Solutions correctives proposées

Contingentement <i>(expliciter les modalités prévues)</i>	
Report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles	
Re-mobilisation de stocks <i>(hôpitaux, grossistes –répartiteurs, export ...)</i>	
Recours à des stocks disponibles à l'étranger	
Recours à une autre spécialité disponible à l'étranger.	- spécialité identique <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui - spécialité similaire <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui - Nom de la spécialité : - Type d'AMM :
Recours à une spécialité générique	- Nom de la spécialité : - Volume de vente suffisant : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Autres	

Réf du dossier au Pôle contrôle du marché : **aaaa- RS-xxx**

4 – Communication

Communication prévue (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...)

Joindre une copie des projets de communication

Date et Signature du Pharmacien Responsable :

Annexe 2 : Lettre d'information destinée aux pharmaciens d'officine et hospitaliers, neurologues de villes et hospitaliers et médecins généralistes concernant la mise à disposition d'alternative visant à pallier l'indisponibilité de MANTADIX 100mg : SYMMETREL 100mg.

 **Bristol-Myers Squibb**

Rueil-Malmaison, le 07 octobre 2014

Lettre d'information destinée aux pharmaciens d'officine et hospitaliers, neurologues de ville et hospitaliers et médecins généralistes

Objet: Mise à disposition d'alternative visant à pallier l'indisponibilité de MANTADIX 100 mg, capsule (chlorhydrate d'amantadine) : SYMMETREL 100 mg, gélule (chlorhydrate d'amantadine).

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'ANSM, dans le contexte d'indisponibilité de MANTADIX 100 mg, capsule (chlorhydrate d'amantadine), Bristol-Myers Squibb met à la disposition des patients pour lesquels une alternative thérapeutique ne peut pas être envisagée, à titre exceptionnel et transitoire, une spécialité comparable initialement destinée au marché néerlandais :

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

Dans ce contexte, cette spécialité sera distribuée auprès des officines et des PUI à titre gracieux.

SYMMETREL, ainsi mis à disposition, est initialement destiné au marché néerlandais. Les éléments de conditionnement de ce médicament (étiquetage, notice) étant rédigés en néerlandais, une étiquette en français est apposée sur chaque étui. Chaque livraison sera accompagnée de la présente information et de la notice de SYMMETREL traduite en français et destinée à être remise au patient.

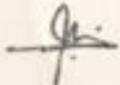
SYMMETREL est comparable à MANTADIX sauf pour ce qui concerne sa composition en excipients. Nous attirons votre attention sur le fait que SYMMETREL contient les excipients à effet notoire suivants : Huile de soja, Parahydroxybenzoate d'éthyle, Parahydroxybenzoate de propyle, Sorbitol.

Nous vous précisons que Bristol-Myers Squibb prend en charge l'exploitation du médicament importé, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Aussi, afin de pouvoir disposer de SYMMETREL, nous vous demandons de prendre contact au 0810 410 500**. Votre livraison sera réalisée dans un délai de 48h et dans la limite d'un mois de traitement renouvelable par patient.

Pour toute question d'ordre médical, ou notification d'effet indésirable, nos services d'information médicale ou de pharmacovigilance se tiennent à votre disposition au numéro Azur¹ suivant 7/7 - 24/24 : 0 810 410 500* (ou 01 58 83 84 96), ou infomed@bms.com ou par fax au 01.58.83.66.98.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, en l'assurance de nos salutations distinguées.

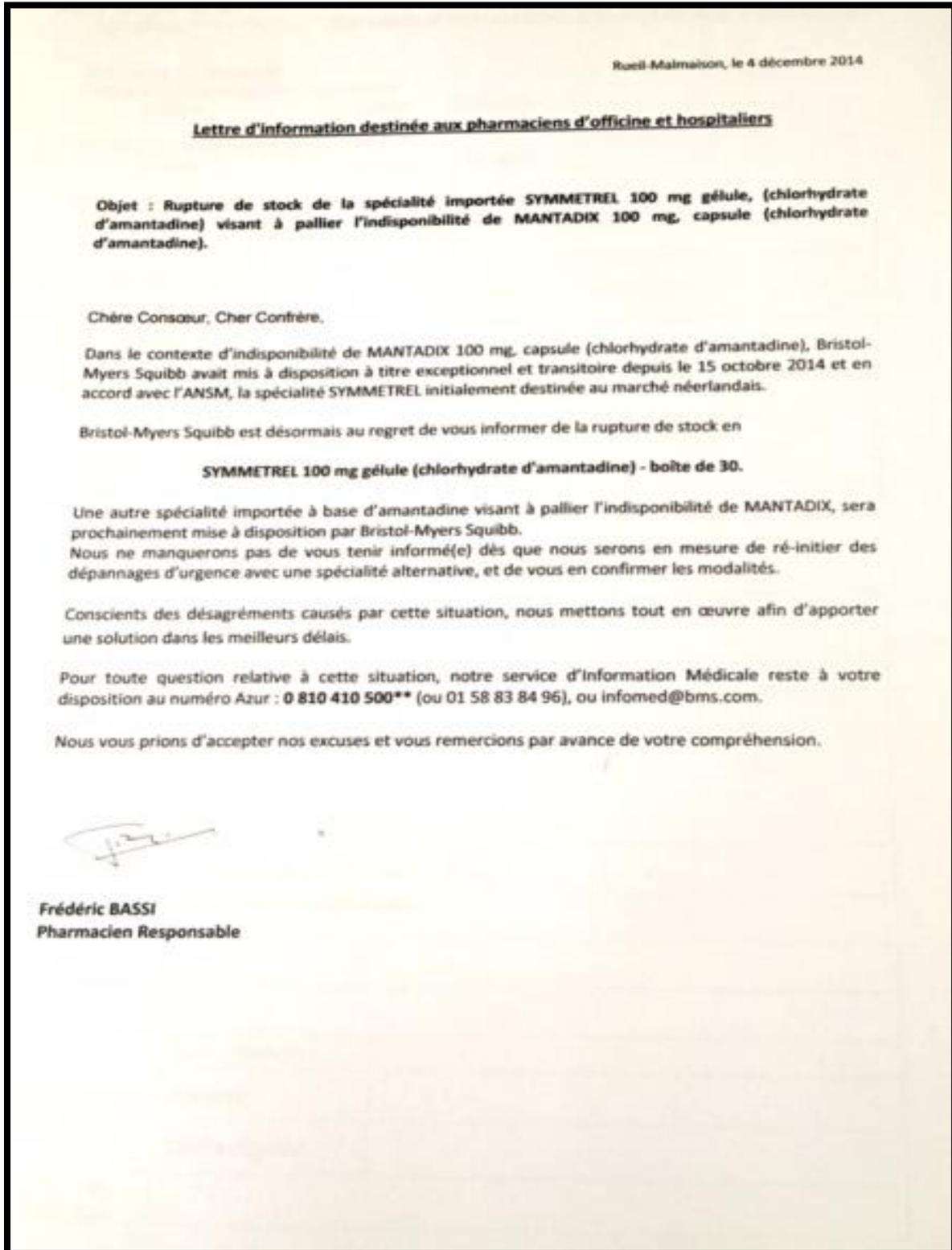
Frédéric BASSI
Pharmacien Responsable

Docteur Naimi Missoum
Directeur Médical Exécutif

* prix d'une communication locale

Tour Joseph Moine - BP 325 - 95026 Rueil-Malmaison Cedex - France - Tél (33) 01 58 83 60 00 - Fax (33) 01 58 83 60 01 - www.bms.com
Siret Société : Tour Joseph Moine - 95026 Rueil-Malmaison - France - SIRET au capital de 15 214 888 € - RCS 502 08 242 Rueil-Malmaison - TVA intracommunitaire : FR26362 08 207

Annexe 3 : Lettre d'information destinée aux pharmaciens d'officine et hospitaliers concernant la rupture de stock de la spécialité importée SYMMETREL 100mg visant à pallier l'indisponibilité de MANTADIX 100mg.



Annexe 4 : Demande d'autorisation d'importation et d'exportation.

		Demande d'Autorisation d'Importation et d'Exportation	
Nature de la Demande			
Demande d'autorisation d'importation :			
Unique		<input type="checkbox"/> 3 mois	<input type="checkbox"/> 6 mois
Demande d'autorisation d'exportation :			
Unique		<input type="checkbox"/> 3 mois	<input type="checkbox"/> 6 mois
Informations Relatives au Demandeur basé en France			
Nom :			
Prénoms :			
Adresse :			
Coordonnées :			
Numéro d'autorisation de détention :			
Informations Relatives au Demandeur basé à l'Etranger			
Nom :			
Prénoms :			
Adresse :			
Coordonnées :			
Informations Relatives aux Micro-organismes ou Toxines			
Taxonomie du micro-organisme ou nom de la toxine :			
Nature :			
Quantité :			
Type d'emballage (préciser le code ONU + l'instruction d'emballage, par ex : UN2814/P620)			
Numéro d'homologation de l'emballage :		<input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> N / / / / / /	
Informations Relatives au Transporteur			
Nom du transporteur :			
Adresse :			
Coordonnées d'un référent :	Nom, Prénoms		
	Adresse		
	Tél/Fax/E-mail		
Mode de transport			

Pour les micro-organismes appartenant à la catégorie A et les toxines appartenant au groupe d'emballage I :

Conseiller à la sécurité du transporteur:	Nom, Prénoms	
	Adresse	
	Tél/Fax/E-mail	
Certificat de formation en sûreté de catégorie 6		

Informations Relatives au Passage en Douane

Nom et prénom et qualité du déclarant :	
Nom du bureau de douane :	
Adresse du bureau de douane :	
Numéro de licence BDU (hors Europe)	

Date de la demande :

Signature du demandeur :

Cachet de l'établissement :

Formulaire à retourner à l'ANSM :

Direction de l'Inspection DI – 650
Pôle Inspection des Produits Biologiques
143 – 147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex.
E-mail : biosecurite@ansm.sante.fr
Fax: 01 55 87 40 32

Annexe 5 : Le questionnaire diffusé aux pharmaciens d'officine.

Vous êtes: *

- Pharmacien
- Préparateur en pharmacie
- Etudiant en pharmacie

⋮

CONCERNANT LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT

Description (facultative)

Quelle est la fréquence de vos ruptures d'approvisionnement ? *

- Quotidienne
- Deux fois par semaine
- Une fois par semaine
- Une fois par mois

Selon vous, combien de médicaments sont actuellement en rupture d'approvisionnement ? *

- Entre 0 et 25
- Entre 25 et 50
- Entre 50 et 100
- ⋮ Plus de 100

Le plus souvent, à quel moment découvrez - vous que le médicament est en rupture d'approvisionnement ? *

- Lors de la dispensation de l'ordonnance
- Lors de la préparation de la commande journalière
- Lors de la réception de la commande
- Information directe du grossiste/laboratoire
- Par votre système informatique (DP-Ruptures)

Pensez - vous être suffisamment informé face aux ruptures d'approvisionnement ? *

- Oui
- Non

CONCERNANT LA GESTION DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT

Description (facultative)

En cas de ruptures d'approvisionnement, l'officine dispose - t - elle d'une procédure de gestion ? *

- Oui
- Non

Combien de temps par patient vous prend la gestion de la rupture d'approvisionnement d'un médicament ? *

- Moins de 5 minutes
- Entre 5 et 15 minutes
- Entre 15 et 30 minutes
- Plus de 30 minutes

Face à une rupture d'un médicament contactez - vous systématiquement le prescripteur? (dans le cas où il n'y a pas d'équivalents) *

- Oui
- Non

Rencontrez - vous des difficultés à contacter le prescripteur ? *

- Oui
- Non

Le prescripteur est - il informé de l'éventuel rupture d'approvisionnement d'un médicament ? *

- Toujours
- Souvent
- Occasionnellement
- Jamais

En moyenne, quelle est la proportion de vos appels aux prescripteurs concernant un médicament en rupture d'approvisionnement ? *

- Entre 0 et 25 %
- Entre 25 et 50 %
- Plus de 50 %

Face à une rupture d'approvisionnement d'un médicament, contactez-vous systématiquement le fournisseur répartiteur ou le laboratoire exploitant? (dans le cas où il n'y a pas d'équivalent) *

- Toujours
- Souvent
- Occasionnellement
- Jamais

Rencontrez-vous des difficultés à contacter le centre d'appel d'urgence du laboratoire exploitant ? *

- Oui
- Non

Rencontrez-vous des difficultés à contacter le fournisseur répartiteur ? *

- Oui
- Non

Pensez-vous que les informations données par le grossiste répartiteur ou le laboratoire exploitant sont suffisantes ? *

- Oui
- Non

Après avoir appelé le prescripteur, le fournisseur ou le laboratoire, vous êtes-vous déjà retrouvé dans une situation où le patient se retrouve sans traitement ? *

- Souvent
- Occasionnellement
- Jamais

Avez-vous déjà sollicité une pharmacie de proximité pour un dépannage ? *

- Oui
- Non

⋮

Le DP-ruptures est-il intégré dans votre logiciel métier ? *

- Oui
- Non

Les informations apportées par l'exploitant via le DP-ruptures sont-elles suffisantes dans votre démarche de gestion des ruptures d'approvisionnement ?

- Toujours
- Souvent
- Occasionnellement
- Jamais

LA RECHERCHE DE SOLUTIONS FACE A LA RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT

Description (facultative)

Trouvez-vous une solution face à une rupture d'approvisionnement d'un médicament ? *

- Toujours
- Souvent
- Occasionnelement
- Jamais

La recherche de solution pour les ruptures d'approvisionnement est -elle partie intégrante du rôle du pharmacien ?

- Oui
- Non

Pensez-vous être suffisamment impliqué dans la recherche de solutions pour réduire les ruptures d'approvisionnement ? *

- Oui
- Non

Etes-vous favorable à la possible modification de prescription par le pharmacien en cas de rupture d'un médicament ? *

- Oui
- Non

Selon vous, cette possibilité vous faciliterait-elle la gestion des ruptures d'approvisionnement ? *

- Oui
- Non