



Pénurie en amoxicilline : des enjeux politiques, micro-économiques et réglementaires

Emma Adam

► To cite this version:

Emma Adam. Pénurie en amoxicilline : des enjeux politiques, micro-économiques et réglementaires. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04523217

HAL Id: dumas-04523217

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04523217>

Submitted on 16 Apr 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License



UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques



PENURIE EN AMOXICILLINE : DES ENJEUX POLITIQUES, MEDICO- ECONOMIQUES ET REGLEMENTAIRES

Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

en vue d'obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par

Emma Adam

Soutenue le 15/12/2023

Président : Mme Cécile Le Gal-Fontes

Docteur en Pharmacie, Docteur en Droit privé,
Professeur à l'Université de Montpellier

Directeur : Mme Géraldine Leguelinel-Blache

Docteur en Pharmacie, Docteur en Sciences,
Maître de Conférences à l'Université de
Montpellier, Praticien Hospitalier au CHU de
Nîmes

Assesseur : Mme Juliette Benedetti

Docteur en Pharmacie

Remerciements

À mon Jury

À Mme Cécile Le Gal-Fontes,

De me faire l'honneur de présider mon Jury. Merci de m'avoir donné le goût du droit pendant ma scolarité. Vous aurez marqué mes études de pharmacie.

À Mme Géraldine Leguelinel-Blache,

D'avoir accepté de diriger ce projet. Je ne pourrais vous remercier suffisamment pour m'avoir soumis l'idée de cette problématique. Le sujet fut passionnant et d'autant plus frustrant de ne pouvoir pousser les recherches. Ce n'est pas un travail qui va s'arrêter ici, je compte sincèrement approfondir la problématique des pénuries afin de pouvoir, à mon niveau en tant que pharmacien, m'impliquer sur ce sujet dans mes prochaines fonctions.

À Juliette Benedetti, Juju,

Je ne pouvais envisager une soutenance sans toi dans mon Jury. Je me souviens de ta thèse en 2019, j'étais admirative pour tout d'abord la qualité du travail que tu avais fait (en même temps vu le sujet...) mais surtout la manière dont il t'animait. J'espère avoir réussi à transmettre à travers ce manuscrit, une passion similaire à la tienne. Tu es un réel exemple pour moi tant professionnellement que personnellement et je suis heureuse d'être aujourd'hui ton amie. Pour tout cela, merci.

À ma famille,

Merci à tous pour votre amour et votre bienveillance,

Maman, Papa. Merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien indéfectible. Merci de m'avoir soutenu et donné la possibilité de m'épanouir dans ces études de pharmacie. Dans la réussite comme dans l'échec, vous m'avez toujours fait confiance et j'espère aujourd'hui avoir réussi à vous rendre fiers.

Mathilde, ma sœur. Ces études de pharmacie, tu les auras finalement un peu vécus par procuration. Je m'excuse encore de t'avoir réveillé en pleine nuit pour t'expliquer ce qu'est une enzyme sans te laisser la possibilité de t'échapper tant que tu n'avais pas intégré cette notion. Je te souhaite de t'épanouir dans tes études au point de réveiller à ton tour quelqu'un pour lui décrire la coopération internationale. Je suis fière du bout de femme que tu es, forte, sensible, à l'écoute, bienveillante (et j'en passe...).

À mes amis,

Const, tu es la Monica de ma Rachel. Tout le long de ces études de pharmacie tu as été présente, de la révision de QCM de bioch en PACES à la relecture INTÉGRALE de ce manuscrit. Je ne pourrais jamais assez t'exprimer à quel point j'ai de la chance de t'avoir dans ma vie, merci pour tout.

Lo, ma future consœur et pharmacienne préférée, finalement on a commencé ensemble il y a 8 ans à l'idb et on terminera ensemble thésées. Merci ma lolito pour tout ce que l'on a partagé ces dernières années, hâte des prochaines à tes côtés.

À toutes mes autres zoulet(te)s, Poup, Claire, Len, Raph, Gui, Sam, merci (++) d'être dans ma vie aujourd'hui. Vous êtes chacun(e)s de vous à votre manière une inspiration pour moi et la vie serait drôlement moins chouette sans vous à mes côtés. Rdv dans 10 ans à l'Art Café les amis.

Jul, pendant toute cette scolarité tu as été mon ENT, mon moodle, mon adresse mail, mon rappel de partiel mais avant tout, une amie incroyable. Ces études de pharmacie n'auraient pas été les mêmes sans toi. Tu m'as poussée, encouragée, soutenue toutes ces dernières années. Tu sais pertinemment que si je passe ma thèse aujourd'hui, c'est grâce à ton idée de génie sur le trajet pour le CHU de Nîmes (à 7h45) à nous motiver à la rédiger ensemble, et pour cela (notamment) un GRAND merci !!

Agathe, Chloé, Camille, Alice ma sœur de thèse, Louis et tous mes autres amis, merci.

À Link4Pharma

Merci à tous ses membres qui ont fièrement représenté cette association.

Merci à Mme. Hélène Poujol, M. Vincent Escouroux, Mme. Juliette Benedetti, M. Alexandre Cette pour avoir alimenté ce manuscrit de leur retour d'expérience.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ILLUSTRATIONS	6
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PARTIE 1 : ÉTAT DES LIEUX DU PROFIL DE CONSOMMATION DE L'AMOXICILLINE.....	13
1. L'AMOXICILLINE ET SES DERIVES	13
1.1. HISTORIQUE	13
1.2. PHARMACOLOGIE DU PRINCIPE ACTIF	16
1.2.1. Mécanisme d'action.....	16
1.2.2. Propriétés pharmacocinétiques	17
1.2.3. Indications thérapeutiques	17
1.3. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	17
1.3.1. Taux de remboursement/prix du Clamoxyl – Amoxicilline.....	17
1.3.2. Taux de remboursement et prix de l'Augmentin – Amoxicilline / Acide clavulanique	19
2. MESUSAGE DE L'AMOXICILLINE ET SES DERIVES.....	21
2.1. AU NIVEAU DU PRESCRIPTEUR	21
2.2. AU NIVEAU DU PATIENT	22
2.3. CONSEQUENCES DU MESUSAGE	23
2.3.1. Antibiorésistance humaine	24
2.3.2. Antibiorésistance environnementale	25
3. CONSOMMATION DE L'AMOXICILLINE ET SES DERIVES	27
3.1. ÉVOLUTION DES CONSOMMATIONS	27
3.2. IMPACT ECONOMIQUE	28
4. PENURIES.....	29
4.1. DEFINITIONS.....	29
4.2. ÉTATS DES LIEUX DES PENURIES.....	30
4.3. CAUSES DE PENURIES.....	33
4.3.1. Augmentation des maladies infectieuses et capacités de production insuffisantes	33
4.3.2. Difficultés d'approvisionnement en principe actif et conditionnement	34
4.3.2.1. Rupture dans la chaîne de production du médicament.....	34
4.3.2.2. Rupture dans la production du conditionnement.....	35
4.3.3. Les médicaments anciens « matures »	37
4.3.4. Délocalisation de la production hors Union-Européenne.....	39
4.4. DIMENSIONS ETHIQUES.....	43
PARTIE 2 : MESURES REGLEMENTAIRES, POLITIQUES ET ECONOMIQUES POUR LUTTER CONTRE LES PENURIES	45
1. CADRE REGLEMENTAIRE ET LEGISLATIF	45
1.1. RÔLE DES GOUVERNEMENTS DANS LA REGULATION DES MEDICAMENTS	45
1.2. LEGISLATIONS EXISTANTES LIEES A LA PREVENTION DES PENURIES.....	46
1.2.1. Réglementations.....	47
1.2.1.1. Pour les laboratoires	47
1.2.1.2. Pour les distributeurs	49
1.2.2. Classification d'intérêt majeur des médicaments	50
1.2.3. Minimisation des stocks.....	52
1.2.4. États des lieux annuels.....	52
1.2.5. Plan de gestion des pénuries.....	53

1.2.6.	Intervention publique dans la gestion des pénuries.....	54
2.	TRANSPARENCE ET COMMUNICATION SUR LES PENURIES	57
2.1.	DP RUPTURES	57
2.2.	TRACSTOCK.....	58
2.3.	TRUSTMED	59
2.4.	HOSPISTOCK.....	60
2.5.	UNE PLATEFORME COMMUNE	62
2.5.1.	Cas de l'Amoxicilline	62
3.	ENTRE LIMITATION ET GENERALISATION DES FLUX DE MEDICAMENTS	63
3.1.	LOCALISATION DE LA PRODUCTION INDUSTRIELLE	63
3.2.	LIBRE CIRCULATION DES MARCHANDISES.....	63
3.3.	UNIFORMISATION DES CONDITIONNEMENTS.....	64
4.	MESURES ECONOMIQUES INCITATIVES	65
4.1.	TARIFICATION ET FIXATION DES PRIX DES MEDICAMENTS	65
4.2.	REMISES CONFIDENTIELLES INTEGREES DANS LES NEGOCIATIONS DE PRIX	69
4.2.1.	Remises sur le « produit »	70
4.2.2.	Remises d'accès dérogatoire.....	70
4.2.3.	Clause de sauvegarde	71
4.3.	ENCOURAGEMENT DE LA RECHERCHE ET DU DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS	72
5.	IMPACT ET DEMARCHES SUR L'HOPITAL ET LA VILLE	75
5.1.	LES ETABLISSEMENTS DE SANTE.....	75
5.1.1.	Procédures d'achat	75
5.1.2.	Démarches des établissements de santé en situation de tension et/ou rupture	77
5.2.	LES OFFICINES	77
6.	RETOURS D'EXPERIENCES.....	79
6.1.	CAS DU PHARMACIEN EN OFFICINE – DR JULIETTE BENEDETTI.....	79
6.2.	CAS DU PHARMACIEN HOSPITALIER – DR HELENE POUJOL.....	84
6.3.	CAS DU MEDECIN GENERALISTE – DR VINCENT ESCUROUX	87
6.4.	CAS DU PHARMACIEN INDUSTRIEL – DR ALEXANDRE CETTE.....	91
	CONCLUSION	95
	BIBLIOGRAPHIE.....	97

Liste des illustrations

Figure 1 : Alexander Fleming en laboratoire

Figure 2 : Structure moléculaire de l'Amoxicilline

Figure 3 : Concentrations sériques d'amoxicilline et d'ampicilline chez des sujets à jeun après une dose de 500mg

Figure 4 : Structure moléculaire de l'acide clavulanique

Figure 5 : Constat et projection du taux d'infections (en %) causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques

Figure 6 : Évolution du nombre de publications Pubmed entre 1960 et 2020 sur la résistance aux antibiotiques chez l'Homme, les animaux et l'environnement

Figure 7 : Conséquence environnementale de la consommation de médicaments

Figure 8 : Consommation des différentes classes thérapeutiques d'antibiotiques dans 30 pays de l'Union Européenne

Figure 9 : Relation entre la consommation d'antibiotique et le taux de pauvreté

Figure 10 : positionnement de la rupture de stock et rupture d'approvisionnement

Figure 11 : Nombre de risques de rupture et de ruptures déclarés (2018-2022)

Figure 12 : Répartition des sources des ruptures d'approvisionnement en médicaments

Figure 13 : Évolution de la proportion de produits pharmaceutiques en pénurie selon leur classe médicamenteuse entre 2012 et 2018

Figure 14 : Taux de sous-traitance concernant les sites industriels pharmaceutiques Français

Figure 15 : Étape de production d'un médicament (forme sèche)

Figure 16 : Taux d'échec dans les négociations CEPS/laboratoire en 2020 et 2021

Figure 17 : Économies prévues et réalisées suite à la baisse de prix des médicaments (2019-2021)

Figure 18 : Nombre de site enregistré comme fabricant en 2017

Figure 19 : Business case d'une production pharmaceutique d'un principe actif en France versus en Chine

Figure 20 : Évolution de la proportion du chiffre d'affaires de l'industrie du médicament française réalisée à l'export entre 1990 et 2021

Figure 21 : Signalements MITM en fonction de la date d'AMM

Figure 22 : Répartition du taux d'actions de l'ANSM en cas de rupture ou de risque de rupture sur 2021 et 2022

Figure 23 : Évolution des ventes en ville selon l'effet prix, boîte, structure entre 2010 et 2021

Figure 24 : Flux financier dans l'accès dérogatoire entre le laboratoire et le CEPS

Figure 25 : Rendement de la clause de sauvegarde

Figure 26 : Cartographie des projets de relocalisation industrielle via France 2030 et France Relance

Liste des tableaux

Tableau 1 : Recensement des formes d'Amoxicilline, leur prix et laboratoire de production

Tableau 2 : Recensement des formes d'Amoxicilline/Acide clavulanique, leur prix et laboratoire de production

Liste des abréviations

6APA : 6-aminobenzylpénicilline

AAP : Appel À Projet

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

AMI : Appel à Manifestation d'Intérêt

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

APHP : Assistance publique des Hopitaux de Paris

ARS : Agence régionale de santé

ASMR : Amélioration du service médical rendu

BPI : Banque Publique d'Investissement

BRL : Beecham Research Laboratory

CEP : Certificat d'exigence de Production

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIR : Crédit Impôt Recherche

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CSP : Code de Santé Publique

DCI : Dénomination commune internationale

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGE : Direction générale des entreprises

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DID

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

EDL : État des lieux

EMA : Agence Européenne du Médicament

EP : Etablissement Pharmaceutique

FDA : Food and Drug Administration
GSK : GlaxoSmithKline
HAS : Haute autorité de santé
HERA : Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire
HSE : Hygiène, Sécurité, Environnement
IM : Intra-musculaire
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LEMI : Les laboratoires des médicaments d'importation parallèle
LFFS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur
MSIS : Médicament stratégique sur le plan industriel et sanitaire
ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie
PA : principe actif
PGP : Plan de gestion des pénuries
PGR : Plan de gestion des risques
PIA : Programme d'Investissement d'Avenir
PIIEC : Projet important d'intérêt européen commun
PLFFS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PLP : protéines liants les pénicillines
PRI : Prix de Revient Industriel
PUI : Pharmacie à usage interne
Resah : Réseau des Acheteurs Hospitaliers
SMR : Service médical rendu
UE : Union Européenne
UniHA : Union des Hopitaux pour les Achats
UNOCAM : Union Nationale des Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

Les pénuries de médicaments représentent depuis toujours un problème de santé publique majeur. En effet, il est fréquent que les patients rencontrent des difficultés à accéder à leur traitement. En 2023, 37% des Françaises et Français ont déclaré avoir déjà été confronté à une pénurie de médicament (1). Dans une époque où la protection de la santé est reconnue en France comme un droit constitutionnel, l'accès à l'Amoxicilline, l'antibiotique le plus prescrit, demeure compromis.

Ainsi, de nombreux politiciens, experts, professionnels de santé ont cherché à répondre à la question « Quelle est la cause des pénuries » ? Le 30 septembre 2019, Edouard Philippe s'est d'ailleurs vu confié la tâche, accompagné d'experts, de rédiger une lettre de mission pour résoudre les pénuries (2). La solution devait être apportée en janvier 2020, soit 4 mois après, pour rendre un rapport portant sur une problématique datant de plus de 20 ans.

La gestion des pénuries par les professionnels de santé nécessite de savoir s'adapter. Une adaptation de fabrication et/ou de commercialisation pour l'industriel, de distribution pour le grossiste-répartiteur, de prescription/interchangeabilité pour le prescripteur, de dispensation/substitution par des équivalents thérapeutiques pour le pharmacien officinal ou hospitalier. Ces circuits permettant la mise à disposition d'un médicament sont fastidieux. Ils font intervenir de nombreux acteurs et sont encadrés par de multiples réglementations. Tout cela est réfléchi et promulgué au niveau national mais également Européen voire international. En effet, les étapes de l'approvisionnement s'étendent dans différentes régions du globe induisant dans le cas des pénuries, des difficultés d'envergure mondiale. Aujourd'hui, 2/3 de la consommation Française de médicament est produite hors du territoire faisant passer la France de la première à la cinquième position de producteur Européen (3).

Bien que les problématiques liées aux pénuries soient mises en évidence depuis de nombreuses années, la crise du Covid-19 a mise en exergue les difficultés de notre système de santé dans la gestion des tensions d'approvisionnement (masques, gants, Paracétamol) (4).

L'Amoxicilline a obtenu il y a 41 ans son autorisation de mise sur le marché. Malgré son circuit d'approvisionnement bien implanté ce qui pourrait, semble-t-il induire une certaine

sécurité, force est de constater que même ce médicament essentiel est l'un des plus touchés. Une hausse de la demande à la suite de la pandémie de Covid-19 a marqué un tournant majeur dans les pénuries d'Amoxicilline (5).

Ce manuscrit cherche à analyser de manière globale les causes et prises en charge de ces pénuries. L'évolution des pratiques professionnelles se heurte aux dictats des tensions et ruptures d'approvisionnement. Pour cela les politiques travaillent quotidiennement sur le sujet. La réglementation évolue d'années en années afin d'orienter les pratiques des laboratoires pharmaceutiques, des grossistes-répartiteurs, des établissements de santé, des pharmacies d'officine afin de les accompagner dans ces situations de crise. L'économie est ébranlée par les difficultés rencontrées soulevant l'utilité d'une remise en question médico-économique autour du financement du médicament mais également des flux financiers au niveau international.

Par conséquent, nous sommes à un tournant majeur, où la question des pénuries est une problématique actuelle de première importance nécessitant des solutions immédiates pour préserver notre droit fondamental à la santé tout en préservant notre écosystème.

Partie 1 : État des lieux du profil de consommation de l'Amoxicilline

1. L'Amoxicilline et ses dérivés

1.1. Historique

« J'ai été accusé d'avoir inventé la pénicilline. Aucun homme n'aurait pu inventer la pénicilline car elle a été produite, de temps immémorial, par la nature et par une certaine moisissure » Alexander Fleming, 4 septembre 1945 (Figure 1) (6).

C'est en 1928, en revenant de vacances que Alexander Fleming constate que des Staphylocoques qu'il faisait pousser sur une boîte de pétri ont été inhibés par une moisissure, plus tard nommée *Penicillium notatum*, sûrement issue du laboratoire de mycologie se trouvant à l'étage inférieur. Cette découverte fut couronnée d'un prix Nobel en 1945 partagé avec Ernst Chain et Howard Florey, deux chercheurs scientifiques qui ont repris les travaux de Fleming en purifiant la pénicilline dans un but de commercialisation (7).



Figure 1 : Alexander Fleming en laboratoire

Mais pour introduire les pénicillines telles que nous les connaissons aujourd'hui, il est nécessaire de contextualiser l'utilisation au fil des années des levures de bières, moisissures et champignons. Ces micro-organismes ont été utilisés de tout temps dans le soin des plaies avec une première application qui remonte à plus de 1500 ans avant Jésus-Christ (JC). En effet, selon le papyrus d'Ebers, la levure de bière était déjà utilisée par les Égyptiens pour soigner. On pouvait également traiter les plaies à partir de moisissures retrouvées sur les harnais des

chevaux (pratique du monde Arabe) ou sur les crânes de criminels exécutés (Parkinson). Des cataplasmes étaient également produits à partir de champignon par Plice l'Ancien (100 ans avant JC) ou de pain de mie et farines moisies dans la Chine Antique (6,8).

Suite à des utilisations fortuites mais efficaces, la véritable découverte de la relation d'efficacité entre les pénicillines et les bactéries devrait être attribuée à Ernest Duchesne (1874-1912) pour sa thèse doctorale nommée « Concurrence vitale chez les microorganismes : antagonisme entre les moisissures et les microbes » soutenue le 17 décembre 1897 à Lyon (9). Dans cette thèse, Ernest Duchesne est parti des hypothèses de Darwin (1809-1882) sur la théorie de la sélection des espèces les mieux adaptées et s'est également intéressé aux travaux de Joubert et Pasteur sur une potentielle application aux micro-organismes afin d'exploiter ces concepts à des fins thérapeutiques (6). Il a finalement réalisé différentes expériences notamment un travail de culture sur *Penicillium glaucum* avec un résultat concluant : les bactéries de l'eau du robinet tuent les champignons.

Il a par la suite cherché à prouver que l'inverse était également possible, et que potentiellement les champignons pourraient paralyser voire tuer des bactéries. Après des expériences en éprouvette concluantes avec *Penicillium glaucum* inhibant *Escherichia coli* et *Salmonella typhi*, il a ensuite réalisé ces expériences sur des cobayes validant un concept de compétitivité vitale entre les micro-organismes.

À la suite de la publication de sa thèse en 1897, Ernest Duchesne est décédé en 1912, laissant derrière lui une découverte inexploitée par manque de temps et de moyens (10).

La découverte en 1928 de la pénicilline a conduit Alexander Fleming à développer ses recherches. En 1929, il a démontré la diffusion sur gélose du principe actif de la culture pure de *Penicillium notatum*, substance qui est la pénicilline. Il a prouvé son efficacité sur toutes les bactéries qui prenaient la coloration de Gram (6).

Malgré de longues années de recherches scientifiques, Fleming n'est pas arrivé à stabiliser la molécule et il a fallu attendre 10 ans pour qu'en 1939, Florey et Chain reprennent les travaux de Fleming afin d'obtenir un produit pur qui puisse être utilisé en thérapeutique. Les premiers essais ont été effectués sur la souris en 1940 et une première application à l'homme en 1941. Cette première expérience s'est avérée concluante et l'état de l'homme souffrant de septicémie s'était amélioré avant que par manque de produit, l'homme ne décède (6).

En 1942, de nombreux patients ont été soignés à partir de la molécule synthétisée et en 1945, Fleming, Chain et Florey reçurent le prix Nobel de médecine par division en tiers.

C'est au début des années 1970 que la société Beecham Research Laboratory (BRL) désormais GlaxoSmithKline (GSK) a développé un dérivé semi-synthétique de la pénicilline : l' α -amino-p-hydroxybenzylpénicilline (Figure 2) (11).

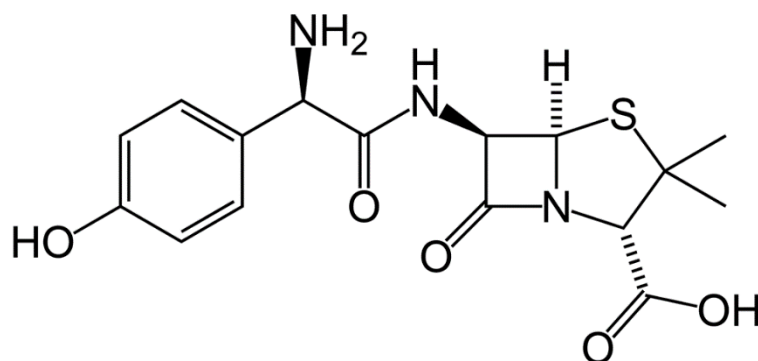


Figure 2 : Structure moléculaire de l'Amoxicilline (12)

Cet antibiotique à large spectre d'activité antibactérien fait suite à l'Ampicilline synthétisée en 1961. Suite à des essais cliniques qui ont eu lieu en 1971, l'Amoxicilline a prouvé une concentration sérique 2 fois supérieure à l'Ampicilline pour des administrations par voie orale ce qui a permis de prouver une bien meilleure absorption (Figure 3) (11).

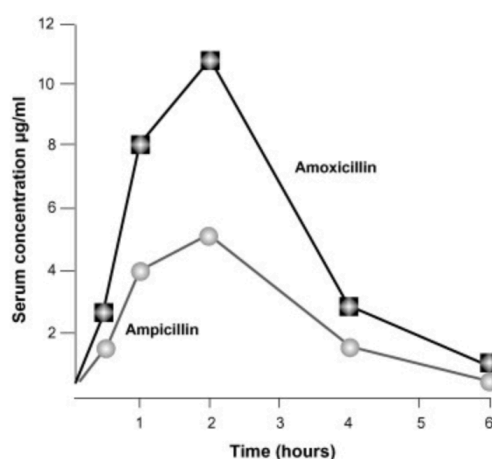


Figure 3 : Concentrations sériques d'Amoxicilline et d'Ampicilline chez des sujets à jeun après une dose de 500 mg (11)

Une fois la demande de brevet déposée, l'Amoxicilline a été commercialisée en 1972 au Royaume-Uni (UK). Pour donner suite aux problèmes de résistance induits par les β -

lactamases, BRL a la même année repris les recherches afin de créer un inhibiteur qui puisse être associé à l'Amoxicilline : l'Acide clavulanique (Figure 4). Cette association a été commercialisée en 1981, au Royaume-Uni, sous le nom d'Augmentin® (13).

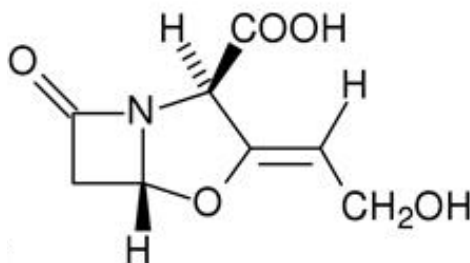


Figure 4 : Structure moléculaire de l'Acide clavulanique (14)

1.2. Pharmacologie du principe actif

1.2.1. Mécanisme d'action

L'Amoxicilline est une Pénicilline A à large spectre composée d'un noyau commun aux β -lactamines, la 6-aminobenzylpénicilline (6APA) et complétée d'une chaîne latérale. Cette pénicilline semi-synthétique intervient dans la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants essentiels des parois bactériennes (15).

Ainsi, l'Amoxicilline va inhiber une ou plusieurs enzymes en se fixant aux protéines liants les pénicillines (PLP) qui sont les transpeptidases et les carboxypeptidases grâce à leur analogie structurale avec les prostaglandines. À la suite de l'inhibition des PLP, il n'y aura plus de synthèse de la paroi bactérienne, ce qui engendrera la fragilisation de cette dernière, souvent suivie par la lyse et la mort cellulaire. C'est pourquoi l'Amoxicilline est considérée comme bactéricide (15).

Les bactéries peuvent créer une résistance *via* la synthèse de β -lactamases. C'est ici que l'Acide clavulanique va pouvoir être associé à l'Amoxicilline. Ces inhibiteurs ne possèdent pas d'activité antibiotique propre mais se lieront aux β -lactamases de manière irréversible afin de permettre aux β -lactamines d'agir sur les PLP (13).

1.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'Amoxicilline est rapidement et bien absorbée par voie orale. Sa demi-vie est courte (environ 1 heure) avec des prises généralement espacées de 6 à 8 heures. L'élimination est rénale par sécrétion tubulaire (il faut penser à adapter les posologies chez l'insuffisant rénale) (16).

1.2.3. Indications thérapeutiques

L'Amoxicilline est indiquée dans de nombreuses pathologies telles que :

- Abscess dentaire avec cellulite
- Angine aiguë streptococcique
- Bactériurie asymptomatique gravidique
- Cystite aiguë
- Endocardite bactérienne en traitement préventif
- Éradication de *Helicobacter pylori*
- Fièvres typhoïde et paratyphoïde
- Infection articulaire sur prothèse
- Maladie de Lyme
- Otite moyenne aiguë
- Pyélonéphrite aiguë
- Sinusite aiguë bactérienne
- Surinfection de bronchite chronique

1.3. Autorisation de mise sur le marché

1.3.1. Taux de remboursement/prix du Clamoxyl – Amoxicilline

La première autorisation de mise sur le marché (AMM) a eu lieu le 22 septembre 1982 pour le Clamoxyl® sous forme injectable à 1 et 2 grammes ainsi que la forme injectable pédiatrique (17).

Ces formes ont été déposées par le laboratoire BRL (devenu GSK en 2000). Cette spécialité a été prise en charge à 65% par la sécurité sociale. Selon les données de la Haute Autorité de Santé, en 2001, 2006, 2012, 2016, des avis favorables ont été rendus pour un maintien du remboursement de la sécurité sociale (18).

Le 6 avril 2016, un avis favorable a été rendu pour le remboursement d'une nouvelle présentation de Clamoxyl 1 gramme, injectable en intra-musculaire, sans alcool benzylique. Cette spécialité a obtenu une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau 5 (absence de progrès thérapeutique) et un service médical rendu (SMR) important dans les indications de l'AMM (19).

Les prix des différentes formes d'Amoxicilline sont présentés dans le Tableau 1 en euro (€) avec valorisation 2023 (20). Ils comprennent les honoraires de dispensation officinale.

Tableau 1 : Recensement des formes d'Amoxicilline, leur prix et laboratoire de production (20)

Spécialité/Générique	Prix Unitaire TTC	Laboratoire	Date AMM
Clamoxyl® 1g cp dispersible	3,01 € (boite de 6) 5,11 € (boite de 14)	GSK	23/02/1988 <i>Confirmé par GSK</i>
Clamoxyl® 125mg/5ml suspension buvable	2,18 € (60ml)	GSK	22/03/1983 <i>Confirmé par GSK</i>
Clamoxyl® 250mg/5ml suspension buvable	2,51 € (60ml)	GSK	22/03/1983 <i>Confirmé par GSK</i>
Clamoxyl® 500mg/5ml suspension buvable	2,89 € (60ml)	GSK	22/03/1983 <i>Confirmé par GSK</i>
Clamoxyl® 500mg gélules	2,55 € (boite de 12)	GSK	22/03/1983 <i>Confirmé par GSK</i>
Xyllomac® 1g poudre solution injectable (IM/IV)	2,55 € (1flacon)	Delbert (transféré de chez GSK depuis le 01/06/2021)	22/09/1982 <i>Confirmé par Delbert</i>
Xyllomac® 2g poudre solution injectable (IV)	Prix libre, NR	Delbert (transféré de chez GSK depuis le 01/06/2021)	22/09/1982 <i>Confirmé par Delbert</i>
Xyllomac® 500 mg (pédiatrique) poudre solution injectable (IM/IV)	Prix libre, NR	Delbert (transféré de chez GSK depuis le 01/06/2021)	22/09/1982 <i>Confirmé par Delbert</i>
Amoxicilline 500mg gélules	2,55 € (boite de 12)	Almus, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus	/
Amoxicilline 1g comprimé	3,01 € (boite de 6) 5,11 € (boite de 14)	Almus, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Evolugen, Krka,	/

		Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus	
Amoxicilline 125mg/5ml suspension buvable	2,18 € (60ml)	Arrow, Biogaran, EG, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus	/
Amoxicilline 250mg/5ml suspension buvable	2,51 € (60ml)	Arrow, Biogaran, EG, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus	/
Amoxicilline 500mg/5ml suspension buvable	2,89 € (60ml)	Arrow, Biogaran, EG, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus	/
Amoxicilline 1g poudre solution injectable (IM/IV)	Prix libre, NR	Panpharma	/
Amoxicilline 2g poudre solution injectable (IM/IV)	Prix libre, NR	Panpharma	/
Amoxicilline 500mg poudre solution injectable (IM/IV)	Prix libre, NR	Panpharma	/

AMM valide et produits commercialisés au 01/01/2023

Abréviations : cp : comprimé ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; NR : non remboursable ; TTC : toutes taxes comprises

Historiquement, c'est BRL devenu GSK qui commercialisait l'Amoxicilline sous le nom de Clamoxyl ®. Une fois le brevet tombé dans le domaine public, de nombreux laboratoires génériques ont fabriqué de l'Amoxicilline, tels que Arrow, Biogaran, EG, Sandoz, Teva, Viatris, etc...

Actuellement, le prix du princeps et celui du générique sont alignés. La forme injectable du princeps a été rachetée par le laboratoire Delbert le 1^{er} juin 2021 et est donc devenu Xyllomac (21).

1.3.2. Taux de remboursement et prix de l'Augmentin – Amoxicilline / Acide clavulanique

Tableau 2 : Recensement des formes d'Amoxicilline/Acide clavulanique, leur prix et laboratoire de production

Spécialité/Générique	Prix unitaire TTC	Laboratoire	Date AMM
Augmentin® 500mg/62,5mg comprimé	6,49 € (16 comprimés) 7,87 € (24 comprimés)	GSK	19/01/2000 <i>Confirmé par GSK</i>
Augmentin® 100mg/12,5mg par ml nourrisson, poudre suspension buvable	3,94 € (1 flacon)	GSK	16/08/1990 <i>Confirmé par GSK</i>

Augmentin® 100mg/12,5mg par ml enfant, poudre suspension buvable	6,09 € (1 flacon)	GSK	03/09/1997 <i>Confirmé par GSK</i>
Augmentin® 1g/125mg poudre pour suspension buvable en sachet dose	6,49 € (8 sachets) 7,87 € (12 sachets)	GSK	03/09/1997 <i>Confirmé par GSK</i>
Levmentin® 1g/200mg poudre solution injectable	4,24 € (1 flacon)	Delbert	04/06/1985 <i>Confirmé par GSK</i>
Levmentin® 2g/200mg poudre solution injectable	NR	Delbert	04/06/1985 <i>Confirmé par GSK</i>
Levmentin® 500mg/50mg poudre solution injectable	NR	Delbert	/
Amoxicilline/Ac clavulanique 500mg/62,5mg comprimé	5,75 € (16 comprimés) 6,91 € (24 comprimés)	Almus, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus,	
Amoxicilline/Ac clavulanique 100mg/12,5mg par ml enfant, poudre suspension buvable	5,43 € (1 flacon)	Almus, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus	
Amoxicilline/Ac clavulanique 100mg/12,5mg par ml nourrisson, poudre suspension buvable	3,58 € (1 flacon)	Almus, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus	
Amoxicilline/Ac clavulanique 1g/125mg poudre pour suspension buvable en sachet dose	5,75 € (8 sachets) 6,91 € (12 sachets)	Almus, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus	
Amoxicilline/Ac clavulanique 1g/200mg poudre solution injectable	NR	Panpharma, Sandoz	
Amoxicilline/Ac clavulanique 500mg/50mg nourrisson, poudre solution injectable	12,35 € (10 flacons)	Panpharma, Sandoz	
Amoxicilline/Ac clavulanique 2g/200mg poudre solution injectable	23,03 € (10 flacons)	Panpharma, Sandoz	

AMM Valide et produits commercialisés au 01/01/2023

Abréviations : cp : comprimé ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; NR : non remboursable ; TTC : toutes taxes comprises

Tout comme le Clamoxyl®, l'Augmentin® a également été historiquement développé par le laboratoire BRL devenu GSK. Aujourd'hui, les formes injectables du princeps ont été rachetées par le laboratoire Delbert et commercialisées sous le nom de Levmentin®.

Contrairement à l'Amoxicilline sans association, les prix des princeps et des génériques ne sont pas alignés (Tableau 2).

2. Mésusage de l'Amoxicilline et ses dérivés

Le mésusage du médicament peut être considéré à deux niveaux : de la part du prescripteur lors du non-respect des bonnes pratiques, et de la part du patient lors du non-respect des prises d'antibiotiques (22).

2.1. Au niveau du prescripteur

Un grand nombre d'études ont montré un mésusage des antibiotiques par des prescriptions inadaptées dues à des choix de molécules inappropriés, des prescriptions inutiles ou des durées de traitement inappropriées (23). Dans 50% à 60% des cas, les prescriptions d'antibiotiques sont considérées comme non indiquées et dans 15 à 30% inappropriées (23,24).

Étant donné son rôle de prescripteur, le médecin peut être un levier important dans la diminution du mésusage des antibiotiques.

Premièrement au cours de la consultation, il est important que le médecin réalise dans la mesure du possible un test de dépistage lorsque qu'il suspecte une infection bactérienne. À l'heure actuelle, les antibiotiques sont prescrits sans vérification systématique du type d'infection (virale ou bactérienne) induisant une surconsommation d'antibiotiques parfois prescrits de manière inappropriée pour des infections virales. Trente-six pour cent des prescriptions omettent un examen complémentaire essentiel comme la réalisation d'une radiographie thoracique pour les cas de pneumonie (80% manquants) ou un test sur bandelette urinaire pour les infections urinaires (80% manquants) (23). Le cas de l'angine en est le parfait exemple car bien que la majorité des angines soient d'origine virale, de nombreuses prescriptions d'antibiotiques sont réalisées sans avoir procédé au préalable à un test de diagnostic rapide au Streptocoque du groupe A (25).

Deuxièmement, il est important également, en fonction du type de pathologie, de réaliser un antibiogramme. La vérification *via* des tests de la sensibilité des antibiotiques à l'agent pathogène permettra au prescripteur de prescrire l'antibiotique le plus efficace pour l'espèce

bactérienne concernée en tenant compte des résistances bactériennes. Ainsi, cela améliorera les chances de guérison en réduisant le risque d'effets indésirables. L'Amoxicilline étant l'antibiotique le plus largement prescrit, sa large consommation a induit le développement d'une forte antibiorésistance de la part de l'écosystème bactérien (26).

Au niveau des doses, il peut arriver que la prescription d'antibiotique pour une infection bactérienne soit réalisée à une dose insuffisante pour le patient ou pour une durée trop courte. Dans ces cas-là, cela ne permettra pas d'éliminer complètement le pathogène et donc entraînera des risques de récives (27). Dans le cas de durée de prescription trop élevée, le patient et son environnement se retrouvent exposés inutilement aux antibiotiques.

Il est important que les prescripteurs utilisent des critères appropriés pour déterminer si l'Amoxicilline est nécessaire et suivent les recommandations en vigueur pour la posologie et la durée du traitement en fonction de la pathologie dans l'objectif de minimiser les mésusages et les résistances aux antibiotiques.

2.2. Au niveau du patient

Un des premiers mésusages de l'Amoxicilline par le patient est l'automédication (28). Le patient peut prendre l'antibiotique sans prescription à partir des reliquats d'un ancien traitement. Il risque utiliser la mauvaise classe d'antibiotique au vu de la pathologie, une mauvaise posologie et/ou une mauvaise durée de traitement (surtout si le nombre d'unités thérapeutiques disponibles est insuffisant). De plus, cette prise peut ne pas être appropriée s'il s'agit d'une infection virale.

Dans le cas où le patient possède une prescription d'antibiotiques(s), il peut avoir également tendance à arrêter son traitement de manière prématurée dès l'amélioration des symptômes. L'arrêt de l'Amoxicilline avant la fin du traitement peut permettre aux bactéries de se développer de nouveau, ce qui peut rendre la pathologie plus difficile à traiter et entraîner par la suite une antibiorésistance.

Il est donc important que toute prise d'antibiotique soit précédée d'une prescription ainsi que d'instructions par un prescripteur et/ou un pharmacien pour une utilisation sûre et efficace.

2.3. Conséquences du mésusage

Le mésusage peut induire une antibiorésistance.

Un micro-organisme est considéré comme "résistant" lorsqu'il démontre la capacité à survivre ou à se reproduire malgré l'exposition à des agents antimicrobiens tels que des antibiotiques ou des antifongiques. Cette résistance peut résulter de divers mécanismes, notamment des mutations génétiques spontanées ou l'acquisition de gènes de résistance par transfert horizontal.

Un indicateur important de la résistance microbienne est la concentration minimale inhibitrice (CMI), qui représente la plus faible concentration d'un agent antimicrobien nécessaire pour inhiber la croissance d'un micro-organisme donné. Ainsi, un micro-organisme est qualifié de résistant lorsque sa CMI est supérieure à celle qui inhibe la plupart des autres souches de la même espèce, démontrant ainsi une capacité accrue à survivre ou à se développer en présence de l'agent antimicrobien. Cette CMI est déterminé par le *Clinical and Laboratory Standards Institute* pour chaque antibiotique et espèce de bactéries et mis à jour régulièrement. Une bactérie est qualifiée de multi-résistante lorsque qu'elle a développé la capacité de résister à l'action de plusieurs classes d'antibiotiques, limitant ainsi les options de traitement efficace (29).

Cette antibiorésistance peut être expliquée de 2 manières :

- Les bactéries peuvent subir une mutation chromosomique spontanée qui va induire une antibiorésistance vis-à-vis d'un seul antibiotique ou d'une famille d'antibiotique. Les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la bactérie. Cela concerne approximativement 10% à 20% des bactéries (29).
- Les bactéries peuvent acquérir des gènes de résistance par transfert horizontal de gènes et concerner plusieurs antibiotiques voire plusieurs familles d'antibiotiques (30). On parle alors de résistance croisée. Cela concerne approximativement 80% des résistances bactériennes actuelles.

Nous développerons ici les différentes raisons pour lesquels les bactéries peuvent développer des gènes de résistance aux antibiotiques.

2.3.1. Antibiorésistance humaine

L'antibiorésistance s'est intégrée au sein des débats de santé publique ces dernières années au vu des graves conséquences qu'elle engendre.

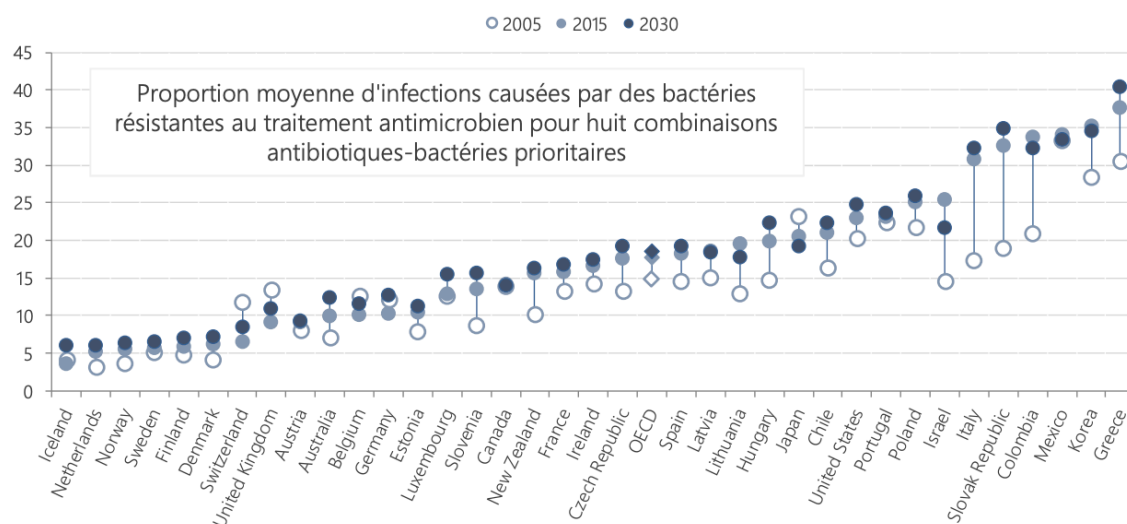


Figure 5 : Constat et projection du taux d'infections (en %) causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques (31)

Dans la Figure 5, est projetée à horizon 2030 la moyenne du taux d'infections causées par des bactéries résistantes à 8 combinaisons de traitement antibiotique. On constate que dans la majorité des pays, le taux de résistances bactériennes va augmenter passant notamment en France de 13% en 2005 à 17% en 2030 (31).

Ainsi, les infections bactériennes qui étaient auparavant facilement traitables avec des antibiotiques peuvent devenir plus difficiles à traiter en raison de l'antibiorésistance. Selon une étude portée par le Réseau Européen de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net), on estime qu'il est survenu 671 689 infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2015 (32). Cela peut entraîner des complications et des décès évitables. En France, on constate chaque année environ 12 500 décès dus à des infections bactériennes multirésistantes (33).

L'antibiorésistance augmente le nombre de patients porteurs de bactéries résistantes aux antibiotiques et souvent plus virulentes pouvant se propager rapidement notamment au sein des établissements de santé où elles peuvent être responsables d'infections nosocomiales. Ces bactéries multirésistantes peuvent conduire à des impasses thérapeutiques (15).

Enfin, on constate un impact sur les soins car l'antibiorésistance peut entraîner des temps d'hospitalisation plus longs, des complications et une pression accrue sur les ressources des établissements de santé.

Ainsi, l'antibiorésistance est un problème majeur de santé publique qui nécessite une action urgente pour prévenir une augmentation des conséquences négatives sur la santé.

2.3.2. Antibiorésistance environnementale

Jusqu'aux années 1990 puis 2000, l'antibiorésistance a été peu abordée au niveau animal et environnemental (Figure 6) (35).

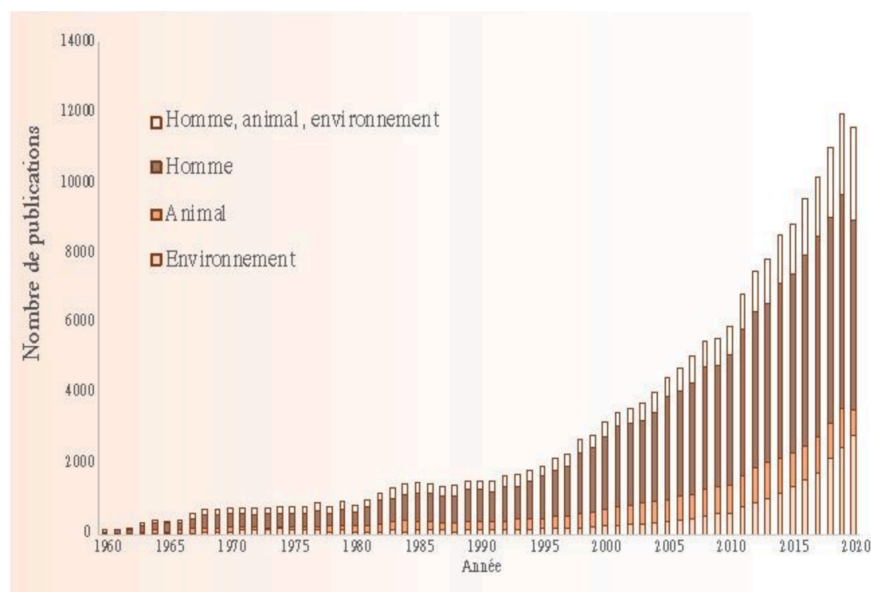


Figure 6 : Évolution du nombre de publications Pubmed entre 1960 et 2020 sur la résistance aux antibiotiques chez l'Homme, les animaux et l'environnement (35)

L'antibiorésistance environnementale fait référence à la capacité des microorganismes présents dans l'environnement (eaux, sols, air, ...) à survivre à des agents antibiotiques. Les antibiotiques étant utilisés chez les êtres humains et les animaux, ils vont se retrouver dans l'environnement et notamment dans les effluents par le biais de leur élimination dans les urines

et les fèces ou s'ils sont jetés dans l'évier ou les toilettes. L'émergence de l'antibiorésistance environnementale peut donc survenir à différents niveaux (36).

Ainsi, on estime que 75% des antibiotiques utilisés dans la production animale à des fins de prévention ou de traitement ne seront pas absorbés et donc retrouvés dans les déchets (urines, fèces) (37).

Comme vu dans la partie précédente, l'utilisation excessive des antibiotiques peut induire une antibiorésistance et donc la propagation de bactéries multi-résistantes dans l'environnement. Les sols et l'eau peuvent être des récepteurs et réservoirs de gènes résistants aux antibiotiques (38). En effet, ils peuvent être exposés à des antibiotiques et antimicrobiens, favorisant ainsi une possible amplification des gènes de résistance dans ces environnements.

Les antibiotiques peuvent aussi se retrouver dans l'environnement *via* les déchets de l'industrie pharmaceutique. En effet, ces industries sont la principale source de production d'antibiotiques. Les substances actives et produits chimiques utilisés dans cette fabrication peuvent donc être rejetés dans l'environnement à travers les eaux usées des installations de production pharmaceutique. La sélection des bactéries résistantes aux antibiotiques se fera ici directement dans l'environnement. Malgré cela, des méthodes cherchent à réduire cette charge de bactéries résistantes *via* l'optimisation des procédures de désinfection et la gestion des eaux usées (39). Ont notamment été développés des bioréacteurs à membranes offrant la possibilité de décomposer la pollution organique tout en facilitant la mise en œuvre de traitements plus avancés en aval, tels que l'osmose inverse, l'électrodialyse et la nanofiltration. Ces méthodes, grâce à leurs performances élevées, permettent la réutilisation des eaux usées traitées (40). Actuellement la réglementation Française n'impose pas de traiter les eaux usées dans l'objectif d'une diminution des résidus de médicaments dans l'eau bien que des propositions soient faites par les pays Européens et notamment la France. Par l'optimisation des prescriptions médicamenteuses et la limitation de l'automédication, il est possible de réduire les résidus dans le milieu naturel (Figure 7) (41).

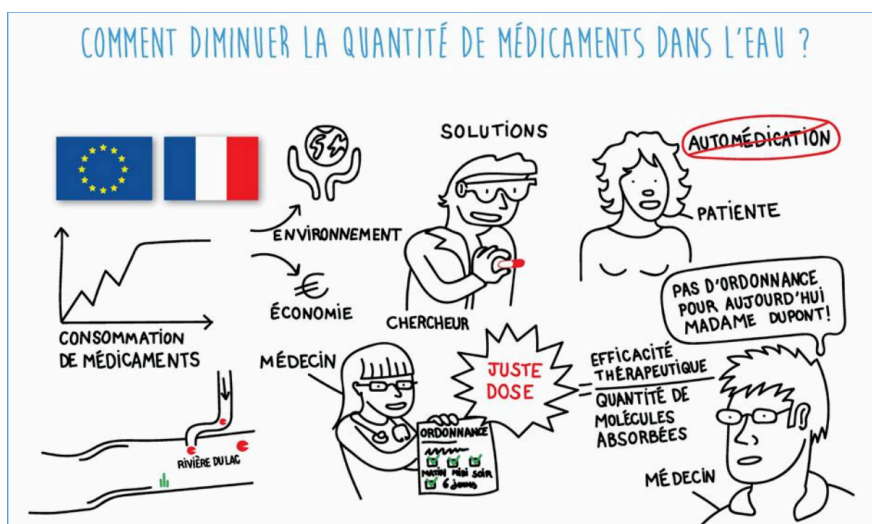


Figure 7 : Conséquence environnementale de la consommation de médicaments (41)

3. Consommation de l'Amoxicilline et ses dérivés

3.1. Évolution des consommations

La France se situe en 2014 comme le 3^{ème} pays le plus consommateur d'antibiotiques systémiques en Europe (Figure 8). Or plus de la moitié de ces prescriptions sont attribuées aux Pénicillines (42).

Figure 1. Consumption of antibiotics for systemic use in the community by antibiotic group in 30 EU/EEA countries, 2014 (expressed in DDD per 1 000 inhabitants and per day)

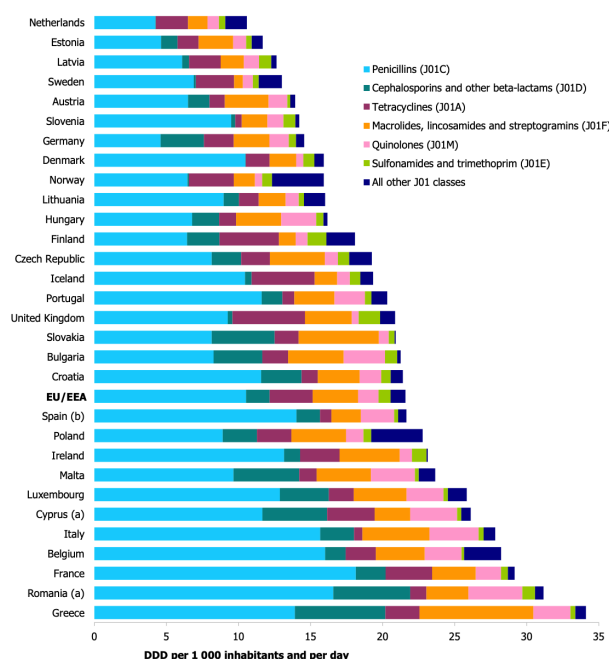


Figure 8 : Consommation des différentes classes thérapeutiques d'antibiotiques dans 30 pays de l'Union Européenne (42)

En 2020, au vu de la crise sanitaire de Covid-19, une baisse radicale de la consommation d'antibiotiques a été constatée en France. Cette baisse de 17% en Dose Définies Journalières (DDJ) peut s'expliquer par une diminution des risques de contamination au vu des différents confinements mis en place au niveau national. Avec un nombre total de 47 millions de prescriptions d'antibiotiques, on a pu observer 9,7 millions de prescriptions en moins face à ce qui était attendu (43).

Des facteurs sociaux-économiques semblent influencer la consommation des antibiotiques en France (44). Il existe ainsi une relation entre la consommation d'antibiotiques et le taux de pauvreté. On constate que les régions les plus consommatrices d'antibiotiques systémiques sont le Nord Pas de Calais, l'Ile de France, la région Provence Alpes Côte d'Azur et Languedoc Roussillon en 2014. En parallèle, le taux de pauvreté le plus élevé a été rapporté sur les mêmes régions avec un taux supérieur à 15% (Figure 9) (44).

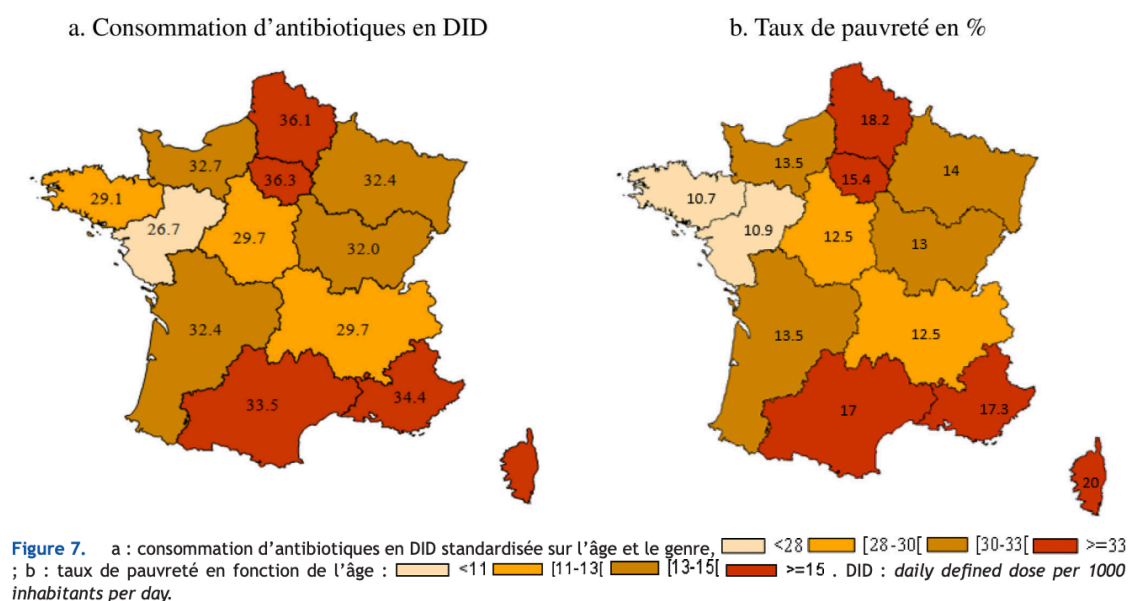


Figure 9 : Relation entre la consommation d'antibiotiques et le taux de pauvreté (44)

3.2. Impact économique

La résistance bactérienne a de lourdes conséquences économiques. En 2007, les coûts des soins ambulatoires ont été estimés à environ 10 millions d'euros et les pertes de productivité dues à l'absence au travail des patients infectés ont été estimées à plus de 150 millions d'euros

chaque année en Europe. Les pertes de productivité dues aux patients décédés des suites de leur infection ont été estimées à environ 450 millions d'euros par an (42).

Cette antibiorésistance a un impact économique significatif : dans le monde entier, cela représenterait 100 000 milliard de dollars (45). Une infection résistante peut nécessiter un traitement plus coûteux et plus long, des hospitalisations plus fréquentes et une utilisation de médicaments plus puissant (46). En effet, une étude réalisée en France en 2015 a mis en évidence un coût global des conséquences de la résistance aux antibiotiques de 109,3 millions d'euros en France au niveau hospitalier avec une moyenne de 1 103 euros par séjour. L'extrapolation à l'ensemble de la base de donnée de l'assurance maladie montre que le coût global pourrait atteindre 287,1 millions d'euros si tous les cas étaient identifiés (47).

Globalement, les coûts sociétaux des infections dues aux bactéries résistantes aux antibiotiques ont été estimés à environ 1,5 milliard d'euros par an (48).

4. Pénuries

Ces dernières années, tout le système de santé s'est vu ébranlé par l'augmentation exponentielle des cas de tensions et ruptures de produits de santé. La France ainsi que d'autres pays Européens font face à une réelle augmentation du nombre de signalement les obligeant à s'interroger sur les causes et solutions à envisager sur la viabilité de l'intégralité de la chaîne de production des produits de santé dans l'objectif d'assurer une continuité des soins à la population (1).

4.1. Définitions

Il est important de définir les notions de ruptures de stock et de ruptures d'approvisionnement ainsi que leur positionnement dans le circuit du médicament (Figure 10). En effet, le terme de pénurie n'étant pas juridiquement défini, on l'emploie pour évoquer les plans de gestion de pénurie, qui reste la seule occurrence de ce terme dans le Code de la Santé Publique (CSP) (2).

Quant à la notion de rupture de stock, elle est définie par le décret du 20 juillet 2016 comme étant « *l'impossibilité pour un laboratoire de fabriquer ou d'exploiter un médicament ou un vaccin* » (2). Concernant la rupture d'approvisionnement, elle s'intègre comme étant

« 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 » selon le décret du 28 septembre 2012 (2).

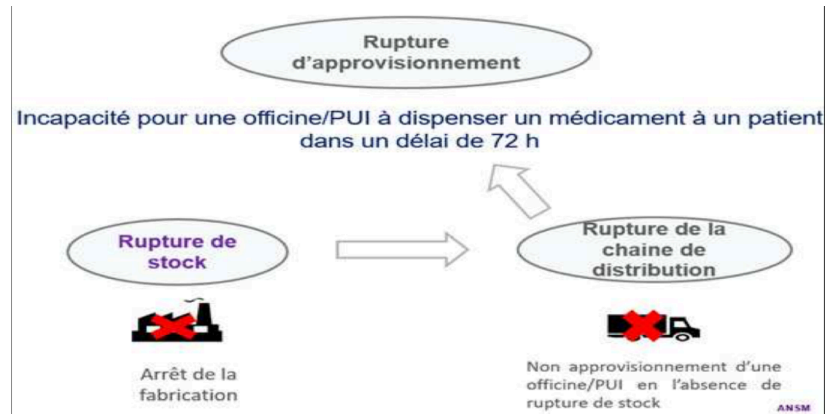


Figure 10 : positionnement de la rupture de stock et rupture d'approvisionnement (33)

4.2. États des lieux des pénuries

En 2023, 37% des Françaises et Français déclarent avoir été confrontés au moins une fois à une pénurie de médicaments (3).

En 2022, le nombre de notifications concernant des pénuries de médicaments et des menaces de rupture de stock a atteint des niveaux sans précédent (Figure 11) (3).

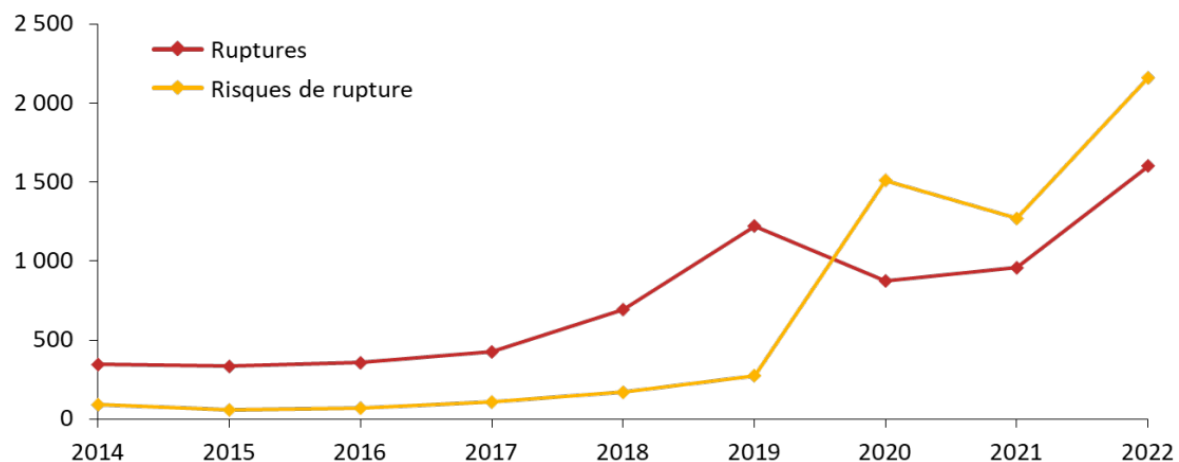


Figure 11 : Nombre de risques de rupture et de ruptures déclarés (2018-2022) (3)

En 2022, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a reçu 3 761 déclarations comptant 1 602 ruptures de stock et 2 159 risques de ruptures (3).

Ces pénuries de médicaments touchent de nombreuses classes thérapeutiques, comprenant notamment les anticancéreux (54,5%), les médicaments d'urgence (30,4%), les médicaments cardiovasculaires (30,4%) et les anesthésiques (26%). Les médicaments les plus touchés restent les antimicrobiens et plus particulièrement les antibiotiques à hauteur de 56,7% avec une alarme particulière sur l'Amoxicilline. Son importance dans le traitement des infections n'étant pas des moindres, elle représente à elle seule environ 70% des prescriptions pour la prise en charge des otites aiguës moyennes (49).

L'hiver 2022-2023 a été plus particulièrement marqué par des pénuries concernant l'Amoxicilline et le Paracétamol. À la suite d'une « dette immunitaire » acquise par les confinements dûs au Covid-19, cet hiver-là a été marqué par une triple épidémie : Covid-19, grippe, bronchiolite.

Ces pénuries se traduisent par une insuffisance de l'offre pour un produit de santé empêchant les fournisseurs de répondre à la demande de santé pour les patients d'un territoire.

Si l'on devait établir le profil type d'un médicament susceptible d'être en rupture, il s'agirait d'un médicament :

- « Mature » (plus de 10 ans d'AMM) : l'Amoxicilline répond à cette configuration, avec un brevet tombé dans le domaine public depuis de nombreuses années (2).
- Administré sous forme injectable. En effet, d'après la *Food and Drug Administration*, entre 2013 et 2017, parmi l'intégralité des ruptures de médicaments déclarées, 63% sont imputables à la forme injectable (50) ;
 - Données d'actualité : nous savons qu'actuellement l'Amoxicilline sous forme injectable est produite uniquement par trois sites de production, dont deux Européens (Autriche et Espagne) et un en Chine. Or, en 2015, à la suite d'un contrôle réalisé dans l'usine de production Chinoise, le certificat d'exigence de production de l'industrie a été suspendu. Ainsi, l'approvisionnement notamment

de pays Européens tels que la France et le Royaume-Uni s'en est trouvé perturbé induisant des ruptures à répétition (2).

- Administré à l'hôpital dans au moins 60% des cas (2) ;
- Ayant un bas prix. En effet, 75% des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur déclarés en rupture sur le site de l'ANSM ont un prix qui est inférieur à 25 euros par conditionnement. De plus, 25% de ces ruptures ont un prix de commercialisation inférieur à 4 euros (51) : : l'intégralité des spécialités commercialisées composées d'Amoxicilline et/ou d'Acide clavulanique sont à un prix inférieur à 10 euros (Tableaux 1 et 2).

Les comparaisons internationales en matière de pénuries de médicaments sont complexes pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les méthodes de suivi des pénuries varient d'un pays à l'autre. Par exemple, certains pays les suivent par molécule, d'autres par molécule et forme galénique, et parfois même par ordre chronologique (52). De plus, les prescriptions de médicaments diffèrent selon la pathologie. Par exemple, en France, le Paracétamol est privilégié comme antidouleur, tandis que dans d'autres pays l'ibuprofène est privilégié (52). Par conséquent, la sensibilité aux tensions d'approvisionnement varie en fonction du médicament prescrit. Enfin, la disponibilité des médicaments est liée à la taille du marché. Par exemple, malgré sa capacité à payer des tarifs plus élevés pour les médicaments par rapport à d'autres pays européens, la Suisse, en raison de sa petite population, dispose de moins de médicaments accessibles que l'Allemagne, la France et l'Italie (52).

Nous pouvons tout de même donner quelques chiffres issus d'une étude publiée en 2018 réalisée au Canada et dans 4 états membres de l'Union Européenne sur les pénuries de médicaments (53). En effet, il a été constaté que la durée médiane d'une pénurie de médicament est de 32 jours avec un étalement possible jusqu'à plus d'un an et un record relevé à 402 jours. A cette date, plus de 300 pénuries de médicaments ont été rapportées au Canada, comprenant les vaccins, antibiotiques, anticancéreux, et autres médicaments utilisés de manière courante dans le milieu hospitalier. En 2022, 25 des 27 états membres de l'Union Européenne ont manqué d'Amoxicilline (54).

4.3. Causes de pénuries

L'ANSM constate que dans 30% des cas, elle n'arrive pas à identifier la cause de la pénurie de médicament. Dans la majorité des cas, pour les causes identifiées, on remarque que la pénurie est imputable aux capacités de production insuffisantes, à l'augmentation du volume de vente ou à un défaut d'approvisionnement en matière première et conditionnement (Figure 12) (3).

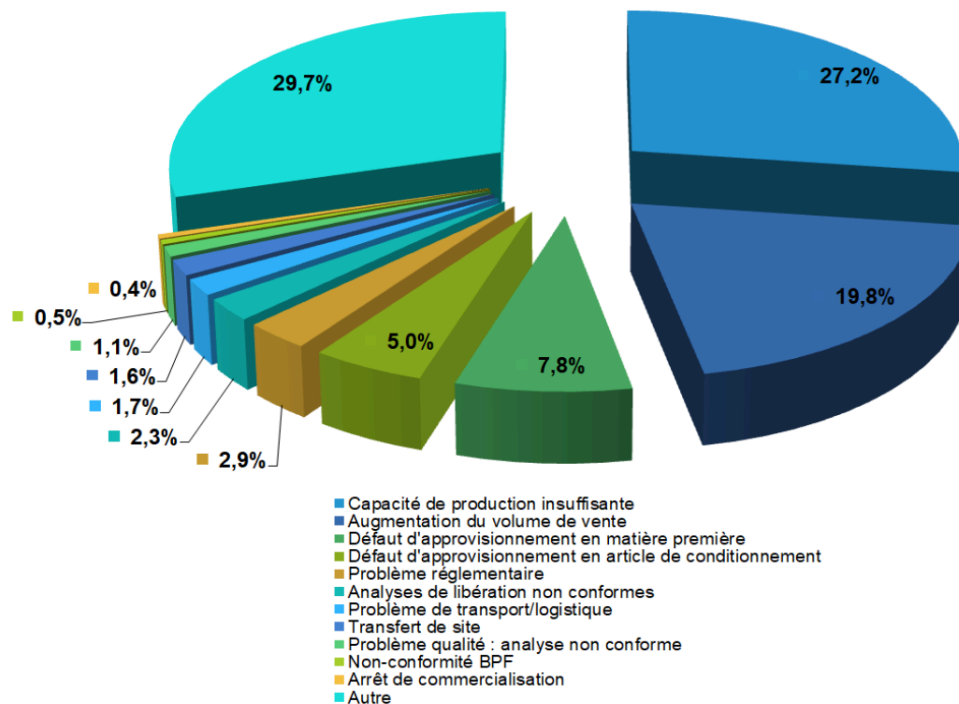


Figure 12 : Répartition des sources de ruptures de stock et d'approvisionnement en médicaments (3)

4.3.1. Augmentation des maladies infectieuses et capacités de production insuffisantes

L'augmentation des maladies infectieuses peut être une cause de pénuries. En commençant par l'augmentation de la demande, ce qui a été constaté à la suite du pic pandémique de Covid-19. En effet, cette crise sanitaire ayant induit une diminution des infections bactériennes, la production d'antibiotiques a diminué proportionnellement aux besoins, seulement, les industries pharmaceutiques n'ont pu retrouver par la suite leurs capacités de production pré-pandémique.

Entre 2012 et 2018, 10% à 20% des pénuries de spécialités en France concernait la classe des anti-infectieux et les médicaments antibiotiques étaient la première classe signalée en pénurie chaque année (Figure 13) (55).

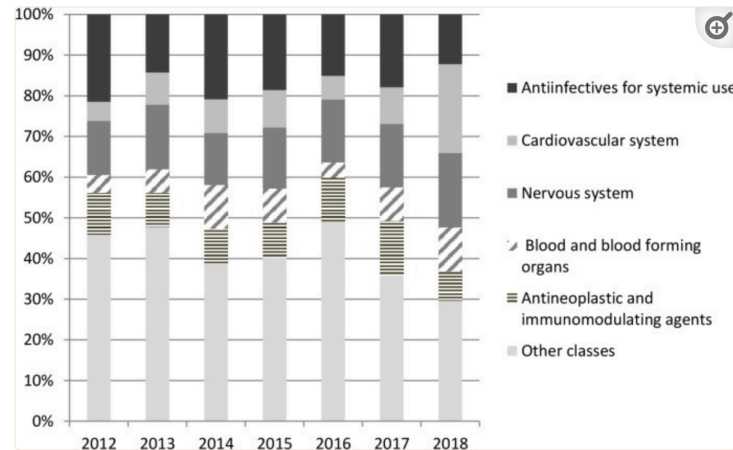


Figure 13 : Évolution de la proportion de produits pharmaceutiques en pénurie selon leur classe médicamenteuse entre 2012 et 2018 (55)

4.3.2. Difficultés d'approvisionnement en principe actif et conditionnement

4.3.2.1. Rupture dans la chaîne de production du médicament

Tout du long du circuit de production du médicament, le fabricant peut rencontrer une rupture dans la chaîne de production, phénomène d'autant plus renforcé avec l'augmentation de la sous-traitance (Figure 14) (3).

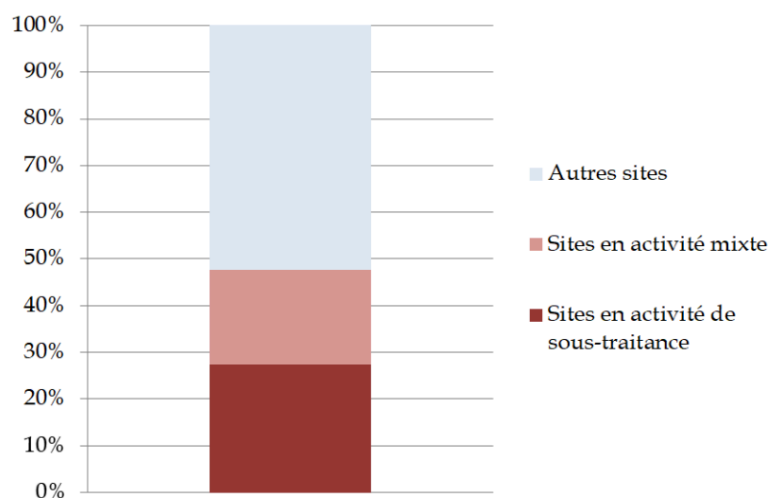


Figure 14 : Taux de sous-traitance concernant les sites industriels pharmaceutiques Français (3)

Du fait que le médicament ne soit pas forcément produit sur un même lieu et nécessite de nombreuses étapes de fabrication (Figure 15), cela induit de manière proportionnelle un risque d'événements de rupture. Cette rupture peut être reliée à de nombreux facteurs :

- La vétusté de certains sites de production. Un lien direct a été mis en évidence entre l'ancienneté des sites ainsi que la fréquence des ruptures de stock dû à des difficultés industrielles (2).
- Une difficulté d'approvisionnement en matières premières, excipients, conditionnements
- Des pannes techniques des machines de production
- Des inspections de conformité réglementaires défavorables

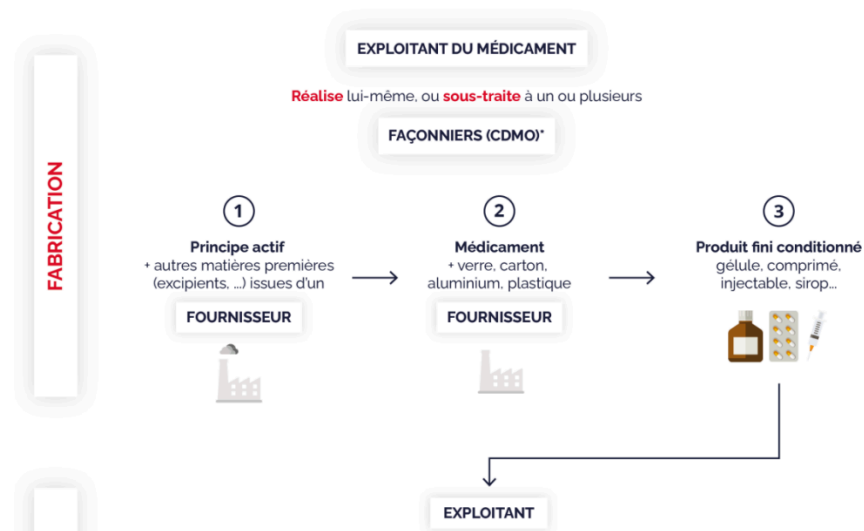


Figure 15 : Étapes de production d'un médicament (forme sèche) (3)

On recense en moyenne aujourd'hui seulement 2 à 3 sites de production par spécialité. Ce faible nombre augmente le risque de pénuries en cas de fermeture d'un/des site(s) de production (56).

4.3.2.2. Rupture dans la production du conditionnement

Les ruptures d'approvisionnement en principe actif sont à l'origine de seulement 20% à 30% des pénuries (2). Dans de nombreuses situations, le fabricant possède le principe actif ainsi

que le/les excipient(s) pour produire le médicament, seulement il ne possède pas son conditionnement primaire et/ou secondaire.

Pour exemple, dans le cas de la rupture en Amoxicilline (mais également celle du Doliprane) sur la période 2022-2023 la cause était notamment imputable à une pénurie en verre médicamenteux. Face à ce constat, il est intéressant de noter que paradoxalement aucune filière de recyclage n'est à ce jour mise en place en France pour ce produit (57). Pour autant, le verre pharmaceutique est un verre pur avec une composition strictement définie pour conserver sa neutralité, il s'agit donc d'une composition différente de celle du verre ménager (58). Parmi les 3 types de verre pharmaceutique recensés (type I, type II, type III), on retrouve (59):

- Le verre de type I : il est composé de borosilicate. C'est un verre neutre utilisé dans la confection d'ampoules, seringues préremplies, cartouche, etc.
- Le verre de type II : sur ce type de verre, une solution est appliquée sur la surface interne afin de réduire les échanges d'ions. Il est utilisé pour les flacons de produits destinés à la voie intra-veineuse.
- Le verre de type III : il s'agit du type de verre le plus largement fabriqué. Sodocalcique, il est utilisé dans la composition des bouteilles de sirop, récipients de comprimés, etc.

Le principal frein à la mise en place d'une filière de tri en France est la barrière psycho-émotionnelle. Les acheteurs ne veulent pas réutiliser du verre préalablement utilisé à des fins médicales. Pour autant, nous savons que les déchets chimiques et toxiques sont éliminés au-delà d'une température de fusion supérieure à 1200°C et le point de fusion du verre est de 1500°C, ce qui n'induirait aucun danger pour le consommateur.

Les conséquences sont donc :

- Une augmentation des coûts pour les établissements de santé : selon l'hôpital du Mans, le verre médicamenteux représenterait environ 300kg/an pour une unité de soin (60),
- Des quantités de conditionnements non réutilisées tandis que manquent aux laboratoires pharmaceutiques ces mêmes flacons dans le circuit de production.

De plus, les conflits politiques perturbent également l'approvisionnement en conditionnements : la guerre en Ukraine a entraîné une hausse des prix de l'aluminium, du verre et du sucre engendrant des ruptures de conditionnements ou excipients de médicaments (61).

On constate en début d'année 2022 une augmentation du prix de l'aluminium par rapport à l'année précédente. Dépendant de l'exportation Russe, nous avons atteint un record de 3 526 dollars la tonne d'aluminium en mars 2022 *versus* 1 610 dollars en mars 2021. En mars 2023, le prix fut abaissé à 2 289 dollars, ne se stabilisant pas au prix d'origine d'avant crise (62).

4.3.3. Les médicaments anciens « matures »

Les médicaments dit « matures » sont plus à même d'être touchés par des ruptures de stock. Chaque année au moins 60% à 70% des ruptures concerneraient un médicament possédant une AMM depuis au moins 10 ans (3,55).

Contrairement à un médicament mature, un médicament innovant qui arrive sur le marché dispose souvent d'une période de monopole c'est-à-dire qu'il est souvent l'unique choix thérapeutique pour les patients. Dans un cas comme celui-ci, les négociations du prix avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) sont généralement déséquilibrées entre les pouvoirs publics et l'exploitant aboutissant à une explosion des prix de thérapies innovantes au détriment des médicaments matures (52). On remarque ces dernières années que lors des négociations avec le CEPS, de peur d'une décision unilatérale, le laboratoire préfère retirer son dossier en cas d'échec à parvenir à un accord (Figure 16) (37). Deux laboratoires se sont récemment retirés suite à un échec de négociation avec le CEPS, empêchant la disponibilité d'un traitement de dernier recours dans le VIH ainsi qu'un traitement de α -thalassémie dépendante aux perfusions (3).

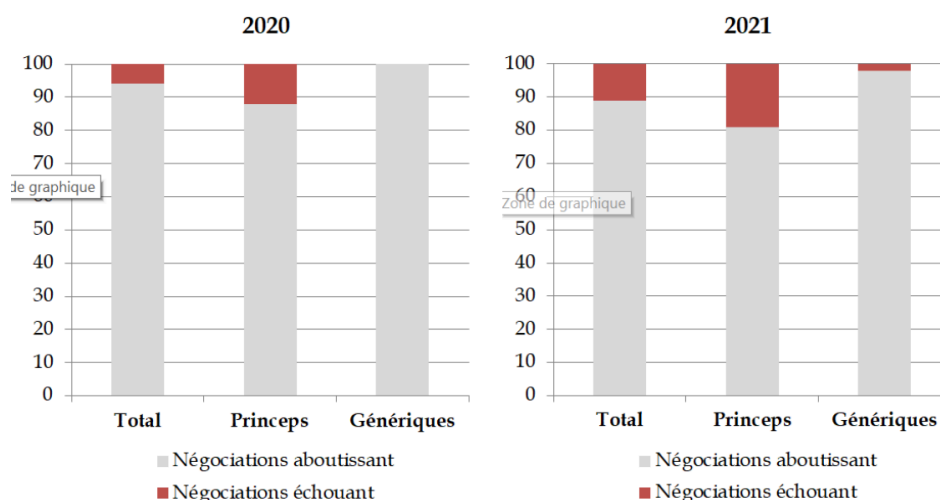


Figure 16 : Taux d'échec dans les négociations CEPS/laboratoire en 2020 et 2021 (37)

Les économies faites sur les médicaments matures remboursables par la diminution des prix ont permis de financer l'innovation pharmaceutique onéreuse et de lui donner accès au remboursement (Figure 17) (3). Il en résulte la problématique d'une majorité des dépenses allouées aux seules spécialités innovantes (63).

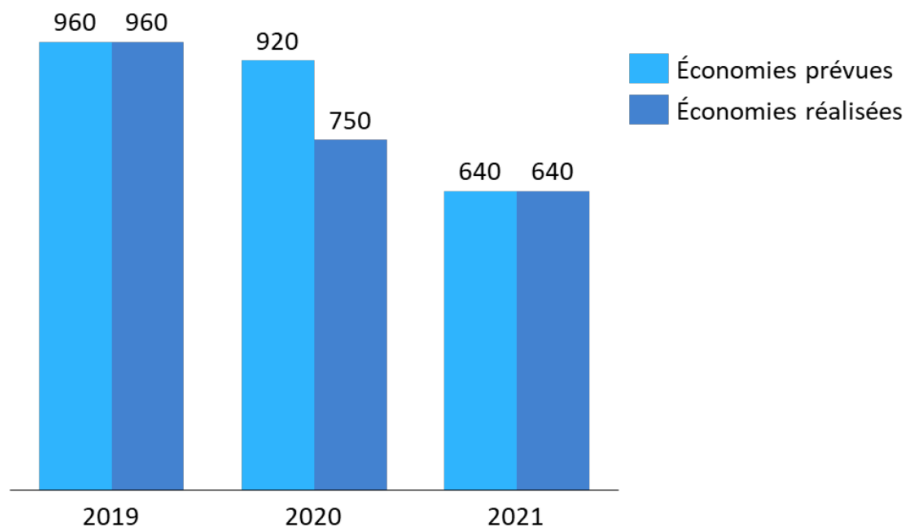


Figure 17 : Économies prévues et réalisées suite à la baisse de prix des médicaments (2019-2021) (3)

Cette transformation réside dans le changement du modèle économique des laboratoires pharmaceutiques. Initialement basée sur le fait de disposer d'un médicament « blockbuster », utilisé par le plus grand nombre, vendu à bas prix mais dans de très grandes quantités (cas de l'Amoxicilline), la stratégie des laboratoires fabricants réside aujourd'hui dans un modèle de « nichebuster » où les laboratoires privilégient la production d'un médicament innovant, vendu en très faible quantité mais à des prix extravagants (produit de niche, médicament orphelin) (64). Un des premiers médicaments à avoir ouvert la voie est le Sovaldi®, un antiviral à action directe prescrit dans le traitement de l'hépatite B. Il est commercialisé par le laboratoire Gilead et a obtenu une AMM européenne le 17 janvier 2014. Le traitement nécessite 12 à 24 semaines de traitement à raison d'1 comprimé par jour au prix de 8 300 euros la boîte de 28 comprimés. Cela revient ainsi à un traitement qui coûte entre 24 900 euros et 49 800 euros par patient (65). Depuis, les prix se sont envolés avec l'arrivée en 2020 du Zolgensma®, à plus de 2 millions

d'euros la dose, pour traiter les patients atteints d'amyotrophie spinale (66) ou encore plus récemment en 2023 de l'Hemgenix® à 3,4 millions d'euros la dose dans le traitement de l'hémophilie B (67).

Dans un objectif de revalorisation du médicament mature, il est urgent de reconsidérer les fluctuations de prix ainsi que les contraintes imputées à ces spécialités :

- L'intérêt thérapeutique des médicaments devrait être un facteur déterminant dans l'élaboration des stratégies de réduction des prix notamment pour donner suite à la perte du brevet.
- Il est crucial de promouvoir la relocalisation des sites de production, non seulement pour les médicaments innovants, mais aussi pour ceux qui sont déjà établis et remboursés afin de soutenir les démarches des industriels.
- Les augmentations de prix pour les médicaments matures essentiels doivent être encouragées, sous réserve de l'engagement des entreprises pharmaceutiques à garantir un approvisionnement stable.
- Enfin, il est essentiel de favoriser la transparence des prix, en particulier pour les médicaments innovants coûteux, et de publier le niveau de financement public alloué à la recherche et au développement.

4.3.4. Délocalisation de la production hors Union-Européenne

Pendant plus de 10 ans, la France a été considérée comme le premier producteur Européen de médicaments de 1995 à 2008. Elle a depuis perdu son rang se retrouvant aujourd'hui en 5ème position après la Suisse, l'Italie, l'Allemagne et le Royaume-Uni (Figure 18) (52,68). Cette régression dans le classement Européen s'explique par un accroissement de la délocalisation de la production par les laboratoires hors de l'Union Européenne. Ainsi, en 2017, l'ANSM a octroyé une AMM à 87 spécialités, dont seulement 6 avait une production Française.

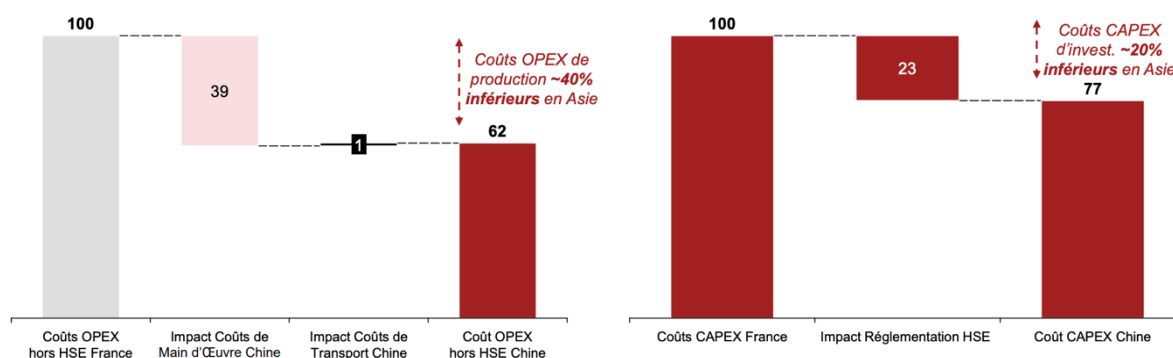


Figure 18 : Nombre de sites enregistrés comme fabricant des médicaments en 2017 (57)

Ce choix de délocalisation s'explique essentiellement pour des raisons financières. Les entreprises cherchent à diminuer les coûts de production grâce à une main d'œuvre moins chère, à la mise à disposition d'infrastructures à bas prix, à la disponibilité des ressources naturelles moins réglementées à l'étranger, à des réglementations environnementales et de sécurité moins strictes tout en bénéficiant de l'accès à de nouveaux marchés en pleine expansion.

Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), environ 80% des substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe sont produites en dehors de l'Union Européenne (Inde et Chine) et 40% des médicaments actuellement commercialisés en Europe sont importés (70).

C'est au cours de mon externat au CHU de Nîmes en 2023 que j'ai eu l'opportunité de réaliser une étude sur 30 laboratoires. L'objectif était de recenser les lieux d'assemblage du produit fini, de stérilisation et de stockage/distribution afin de calculer les distances de trajets. Parmi les 30 laboratoires contactés, seulement 15 ont répondu au questionnaire ce qui peut s'expliquer soit par le manque de transparence de l'industrie pharmaceutique sur ce sujet soit par la difficulté pour le laboratoire à se procurer ce type d'information, car ce n'est pas un sujet commun développé au sein des équipes travaillant sur un dispositif médical et/ou médicament. Cette étude m'a permis de constater que dans 80% des cas, le trajet était supérieur à 50 000 km ce qui correspondait non seulement à un surcôt de consommation mais également à une large quantité de CO₂ relargué. Ces résultats viennent étayer le constat de la délocalisation de la production de l'industrie pharmaceutique en dehors de la France.



Abréviations : HSE : hygiène, sécurité, environnement ; OPEX : operating expenses ; CAPEX : capital expenditure

Figure 19 : Etude commerciale d'une production pharmaceutique d'un principe actif en France versus en Chine en 2020 (71)

D'autres raisons financières sont également la cause de cette délocalisation. En effet, la Figure 19 présente le coût « *operating expenses* » (OPEX) de production (correspondant aux charges d'exploitation) qui est environ 40% inférieur en Chine comparé à la France. La structure des coûts supporte 50% de main d'œuvre et 10% de transport. Ce surcoût OPEX s'explique par des différences financières entre les deux pays. En effet un salarié Français coûte 4,5 fois plus cher qu'un salarié Chinois malgré une productivité égale entre les travailleurs (71).

Concernant le coût pour mettre en œuvre un nouveau projet/coût CAPEX (Figure 19), on constate un écart d'investissement d'environ 20%. Malgré une taille d'outils et de production similaire en France et en Chine, l'Europe possède des normes d'hygiène, sécurité, environnement (HSE) plus stricte et donc un coût HSE et OPEX (coût de traitement, ...) plus élevé en dollar. Ces normes environnementales ont été renforcées par la certification REACH (*registration, evaluation, autorization, restriction, of chemicals*) mise en place au niveau de l'Europe en 2007. Cette certification a été considérée comme un réel argument de délocalisation industrielle pour les fabricants de spécialités pharmaceutiques (2). L'industrie pharmaceutique étant hautement contrôlée au vu des nombreuses normes auxquelles elle fait face, le risque de rupture d'un médicament est d'autant plus élevé lorsque la production de ce dernier est concentrée sur un seul site délocalisé en dehors de l'Europe.

Il est intéressant de constater que la Chine accorde de plus en plus d'importance aux problématiques environnementales. Dans un effort visant à réduire la pollution nationale, on a observé en 2017 la fermeture d'environ 14 000 sites Chinois, ayant un impact significatif sur les causes de pénuries (2). Ces fermetures de site ont été faites dans le cadre du plan « *Blue sky* » lancé en 2015 avec pour objectif de faire rattraper le retard que la Chine a accumulé dans la lutte contre la pollution par rapport aux pays Européens (72,73).

Enfin, pour le faible nombre d'industries pharmaceutiques localisées en France, on constate qu'elles s'orientent de plus en plus vers l'export avec un réel impact sur le chiffre d'affaires : en 1990, 1/5 du chiffre d'affaires était attribué à l'export contre la moitié aujourd'hui (Figure 20) (63). Cette forte croissance se traduit par une augmentation de l'exportation des produits pharmaceutiques français de 160,2% entre 2000 et 2018 (3).

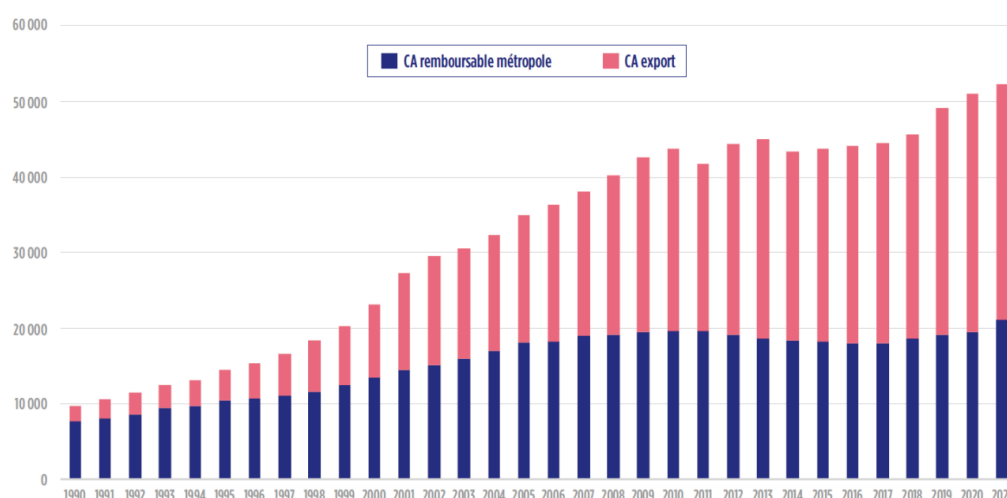


Figure 20 : Évolution de la proportion du chiffre d'affaires de l'industrie du médicament française réalisé à l'export entre 1990 et 2021 (74)

Il est essentiel de rétablir la priorité de la production en Europe en tant qu'élément fondamental de la souveraineté. Cette approche permet d'améliorer la surveillance des chaînes de valeur et d'augmenter la réactivité en cas de situations de crise.

4.4. Dimensions éthiques

Face à l'indisponibilité grandissante des produits de santé est alors soulevé de nombreuses problématiques éthiques. A cela, des recommandations sont proposées et discutées au niveau gouvernemental notamment d'un point de vue de la transparence. Afin de renforcer l'éthique des entreprises pharmaceutique, il a donc été proposé de rendre disponible de façon publique l'historique des tensions et rupture de médicament (75). Cette démarche permettrait notamment de responsabiliser les industriels. Malheureusement l'impact économique que cette action impliquerait, induisant indirectement une orientation du choix d'un laboratoire dans un appel d'offre à l'hôpital risque d'empêcher la mise en place de cette recommandation.

En complément, des études ont permis de mettre en évidence l'impact des pénuries selon la dimension éthique pour les patients induisant une réelle perte de chance notamment *via* l'inégalité d'accès aux soins. En ce sens, The *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) situé aux États Unis a signalé un décès attribué de manière partielle à un retard de traitement de l'acidose liée à la septicémie avec du bicarbonate de sodium lors d'une récente pénurie (50).

En France, une étude rétrospective, CIRUPT, conçu sur la base de données de pharmacovigilance a été réalisée afin d'évaluer le nombre d'effets indésirables causés par une pénurie de médicaments. Ont été extraites de la base de données toutes les déclarations d'effets indésirables causés entre 1985 et 2019. Dans cette étude, 452 cas ont été inclus avec une augmentation considérable des cas rapportés entre 2004 et 2019 (corrélés à l'augmentation du taux de pénuries).

Cette étude a permis de mettre en évidence neuf décès dont 4 dus à des erreurs médicamenteuses à la suite d'une pénurie (surdosage de médicaments dans 3 cas, et acidose lactique dans un cas). On a également relevé 18 situations mettant en jeu le pronostic vital dont 8 avec une corrélation confirmée.

Également, comme vu dans la crise de Covid-19 où les respirateurs étaient rationnés et proposés aux patients les plus jeunes, un mécanisme similaire a été mis en place dans les pénuries de médicaments. En effet, de nombreuses recommandations gouvernementales à l'attention des professionnels de santé ont été réalisées, par exemple en limitant la délivrance d'un médicament à une certaine population ou une indication particulière (contingemment qualitatif).

Enfin, le 22 novembre 2023, de nombreux acteurs de la chaîne de médicament ont proposé une charte des bonnes pratiques dans les pénuries de médicament comportant parmi les 9 engagements la dimension d'éthique et de solidarité qui fut mentionné. Les rédacteurs se sont donc engagés à « Appliquer une démarche éthique systématique excluant tout argument commercial au détriment de la santé publique. » (76)

Partie 2 : Mesures réglementaires, politiques et économiques pour lutter contre les pénuries

1. Cadre réglementaire et législatif

1.1. Rôle des gouvernements dans la régulation des médicaments

Tant au niveau Européen que National, les gouvernements tiennent un rôle clé dans la régulation des médicaments. Dès 2002, la question des pénuries a été soulevée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS), désormais devenue l'ANSM. Elle avait émis des premières alertes à destination du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) et du Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (désormais le LEEM). L'objectif était de renforcer les mesures de protection et d'information sur les ruptures de médicaments en demandant notamment aux industriels une augmentation des notifications de rupture. Ces notifications semblaient trop tardives voire inexistantes dans certains cas. L'AFSSAPS avait donc demandé aux laboratoires exploitants de mettre en place un système d'informations auprès des professionnels de santé recensant les contextes, dates et durées de ruptures de médicaments.

Ce n'est qu'en 2004 que l'AFSSAPS a formalisé cette demande *via* l'article L.5124-6 du CSP (77). Cet article a obligé les fabricants de médicaments à déclarer à l'AFSSAPS les difficultés d'approvisionnement qu'ils rencontraient, notamment pour des médicaments indispensables. Cette démarche se déroulait en 5 étapes :

1. Le fabricant informait l'AFSSAPS de tout risque de rupture ou de toute décision d'arrêt de commercialisation sur un formulaire type ;
2. L'AFSSAPS examinait le caractère indispensable du médicament ;
3. En concertation avec l'AFSSAPS, le fabricant diffusait sur le site de l'Agence l'information sur la pénurie à l'intention des professionnels de la santé ;
4. Une recherche de solutions palliatives était réalisée ;
5. L'information lors du retour en stock était diffusée le cas échéant (78).

Cette première décision juridique a marqué juridiquement l'implication des instances dans le phénomène des pénuries. De récents textes législatifs ont renforcé le support de l'EMA dans la crise des pénuries. Dans le cadre des démarches Européennes, 16 pays de l'Union

Européenne (UE) se sont rassemblés pour la mise en place d'un Projet Important d'Intérêt Européen Commun (PIIEC) en santé. Ce système est mis en place pour permettre de renforcer la résilience et la coordination des systèmes de santé. A travers ce projet, a notamment vu le jour l'Autorité de Préparation et de Réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA) le 16 septembre 2021, qui devient une nouvelle direction générale de la Commission Européenne. En réponse à l'hétérogénéité des acteurs impliqués dans le suivi d'une crise, la Commission Européenne ayant instauré l'HERA indique « *Jusqu'à présent, garantir l'approvisionnement et l'accès dans le domaine des contre-mesures médicales comme les vaccins, les médicaments, le matériel médical et les diagnostics, était une tâche répartie entre plusieurs cadres d'action et programmes de financement de l'Union. La nécessité de renforcer l'efficacité de la préparation et de la réaction aux situations d'urgence sanitaire exige la mise en place d'une structure centrale spécifique, l'HERA, en tant que service de la Commission, venant compléter et renforcer les structures et mécanismes existants de l'Union, y compris le système de préparation et de gestion des crises de l'Union.* »(79).

L'HERA est considérée, sur ces dernières années comme l'avancée majeure au niveau Européen en termes de santé. Elle possède de nombreuses responsabilités tel que la réaction aux crises sanitaires majeures, ou la mise en œuvre de réflexions et d'applications pour lutter contre les vulnérabilités ainsi que les dépendances stratégiques culturelles de l'UE. A titre d'exemple, l'HERA a travaillé sur la mise en place d'un nouveau paquet pharmaceutique permettant d'effectuer des achats communs pour les pays de l'Union (3). Un milliard d'euros annuel est alloué au budget de l'HERA.

Au-delà de l'HERA, le PIIEC dispose également de projets en lien avec l'écologie (i.e. rendre la fabrication des médicaments plus écoresponsable) ainsi que des projets de développement de thérapies géniques et cellulaires (80).

1.2. Législations existantes liées à la prévention des pénuries

Dans la gestion des pénuries, les industriels se doivent de respecter les réglementations en vigueur instaurées par les instances telles que l'ANSM sous peine de sanction.

En ce sens, le 19 juillet 2023, le laboratoire Biogaran a écopé d'une peine de 225 052, 42 euros d'amende soit 20% de son chiffre d'affaires sur l'Amoxicilline 250mg/5ml en poudre

(suspension buvable) pour avoir déclaré 0,9% de stock sur cette spécialité, bien en dessous du stock minimum de 2 mois requis (81).

Cette sanction fait suite à celles d'autres laboratoires :

- EG labo en octobre 2022 de 210 200,80 euros soit 20% de son chiffre d'affaires réalisé en 2022 sur les spécialités Amoxicilline 500mg/5ml (suspension buvable), Amoxicilline/acide clavulanique 1g/125mg adulte (sachets dose) en boîte de 8 et boîte de 12 (82).
- Zydus en octobre 2022 de 87 470 euros soit 20% de son chiffre d'affaires réalisé en 2022 sur les spécialités d'Amoxicilline 1g comprimé boîte de 6 et 14 (83).

1.2.1. Réglementations

1.2.1.1. Pour les laboratoires

Actuellement, plusieurs « directives » sont imputables aux laboratoires telles que :

- S'assurer d'un approvisionnement approprié et continu, comme statué dans l'article 81 de la Directive 2004/27/CE du Parlement Européen venant modifier la Directive 2001/83/CE : « *Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné.* » (84)
- Déclarer tout arrêt de commercialisation provisoire ou permanente au plus tard 2 mois avant la date effective à l'autorité nationale compétente en France ou s'il dispose d'une AMM Européenne, à l'EMA (85). Pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, le laboratoire pharmaceutique se doit d'informer l'autorité compétente au moins un an avant (Article L5124-6 du Code de la Santé Publique) (77).
- Déclarer à l'autorité compétente tout défaut pouvant être à l'origine d'un rappel de lot (86)

De nombreuses lois ont également étayé les obligations des industriels en matière de gestion des pénuries telles que :

- Le devoir d'informer en amont en cas de rupture ou tension d'approvisionnement
 - Loi médicament de **2011** (également appelée loi Bertrand) afin de donner un délai de réapprovisionnement à l'ANSM pour les ruptures de 6 mois à 1 an
 - Décret du 28 septembre **2012** : Mise en place par tous les exploitants de médicaments d'un numéro d'urgence permettant aux pharmaciens (en officine et en pharmacie à usage intérieur (PUI)) de joindre directement le laboratoire en cas de tension/rupture (87).
 - Loi de Modernisation du 26 janvier **2016** : cette loi introduit un chapitre spécifiquement dédié à la problématique des ruptures de stock, intitulé *"Chapitre 1er quater : Lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments"* (88). Cette loi marque une avancée significative dans la lutte contre les pénuries de médicaments. Elle précise la notion de rupture d'approvisionnement en établissant une distinction entre celles causées par des problèmes de fabrication et celles résultant de problèmes de distribution des médicaments. De plus, elle établit pour la première fois les concepts de MITM (Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur) et de PGP (Plan de Gestion des Pénuries), qui sont aujourd'hui considérés comme des éléments essentiels dans la lutte contre les pénuries de médicaments.
 - Loi de **2019** « Organisation et transformation du système de santé » : information à l'ANSM du risque de tension d'approvisionnement ou rupture dès que le laboratoire en a connaissance (89).
- La loi de Financement de la sécurité sociale en **2020** obligeant les laboratoires à fournir un Plan de Gestion des Pénuries pour chaque MITM ainsi qu'un stock minimal d'approvisionnement.

1.2.1.2. Pour les distributeurs

Dans cette gestion des pénuries, les distributeurs (grossistes-répartiteurs) disposent également de nombreuses obligations :

- Loi Médicament de **2011** suivie du décret d'application 2012-1096 du 28 septembre **2012** :
 - La participation sur un territoire d'une « astreinte » permettant de répondre à des besoins urgents en dehors des jours d'ouvertures (week-end et jours fériés) ;
 - La mise à disposition de 90% des présentations de médicaments disponibles sur le marché ;
 - La capacité à disposer d'au moins 2 semaines d'approvisionnement (hors samedi après 14h, dimanche et jours fériés) ;
 - La capacité à livrer en moins de 24h des officines et des PUI : les grossistes doivent être en mesure de compléter les commandes passées par les pharmacies du lundi au samedi dans un délai maximal de 24 heures. En cas de commandes passées en dehors de cette plage horaire établie, c'est-à-dire du samedi à partir de 14h jusqu'au dimanche, ainsi que les jours fériés, les grossistes doivent participer à un système d'astreinte visant à fournir les médicaments demandés dans les 8 heures suivant la commande. Ces demandes de médicaments peuvent être initiées soit par le préfet après consultation du directeur général de l'Agence Régionale de la Santé (ARS), soit par le pharmacien de garde. Un calendrier des astreintes est communiqué à l'ARS et à l'ANSM tous les six mois, garantissant ainsi la capacité à répondre aux situations sanitaires urgentes ;
 - Le devoir d'informer l'exploitant en cas de rupture d'approvisionnement sur l'un de ses produits si cette rupture n'a pas déjà été déclarée à l'ANSM par l'exploitant lui-même. Le grossiste répartiteur, pour donner suite aux engagements des entreprises exploitantes à leur fournir un approvisionnement continu en médicament, a pour devoir, comme indiqué dans l'article R5124-59-

1, de l'informer de toute rupture d'approvisionnement dont il n'a pas été notifié par l'ANSM (86).

- La loi de Modernisation du 26 janvier **2016** a également renforcé ces directives par l'interdiction d'exportation pour les grossistes répartiteurs des MITM lors des périodes de rupture ou tension d'approvisionnement.

Malgré ces nombreuses obligations mises en place par l'ANSM, les sanctions ne se font que peu nombreuses par manque de moyens, de personnel et de temps. Entre 2018 et 2022, on ne recense que 8 sanctions mises en place par l'ANSM pour un montant d'environ 922 000 euros (63).

1.2.2. Classification d'intérêt majeur des médicaments

Les médicaments d'intérêt thérapeutiques majeur (MITM) sont définis selon le CSP comme étant « *des spécialités pour lesquelles une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme ou d'entraîner une perte de chance importante* ». L'ANSM a recensé environ 6000 spécialités comme étant déclarées comme MITM en France (approximativement la moitié des spécialités pharmaceutiques sur le marché).

Pour un laboratoire, être qualifié comme MITM l'oblige à respecter un certain nombre d'obligations telles que :

- Élaborer et mettre en place un plan de gestion des pénuries ;
- L'obligation d'informer l'ANSM en cas de tension d'approvisionnement ou de toute éventuelle rupture de stock depuis le 28 septembre 2012 ;
- En cas de rupture ou risque de rupture, l'obligation de mettre en place un suivi auprès des professionnels de santé afin de les informer de la situation ;
- L'obligation de disposer d'un stock minimal dont la durée est fixée selon une certaine liste ;
- En cas de cessation ou suspension de commercialisation, l'obligation de le déclarer au moins 1 an en avance (52).

Entre 2013 et 2019, on constate une forte augmentation du nombre de signalements de rupture de stock des MITM (Figure 21) (2). Notons que la cinétique de signalement n'est pas

proportionnelle entre les DCI et les présentations. Ainsi, en 2016, on comptabilisait 2800 DCI ayant une AMM en France pour environ 16 591 présentations différentes de médicaments (2).

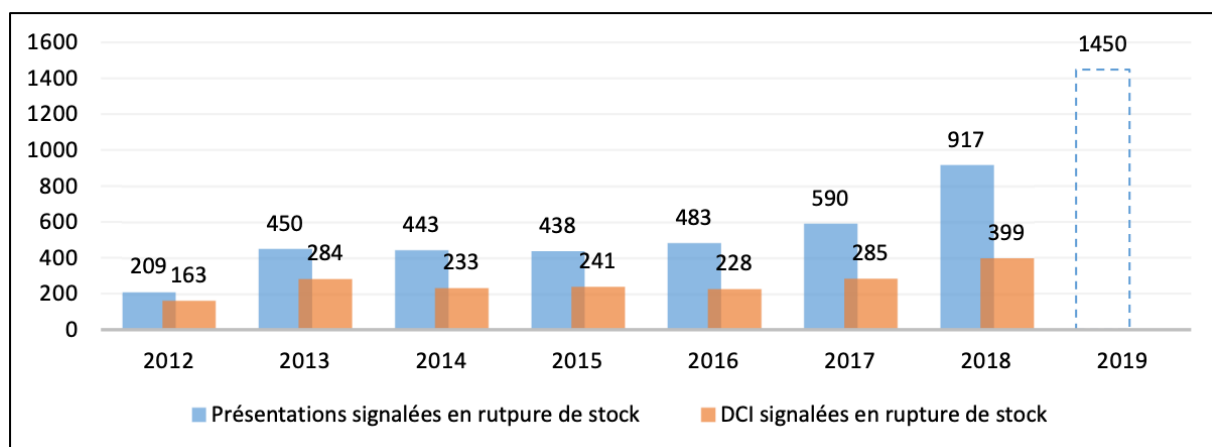


Figure 21 : Signalements MITM en fonction de la date d'AMM (2)

Malgré une liste réduite de MITM, une autre liste de médicaments essentiels a vu le jour en juin 2023, composée de 454 médicaments. Ces médicaments essentiels sont considérés comme « critiques » c'est-à-dire qu'ils sont à risque de tension ou rupture d'approvisionnement et ainsi devront faire l'objet d'une analyse des risques en termes d'approvisionnement et de solutions correctrices nécessaires. Cette liste de médicaments essentiels ne comprend pas uniquement des MITM. C'est le cas, par exemple, du Paracétamol. A l'heure actuelle, aucune obligation opérationnelle n'a été donnée à l'encontre de cette liste de médicaments essentiels. En parallèle, le gouvernement a impulsé la rédaction d'une liste de médicaments stratégiques sur le plan industriel et sanitaire (MSIS) qui devrait être publiée fin 2023. Ce travail a consisté à rechercher parmi les MITM quels sont les médicaments les plus susceptibles d'avoir une chaîne de production fragile afin d'anticiper les risques de pénurie (3). Actuellement, la liste des 48 premiers MSIS comprend 23 médicaments en oncologie, 22 médicaments en anesthésie-réanimation et cardiologie, et enfin 3 médicaments permettant une lutte contre les crises sanitaires : Atropine, Ciprofloxacine et **Amoxicilline** (90). Cette liste a été présentée le 4 mai 2023 devant les sénateurs par Michel Rao, sous-directeur des industries de santé, des biens de consommation et de l'agro-alimentaire travaillant au sein de la Direction générale des Entreprises (DGE) de Bercy.

Comme la qualification d'un médicament en tant que MITM est définie directement par le laboratoire, ceci peut entraîner une hétérogénéité de qualification pour une même spécialité. C'est le cas de l'Amoxicilline/acide clavulanique commercialisée par Delbert qui a déclaré toutes ses présentations comme MITM contrairement à un laboratoire génériqueur qui n'a pas fait le même choix. Cela induit de grandes différences aux niveaux des contraintes réglementaires notamment concernant les directives à propos du stock minimal qui de fait ne s'appliquent pas à tous les laboratoires fabricants (91). Ainsi on constate qu'il manque dans ce concept de MITM un système d'harmonisation entre les laboratoires définissant un niveau d'importance commun à chaque spécialité et leurs génériques. Cela semblerait d'autant plus cohérent lorsque le médicament en question (Amoxicilline/acide clavulanique) s'est vu augmenter sa durée minimale de stock à 4 mois (*versus* 2 mois pour les autres MITM) au vu du risque de rupture récurrent.

1.2.3. Minimisation des stocks

Dès le 1^{er} septembre 2021, l'ANSM avait contraint les laboratoires pharmaceutiques à disposer d'un stock minimal de 2 mois sur tous les MITM. Afin d'accentuer la sécurité de stock de certains médicaments, l'ANSM, *via* un décret, a étendu ce stock minimal à 4 mois pour 422 spécialités correspondant à 151 molécules, incluant l'Amoxicilline avec ou sans acide clavulanique (92).

L'objectif de cette démarche était de limiter les laboratoires ayant un modèle de production « à flux tendu ». Ce modèle permettant aux laboratoires de minimiser les coûts *via* l'optimisation de la production qui consiste à stocker le minimum de matières premières/excipients pour produire le médicament afin de limiter les coûts de stockage supplémentaire. Cette méthode reste à risque car en cas de tension d'approvisionnement ou de rupture, le laboratoire ne peut assurer une production suffisante de médicament par manque de stock.

1.2.4. États des lieux annuels

Afin de contrôler la délocalisation des entreprises de production pharmaceutique, l'ANSM a mis en place un système de recensement (93). Ainsi, lorsqu'un nouveau médicament arrive sur le marché, le laboratoire a l'obligation de documenter les opérateurs responsables et les sites de réalisation de chacune des étapes à partir de la synthèse chimique. Il est possible

que plusieurs sites puissent être répertoriés pour une étape sans pour autant être activés en régime permanent. Dans le cas où un site est en dormance et a la possibilité d'être activé, cela ne sous-entend pas qu'il a la capacité immédiate de prendre le relais de la production en cas de défaillance du site standard.

L'ANSM demande une mise à jour annuelle, réalisée au mois de mars, sur chaque spécialité que le laboratoire commercialise. Dans cette mise à jour, le laboratoire doit renseigner notamment (52,94) :

- Les flux d'importation, d'exportation, d'exploitation de l'entreprise ;
- Les informations générales sur les activités de fabrication : nombre de sites pour la substance active et pour le produit fini ainsi que les différents sites de conditionnement ;
- La localisation de chaque site (UE ou hors UE).

Ces processus extrêmement fastidieux sont nécessaires pour garantir la conformité d'un produit et peuvent expliquer les difficultés rencontrées par les laboratoires lorsqu'il y a un souhait de changer d'opérateur et/ou de site pour une ou plusieurs étapes du processus de production. De plus, chaque changement de site nécessite une longue vérification de conformité aux spécifications du dossier au niveau physico-chimiques afin de garantir une conformité de la qualité du produit selon les exigences réglementaires.

Auparavant, cet état des lieux disposait de nombreuses lacunes notamment du fait que chaque retour des laboratoires se fait de manière brute (en format PDF) sans aucune télétransmission, ce qui était difficile à exploiter ensuite. Depuis 2021, l'ANSM a demandé d'intégrer tous ces renseignements dans un format « tableur » normé ce qui devrait permettre d'agréger plus facilement les données pour simplifier l'analyse *a posteriori*. Pour le moment, ne sont indiqués que les lieux de production du médicament, sans prise en compte des lieux de production/d'importation du principe actif et/ou du conditionnement qui pour la majeure partie des exploitants sera différente du lieu d'assemblage du produit fini.

1.2.5. Plan de gestion des pénuries

Un décret mit en place le 30 avril 2021 (décret n°2021-349) pour une entrée en application au 1er septembre 2021 a instauré l'obligation pour les entreprises pharmaceutique de monter un plan de gestion des pénuries (PGP) pour chaque MITM (95). Ces mesures

permettent de prévenir de manière plus efficace la survenue de ruptures de stocks en médicaments.

Chaque dossier doit être déposé à l'ANSM. Le contenu de ces plans est précisé au moyen de directives émises par le directeur général de l'ANSM. Les informations principales, adaptées en fonction de la nature de chaque spécialité médicale, comprennent les éléments suivants :

- L'identification de la spécialité, ses indications, et une évaluation de l'impact qu'aurait une rupture d'approvisionnement sur les patients
- L'identification des risques pouvant entraîner une rupture (liés à l'approvisionnement en matières premières, à la fabrication, au circuit de distribution, etc.) ainsi qu'une évaluation du profil de risque associé à la spécialité
- Les mesures de maîtrise envisagées, notamment les stocks de sécurité, la possibilité de recourir à d'autres sites pour la production des matières premières ou de la spécialité, etc.
- Les mesures prévues en cas de risque de rupture ou de rupture effective, telles que le contingentement, la restriction des circuits de distribution, l'utilisation de stocks destinés à des marchés étrangers, la disponibilité de spécialités alternatives en France ou à l'étranger, et les communications prévues à destination des professionnels de la santé et des patients (96).

1.2.6. Intervention publique dans la gestion des pénuries

Dans le cas d'une tension d'approvisionnement ou pénurie, de nombreuses mesures peuvent être mises en place par l'ANSM auprès des établissements délivrant les médicaments (Figure 22) (3) :

- Contingentement quantitatif : il s'agit d'un blocage partiel de la délivrance d'un médicament qui permet de limiter la quantité de médicament livrés aux grossistes répartiteurs afin d'éviter un surstockage dans les entrepôts. Ce blocage partiel peut avoir lieu sur différents canaux : hôpital, grossiste, ... Le déblocage des commandes ne sera

possible que sur décision de la Direction des Affaires Pharmaceutiques après concertation avec l'équipe médicale et l'ANSM ;

- Contingement qualitatif : il s'agit d'un blocage total de la délivrance d'un médicament après échange entre la *Supply Chain*, la Direction des Affaires Pharmaceutiques ainsi que l'ANSM. À la suite de la mise en place de ce blocage, des discussions avec les associations de patients ainsi que les représentants des professionnels de santé chercheront à prioriser la distribution du médicament à une certaine population de patients ou à une indication en particulier ;
- Stock de dépannage : afin de répondre aux besoins urgents ;
- Restriction du circuit de distribution : pour qu'un laboratoire puisse donner accès à un médicament au patient, il existe différents circuits de distribution :
 - La vente directe : le laboratoire distribue directement à l'officine (11,7% de son chiffre d'affaires est réalisé *via* ce circuit de distribution) ;
 - Les grossistes répartiteurs : le laboratoire livre le grossiste qui ce dernier pourra délivrer les produits soit en officine (57,6% de la distribution) soit vers les établissements de santé publics et privés (0,3% de la distribution). Ce circuit de distribution correspond à 57,4% du chiffre d'affaires du laboratoire ;
 - Enfin, les laboratoires peuvent directement livrer les hôpitaux, ce qui correspond à 30,4% de leur chiffre d'affaires (52).

Il est donc possible, dans le cas de tension d'approvisionnement, de restreindre certains circuits d'approvisionnement.

- Flexibilité réglementaire : selon l'autorisation de l'ANSM, cette flexibilité pourrait permettre d'enfreindre certaines réglementations mises en place ; par exemple, l'obligation de disposer d'un stock minimal de 2 mois pour certaines MITM. Cette dérogation peut être accordée pour 4 raisons :
 - Le médicament présente une durée de conservation incompatible avec la constitution d'un stock de 2 mois

- La production du médicament en question se fait uniquement pour un patient donné ou est fabriqué à partir de produits d'origine humaine
 - Les besoins pour les patients varient en fonction des saisons
 - La spécialité concernée est un gaz à usage médical
- Demande d'importation : l'objectif est de demander à d'autres pays commerçant la spécialité de faire livrer un produit identique ou similaire. Cette importation impliquera une modification de l'emballage du produit afin de le rendre conforme aux exigences françaises. En effet, selon l'article 63 de la directive 2001/83/CE, tel que modifié, il est stipulé que les informations relatives à l'emballage et à la notice du médicament doivent être rédigées dans la ou les langues officielles de l'État membre de destination (97). Par conséquent, un produit qui ne respecte pas ces spécifications ne peut généralement pas être introduit sur le marché français. Cependant, des dérogations peuvent être accordées par l'ANSM dans des situations exceptionnelles d'urgence.
- Mise à disposition : demande de mise à disposition des médicaments situés sur le territoire Français mais destinés à l'exportation.

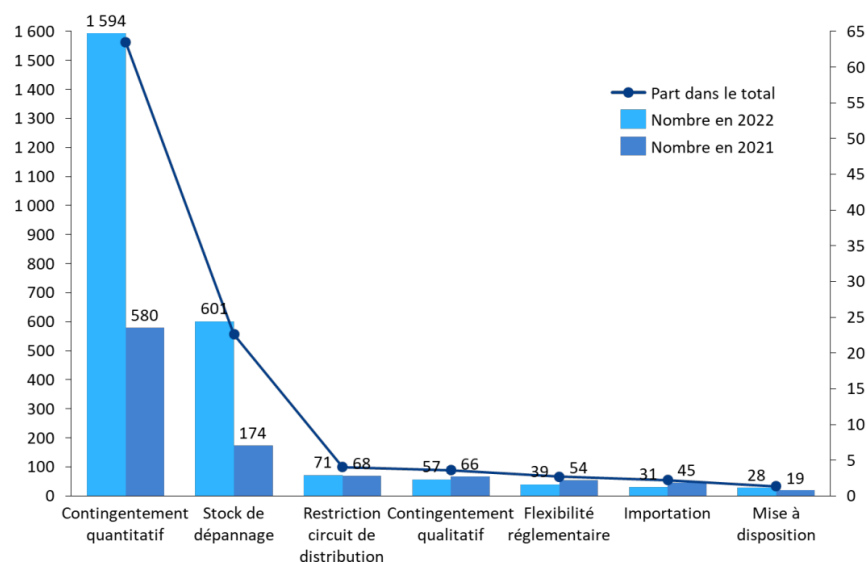


Figure 22 : Répartition du taux d'actions de l'ANSM en cas de rupture ou de risque de rupture sur 2021 et 2022 (3)

2. Transparence et communication sur les pénuries

Idéalement, l'ANSM pourrait se doter d'un système d'informations qui recenserait une cartographie détaillée et à jour, par opérateur et par site de l'intégralité des étapes de production de la totalité des spécialités commercialisées afin d'identifier prospectivement les spécialités vulnérables car concentrées chez un seul façonnier ou chez un petit nombre d'entre eux.

Dans un objectif de lutte et de gestion des pénuries, de nombreuses plateformes ont vu le jour telles que :

- **DP-Ruptures** : logiciel visant à la déclaration par les pharmaciens des ruptures constatées à leur niveau. En retour de cette information, les pharmaciens obtiennent une information concernant la remise à disposition de ces mêmes médicaments.
- **TRACStocks** : il permet de consolider les informations de tension et de ruptures de MITM à destination de l'ANSM. L'objectif est de centraliser les informations et de les mettre à la disposition exclusive des autorités publiques.
- **Trustmed** : il remplace le formulaire de déclaration transmis par courriel concernant les tensions et risques de ruptures de MITM. Il permet un transfert d'informations au format numérique *via* cette plateforme. Cette plateforme permet aux laboratoires exploitants de remplir leur obligation d'information des autorités de santé en cas de rupture ou de risque de rupture.
- **Hospistock** : il s'agit d'une plateforme qui permet de garder en lien les PUI, les groupements/centrales d'achats ainsi que les laboratoires pharmaceutiques.

2.1. DP Ruptures

DP-Ruptures est un logiciel élaboré en 2013 par l'Ordre des pharmaciens dans le but de surveiller les situations où les médicaments ne sont plus disponibles. DP-Ruptures est actuellement intégré dans au moins 95% des logiciels de pharmacies. Cette accélération de raccordement aux officines a notamment été faite au printemps 2023 *via* le Ségur du Numérique en Santé. De plus, afin de favoriser une meilleure coordination des ruptures et à la suite d'une forte demande, les grossistes répartiteurs ont signé une convention d'accès avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) afin d'être intégrés à la plateforme DP-Rupture. Si une pénurie est détectée dans au moins 5% des pharmacies équipées de ce logiciel, cette information est consignée dans le résumé des signalements de pénurie de médicaments sur la

plateforme DP-Ruptures. Une déclaration de rupture sera automatiquement signalée sur la plateforme si à la suite d'une commande, la pharmacie n'a pas été livrée dans un délai de 72h. Un avertissement est alors transmis aux laboratoires producteurs ainsi qu'aux autorités sanitaires, notamment l'ANSM. En retour, les pharmaciens peuvent accéder à des données concernant l'approvisionnement en médicaments, telles que les dates prévues de réapprovisionnement ou les éventuels médicaments de substitution recommandés paramétrés et rédigés par les laboratoires. Cela leur permet d'informer les patients de manière adéquate. Une fonctionnalité a été intégrée qui correspond à une Demande de Dépannage d'Urgence (DDU), déployée en 2021, permettant au laboratoire d'informer directement le pharmacien sur son logiciel d'aide à la prescription du produit de Dépannage d'Urgence en cas de rupture (98).

Il est néanmoins à noter que l'outil DP-Ruptures, lors de la déclaration initiale réalisée par les officines et les PUI, ne fait pas la distinction entre une rupture de stock et une rupture issue de la chaîne de distribution. C'est un outil initialement à destination des officines et non des industriels. En effet, sous ce prisme, l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle de médicaments qu'elle soit liée à une rupture de stock ou à une rupture d'approvisionnement entraîne automatiquement des problèmes de santé publique.

2.2. TracStock

TRACStocks (Traçabilité, Risque, Anticipation, Consolidation des Stocks) a été lancé fin 2020 et est le résultat d'une collaboration entre l'industrie pharmaceutique représentée par les entreprises du médicament (LEEM), l'association « Générique, même médicament » (Gemme) et les laboratoires des médicaments d'importation parallèle (LEMI). Cette initiative vise à améliorer la gestion des inventaires de médicaments et à satisfaire les exigences formulées par l'ANSM (99). Elle peut *via* cette plateforme demander des informations aux différents laboratoires pharmaceutiques sur la disponibilité de leurs stocks de MITM ainsi que des informations concernant l'existence d'alternatives thérapeutiques commercialisées.

Pour des raisons de confidentialité, uniquement l'ANSM dispose de l'intégralité des informations fournis par les laboratoires (état des stocks des produits pharmaceutiques, dates de prévision de la remise à disposition pour les patients).

Tandis que DP-Ruptures se concentre sur la qualité de l'information en mettant l'accent sur les raisons des ruptures de médicaments en pharmacie et les délais de réapprovisionnement, Tracstocks, quant à lui, est un outil d'information axé sur la quantité des stocks disponibles. Il permet la création de tableaux périodiques pour suivre et analyser l'évolution des niveaux de stock, ce qui aide les autorités à obtenir une vue d'ensemble. Cette perspective globale, offerte par l'ANSM, permet d'identifier les actions prioritaires à entreprendre, d'anticiper plus efficacement les mesures à prendre, et de faciliter la communication externe concernant la disponibilité globale des médicaments.

Actuellement, 140 entreprises sont impliquées dans le partage de leurs stocks. Chaque semaine, l'ANSM transmet les niveaux de stocks agrégés à la Direction Générale de la Santé (DGS), lui permettant ainsi de comparer les stocks collectifs disponibles avec les besoins des établissements de santé.

2.3. TrustMed

Concernant **Trustmed**, il s'agit d'une plateforme développée par l'ANSM pour permettre aux détenteurs d'une AMM de signaler les ruptures de stock ou les risques de rupture en utilisant un formulaire électronique. Cette plateforme a pour objectif principal d'améliorer la collecte des données concernant les signalements de pénurie de médicaments, tout en assurant la diffusion d'informations aux patients et aux professionnels de la santé au sujet des mesures entreprises pour faire face à ces ruptures.

Initialement, les laboratoires devaient remplir un formulaire de déclarations qu'ils transmettaient à l'ANSM par courriel électronique. Désormais, l'introduction d'une procédure en ligne a permis de standardiser les informations et de simplifier leur traitement. Sur cette plateforme, plusieurs types de déclarations sont possibles pour les laboratoires :

- Item « Rupture » : dans le cas où le laboratoire dispose plus de stock disponible ou un stock très limité réservé aux situations d'urgence ;
- Item « Risque de Rupture » : dans le cas où le laboratoire estime que le stock ne pourra pas être suffisant face à la demande du marché ;
- Item « Seuil en dessous du stock de sécurité » : cette fonctionnalité a été supprimée de l'application du fait d'un trop grand nombre de déclarations. En effet, parfois ce stock

de sécurité se veut utopique face à la réalité de production. Afin de se couvrir au niveau réglementaire, les laboratoires qui se doivent de disposer d'un stock minimum de 2 ou 4 mois en fonction du statut du médicament, déclaraient systématiquement lorsqu'ils se situaient en dessous du seuil exigé. Seulement ce trop grand nombre de déclarations ne pouvaient être prises en charge par l'ANSM qui a dû supprimer cette fonctionnalité de l'application.

Trustmed a été conçu pour être une réelle interface entre le laboratoire et l'ANSM. Il permet de faciliter les échanges entre l'industrie et les équipes de l'ANSM qui sont dédiées à la gestion des pénuries *via* un canal de communication nommé « flexibilité réglementaire ». Grâce à cette fonctionnalité, l'ANSM a la possibilité d'accorder des exceptions à la distribution de certains produits. Ces exceptions font l'objet de discussions approfondies menées en étroite collaboration entre les parties concernées. Elles permettent, dans certains cas, de mettre sur le marché des produits plus tôt que prévu ou de commercialiser des produits présentant des non-conformités. Ces exceptions peuvent autoriser un laboratoire à mettre en circulation des lots présentant des non-conformités considérées comme non critiques et n'affectant pas la qualité du produit, telles que des dérogations liées à la stérilisation ou à l'étiquetage. Dans des situations très spécifiques et réglementées, elles évitent une rupture sur le marché.

2.4. HospiStock

Hospistock a été lancé en 2019 par une *start-up* nommée PUI-lab afin de trouver une solution à la limitation des informations actuelles par et pour les PUI. DP-Ruptures n'étant pas totalement intégré, il reste un large manque de visibilité au niveau de l'hôpital concernant les ruptures de médicaments.

Cette application est aujourd'hui implantée dans environ 1000 logiciels hospitaliers et seulement 11 laboratoires pharmaceutiques (100).

L'objectif de ce lancement était triple (101) :

- Pour le **coordonnateurs/groupements d'achats** (en majorité UniHA à l'hôpital) :
 - En tant que coordinateur de groupement ou centrale d'achats, ils auraient la possibilité d'importer les contrats d'approvisionnement, d'aligner les données

avec les informations disponibles au public et mettre en place une filtration automatique pour cibler les informations pertinentes pour l'organisation ;

- Ils pourraient offrir des solutions thérapeutiques alternatives et inclure des propositions de tarification spécifiquement conçues pour les membres adhérents ;
- Ils auraient la capacité de fournir un service additionnel aux PUI affiliées.

▪ Pour **l'industrie pharmaceutique** :

- Le laboratoire pharmaceutique pourrait augmenter la vitesse de diffusion des informations en les publiant et en effectuant des mises à jour en temps réel ;
- Il pourrait également offrir un service additionnel à ses clients des PUI ;
- De plus, il aurait la possibilité d'accéder à la sélection des alternatives effectuées par les PUI et d'anticiper les risques liés aux achats pour compte. Notons que la mise en place de ces achats pour compte également nommés clause de pénalité financière non plafonnée oblige le fournisseur, en cas de tension d'approvisionnement ou rupture de stock à fournir les quantités demandées même si elles lui coûtent plus chères en s'approvisionnement auprès d'un autre fournisseur (75). Malheureusement, ces pénalités peuvent faire renoncer les laboratoires à certains appels d'offres hospitaliers, ne pouvant assurer un approvisionnement suffisant selon la taille du marché (102).

▪ Pour la **PUI** :

- Ils auraient la possibilité d'importer leur livret thérapeutique, d'harmoniser leurs données avec les informations disponibles au public, et d'activer une filtration automatique pour ne retenir que les données qui leur sont pertinentes.
- Ils pourraient inclure ou choisir parmi les alternatives proposées par le groupement d'achats ou par l'industriel.
- Ils auraient accès à des indicateurs qui leurs permettraient de gérer efficacement les risques.

2.5. Une plateforme commune

Bien que ces applications soient bien développées, il reste un grand manque de coordination entre les instances publiques, les laboratoires pharmaceutiques, les officines et les professionnels de santé. Ce souci peut notamment être imputable au manque d'interopérabilité entre les logiciels mis en place ainsi que les logiciels métiers des différents acteurs. Ainsi, ce manque de communication empêche un exercice coordonné des différentes fonctions médicales et impacte directement la bonne prise en charge du patient du fait de leur hétérogénéité et du manque d'articulation. C'est le cas notamment des prescripteurs qui sont informés d'une pénurie de médicaments qu'une fois qu'ils y sont confrontés.

C'est dans un objectif de transparence et dans le cadre du programme Entrepreneur d'Intérêt Général que l'ANSM a lancé son projet DataMed. Il s'agit d'une plateforme qui serait accessible au grand public ainsi qu'aux professionnels de santé. Disponible *via* le portail de l'ANSM, ce site permettrait d'obtenir des données agrégées sur les erreurs médicamenteuses, effets indésirables, le bon usage du médicament mais également concernant les ruptures de stock des médicaments. Actuellement, une version bêta est disponible en ligne et nommée « Data ANSM » : <https://data.ansm.sante.fr/>.

2.5.1. Cas de l'Amoxicilline

Sur la plateforme Data ANSM, on constate que 103 déclarations concernant la substance active Amoxicilline ont été faites sur la période 2021-2022.

Les informations référencées sur ces 103 déclarations sont (103) :

- La présentation du médicament : Amoxicilline avec ou sans Acide Clavulanique ainsi que la posologie et forme thérapeutique
- La classification : risque de rupture ou rupture
 - Risque de rupture → 55%
 - Rupture → 45%
- La cause :
 - Augmentation du volume de vente → 46%
 - Autres → 27%
 - Capacité de production insuffisante → 17%
 - Problème réglementaire → 3%
 - Non-conformité des bonnes pratiques de fabrication (BPF) → 2%
 - Problème de transport/logistique → 2%

- Transfert de site → 1%
- Défaut d'approvisionnement en article de conditionnement → 1%
- Analyse de libération non conforme → 1%
- La date de début de difficulté

3. Entre limitation et généralisation des flux de médicaments

3.1. Localisation de la production industrielle

La problématique de délocalisation de l'industrie pharmaceutique a d'autant plus été mise en exergue lors de la crise Covid-19 démontrant une dépendance de la France pour les pays étrangers dans le circuit d'approvisionnement du médicament. Il est clair qu'aujourd'hui l'avantage économique qu'apporte la production à l'étranger pour un laboratoire pharmaceutique prime face à une sécurité d'approvisionnement sur le territoire Français ou Européen. L'avantage que possède aujourd'hui la France et l'Europe dans le cadre d'un objectif de relocalisation est qu'elles possèdent des normes sociales et environnementales ainsi que des enjeux de décarbonation en faveur de la demande du marché : une production décarbonée et responsable. L'objectif, promu par M. Laurent Lescure, est de diminuer de 30% l'impact carbone dans la filière du médicament à horizon 2030 (en comparaison à 2015) (104).

3.2. Libre circulation des marchandises

Les grossistes « short-liners » (terme non défini juridiquement) disposent d'un rôle important dans l'export de médicament. Leur rôle est de ne disposer que d'un stock restreint de médicaments ayant un fort potentiel économique et de distribuer en de très grandes quantités ces produits à un certain nombre de pharmacies ainsi qu'à l'export. Ces derniers sont l'inverse des « full-liners » qui sont les grossistes inclus dans notre système de distribution avec une livraison conventionnelle et fréquente (plusieurs fois par jour) de tous les produits aux prix légalement autorisés. Sur un total de 285 grossistes répartiteurs autorisés, l'ANSM recense environ 50 grossistes short-liners (3). Ce phénomène reste totalement flou en France car l'ANSM n'est absolument pas capable de quantifier les volumes échangés entre acheteurs et grossistes étrangers.

Cela pose un problème à tous les niveaux dans le cas des pénuries de médicaments et notamment pour le laboratoire pharmaceutique qui ne peut réellement estimer la quantité nécessaire à la France sur une spécialité donnée. Cette exportation parallèle est motivée par des

prix moins élevés en France par rapport à l'étranger avec sur l'Amoxicilline, un prix définitivement trop bas par rapport à nos voisins Européens. Ainsi, la boîte de 20 comprimés en Suisse est commercialisée au prix de 19,55 CHF ce qui équivaut à 20,67 euros soit 3 fois le prix du marché Français (105).

Une précision importante est que malgré la libre circulation des marchandises, le grossiste répartiteur ne possède pas l'autorisation d'exporter des médicaments lorsqu'il n'a pas d'ores et déjà rempli ses obligations de service public et donc alimenté les besoins de la population Française. De surcroît, la vente de MITM qui sont qualifiés en tension, ou en rupture est formellement interdite hors du territoire national (106).

3.3. Uniformisation des conditionnements

Dans le cas d'une gestion des pénuries, l'importation de médicaments pourrait potentiellement être une solution temporaire. Actuellement, l'hétérogénéité des conditionnements et la présence de notices papiers au sein des boîtes est un frein à la libre circulation des médicaments et un redéploiement des stocks au sein de l'Union Européenne en cas de pénuries. Ainsi, on réfléchit aujourd'hui à l'harmonisation des conditionnements de médicaments au niveau Européen, processus visant à standardiser les emballages et les étiquetages des médicaments dans les pays membres de l'Union Européenne (UE). Cette démarche vise à faciliter la circulation des médicaments à travers les frontières et à assurer la sécurité des patients en fournissant des informations claires et cohérentes sur les médicaments.

Au niveau de l'Union Européenne, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) joue un rôle central dans l'harmonisation des conditionnements de médicaments en Europe. En effet, elle émet des directives et des règlements qui établissent des normes communes pour les emballages et les étiquetages des médicaments.

Cette harmonisation aurait un impact favorable dans la gestion des pénuries notamment (52,56,107) :

- Une facilité de la production avec une harmonisation des emballages et des étiquetages des médicaments ce qui permet aux fabricants de concevoir un seul modèle d'emballage et d'étiquette pour plusieurs pays de l'UE. Cela peut simplifier le processus de production en permettant aux fabricants de produire un nombre de lots plus importants pour plusieurs marchés Européens, réduisant ainsi les risques de pénuries liées à des contraintes de production.

- Une meilleure gestion des approvisionnements en standardisant les informations sur les médicaments telles que les dosages, noms génériques et indications. Cela peut aider le fabricant à prévoir plus efficacement la demande et à ajuster leurs niveaux de stock pour éviter les ruptures d'approvisionnement
- L'UE promeut également l'utilisation de codes-barres sur les emballages de médicaments pour améliorer la traçabilité des produits tout au long de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique. Cela aide à prévenir la contrefaçon de médicaments et à garantir l'authenticité des produits. Cela permet de détecter plus rapidement les problèmes potentiels, tels que la contrefaçon, les produits périmés ou les médicaments défectueux, contribuant ainsi à minimiser les interruptions de l'approvisionnement.

Dans le cas de l'Amoxicilline, ces démarches sont entrées en application exceptionnelle le 27 février 2023 lorsque l'ANSM a autorisé le laboratoire Biogaran à distribuer en France des boîtes issues d'une production du laboratoire Micro Labs en Allemagne afin de lutter contre le manque d'Amoxicilline. Lors de la distribution dans les officines de ces boîtes de médicaments, les pharmaciens se devaient d'accompagner la délivrance d'une notice papier Française ainsi que d'une lettre d'information contenant les conditions de mise à disposition, les caractéristiques de la spécialité ainsi que de l'engagement de Biogaran en termes de pharmacovigilance (108).

Cette harmonisation des conditionnements de médicaments peut contribuer à réduire les risques de pénuries en simplifiant la production, en améliorant la traçabilité, en favorisant une meilleure communication et en permettant une gestion plus efficace des approvisionnements. Cependant, d'autres facteurs, tels que les problèmes de production, les contraintes de matières premières et les fluctuations de la demande, jouent également un rôle crucial dans la survenue des pénuries de médicaments.

4. Mesures économiques incitatives

4.1. Tarification et fixation des prix des médicaments

La structuration du CEPS dans la négociation du prix est la suivant :

- Elle regroupe 3 organismes payeurs : la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), l'Union Nationale des Complémentaires Santé (UNOCAM) et la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) possédant 5 voix
- Ainsi que 3 directions : Direction Générale de la Santé (DGS), Direction Générale des Entreprises (DGE) et Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) possédant une voix chacune.

Actuellement, la fixation du prix du médicament encadré par l'article L. 162-16-4 du Code de la Santé Publique complété par l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 (109,110), spécifie que la fixation du prix pourra également tenir compte de la sécurité d'approvisionnement du marché Français que garantit l'implémentation des sites de production. L'objectif étant d'encourager les industries pharmaceutiques à relocaliser leurs usines de production en France, le gouvernement a intégré un critère industriel dans cette loi afin d'encourager les laboratoires à la relocalisation sans pour autant impacter les décisions/négociations de prix.

A cette occasion, en Aout 2023, dans un objectif de réduction des pénuries, le CEPS a réévalué le prix de l'Amoxicilline et toutes les spécialités la composant (Amoxicilline/Acide Clavulanique). Cette disposition s'inscrit dans la logique de l'article 28 de l'accord cadre du 5 mars 2021 entre le CEPS et le LEEM indiquant que « *lorsqu'une entreprise fait état d'un risque important pouvant impacter la production ou la commercialisation pour une de ses spécialités pharmaceutiques répondant à un besoin thérapeutique qui ne sera plus couvert au cas où elle disparaîtrait du marché, l'entreprise peut déposer une demande de révision des conditions de prix et, notamment de hausse du PFHT auprès du Comité en vue de permettre son maintien sur le marché* » (111). A cette occasion, la demande de hausse des prix accordée par le CEPS a été accompagnée, par une demande du Gouvernement, avec un « engagement des industriels sur une sécurisation de l'approvisionnement du marché Français » (112).

Une réévaluation à hauteur de 10% d'augmentation du prix a donc été proposée aux laboratoires producteurs en échange d'un engagement de la part de ces derniers d'assurer une production suffisante d'antibiotiques pour la période hivernale suivante (octobre 2023 à mars 2024) afin de subvenir aux besoins de la population Française. Cette augmentation est au prix de 0,23 euros et sera imputable à la part prise en charge par le patient (ou son assurance complémentaire santé) et non à l'Assurance Maladie.

Concernant l'engagement du laboratoire à propos des quantités d'Amoxicilline produites, l'accord passé notamment avec Biogaran l'engage à augmenter de 13% sa production par rapport à l'an dernier en produisant pour la saison hivernale 13 millions de boîtes d'Amoxicilline.

De nombreux laboratoires ont accepté cette offre, qui devrait permettre de réduire les pénuries. Cependant, certains laboratoires tels que EG labo ont refusé l'offre justifiant cela par une impossibilité d'assurer l'engagement de production demandé du fait de la sous-traitance d'un certain nombre d'étapes de production du médicament et ne pouvant imposer un rythme supérieur à leurs prestataires (113).

Bien qu'il s'agisse d'une solution économique, il ne peut s'agir de l'unique action réalisée. En effet, nous savons qu'en Suisse le prix des médicaments essentiels est 42 fois supérieur aux prix de ceux des autres pays Européens. Pour autant, les problèmes de pénuries restent tout de même présents (64).

De plus, avec la très forte augmentation des dépôts de dossiers pour des médicaments innovants à des prix très élevés, le CEPS fait actuellement face à des négociations désavantageuses et se retrouve ainsi dans une impasse lors des discussions avec l'industrie pharmaceutique qui se veut de plus en plus menaçante. Pour contrer cela, dans le PLFSS 2023, avait été proposé d'intégrer un article qui engageait le laboratoire, avec un large portefeuille, à poursuivre la commercialisation de leurs MITM matures s'ils déposaient un dossier pour un médicament innovant. Cette disposition n'a pas été retenue dans la LFSS 2023 et a été de nouveau proposée pour le PLFSS 2024 (114). Bien qu'elle puisse représenter une solution d'engagement d'un suivi de commercialisation des MITM, il s'agit d'une mesure incitative et il ne faudrait pas que les laboratoires décident ainsi de ne pas commercialiser leur produit innovant ou de retirer de manière anticipée leur MITM du marché avant que la disposition entre en vigueur.

Cette arrivée des médicaments innovants se fait également ressentir directement sur les ventes des pharmacies d'officine avec une progressive concentration des dépenses de l'Assurance Maladie sur ces spécialités. On remarque cette augmentation avec plus de ventes

de médicaments onéreux en officine ainsi qu'une progression de la liste en sus dans les établissements de santé.

Notons que le CEPS recense chaque années 3 effets : effet prix (variation des prix unitaires), effet boîte (fonction du nombre de boîtes vendues), effet structure (évolutions des parts de marché des médicaments). Au cours des 10 dernières années, l'effet structure n'a cessé de croître indiquant un déplacement des ventes vers des produits plus coûteux, notamment les innovations (un effet structure négatif aurait indiqué un déplacement vers des produits moins coûteux, comme les médicaments génériques) (Figure 23) (3).

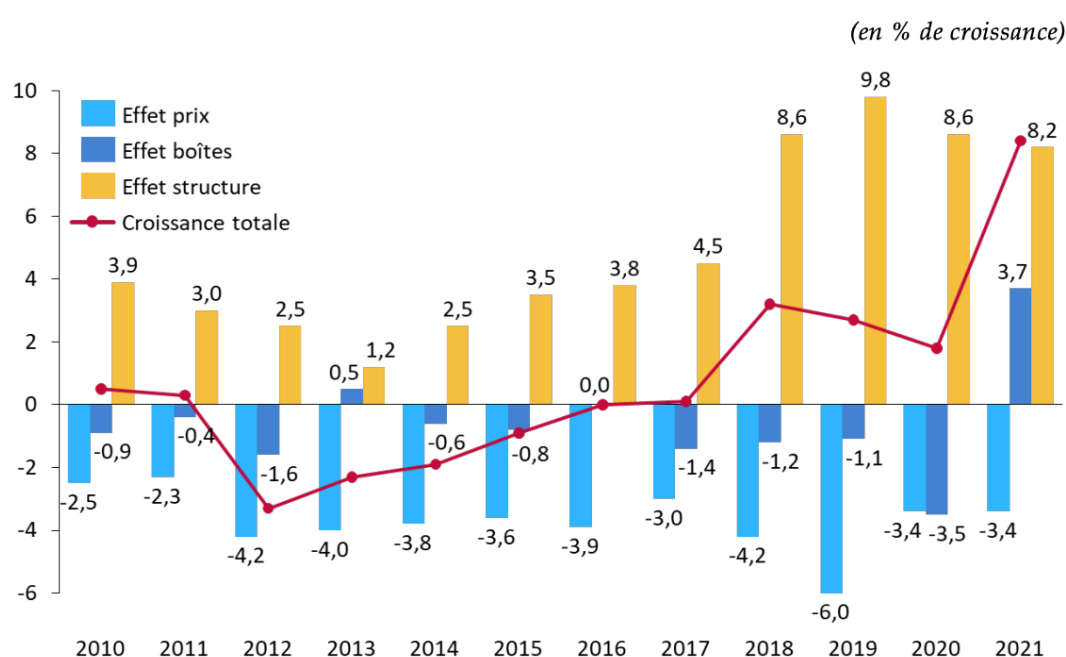


Figure 23 : Évolution des ventes en ville selon les effets de prix, boîte et structure entre 2010 et 2021(3)

A cette problématique de prix notamment pour les médicaments anciens, M. Bruno Bonnemain, président de l'Académie Nationale de Pharmacie a répondu le 21 mars 2023 que : « dans les années 1970, les prix étaient fixés en fonction du prix de revient industriel (PRI), puis ils ont été fixés en fonction du service médical rendu. Il semblerait logique de revenir au PRI pour les produits anciens et de rester au service rendu pour les nouveaux produits. » (100).

Enfin, dans l'objectif de diminuer les risques de pénuries, il est également important de réfléchir à une coordination entre les États membres de l'Union Européenne dans la fixation des prix.

Une action est d'ores et déjà mise en place en France : le prix Européen garanti. Cette disposition implique qu'un médicament peut disposer pendant 5 ans d'une garantie de stabilité de son prix facial hors taxe qui ne pourra être inférieur au prix le plus bas pratiqué dans les 4 plus grands marchés Européens : Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni. Il s'agit d'une première étape dans la coordination de fixation des prix entre États membres (3). Cette garantie de prix Européen s'applique pour un médicament (111) :

- Disposant d'une ASMR I, II ou III,
- Disposant d'une ASMR IV définie par rapport à un comparateur ayant une ASMR I, II ou III obtenue depuis moins de 5 ans,
- Ayant un rapport d'analyse médico-économique qui indique que, dans les conditions de prix proposées, le produit est dominant en termes d'efficacité, sous réserve de l'absence de réserve méthodologique majeure et d'une très forte incertitude ;
- Ou qu'il satisfait un besoin médical non ou partiellement couvert en raison d'un nombre insuffisant de comparateurs selon l'avis de la Commission de la transparence. Le bénéfice d'un enregistrement accéléré et/ou d'un accès précoce peut étayer cette évaluation. ou qu'elle satisfait un besoin de santé publique au regard d'un nombre insuffisant de comparateurs ;
- Ou qu'il répond à un besoin de santé publique en raison d'un nombre insuffisant de comparateur
- Ou qu'il s'agit d'un médicament antibiotique à base d'une nouvelle substance active ;
- Ou qu'il est classé comme médicament orphelin, ou il s'agit d'une nouvelle spécialité associée dans une combinaison thérapeutique.

Ne pas chercher à uniformiser les prix avec nos pays voisins pourrait encourager les laboratoires pharmaceutiques à vendre les médicaments de préférence à l'étranger, où la fixation des prix est libre contrairement à la France.

4.2. Remises confidentielles intégrées dans les négociations de prix

Les remises confidentielles ont également un rôle clé dans les négociations de prix avec l'exploitant, permettant au CEPS d'équilibrer les dépenses en santé. Il existe 3 types de remises : la remise sur le produit, la remise à la suite d'un accès dérogatoire ainsi que la clause de sauvegarde.

4.2.1. Remises sur le « produit »

Selon l'article L162-18 du Code de la Sécurité Sociale, « *les entreprises qui exploitent, qui assurent l'importation parallèle ou qui assurent la distribution parallèle d'une ou plusieurs spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux peuvent s'engager collectivement par une convention nationale à faire bénéficier la caisse nationale de l'assurance maladie d'une remise sur tout ou partie du chiffre d'affaires de ces spécialités réalisé en France.* » (115). Au regard de cet article, des remises sont appliquées par les exploitants en faveur de l'Assurance Maladie.

4.2.2. Remises d'accès dérogatoire

Dans l'accès dérogatoire, un phénomène de remises annuelles et *a posteriori* est mis en place en fonction du nombre de vente notamment conduisant à un barème progressif fixé par arrêté ministériel. Les laboratoires pharmaceutiques pourront fixer librement le prix d'un médicament en accès dérogatoire, mais des remises annuelles seront introduites en fonction du chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé pour chaque utilisation médicale spécifique. Ces remises, déterminées par un barème progressif, peuvent être ajustées en fonction de divers critères tels que le non-respect d'engagements (absence de demande d'AMM ou d'inscription au remboursement) ou l'inscription de nouvelles spécialités répondant au même besoin thérapeutique identifié. Ce non-respect engendrera donc des majorations qui déterminera ainsi la part du chiffre d'affaire qui ne pourra pas faire l'objet de remises (Figure 24) (116).

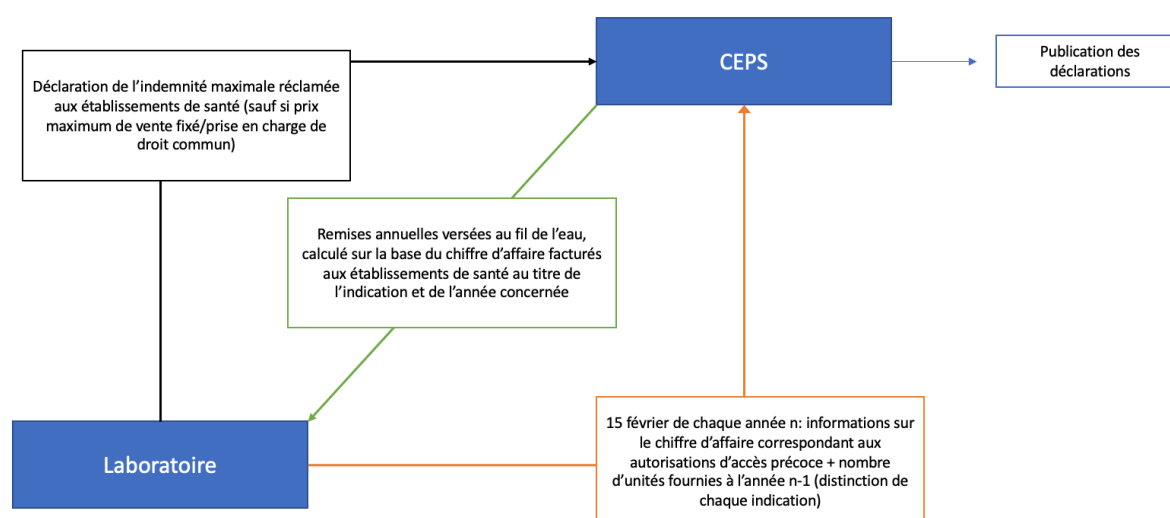


Figure 24 : Flux financier dans l'accès dérogatoire entre le laboratoire et le CEPS (116)

Un mécanisme de remises *a posteriori* s'ajoute aux remises annuelles. Si le prix ultérieurement fixé par le CEPS pour un médicament est inférieur à l'indemnité demandée par le fabricant, une remise sera appliquée. En revanche, si le prix fixé par le CEPS est plus élevé, la différence sera remboursée, limitée aux remises annuelles versées pendant la période. Le calcul du chiffre d'affaires par le CEPS prendra en compte la valorisation des ventes sur toute la période de prise en charge dérogatoire, avec des modalités de versement de la remise *a posteriori* restant inchangées. Les laboratoires peuvent être exonérés du versement de ces remises en signant une convention avec le CEPS, prévoyant un étalement sur deux ans au maximum ou un versement unique avec une décote maximale de 3% (116).

4.2.3. Clause de sauvegarde

Une réévaluation est en cours concernant la clause de sauvegarde. En effet, à l'origine, la clause de sauvegarde était conçue comme un dernier recours pour ajuster les dépenses budgétaires. Son objectif était tel que si les ventes dépassaient le plafond de chiffre d'affaires pour les médicaments remboursables fixé par la LFSS, la clause de sauvegarde obligeait les laboratoires à restituer à l'assurance maladie jusqu'à 70% des revenus excédentaires par rapport au plafond défini.

De nos jours, cette clause est presque systématiquement activée, impliquant des montants de plus en plus importants parfois supérieurs à ceux générés par les mécanismes classiques de régulation négociés individuellement avec l'industrie pharmaceutique par le CEPS, tels que les réductions de prix et les remises (Figure 25) (52). Ainsi, en raison de son caractère imprévisible et de son application généralisée, la clause de sauvegarde peut compromettre l'attrait de la France en tant que site de production de médicaments essentiels.

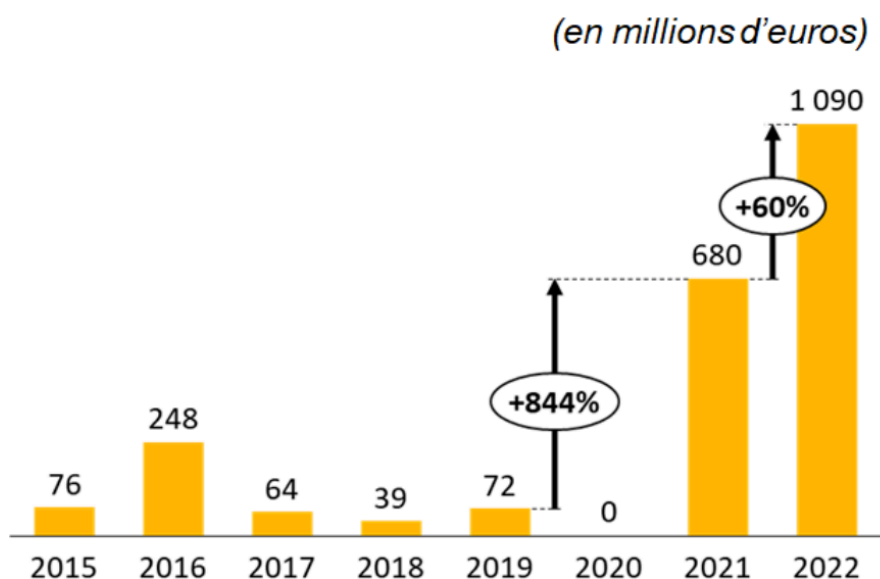


Figure 25 : Rendement de la clause de sauvegarde (52)

En 2023, le plafond de cette clause de sauvegarde a été fixé à 1,6 milliards d'euros notamment à la suite de nombreuses plaintes de la part des laboratoires pharmaceutiques (117).

Face à ces différents types de remises qui ont pour objectif de réguler les dépenses de santé, il est crucial de prendre aujourd'hui en compte l'approvisionnement des médicaments essentiels, la clause de sauvegarde étant la plus concernée conduisant dans certains cas de médicaments matures, à des ventes à perte pour le laboratoire.

4.3. Encouragement de la recherche et du développement des médicaments

Afin d'encourager la recherche ainsi que le développement des médicaments, mais aussi afin de pousser à la relocalisation de l'industrie pharmaceutique en France, de nombreuses aides de financement sont mises en place par le gouvernement, accompagné d'appels à projets :

- Dans le cadre du Programme d'Investissement d'Avenir (PIA) piloté par le secrétaire général d'état, le gouvernement propose d'accompagner en co-financement un certain nombre d'entreprises de l'idée jusqu'à la diffusion d'un service ou produit fini sur le marché. Dans le cadre de ce programme, plusieurs appels à projet peuvent être lancés. En 2020, 20 milliards d'euros étaient attribués au PIA 4 (4^{ème} PIA annoncé par M. Jean

Castex le 8 janvier 2021) pour la recherche, l'enseignement supérieur et l'innovation dont 11 milliards attribués au Plan France Relance (118).

- L'Appel à Manifestation d'Intérêt (AMI) *Capacity Building* financé par le Programme d'Investissement d'Avenir lancé à partir de la crise Covid pour aider aux besoins notamment en production impactés par la crise, a soutenu en totalité 51 projets
 - Juin 2020 : premier AMI : 17 projets d'investissement de 245 millions d'euros dont 153 millions d'euros par l'état
 - Février 2021 : deuxième AMI : 25 nouveaux projets de 585 millions d'euros donc 366 millions d'euros financés par l'état
- Le Plan de Relance mis en place par le gouvernement Français a pour objectif de relancer l'économie Française à la suite de la crise de Covid-19. Ce plan, pesant 100 milliards d'euros, interviendra également en tant que dispositif de soutien à la relocalisation des industries de santé en France à hauteur de 6 milliards d'euros par le biais de l'Appel à Projet (AAP) Résilience financé par la Direction Générale des Entreprises et la Banque Publique d'Investissement (BPI) de France de 600 millions d'euros avec pour objectif de soutenir des projets industriels dans 6 secteurs différents dont la santé : 55 projets en l'industrie pharmaceutique avec un montant de 66 millions d'euros attribués.
- Le plan innovation santé 2030 et France 2030 participe au financement dans le cadre de l'appel à projet « Capacité et Industrialisation 2030 » aux projets de relocalisation (Figure 26). En effet, annoncé par le Président de la République Emmanuel Macron le 13 juin 2023, une enveloppe serait allouée à 48 médicaments d'intérêt stratégique sur le plan industriel et sanitaire (MSIS).

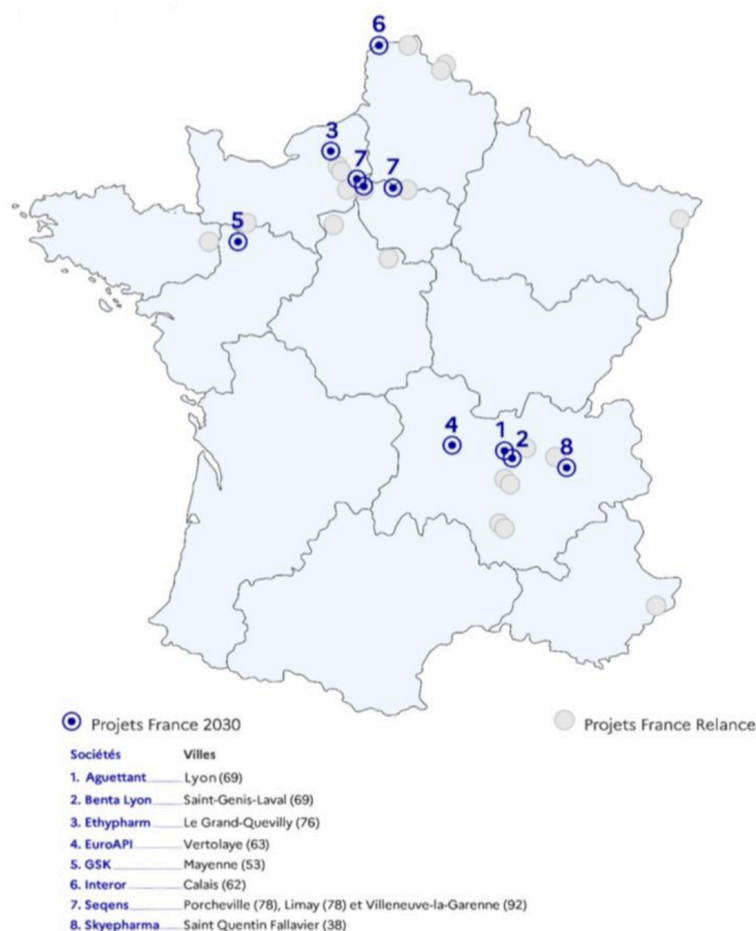


Figure 26 : Cartographie des projets de relocalisation industrielle *via* France 2030 et France Relance (119)

Parmi les 106 projets soutenus par le Plan de relance et France 2030, seulement 18 ont effectivement contribué à une véritable « relocalisation », et parmi eux, seuls 5 étaient liés à des médicaments stratégiques (3).

De plus, l'industrie pharmaceutique bénéficie de nombreuses aides afin d'encourager la recherche et le développement notamment le Crédit Impôt Recherche (considéré comme une incitation fiscale). Ce système permet aux entreprises de déduire une partie de leurs dépenses de recherche éligibles de leur impôt sur les sociétés ou, dans certains cas, de recevoir un remboursement si le crédit d'impôt excède l'impôt dû. S'ajoute à cela une contribution importante de la recherche publique *via* les fonds de budget civil de la recherche universitaire

ou le secteur associatif. Malgré ces nombreuses aides apportées, cela n'a pour autant pas empêché la délocalisation de l'industrie pharmaceutique.

5. Impact et démarches sur l'hôpital et la ville

5.1. Les établissements de santé

5.1.1. Procédures d'achat

Les achats hospitaliers se doivent d'intégrer une sécurité d'approvisionnement au sein de leurs procédures. Passant par des centrales d'achats tel que le groupement de coopération sanitaire Union des Hôpitaux pour les Achats (UniHa) créé en 2005 ou le groupement d'intérêt public Réseau des acheteurs hospitaliers (Resah) créé en 2007, il est nécessaire d'intégrer de nouveaux critères au sein des marchés passés. Ces critères ne reposent plus strictement sur l'avantage financier d'un produit (tel que promu dans le programme Phare « Performance hospitalière pour des achats responsables » et mis en place par la DGOS) mais donne une légitimité à la clause d'implantation Européenne d'ores et déjà inscrite dans le Code de la Commande Publique (3). En effet, à la suite du programme Phare, une massification des appels d'offres dans un but ultime d'économie pour les établissements de santé a induit un accroissement du risque de rupture *via* des situations de quasi-monopole. En effet, vu que le prix de référence était obtenu à la suite d'une massification des achats au niveau national, lors des appels d'offres futurs, des laboratoires de taille modeste ne pouvant s'aligner aux prix initiaux ont été directement évincés malgré un potentiel atout en termes de santé publique, par exemple *via* une production localisée en France.

Aujourd'hui, les centrales d'achats cherchent de plus en plus à sécuriser leurs approvisionnements en ne confiant plus leur marché à un seul industriel mais en le découpant en aires thérapeutiques avec plusieurs fournisseurs possibles. A cet effet, la commande publique est un levier essentiel notamment dans la relocalisation de l'industrie pharmaceutique. Une relocalisation de la production de la part de l'industriel en France induirait forcément une hausse des prix des médicaments. Dans cette démarche, une valorisation de cette procédure par les acheteurs est primordiale afin d'encourager les laboratoires pharmaceutiques. Dans la situation actuelle, l'efficacité économique ne peut plus être le seul critère des acheteurs publics et il reste primordial de revoir les lignes directrices des appels d'offre.

De plus, bien qu'actuellement nous ne puissions attribuer un marché uniquement sur le critère d'une localisation de production sur le territoire Français ou Européen, nous pouvons cependant, selon l'article L.2112-4 du Code de la Commande Publique (120), exiger une localisation Européenne sous prétexte d'une sécurité d'approvisionnement. *« L'acheteur peut imposer que les moyens utilisés pour exécuter tout ou partie d'un marché, pour maintenir ou pour moderniser les produits acquis soient localisés sur le territoire des États membres de l'Union européenne afin, notamment, de prendre en compte des considérations environnementales ou sociales ou d'assurer la sécurité des informations et des approvisionnements. »* (120).

Dans le cadre de mon externat au CHU de Nîmes, j'ai eu l'occasion de travailler sur l'intégration d'une grille développement durable au sein des appels d'offre hospitalier. Pour rappel, actuellement les marchés sont challengés par les hôpitaux selon 2 critères : un critère technique, un critère économique. Nous nous retrouvons régulièrement dans le cas où le critère technique est équivalent, il s'agira donc du critère économique qui définira le choix du produit dans l'appel d'offre. La problématique était telle que souvent, l'entreprise proposant le produit de santé le moins cher, était celle à l'impact négatif environnemental. Cette conclusion pouvait tout à fait s'expliquer notamment par le fait d'une délocalisation des usines de production.

Les pondérations initiales dans ces grilles étaient généralement à 40 pour le critère économique et 60 pour le critère technique. Il a donc été réfléchi, de manière collégiale avec les équipes développement durable, achats, et pharmaciens responsables, d'intégrer un nouveau critère au sein des appels d'offre qui déclinerait les pondérations en :

- Critère technique : 60 (inchangé)
- Critère économique : 30 (initialement 40)
- Critère développement durable : 10

Cette pondération a vocation, à plus long terme, d'évoluer en accordant plus d'importance au critère développement durable afin qu'il puisse réellement faire la différence lors des appels d'offres.

Au-delà du souhait de sensibiliser les laboratoires aux démarches RSE, il est crucial pour l'industrie pharmaceutique de s'investir sur les sujets propres à l'environnement s'ils souhaitent garder leur place sur le marché du médicament.

5.1.2. Démarches des établissements de santé en situation de tension et/ou rupture

Dans le cas de la gestion des pénuries, des mesures exceptionnelles ont été mises en place dans les établissements de santé afin de minimiser l'impact de ces pénuries sur les patients notamment l'autorisation pour les PUI à vendre au détail des MITM concernés par les tensions d'approvisionnement et ruptures.

De plus, de nombreuses préparations hospitalières sont réalisées au sein des hôpitaux. Une préparation hospitalière est définie selon l'article L-5121-1 du code de la Santé publique comme « *tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques ... en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible* » (121).

Suite à l'expérience de la crise sanitaire qui a forcé l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), un réseau de 6 PUI, un établissement pharmaceutique privé ainsi que l'ANSM a mettre à disposition des milliers d'ampoules de Cisatracurium en 2021-2022, la LFSS de 2022 a intégré deux mesures afin de faciliter le recours aux préparations hospitalières ne cherchant plus à limiter leur recours uniquement « en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible » mais « lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible, y compris du fait de l'absence de commercialisation effective » (109).

5.2. Les officines

Dans le cas des pénuries en Amoxicilline, les pharmacies d'officines, dernier maillon de la chaîne de distribution du médicament au patient était au cœur des ruptures. Pour ce faire, des mesures exceptionnelles ont été mises en place pour minimiser autant que possible les pénuries :

- Selon l'article L-5121-1 du Code de la Santé Publique (121) définissant les préparations magistrales : « *Préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée ou disponible, y compris du fait de l'absence de commercialisation effective, disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations ou d'un cadre de prescription compassionnelle mentionnés aux articles L. 5121-9-1, L. 5121-12 et L. 5121-12-1, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-*

l ou à l'article L. 5126-6 ; ». Un pharmacien est donc légalement autorisé à réaliser une préparation magistrale à condition que le médecin prescripteur ait explicitement mentionné le souhait d'une préparation ainsi que la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalente disponible ».

- A titre exceptionnel, les pharmaciens ont été autorisés à préparer sans ordonnance préalable du médecin, de l'Amoxicilline au sein du préparatoire de la pharmacie en remplacement de la spécialité en rupture. Afin d'assurer le remboursement, il fallait qu'il appose eux-mêmes la mention sur l'ordonnance.
- Pour une AMM donnée, le médicament peut être indiqué pour une population cible : pédiatrie, enfant, adulte. Les doses et durées de traitements diffèrent et ne peuvent pas toujours être transposables selon la classe d'âge. Il faut savoir que les médicaments délivrés à un enfant reçoivent une AMM spécifique à la suite d'essais cliniques effectués chez l'enfant/bébé, on ne peut donc légalement pas utiliser un médicament destiné à l'adulte sans une autorisation de l'ANSM.
- A titre exceptionnel, les pharmaciens ont été autorisés à la suite d'un courrier DGS-urgent à dispenser des posologies adultes d'Amoxicilline tout en indiquant aux parents la manière d'écraser/dissoudre/diluer les comprimés pour que le nourrisson/bébé/enfant puisse obtenir la dose optimale selon son âge/poids. (54,122). Cette solution ne peut cependant pas être pérenne car elle pourrait induire un effet domino : surconsommation des formes adultes d'Amoxicilline qui induit une impossibilité pour la chaîne de production de s'aligner à la demande et produit donc une rupture des posologies adulte d'Amoxicilline. Dans ces cas de dispensation occasionnelle, le pharmacien transmettait les « bonnes pratiques », rédigées par la Société Française de Pédiatrie, aux patients afin de diminuer les risques d'erreur (123).

Bien que ces démarches soient des solutions pour des situations de crises, elles ne restent pas toujours applicables une fois la crise passée. Pourtant, elles répondent à une demande écologique du fait des contraintes normatives de stérilisation et de traçabilité notamment.

6. Retours d'expériences

6.1. Cas du Pharmacien en officine – Dr Juliette Benedetti

Juliette Benedetti est Docteur en Pharmacie et titulaire de la Pharmacie de Cavillargues. Elle a accepté, dans le cadre de cette thèse, de faire son retour d'expérience le 24/11/2023 sur la problématique du manuscrit.

Avez-vous déjà été confronté à une pénurie notamment en Amoxicilline dans votre pratique professionnelle ? Si oui, pourriez-vous partager votre expérience ?

Juliette Benedetti : Oui, malheureusement. La pire des situations est quand ça touche les enfants. Les patients adultes sont plus aptes à recevoir les informations et relativiser. On peut passer sur une autre classe de médicament, le patient est ouvert aux solutions. Lorsque c'est un enfant qui est concerné, on est confronté à des parents anxieux qui entendent « que l'on n'a pas le médicament qui va sauver leur enfant », c'est tout de suite la panique et ils sont moins réceptifs à toutes les solutions que l'on va apporter.

Un des autres problèmes rencontrés avec la rupture d'Amoxicilline a été le report sur les autres classes d'antibiotiques, qui sont eux-mêmes tombés en tension d'approvisionnement voire en rupture. Nous n'avions plus rien : mon étagère entière de suspensions buvables antibiotiques pour les enfants était vide. Pour autant les comprimés dispersibles en 1g étaient disponibles. A ce moment-là la Société Française de Pédiatrie a donné des recommandations pour faire faire des solutions extemporanées aux parents à la maison. Sur le moment, il semblait un peu ridicule d'expliquer cela à des parents parfois pas à même de comprendre alors que toute l'année on leur impose des règles strictes (certes nécessaires). Il en est de même pour les préparations magistrales, qui sont très encadrées en principe ; du jour au lendemain toutes les barrières sont levées, sans aucun cadre. Les prix ne sont pas régulés (des pharmacies se permettaient des facturations très excessives notamment). J'ai du mal à comprendre comment un système peut être aussi cadré en temps normal et devenir aussi anarchique face à une rupture. Il y a un décalage énorme.

Il faut aussi dire que les ruptures impactent notre qualité de travail. Les équipes ont passé 2 ans de crise sanitaire à recevoir 3 DGS-urgent par jour, à lire et assimiler pour s'adapter. On enchaîne avec un quotidien de ruptures ultra tendu. On sait très bien que la moindre erreur risque d'engager notre responsabilité soit parce que nous n'étions pas au courant de la dernière recommandation, soit parce qu'on a mal expliqué au parent/patient, qu'il y a eu une erreur

évitable. D'autant plus qu'un pharmacien ne travaille pas seul, on doit en plus avoir le temps de relayer en interne toutes les informations et s'assurer que l'ensemble de l'équipe a assimilé toutes les recommandations. Le rythme va parfois trop vite pour garantir tout cela. C'est vraiment difficile au quotidien.

Comment les pharmaciens sont-ils informés des tensions d'approvisionnements ou ruptures de stock et quelle est leur préparation face à de telles situations ?

Juliette Benedetti : Justement, on est très mal informé. On est un des acteurs principaux de la chaîne du médicament et on est toujours les derniers informés sans avoir le temps de se préparer. Quand on est informé par l'ANSM, cela concerne les ruptures officielles déjà remontées et bien souvent ce système est alimenté par les pharmacies elles-mêmes.

On est aussi informé une fois sur deux par les laboratoires eux-mêmes qui viennent nous voir avec leur catalogue en nous recommandant de commander x unités d'un tel produit car ils savent qu'ils n'auront pas de stock suffisant pour tout l'hiver. D'après moi, cela contribue aux tensions d'approvisionnements en nous incitant à surstocker. Malheureusement cela reste notre meilleur moyen de préparer l'hiver car ce sont eux qui connaissent leurs stocks.

On glane également des informations *via* des réseaux secondaires, tels que les réseaux sociaux. A titre personnel, j'écoute aussi PharmaRadio (mais ils relaient les informations de l'ANSM donc on retombe sur la même problématique), ...

Un des moyens que j'ai trouvé est d'anticiper les ruptures au stade de la tension. Par contre, je ne commande que ce dont j'ai besoin pour mes patients. Par exemple, si je vois que sur 1 mois je sors 6 boîtes d'un médicament, je commande les 6 en début de mois, et pas plus. Malheureusement, certaines pharmacies n'anticipent pas pour leurs patients, et sont contraintes de nous les envoyer, ce qui met l'équilibre de notre stock en péril.

A l'inverse d'autres pharmacies surstockent des produits en tension, comme pour se conférer un avantage commercial ce qui accentue les inégalités d'accès au médicament et pose d'après moi un problème de santé publique.

Quels sont les impacts observés sur les patients lorsqu'il y a une pénurie d'Amoxicilline ?

Juliette Benedetti : Pour le patient il y a un risque d'incompréhension, de panique. Tous les parents ne sont pas capables de comprendre qu'il faut diluer un comprimé dans de l'eau,

prélever à la seringue, faire une division... Cela nous met dans une situation paradoxale par rapport à notre métier actuel, parce que quand tout revient à la normale, le même pharmacien doit dire au même patient que mélanger un comprimé dans de l'eau pour faire sa propre suspension est un mésusage et une utilisation hors AMM... L'utilisateur du système de santé est complètement perdu en plus de l'anxiété générale que cela génère. En tant que professionnels de santé, on essaie de développer des astuces de langage pour s'adapter et anticiper les réactions des patients. Maintenant, quand je vois qu'un produit est en rupture je n'annonce pas de suite la rupture, je me renseigne auprès de mes fournisseurs, de mes confrères, je recherche les équivalents de classe, les possibilités de substitution. Je réfléchis d'abord aux solutions à apporter avant d'évoquer le problème. J'ai totalement changé ma manière d'aborder les ordonnances et les commandes pour ne pas inquiéter le patient.

Globalement, je dirais que la réaction du patient dépend pas mal de l'éventail des solutions à sa disposition ; s'il s'agit de changer la forme galénique ce n'est pas trop problématique, s'il s'agit de changer la spécialité, je fais en sorte de surtout rassurer le patient, en misant sur la relation de confiance entre le médecin et le pharmacien et bien sûr l'information transmise au prescripteur.

Comment les pharmaciens interagissent-ils et collaborent-ils pendant une pénurie d'Amoxicilline, en particulier avec les différents secteurs tels que l'hôpital, le médecin prescripteur, l'industrie pharmaceutique ?

Juliette Benedetti : Nous échangeons souvent avec le médecin, même si parfois nous rencontrons des problèmes. J'ai un jour informé un médecin qu'un produit était en rupture et que j'avais besoin de substituer. Je lui ai proposé des alternatives disponibles, et la secrétaire m'a répondu que le médecin ne changerait pas sa prescription et que le patient n'avait qu'à aller se servir dans une autre pharmacie. Je travaille avec 5 autres pharmacies en plus des confrères voisins. En cas de rupture, je cherche toujours chez eux pour dépanner le patient, ce qui est la priorité. Je les avais toutes appelées, personne n'en avait. J'ai appelé les pharmacies loin de chez moi, avec qui j'ai des contacts, personne n'en avait non plus. Le grossiste m'a informé qu'il n'avait aucune idée de la date de livraison, *idem* pour le laboratoire qui m'a informé qu'aucun dépannage n'était possible. J'ai donc relancé le médecin qui m'a fait un mail assassin m'indiquant que d'après l'ANSM le produit n'était pas en rupture, que c'était une erreur de ma part et je devrais mieux gérer mes stocks et que le patient devrait se retourner vers une pharmacie plus compétente.

Je crois que la situation fatigue certes tous les professionnels mais que la communication est indispensable pour résoudre les problèmes et qu'elle repose sur la bienveillance et l'entraide entre tous, parce que derrière, il y a toujours un patient inquiet.

D'après vous, comment les réglementations actuelles influent-elles sur la gestion des pénuries, et existe-t-il des lacunes dans ces réglementations ? Quelles mesures pourraient être prises pour prévenir ou atténuer les pénuries à venir ?

Juliette Benedetti : Je ne pense pas être compétente sur le sujet. J'estime juste qu'il devrait y avoir un système de réglementation transparent sur la gestion des stocks et des dotations. Il n'est pas normal que certaines pharmacies captent l'ensemble du stock d'un département alors même que les grossistes n'ont plus de stock.

Il y a un choix à faire entre une approche commerciale de la vente des médicaments et une approche de santé publique basée sur une répartition juste et équitable sur les territoires.

Quel est l'impact économique d'une pénurie pour le pharmacien d'officine ? Et selon vous, pour les patients ?

Juliette Benedetti : Il y a un manque à gagner important concernant nos commandes. Par exemple, si le génériqueur avec lequel vous avez une remise intéressante est en rupture, vous êtes contraints de commander chez un génériqueur avec lequel vous n'avez pas de remise. C'est une perte de marge nette pour la pharmacie.

En revanche, je ne pense pas que les patients subissent économiquement les ruptures.

De quelle manière les pharmaciens sont-ils formés pour faire face aux pénuries de médicaments, en particulier d'Amoxicilline ?

Juliette Benedetti : Les pharmaciens ne sont que très peu formés pour faire face aux pénuries. Les problèmes de rupture semblent complètement changer le fonctionnement de la pharmacie d'officine et surement à terme le métier puisque l'on voit bien qu'aujourd'hui il est impossible d'appeler le médecin en continu. Je vois de plus en plus apparaître des ordonnances où le

médecin marque « angine : Amox ou ... ou ... » avec toute la liste de l'arsenal thérapeutique dans l'angine.

Le médecin nous amène son diagnostic, nous rappelle les recommandations et nous demande en quelque sorte de faire au mieux.

L'avantage c'est que cela responsabilise la profession, mais cela implique aussi une prise de risque. Quoiqu'il en soit, cela modifie le métier.

D'autre part, face aux difficultés d'approvisionnements, de plus en plus de patients nous demandent de commander 2 mois de traitements d'avance. Nous avons actuellement mis en place des étagères entières pour les commandes en avance, avec parfois 6 mois de traitement.

Quel rôle pensez-vous que la politique de santé publique devrait jouer dans la gestion des pénuries d'Amoxicilline, et quelles actions spécifiques pourraient être prises au niveau politique pour résoudre ce problème ?

Juliette Benedetti : La question me paraît complexe, aussi parce qu'elle implique des choix idéologiques. A titre personnel, je regrette que l'État n'ait pas plus d'autonomie dans les questions de santé en règle générale. On a été capable de développer un système de stocks d'État pour les vaccins COVID, pourquoi ne pas envisager un système équivalent pour un certain nombre de classes médicamenteuses ? Si on pouvait par ailleurs fabriquer en France ces produits de santé, cela nous assurerait un minimum de souveraineté (ce qui a d'ailleurs été en partie évoqué par le Président Macron). Sur le plan purement idéologique, ne pas être autonome en santé semble un peu inquiétant.

(NB : Bien sûr, si tous les mésusages d'antibiotiques pouvaient être récupérés au profit des patients qui en ont vraiment besoin, on aurait peut-être aussi moins de problèmes de stock.)

6.2. Cas du Pharmacien Hospitalier – Dr Hélène Poujol

Hélène Poujol est Docteur en Pharmacie, Pharmacien Référent en Infectiologie au CHU de Nîmes et a accepté de faire son retour d'expérience le 17/11/2023 sur la problématique du manuscrit.

Avez-vous déjà été confronté à une pénurie notamment en Amoxicilline dans votre pratique professionnelle ?

Hélène Poujol : Oui, des alternatives sont envisagées avec les infectiologues du CHU.

Comment les pharmaciens hospitaliers sont-ils informés des tensions d'approvisionnements ou rupture de stock et quelle est leur préparation face à de telles situations ?

Hélène Poujol : Plusieurs modes d'information, soit ANSM, soit fournisseur, soit médias parfois... Il n'y a pas vraiment de préparation possible. Il faut pouvoir évaluer le degré d'urgence en fonction du produit manquant, de la durée de la rupture, des alternatives possibles, tout se décide le moment venu. Toutefois, pour les antibiotiques, au vu des pénuries récurrentes, il a été décidé, quand cela est possible, d'attribuer des marchés à plusieurs fournisseurs, pour pouvoir avoir une solution alternative en cas de défaillance d'un fournisseur. Ceci n'est bien valable que s'il ne s'agit pas d'une rupture générale de matière première.

Comment gérez-vous une pénurie, notamment d'Amoxicilline, lorsqu'elle survient (communication avec les patients, prise en charge des alternatives, ...) ?

Hélène Poujol : La première étape est d'envisager les alternatives possibles avec les infectiologues et/ou les sociétés savantes référentes, et ensuite de diffuser l'information à l'ensemble des prescripteurs. Le patient hospitalisé n'est pas informé par nous, c'est le médecin qui se charge de l'information quand c'est nécessaire.

Quels sont les impacts observés sur les patients lorsqu'il y a une pénurie d'Amoxicilline ?

Hélène Poujol : pas concernée en hospitalisation

Comment les pharmaciens hospitaliers interagissent-ils et collaborent-ils pendant une pénurie d'Amoxicilline, en particulier avec les différents secteurs tels que le pharmacien officinal, le médecin prescripteur, l'industrie pharmaceutique ?

Hélène Poujol : Le plus souvent quand la pénurie est ressentie en ville, les collègues officinaux et/ou les médecins traitants nous contactent, le plus souvent par téléphone. On leur propose les alternatives mises en place et le médecin traitant prend le relai. Les industriels interfèrent peu, c'est l'ANSM qui suit la rupture avec eux.

D'après vous, comment les réglementations actuelles influent-elles sur la gestion des pénuries, et existe-t-il des lacunes dans ces réglementations ? Quelles mesures pourraient être prises pour prévenir ou atténuer les pénuries à venir ?

Hélène Poujol : Aucune réponse intelligente à apporter sur ce sujet... Le contexte géopolitique et économique joue beaucoup sur les pénuries et là, je n'ai pas de solution miracle... Pour les arrêts de commercialisation décidés parfois de manière brutale par certains fournisseurs, c'est l'ANSM qui se charge de mettre la pression sur les labos.

Quel est l'impact économique d'une pénurie pour l'hôpital ? Et selon vous, pour les patients ?

Hélène Poujol : Pour les patients en intrahospitalier, ça peut être une perte de chances s'il n'existe aucune alternative possible. Difficile d'en évaluer le coût... Pour la pharmacie, des surcoûts sont possibles en cas de remplacement d'une molécule par une autre, plus onéreuse.

De quelle manière les pharmaciens hospitaliers sont-ils formés pour faire face aux pénuries de médicaments, en particulier d'Amoxicilline ?

Hélène Poujol : Je pense qu'il n'y a aucune formation spécifique actuellement (sauf que le sujet est abordé maintenant pendant les études...). On apprend à gérer l'urgence sur le terrain le plus souvent...

Quel rôle pensez-vous que la politique de santé publique devrait jouer dans la gestion des pénuries d'Amoxicilline, et quelles actions spécifiques pourraient être prises au niveau politique pour résoudre ce problème ?

Hélène Poujol : Au niveau des actions spécifiques, peut-être relocaliser des usines de fabrication en France, mais au prix d'une sévère augmentation des tarifs, donc pas gagné !

6.3. Cas du médecin généraliste – Dr Vincent Escuroux

Vincent Escuroux est médecin généraliste et a accepté de faire son retour d'expérience le 19/11/2023 sur la problématique du manuscrit.

Avez-vous déjà été confronté à une pénurie notamment en Amoxicilline dans votre pratique professionnelle ? Si oui, pourriez-vous partager votre expérience ?

Vincent Escuroux : Oui malheureusement vu que c'est un antibiotique qui est le plus prescrit en médecine générale, en médecine de ville, en infectiologie chez des adultes mais surtout chez des enfants en infection ORL. Cette pénurie est malheureusement pénible à vivre aussi bien pour les patients que pour les médecins car il s'agit d'un antibiotique très efficace et très bien toléré. Se pose donc la question de l'alternative à cet antibiotique : est-ce qu'il sera aussi bien toléré et aussi efficace dans la pathologie traitée ? C'est une source d'angoisse pour le patient et pour le médecin.

Comment les médecins généralistes sont-ils informés des tensions d'approvisionnements ou ruptures de stock et quelle est leur préparation face à de telles situations ?

Vincent Escuroux : Les médecins généralistes ne sont pas informés des pénuries ou ruptures de stock. Nous recevons les informations comme la population générale c'est-à-dire la télévision, les médias, la radio, internet et bien souvent lorsque nous faisons la prescription, le patient revient 5 ou 10 min plus tard disant que le pharmacien indique qu'il n'y en a plus et demandant si l'on peut prescrire un autre antibiotique. Il n'y a pas de préparation face à une telle situation. Bien sûr, individuellement nous réfléchissons aux alternatives thérapeutiques. Nous en discutons également entre collègues pour échanger et partager nos expériences.

Comment gérez-vous une pénurie, notamment d'Amoxicilline, lorsqu'elle survient (communication avec les patients, prise en charge des alternatives, ...) ?

Vincent Escuroux : Dans cette pénurie, on se sent démuni, abandonné car on se pose toujours la question « Comment cela est possible, comment en est-on arrivé là ? ». Ce sont des questions que l'on se pose en consultation avec les patients. Pourquoi les autorités ne réagissent-elles pas (en prévention ou dans l'action immédiate) ? Sur le moment avec les patients, on en parle, on

les rassure, on dit que cette pénurie est transitoire et qu'il y a des alternatives. On explique les éventuels effets indésirables et on joue la transparence. C'est-à-dire que si je prescris à la place un antibiotique de la famille des Macrolides et que je juge qu'il y a un risque que l'antibiotique soit moins efficace, je n'hésite pas à le dire au patient pour qu'il n'hésite pas à revenir me voir s'il juge que le traitement n'est pas efficace.

Quels sont les impacts observés sur les patients lorsqu'il y a une pénurie d'Amoxicilline ?

Vincent Escuroux : L'impact observé, je dirais 3 choses :

- Choqués : ils se posent la même question que moi « Comment on en est arrivé là ? »
- Angoissés : c'est un antibiotique qu'ils connaissent bien, ils l'ont souvent déjà pris et ont pu tester l'efficacité
- L'incompréhension : de ne pas se sentir soutenu par les autorités, pas seulement gouvernementales.

Pendant ce temps de consultation, on essaie donc de les rassurer.

Comment les médecins généralistes interagissent-ils et collaborent-ils pendant une pénurie d'amoxicilline, en particulier avec les différents secteurs tels que le pharmacien officinal, l'hôpital, l'industrie pharmaceutique ?

Vincent Escuroux : Notre principal interlocuteur est le pharmacien. Nos principales questions sont « combien de temps cette pénurie va-t-elle durer, est-ce qu'ils ont une idée ? »

« Est-ce qu'ils ont la possibilité d'avoir des stocks notamment avec l'hiver qui approche ? »

« Est-ce qu'il est possible de nous faire une liste des médicaments à éviter de prescrire ainsi que nous donner leur avis sur l'alternative notamment dans les antibiotiques ? Quel est leur stock ? »

Il n'y a pas de communication avec l'hôpital, ni avec l'industrie pharmaceutique.

D'après vous, comment les réglementations actuelles influent-elles sur la gestion des pénuries, et existe-t-il des lacunes dans ces réglementations ? Quelles mesures pourraient être prises pour prévenir ou atténuer les pénuries à venir ?

Vincent Escuroux : Concernant les réglementations actuelles, il doit certainement y avoir des lacunes car cette pénurie d'après moi était prévisible. Malgré la baisse de

production/consommation suite au Covid (mise en place des gestes barrière), on aurait dû prédire le rebond de la résurgence des pathologies infectieuses dû à la levée des gestes barrières quand l'épidémie a diminué. Les mesures qui pourraient être prises, je dirais, inciter financièrement les industriels à assurer les stocks et l'approvisionnement dans le pays. Peut-être au niveau des officines, vendre ou donner les antibiotiques à l'unité plutôt que par boîte (mettre les comprimés d'antibiotiques dans un sachet en fonction du nombre de jours prescrits par le médecin). Mais aussi individuellement, faire des campagnes auprès des Français pour qu'ils évitent de jeter leurs boîtes d'antibiotiques, penser à le ramener au médecin généraliste ou dans une officine. Les sensibiliser à cette pénurie d'antibiotiques

Quel est l'impact économique d'une pénurie pour l'hôpital ? Et selon vous, pour les patients ?

Vincent Escuroux : Pour le médecin généraliste ou le patient, je dirais qu'il n'y en a pas. Les antibiotiques ne coutent pas chers. Nous voyons surtout l'impact sur le plan sanitaire (notamment en pédiatrie).

De quelle manière les pharmaciens hospitaliers sont-ils formés pour faire face aux pénuries de médicaments, en particulier d'Amoxicilline ?

Vincent Escuroux : Aucune formation concernant la manière dont on doit réagir face à une pénurie, que ce soit à la fac ou individuellement. Nous-mêmes, on en parle entre confrères pour essayer de trouver des solutions. Nous lisons des articles, des revues.

Quel rôle pensez-vous que la politique de santé publique devrait jouer dans la gestion des pénuries d'Amoxicilline, et quelles actions spécifiques pourraient être prises au niveau politique pour résoudre ce problème ?

Vincent Escuroux : Leur rôle est primordial. Il s'agit de santé publique donc c'est à eux de réfléchir à comment prédire une telle pénurie. Réfléchir sur les moyens à mettre en œuvre pour éviter que cela se fasse que ce soit pour les antibiotiques ou pour d'autres médicaments (Doliprane®). Réfléchir à la fabrication : pourquoi nous dépendons d'autres pays et nous ne produisons pas nos médicaments de première nécessité ? Les actions spécifiques pourraient être de créer une unité spéciale au sein du Ministère de la santé. Travailler en étroite collaboration

avec officines et industriels. Sur le plan Européen, il semble il y avoir un manquement dans la communication et le dialogue, l'objectif serait de mettre en place une entraide. Il serait également important d'informer plus les médecins de ville, qui sont les premiers acteurs de ville et donc les premiers concernés avec les officines. Il faudrait peut-être penser à créer également une campagne de sensibilisation sur l'utilisation des antibiotiques et comment utiliser le gaspillage (si la vente à l'unité ne se fait pas).

6.4. Cas du Pharmacien industriel – Dr Alexandre Cette

Alexandre Cette, docteur en Pharmacie et travaillant sur les pénuries de médicament au sein du pôle qualité chez Novartis a accepté de faire son retour d'expérience le 27/11/2023 sur la problématique du manuscrit.

Avez-vous déjà été confronté à une pénurie notamment en Amoxicilline dans votre pratique professionnelle ? Si oui, pourriez-vous partager votre expérience ?

Alexandre Cette : Oui, mais je travaille sur la gestion des ruptures de stock chez Novartis.

Comment les industries pharmaceutiques sont-ils informés des tensions d'approvisionnements ou rupture de stock et quelle est leur préparation face à de telles situations ?

Alexandre Cette : Toutes les semaines (voire même tous les jours pour certains produits), il y a un suivi des stocks de médicaments. Il y a un département spécialisé dans la gestion des stocks et des commandes de médicaments, c'est le département de la logistique. Ils ont pour mission de suivre leurs stocks de médicaments et d'entrer en contact avec nos usines afin de leur demander des explications en cas de retard d'approvisionnement (multiples causes de retard possibles).

Au niveau du suivi côté pharma, nous avons une obligation de suivi pour tous les produits MITM du portefeuille soit 60% des produits (chiffre en constante augmentation). Pour ces produits, un suivi extrêmement resserré est réalisé, plusieurs réunions sont réalisées chaque semaine pour suivre l'évolution de ces stocks. Des déclarations sont également faites à l'ANSM en cas de risque de rupture.

Les industries reçoivent également des notifications de rupture *via* la plateforme DP-rupture de l'ordre des pharmacies. Cette plateforme n'apporte pas de réel plus pour les industries car elles sont déjà au courant de leur état de stock. Elle peut néanmoins apporter un plus pour les officines car les ruptures ne sont pas uniquement imputables aux industries, il faut aussi prendre en compte la gestion des grossistes répartiteurs. Nous avons donc à ce niveau-là un système de réponse automatique qui va permettre de répondre directement à la pharmacie de se mettre en contact avec un autre grossiste car nous avons du stock. Cette plateforme va également

permettre de donner des conseils sous forme de messages automatiques en cas de rupture sur nos produits.

Comment gérez-vous une pénurie, notamment d'Amoxicilline, lorsqu'elle survient (communication avec les patients, prise en charge des alternatives, ...) ?

Alexandre Cette : Pour résumer ça, la Loi est relativement bien faite, elle va imposer aux entreprises une gestion des ruptures en plusieurs étapes :

Dans un premier temps, des obligations qui vont avoir pour but d'anticiper la rupture comme par exemple la mise en place de 2 mois de stock de sécurité mais également la rédaction d'un plan de gestion des pénuries. Ce sont des documents qui comprennent de nombreuses informations sur le produit (site de production, faiblesse du circuit du médicament, alternatives thérapeutiques, ...). En gros il s'agit du guide de la rupture.

Ensuite, la mise en place d'actions pratiques pour éviter les ruptures (mise en place d'un contingentement quantitatif ou qualitatif, importation de produit depuis l'étranger, ...).

Enfin, dans un troisième temps, on passera à la gestion de la rupture avec obligation de déclaration auprès des autorités et d'information auprès du patient.

Quels sont les impacts observés sur les patients lorsqu'il y a une pénurie d'Amoxicilline ?

Alexandre Cette : Les impacts sont réels et visibles même au niveau du laboratoire. Le service information médical reçoit de nombreux appels et questions en cas de rupture. Leur rôle va être d'aider au mieux les patients pendant ce moment difficile.

Comment les industriels interagissent-ils et collaborent-ils pendant une pénurie d'amoxicilline, en particulier avec les différents secteurs tels que le pharmacien officinal, le médecin prescripteur, l'hôpital ?

Alexandre Cette : Il n'y a pas de collaboration directe entre les différents acteurs du médicament. Cette collaboration va être organisée et mise en place par l'ANSM qui va imposer des réunions et demander à chaque laboratoire de la visibilité sur ses stocks et sur les prochains approvisionnements. La transmission d'information va se faire *via* la plateforme trackstock (ce qui va permettre à l'ANSM d'avoir une vision de l'intégralité des stocks de médicaments à disposition).

D'après vous, comment les réglementations actuelles influent-elles sur la gestion des pénuries, et existe-t-il des lacunes dans ces réglementations ? Quelles mesures pourraient être prises pour prévenir ou atténuer les pénuries à venir ?

Alexandre Cette : La réglementation Française est vraiment extrêmement positive sur la gestion des ruptures. Aujourd'hui, il manque une dimension Européenne à la gestion du problème (8 semaines de stock au niveau Européen, arrêt de l'exportation parallèle qui est fortement délétère pour le marché Français).

Quel est l'impact économique d'une pénurie pour l'industrie ? Et selon vous, pour les patients ?

Alexandre Cette : Je n'ai malheureusement pas de chiffre à donner car je ne les ai pas. Mais cela coûte de l'argent à l'entreprise. Il est bien plus rentable pour un industriel de vendre des médicaments plutôt que de payer des gens pour trouver des solutions et limiter l'impact patient, faire des déclarations (le service information médical passe énormément de temps avec les patients, beaucoup de communication aux hôpitaux...). C'est un sujet qui est pris extrêmement au sérieux par notre laboratoire (à titre personnel et c'est mon avis sur le sujet). Au niveau local, Novartis fait vraiment tout ce qu'il peut pour éviter les ruptures de médicament. J'ai vu le service Assurance Qualité, Logistique se démener pour essayer de remettre des produits sur le marché notamment en faisant intervenir d'autres pays Européens malgré les difficultés logistiques et réglementaires. On a eu le cas d'un produit pour la transplantation chez les enfants qui a eu de gros problèmes de production et pour limiter l'impact sur le patient, le centre d'information médicale a rappelé chaque patient (pharmacie et hôpitaux), avec le pharmacien responsable qui continuait les appels le week-end afin de savoir qui en avait besoin, pourquoi, de manière à prioriser les cas.

Quel rôle pensez-vous que la politique de santé publique devrait jouer dans la gestion des pénuries d'Amoxicilline, et quelles actions spécifiques pourraient être prises au niveau politique pour résoudre ce problème ?

Alexandre Cette : Je pense que la réglementation Française est bien faite et contrairement à d'autres pays Européens, nous sommes relativement protégés en ce qui concerne les problèmes

de pénuries. Maintenant, il faudrait peut-être voir apparaître plus de sanctions financières afin de forcer le global des entreprises à mieux gérer. Je ne sais pas trop comme projeter la suite, mais il y a aussi un problème financier qui entre en jeu (ce n'est pas notre cas car nous avons des produits innovants, donc qui coûtent chers) mais pour le génériqueur, il a une marge de manœuvre très étroite.

Conclusion

Dans une ère où l'accessibilité à un médicament essentiel ne devrait pas être une problématique, notre système de santé fait face à un nouveau défi : les pénuries de médicaments. Malgré une facilité d'accessibilité à des tests de diagnostic, on n'a cessé de constater ces dernières années une hausse de la prescription d'antibiotiques, parfois non justifiées. Sans prise de décision, cette surconsommation d'anti-infectieux amènerait selon l'Organisation Mondiale de la Santé, à 10 millions de décès chaque année pour cause de résistance bactérienne d'ici à horizon 2050, ainsi qu'à une dette économique aussi désastreuse que la crise financière mondiale de 2008-2009 (124). Cette consommation d'antibiotiques est d'autant plus problématique lorsqu'il est impossible de délivrer au patient le médicament prescrit pour couvrir ses besoins.

Au cours des dernières décennies, les tensions d'approvisionnement et ruptures de stocks de médicament n'ont cessé de prendre de l'ampleur en France. Bien que la délocalisation de l'industrie pharmaceutique semble être une des raisons principales, nous avons pu, tout au long de cette thèse, constater l'étendu des facteurs influençant les pénuries de médicaments. Ils peuvent être liés à des facteurs mécaniques, tel que des difficultés d'approvisionnement en principe actif, en excipients ou en conditionnements primaires ou secondaires, mais aussi des problèmes qualités ou de transport. Cette multitude de facteurs et d'acteurs impliqués fragilisent le circuit de mise à disposition du médicament.

Le phénomène de rupture de stock a ainsi contraint les pouvoirs publics à travailler quotidiennement sur le sujet afin d'accompagner les industriels *via* de multiples réglementations permettant de sécuriser le circuit d'approvisionnement en médicament. Depuis la première Loi en 2004 promulguée par l'AFSSAPS relative à l'obligation d'information des autorités de santé dans les ruptures de stocks, l'arsenal juridique n'a cessé de croître poussant les industriels à prendre en considération ces problématiques. De nombreuses contraintes ont été imposées, telles que, pour le laboratoire pharmaceutique, la mise en place d'un stock de sécurité du médicament, le rendu d'un état des lieux annuel, la mise en place d'un plan de gestion des pénuries pour certaines spécialités.

Le renforcement du cadre juridique s'est accompagné de la mise en place de nombreuses plateformes dans un objectif de transparence entre les différents acteurs du système de santé :

TrackStock, Trustmed, DP-Ruptures, Hospipharm. Au cours des dernières années, on constate grâce à ces plateformes une réelle amélioration du système de détection et de gestion des pénuries de médicaments malgré la forte augmentation des signalements de tensions et/ou de ruptures. Cependant, le manque d'interopérabilité entre les différents systèmes reste un souci majeur dans la coordination d'une gestion de crise.

Enfin, ces ruptures fragilisent notre système économique. Le culte de l'innovation impacte la commercialisation des médicaments matures. En ce sens, le laboratoire Sanofi a évoqué le souhait de se délester de ses gammes comptoir, notamment de son produit phare le Doliprane®, afin de se consacrer à la commercialisation de spécialités innovantes (125). Les médicaments matures étant directement impactés par la course au médicament innovant, leur prix se voit décroître jusqu'à une production quasi à perte pour le laboratoire. Pour contrer cela, l'industrie pharmaceutique privilégie ainsi la vente de ses spécialités à l'étranger, où le prix du médicament est libre et donc plus rentable.

Ces dernières années, le débat des pénuries a été animé par l'objectif d'augmenter la production, relocaliser l'industrie pharmaceutique, augmenter les prix des médicaments matures, ainsi que de nombreuses autres recommandations. A court terme, l'objectif reste d'approvisionner pour la saison hivernale 2023-2024 tout l'hexagone d'Amoxicilline de manière homogène. En ce sens, le ministre de la Santé et de la Prévention, Aurélien Rousseau a demandé le 10 novembre 2023, sous l'égide de la présidente du CNOP et de la directrice de l'ANSM ainsi qu'à tous les acteurs de la filière du médicament (laboratoires, distributeurs, syndicats de pharmaciens) la rédaction d'une charte de bonne pratique. Ce document aurait pour vocation d'apporter des solutions à l'hétérogénéité de répartition des antibiotiques, notamment de l'Amoxicilline sur le territoire Français (126).

À la problématique des pénuries, des recommandations sont apportées. On en comptabilise 36 sur le rapport n°828 remis au Sénat le 4 juillet 2023 (52). Il serait intéressant désormais de ne plus seulement chercher à trouver de nouvelles réponses, mais à analyser les actions réalisées afin de potentialiser nos efforts sur des résultats positifs concrets.

Bibliographie

1. Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède - Rapport synthèse [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1-syn.pdf>
2. Biot J. Rapport au premier ministre - mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels.
3. Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède - Rapport [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-11.pdf>
4. Pénurie de médicaments dans l'UE : les causes et les solutions | Actualité | Parlement européen [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/news/fr/headlines/society/20200709STO83006/penurie-de-medicaments-dans-l-ue-les-causes-et-les-solutions>
5. ANSM [Internet]. Actualité - Amoxicilline : des recommandations pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>
6. Roussel C, Vial F, Heymans G, Rulliere R. Des moisissures à la pénicilline. 1985;
7. Kardos N, Demain A. Ernst Chain: a great man of science. Appl Microbiol Biotechnol. août 2013;97(15):6613-22.
8. Duckett S. Ernest Duchesne and the concept of fungal antibiotic therapy. The Lancet. 11 déc 1999;
9. Duchesne E (1874 1942). Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonisme entre les moisissures et les microbes. 1897.
10. Une découverte oubliée : la thèse de médecine du docteur Ernest Duchesne (1874-1912) [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <http://lymeaware.free.fr/lyme/AntiBiotiques/HSMx2002x036x001x0011.pdf>
11. Sutherland R, Croydon EAP, Rolinson GN. Amoxycillin: A new Semi-synthetic Penicillin. Br Med J. 1 juill 1972;3(5817):13-6.
12. Amoxicilline. In: Wikipédia. 2023.
13. Geddes AM, Klugman KP, Rolinson GN. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 1 déc 2007;30:109-12.
14. Acide clavulanique. In 2023.
15. ANSM. RCP Clamoxyl 1g.
16. Base de données publique des médicaments. RCP- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SUN 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) - [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69021160&typedoc=R>
17. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://archive.ansm.sante.fr/searchengine/search?keyword=clamoxyl&ok=Valider>
18. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 déc 2023]. CLAMOXYL (amoxicilline). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984142/fr/clamoxyl-amoxicilline
19. Avis de CT - CLAMOXYL - CT14821.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14821_CLAMOXYL_QD_INS_Avis1_CT14821.pdf
20. Autorisation - Accueil [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
21. DELBERT L. Transfert des AMM Clamoxyl injectable [Internet]. 2021 [cité 10 févr

- 2023]. Disponible sur: https://laboratoires-delbert.fr/wp-content/uploads/2021/06/Lettre-dinformation-Clamoxyl_-3.pdf
22. Lelièvre N. Aspects médicaux légaux du mésusage du médicament. 2014;15(4):192-4.
 23. Etienne C, Pulcini C. Évaluation prospective des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. *Presse Médicale*. 1 mars 2015;44(3):e59-66.
 24. Cassir N, Di Marco JN, Poujol A, Lagier JC. Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville : raisons et conséquences. *Arch Pédiatrie*. 1 juin 2012;19(6):579-84.
 25. Angine | AP-HM [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/site/orl-pediatrique/pathologies/pharynx/angine>
 26. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission SPARES, résultats 2019 [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares-resultats-2019>
 27. Antibiotiques : quand les bactéries font de la résistance - L'actu de l'Institut Pasteur [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/antibiotiques-quand-bacteries-font-resistance>
 28. Chiribagula VB, Mboni HM, Amuri SB, kamulete GS, Byanga JK, Duez P, et al. Prévalence et caractéristiques de l'automédication chez les étudiants de 18 à 35 ans résidant au Campus de la Kasapa de l'Université de Lubumbashi. *Pan Afr Med J*. 9 juin 2015;21:107.
 29. Sylvie C. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important !
 30. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
 31. Enrayer-l-antibiorésistance-en-France.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/fr/france/Enrayer-l-antibior%C3%A9sistance-en-France.pdf>
 32. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 1 janv 2019;19(1):56-66.
 33. Manus JM. Lutter contre l'antibiorésistance : une cause nationale de santé publique. *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2021;2021(529):14-5.
 34. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 12 févr 2022;399(10325):629-55.
 35. Lacotte Y, Ploy M cécile. Antibiorésistance à l'échelle « Une seule santé » : stratégies, enjeux et opportunités. *Bull Académie Vét Fr*. 2021;174(1):250-7.
 36. Martinez JL. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proc Biol Sci*. 22 juill 2009;276(1667):2521-30.
 37. Chee-Sanford JC, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin YF, Yannarell AC, et al. Fate and Transport of Antibiotic Residues and Antibiotic Resistance Genes following Land Application of Manure Waste. *J Environ Qual*. 2009;38(3):1086-108.
 38. Pruden A, Larsson DGJ, Amézquita A, Collignon P, Brandt KK, Graham DW, et al. Management Options for Reducing the Release of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes to the Environment. *Environ Health Perspect*. août 2013;121(8):878-85.
 39. Baquero F, Martínez JL, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol*. 1 juin 2008;19(3):260-5.
 40. Sawadogo B. Traitement des eaux usées industrielles par des procédés membranaires sous climat sahélien: cas des eaux usées de brasserie au Burkina Faso.

41. rilact-juin19-pedagogiquesmedicamentsdetergentsbiocides.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.graie.org/Sipibel/docs/docs-rilact/rilact-juin19-pedagogiquesmedicamentsdetergentsbiocides.pdf>
42. antibiotics-consumption-EU-data-2015.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antibiotics-consumption-EU-data-2015.pdf>
43. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2020 [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2020>
44. Casaurancq MC, Campaño EP de, Rueter M, Baricault B, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, et al. Consommation ambulatoire des antibiotiques à risque de résistances bactériennes en 2014 en France. *Thérapies*. 1 oct 2017;72(5):593-604.
45. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/o_neill_3_final_report_.pdf
46. DGS Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ?
47. Touat M, Opatowski M, Brun-buisson C, Cosker K, Guillemot D. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case–Control Study.
48. European Centre for Disease Prevention and Control et European Medicines Agency - 2009 - The bacterial challenge time to react a call t.pdf [Internet]. [cité 4 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/bacterial-challenge-time-react_en.pdf
49. Cohen R, Pettoello-Mantovani M, Giardino I, Carrasco-Sanz A, Somekh E, Levy C. The Shortage of Amoxicillin: An Escalating Public Health Crisis in Pediatrics Faced by Several Western Countries. *J Pediatr*. 1 juin 2023;257:113321.
50. Bowles SK. Pénuries de médicaments: plus qu'un simple bruit de fond. *Can J Hosp Pharm*. 2019;72(1):5-6.
51. LIVRE_BLANC_PENURIES_MEDICAMENTS_ANP_02__2023.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/LIVRE_BLANC_PENURIES_MEDICAMENTS_ANP_02__2023.PDF
52. Sénat [Internet]. [cité 4 août 2023]. Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède - Rapport. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1.html>
53. Videau M, Chemali L, Stucki C, Saavedra-Mitjans M, Largana S, Guerin A, et al. Drug Shortages in Canada and Selected European Countries: A Cross-Sectional, Institution-Level Comparison. *Can J Hosp Pharm*. 2019;72(1):7-15.
54. ROMÉO L. La dépendance à la Chine au cœur de la pénurie mondiale d'amoxicilline et de paracétamol. 2022 [cité 4 août 2023]; Disponible sur: <https://www.proquest.com/docview/2757249413/citation/F8112FEAD6DF4609PQ/1>
55. Benhabib A, Ioughlissen S, Ratignier-Carbonneil C, Maison P. The French reporting system for drug shortages: description and trends from 2012 to 2018: an observational retrospective study. *BMJ Open*. 4 mars 2020;10(3):e034033.
56. LEEM. Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem. 2019 févr.
57. Gazon JF. achat-logistique.info. 2021 [cité 16 nov 2023]. Recycler le verre médicamenteux, une gageure ? Disponible sur: <https://achat-logistique.info/durable/recycler-le-verre-medicamenteux-une-gageure/>
58. Dechets-doc-version-definitive.pdf [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://cpias-occitanie.fr/wp-content/uploads/2021/02/Dechets-doc-version-definitive.pdf>
59. Packaging AH. Adelphi Healthcare Packaging. [cité 7 déc 2023]. Types de verre

- pharmaceutique. Disponible sur: <https://adelphi-hp.com/fr/information-centre/technical-information/pharmaceutical-glass-types>
60. Pour une bonne gestion des déchets produits par les établissements de santé et médico-sociaux [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pour_une_bonne_gestion_des_dechets_produits_par_les_etablissements_de_sante_et_medico-sociaux.pdf
 61. Libération [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Doliprane, amoxicilline : les pharmacies françaises font-elles face à une pénurie de médicaments ? Disponible sur: https://www.liberation.fr/checknews/doliprane-amoxicilline-les-pharmacies-francaises-font-elles-face-a-une-penurie-de-medicaments-20221208_FLDZQ7YVAZBKDM2ZFI4ZQTMBF4/
 62. International prices of imported raw materials - Aluminium LME (London Metal Exchange) - Price in US dollars per tonne | Insee [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/en/statistiques/serie/010002041>
 63. 20230706_Essentiel_CE_Penurie_Medicaments_VF.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: https://www.senat.fr/fileadmin/Presse/Documents_pdf/20230706_Essentiel_CE_Penurie_Medicaments_VF.pdf
 64. Franceinfo [Internet]. 2023 [cité 26 sept 2023]. ENQUÊTE. Pénurie de médicaments : comment en est-on arrivé là ? Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/enquete-penurie-de-medicaments-comment-en-est-on-arrive-la_6079782.html
 65. SOVALDI - VIDAL [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/sovaldi-63102.html>
 66. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 déc 2023]. ZOLGENSMA (onasemnogène abéparvovec). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225241/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec
 67. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 déc 2023]. HEMGENIX (etranacogène dezaparvovec). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3444035/fr/hemgenix-etranacogene-dezaparvovec
 68. Rain F. Rendre la France plus compétitive et attractive pour les industries pharmaceutiques : est-ce possible ? 2005;75-9.
 69. LEEM. Les sites européens référencés « fabricant » pour la production de nouveaux médicaments. [Internet]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/inline-files/Sites_fabricant_EMA_VF.pdf
 70. nationale A. Assemblée nationale. [cité 15 oct 2023]. Rapport n°3082 - 15e législature. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/duel/15b3082_rapport-fond
 71. 20210730_-_sicos_leem_gemme_-_etude_des_vulnerabilites_dapprovisionnement_en_apis_pour_lindustrie_pharmaceutique_europeenne_-_rapport_final_fr_20210907.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/20210730_-_sicos_leem_gemme_-_etude_des_vulnerabilites_dapprovisionnement_en_apis_pour_lindustrie_pharmaceutique_europeenne_-_rapport_final_fr_20210907.pdf
 72. Kahn ME, Zheng S. Blue Skies over Beijing : Economic Growth and the Environment in China [Internet]. Princeton University Press; 2016 [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/book/88935233>
 73. Industrie pharmaceutique : comment les mutations en Chine transforment la filière [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: [Emma ADAM | Thèse d'exercice | Faculté de Pharmacie de Montpellier | 2023](https://region-
</div>
<div data-bbox=)

- aura.latribune.fr/debats/opinion/2019-09-02/industrie-pharmaceutique-comment-les-mutations-en-chine-transforment-la-filiere-826871.html
74. Marché français [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-francais>
75. Sénat [Internet]. 2023 [cité 7 déc 2023]. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-737.html>
76. Pénuries de médicaments : charte de bonnes pratiques et nécessité d'une régulation du marché [Internet]. France Assos Santé. 2023 [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/actualite/penuries-de-medicaments-charte-de-bonnes-pratiques-et-necessite-dune-regulation-du-marche/>
77. Article L5124-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397695
78. Ottino G, Lebel D, Bussières JF, Bourdon O. Gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments : perspectives en France, aux  tats-Unis et au Canada. Can J Hosp Pharm. 2012;65(1):37-42.
79. Commission Européenne (2021/C 393 I/02) [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021D0929\(02\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021D0929(02))
80. Lancement d'un Projet important d'intérêt européen commun (PIIEC) en santé | entreprises.gouv.fr [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/actualites/industrie/filieres/lancement-d-projet-important-d-interet-europeen-commun-piiec-sante>
81. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 8 août 2023]. Pénurie d'amoxicilline : la liste des laboratoires sanctionnés s'allonge - 26/07/2023 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/penurie-d-amoxicilline-la-liste-des-laboratoires-sanctionnes-s-allonge.html>
82. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 8 août 2023]. Pénurie d'amoxicilline : un laboratoire sanctionné à plus de 200 000 euros - 28/06/2023 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/penurie-d-amoxicilline-un-laboratoire-sanctionne-a-plus-de-200-000-euros.html>
83. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 8 août 2023]. Pénuries d'antibiotiques : sanctionné pour ne pas avoir constitué de stock obligatoire - 18/07/2023 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/penuries-d-antibiotiques-sanctionne-pour-ne-pas-avoir-constitue-de-stock-obligatoire.html>
84. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>
85. Article 23 bis de la directive 2001/83/CE [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110120:FR:PDF>
86. Directive 2003/94/CE [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=PL>
87. Article R5124-49-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308960
88. Chapitre Ier quater : Lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments (Articles L5121-29   L5121-34) - Légifrance [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000031920882/2016-01-28>

89. Article L5121-32 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920920/2016-01-28
90. La liste des 48 premiers médicaments « stratégiques sur les plans industriel et sanitaire » - Contexte [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Disponible sur: https://www.contexte.com/article/sante/la-liste-des-48-premiers-medicaments-strategiques-sur-les-plans-industriel-et-sanitaire_168741.html
91. Sénat [Internet]. [cité 30 oct 2023]. CE Pénurie de médicaments : compte rendu de la semaine du 8 mai 2023. Disponible sur: https://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20230508/ce_penurie.html#toc2
92. Liste des médicaments essentiels. 2023;
93. ANSM [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Actualité - Décision du 07/08/2023 – Décision du 7 août 2023 prise en application de l'article R. 5124-46 du code de la santé publique fixant la forme et le contenu de l'état des établissements pharmaceutiques visés aux 1° à 15° de l'article R. 5124-2 du même code. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-07-08-2023-decision-du-7-aout-2023-prise-en-application-de-larticle-r-5124-46-du-code-de-la-sante-publique-fixant-la-forme-et-le-contenu-de-letat-des-etablissements-pharmaceutiques-vises-aux-1deg-a-15deg-de-larticle-r-5124-2-du-meme-code>
94. 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
95. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national. 2021-349 mars 30, 2021.
96. VIDAL [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Système de santé : la gestion des pénuries de médicaments. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/systeme-de-sante-la-gestion-des-penuries-de-medicaments-id15940.html>
97. Article 63 de la directive 2001/83/CE [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>
98. CNOP [Internet]. [cité 26 oct 2023]. Le DP en pratique - Officine. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/le-dp-en-pratique-officine>
99. Sénat [Internet]. 2023 [cité 2 oct 2023]. Pour une Europe du médicament au service des patients. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-063/r22-063.html>
100. Sénat [Internet]. [cité 5 nov 2023]. CE Pénurie de médicaments : compte rendu de la semaine du 20 mars 2023. Disponible sur: https://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20230320/ce_penurie.html#toc2
101. www.breizhtorm.fr AB. MaPui Labs. [cité 5 nov 2023]. Hospistock. Disponible sur: <https://www.mapui.fr/hospistock/>
102. Les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé.
103. ANSM. Rupture de stock et risque de rupture de stock - Amoxicilline [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://data.ansm.sante.fr/specialite/60403714>
104. Sénat [Internet]. [cité 11 nov 2023]. CE Pénurie de médicaments : compte rendu de la semaine du 22 mai 2023. Disponible sur: https://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20230522/ce_penurie.html#toc4
105. SWICA - Amoxicillin Sandoz®, Filmtabletten/Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://medicaments.swica.ch/article/show/1015512/2959801/amoxicilline-sandoz-cpr-pell-750-mg>
106. Article L5124-17-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920966

107. European Commission - European Commission [Internet]. [cité 8 déc 2023].
Médicaments falsifiés: une nouvelle réglementation pour une meilleure sécurité des patients.
Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_19_872
108. Martin N. Information sur la mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire d'unités importées d'Allemagne de la spécialité AMOXICILLINE Micro Labs® 500 mg/5 ml [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/28/20230228-rs-amoxicilline-lettre-information-officine.pdf>
109. LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (1). 2021-1754 déc 23, 2021.
110. Article L162-16-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628577
111. accord_cadre_21-24_signe.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur:
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf
112. Mire MJ de. Presse - Ministère des Finances. 2023. Comité de pilotage Médicaments.
113. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Amoxicilline : un laboratoire renonce à la hausse de prix et se justifie. Disponible sur:
<https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/politique-de-sante/amoxicilline-un-laboratoire-renonce-la-hausse-de-prix-et-se-justifie>
114. Sénat [Internet]. [cité 11 nov 2023]. CE Pénurie de médicaments : compte rendu de la semaine du 27 mars 2023. Disponible sur: https://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20230327/ce_penurie.html#toc4
115. Article L162-18 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628387
116. reforme-acces-derogatoire-acces-precocce-acces-compassionnel-2.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur: <https://escaramozzino.legal/wp-content/uploads/2020/11/reforme-acces-derogatoire-acces-precocce-acces-compassionnel-2.pdf>
117. Nouvelle L. La clause de sauvegarde du médicament limitée à 1,6 milliard d'euros dans le PLFSS 2024. 20 sept 2023 [cité 7 déc 2023]; Disponible sur:
<https://www.usinenouvelle.com/article/la-clause-de-sauvegarde-du-medicament-limitee-a-1-6-milliard-d-euros-dans-le-plfss-2024.N2172542>
118. Gouvernement.fr [Internet]. [cité 8 août 2023]. Le Programme d'investissements d'avenir. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/le-programme-d-investissements-d-avenir>
119. Emmanuel Macron : « Nous investissons plus de 160 millions d'euros pour renforcer notre souveraineté sanitaire et relocaliser en France la production de nos médicaments essentiels. » [Internet]. 2023 [cité 7 déc 2023]. Disponible sur:
<https://twitter.com/EmmanuelMacron/status/1668588228130009088>
120. Article L2112-4 - Code de la commande publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 nov 2023]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037703472
121. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-11-28
122. _corruss_dgs_urgent_no2022_82_reply_relatif_a_amoxicilline_recommandations.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur:
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/_corruss_dgs_urgent_no2022_82_reply_relatif_a_amoxicilline_recommandations.pdf
123. Procédure de dilution d'un comprimé d'Amoxicilline - fspf [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.fspf.fr/wp-content/uploads/2023/02/1-ordo-dilution->

amox-12-kg.pdf

124. Un nouveau rapport appelle à agir d'urgence pour éviter une crise due à la résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur:

<https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>

125. Le laboratoire Sanofi tourne la page du Doliprane [Internet]. [cité 7 déc 2023].

Disponible sur: https://www.lemonde.fr/economie/article/2023/10/28/le-laboratoire-sanofi-tourne-la-page-du-doliprane_6196992_3234.html

126. Communiqué de presse : Ensemble, posons les fondations d'un engagement collectif et solidaire au service des français [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur:

<https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/communiques-de-presse/cp-ensemble-posons-les-fondations-d-un-engagement-collectif-et-solidaire-au-service-des-francais>

Résumé de la thèse en Français

Les pénuries de médicaments sont au cœur des débats de Santé Publique actuels avec une forte augmentation ces dernières années des signalements de tensions d'approvisionnement et ruptures de médicaments. Nous étudierons dans cette thèse l'historique des pénuries ainsi l'implication gouvernementale et politique sur le sujet et ses conséquences médico-économiques. Les pénuries touchent souvent un profil de médicament particulier (mature, à bas prix), nous prendrons l'exemple de l'Amoxicilline, l'antibiotique le plus largement prescrit dans diverses infections bactériennes avec ou sans association avec l'Acide clavulanique.

Titre de la thèse en Anglais

Amoxicillin shortages: political, health economic and regulatory issues

Résumé de la thèse en Anglais

Drug shortages are at the heart of current public health debates, with a sharp increase in reports of supply tensions and drug shortages in recent years. This thesis looks at the history of shortages, government and political involvement in the issue, and the economic consequences.

Shortages often affect a particular drug profile (mature, low-cost), and we will take the example of Amoxicillin, the most widely prescribed antibiotic for various bacterial infections, with or without clavulanic acid.

Proposition de mots clés

Amoxicilline, pénurie, tension d'approvisionnement, rupture, industrie pharmaceutique, délocalisation, prix des médicaments, antibiotique, antibiorésistance