



HAL
open science

Gestion des ruptures de stock et des tensions approvisionnement des médicaments dans les officines

Julie Durand

► **To cite this version:**

Julie Durand. Gestion des ruptures de stock et des tensions approvisionnement des médicaments dans les officines. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04809405

HAL Id: dumas-04809405

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04809405v1>

Submitted on 28 Nov 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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 Octobre 2024

par

Julie DURAND

**GESTION DES RUPTURES DE STOCK ET DES TENSIONS
D'APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS DANS LES
OFFICINES**

Directeur de thèse : **Mme Sabrina BEDHOMME**

Professeure associée,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Maître de conférences, HDR

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Chantal SAVANOVITCH**

Maître de conférences,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr Philippe HIRLEMANN

Pharmacien d'officine

Pharmacie des Facultés, Clermont-Ferrand

Mme Fahmida HAMIDOUNI

Pharmacien Hospitalier

Clinique la Chataigneraie, Beaumont



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 Octobre 2024

par

Julie DURAND

**GESTION DES RUPTURES DE STOCK ET DES TENSIONS
D'APPROVISIONNEMENT DES MEDICAMENTS DANS LES
OFFICINES**

Directeur de thèse : **Mme Sabrina BEDHOMME**

Professeure associée,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Jury

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Maître de conférences, HDR

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Chantal SAVANOVITCH**

Maître de conférences,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr Philippe HIRLEMANN

Pharmacien d'officine

Pharmacie des Facultés, Clermont-Ferrand

Mme Fahmida HAMIDOUNI

Pharmacien Hospitalier

Clinique la Chataigneraie, Beaumont

Remerciements

Aux membres du jury

Marie-Ange CIVIALE, Présidente du Jury

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse. J'ai eu la chance de suivre vos cours, notamment en endocrinologie, et j'en garde un excellent souvenir. Votre pédagogie et votre manière d'enseigner ont marqué mon parcours, et je vous en suis profondément reconnaissante. Merci pour votre bienveillance et votre soutien.

Sabrina BEDHOMME, Directrice de thèse

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre accompagnement tout au long de la rédaction de cette thèse. Votre patience, vos conseils précieux et la confiance que vous m'avez accordée ont été essentiels dans la réalisation de ce travail. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés et je vous suis profondément reconnaissante d'avoir cru en moi à chaque étape du projet.

Chantal SAVANOVITCH, Maître de conférences

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre bienveillance et votre soutien. J'ai beaucoup apprécié vos cours pendant mes études, grâce à votre pédagogie remarquable. Au-delà de vos qualités d'enseignante, c'est également votre humanité qui m'a profondément touchée. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, tant sur le plan personnel que professionnel.

Philippe HIRLEMANN, Pharmacien

Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueillie chez vous afin de travailler dans un cadre aussi bienveillant et propice à l'apprentissage. J'ai eu la chance de bénéficier de votre écoute attentive et de vos précieux conseils tout au long de mon stage, et je tiens à vous remercier pour la transmission de votre savoir avec autant de générosité. Votre bienveillance et votre disponibilité ont grandement contribué à faire de cette expérience un moment à la fois formateur et agréable. Merci encore pour votre accompagnement et votre soutien.

Fahmida HAMIDOUNI, Pharmacien

Je tiens à te remercier pour ton encadrement pendant mon stage à la clinique. Travailler à tes côtés a été un véritable plaisir, et j'ai adoré ces moments de complicité et de rires que nous avons partagés. Tu as su rendre ce stage aussi enrichissant que convivial, et je suis vraiment heureuse que notre relation professionnelle soit devenue une belle amitié. Merci pour ta bonne humeur, ton soutien et tous ces bons moments.

A mes proches

Mes parents

Je vous remercie d'avoir toujours été présents et à l'écoute au cours de ces longues années.

Maman, tu as su être mon pilier lors des moments de doute et des difficultés. Tu as été la personne qui comprenait le mieux les épreuves que j'ai traversées au cours de ces années semées d'embûches. Cette réussite, je te la dois en grande partie, et j'espère qu'elle te rendra fière.

Noémie, Olivia, Rami, Lina, Maëva, Hamza.

Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour votre soutien inconditionnel tout au long de mes études de pharmacie. Vous avez été présents dans les moments de doute comme dans les réussites, toujours là pour me motiver et me rappeler que je n'étais pas seule dans cette aventure. Votre amitié m'a donné la force de persévérer et d'affronter les défis. Sans vous, ces années n'auraient pas été les mêmes, et c'est aussi grâce à vous que je suis arrivée au bout de ce parcours. Merci pour votre présence, votre écoute et les moments de partage qui ont rendu ce chemin beaucoup plus agréable.

Romy,

Tu as été d'un soutien inestimable depuis la PACES et surtout au cours de cette dernière année particulièrement mouvementée. Tu as toujours été là, à m'écouter, à me soutenir, et je ne pourrai jamais assez te remercier pour tous ces moments partagés. Nos discussions, nos sorties, et bien sûr nos restos (peut-être un peu trop fréquents, mais absolument essentiels !) ont été des bouffées d'oxygène qui m'ont permis d'avancer. Merci pour ton amitié sincère et ta présence constante.

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des matières.....	4
Liste des figures.....	6
Liste des abréviations	7
Introduction.....	8
1. Première partie : Le contexte français des pénuries de médicaments	9
1.1. Rupture de médicaments : un bilan alarmant.....	9
1.1.1. Les chiffres officiels de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)	9
1.1.2. Situation à l'officine : les données du DP-rupture	10
1.2. Les conséquences des ruptures de médicaments	15
1.2.1. Le patient : le premier impacté	15
1.2.2. Coût financier et humain	15
1.3. De multiples causes aux ruptures	17
1.3.1. Le déclin de la production française, conséquence de quarante ans de délocalisation	17
1.3.2. Une stratégie commerciale et financière portée vers les médicaments innovants et onéreux, au détriment des médicaments matures.....	18
1.3.3. Les pénuries liées à la production	20
1.3.4. Les pénuries liées à la distribution	21
1.3.5. Les pénuries liées à l'approvisionnement :	21
1.3.6. La situation à l'international	22
1.4. Rôle des différents acteurs de la chaîne du médicament dans la prévention des ruptures.....	22
2. Deuxième partie : l'impact des ruptures d'approvisionnement sur l'activité officinale	25
2.1. Matériels et méthodes	25
2.1.1. Le questionnaire.....	25
2.1.2. Population cible.....	25
2.1.3. Diffusion du questionnaire.....	26
2.1.4. Déroulement de l'enquête.....	26
2.2. Résultats.....	26
2.2.1. Présentation des officines.....	26
2.2.2. Caractéristiques des ruptures	27
2.3. Discussion.....	35

2.3.1.	Nombre de manquants totaux en fonction des semaines	35
2.3.2.	Nombre de manquants/ rupture par officine et par semaine.....	35
2.3.3.	Caractéristiques des patients concernés par les ruptures	36
2.3.4.	Domaines thérapeutiques concernés par les ruptures.....	37
2.3.5.	Les biais d'analyse	39
3.	<i>Troisième partie – Les leviers mis en place pour appréhender les ruptures</i>	40
3.1.	Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011	40
3.2.	Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012	42
3.3.	La loi 2016-41 du 26 janvier 2016 et du décret 2016-993 : Loi de modernisation du système de santé.....	46
3.4.	Le décret n°2021-349 du 30 mars 2021	47
3.5.	Le projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS)	48
3.6.	Le plan hivernal 2023-2024 de l'ANSM.....	48
3.6.1.	Les objectifs	48
3.6.2.	Retour d'expérience et axes d'amélioration pour l'hiver 2024.....	51
3.7.	La charte d'engagement 2023 pour un accès équitable	51
3.8.	La feuille de route 2024 - 2027	53
3.9.	Les leviers exploitables	54
	<i>Conclusion</i>	59
	<i>Références bibliographiques</i>	61
	<i>Annexes</i>	66
	<i>Serment de Galien</i>	68

Liste des figures

Figure 1 : Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarées (2014-2022) (6)	10
Figure 2 : Courbe montrant l'évolution du déploiement DP- rupture en officine de janvier 2020 à janvier 2023 (7)	11
Figure 3 : Schéma récapitulatif du DP ruptures (Ordre national des Pharmaciens)(8)	12
Figure 4 : Synthèse mensuelle des déclarations de ruptures par classes ATC (9)	13
Figure 5 : Mesure de la capacité à réapprovisionner les pharmaciens dispensateurs (9).....	14
Figure 6 : Comparaison des prix en fonction des pays en 2020 sans les génériques (15).....	19
Figure 7 : Comparaison des prix en fonction des pays en 2020 avec les génériques (15).....	19
Figure 8 : Nombre de médicaments manquants au total par semaine de recueil	27
Figure 9 : Évolution du nombre de manquants totaux au cours des semaines en fonction de la pharmacie.....	28
Figure 10 : Répartition des sexes des patients impactés par les ruptures.....	29
Figure 11 : Répartition des âges des participants à l'étude.	29
Figure 12 : Nombre de médicament manquant en fonction du domaine thérapeutique.....	30
Figure 13 : Représentation en pourcentage des sous-classes de médicaments d'infectiologie-Parasitologie	31
Figure 14 : Représentation en pourcentage des sous classes de médicaments de dermatologie....	32
Figure 15 : Représentation en pourcentage des MITM parmi les ruptures	33
Figure 16 : Apports de la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 et du décret 2012-1096 du 28 septembre 2012 dans la gestion des pénuries de médicaments (28)	45
Figure 17 : Évolution des ventes hebdomadaires d'amoxicilline pédiatrique entre août 2018 et juillet 2023 en France (35)	50
Figure 18 : Projets de relocalisation ou d'augmentation de capacités de production de médicaments essentiels soutenus dans le cadre de France Relance et de France 2030 (41)	56

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

CEPS : Comité économique des produits de santé

CNOP : Conseil National de l'Ordre des pharmaciens

DDU : Demande de Dépannage d'Urgence

FSPF : Fédération des syndicats pharmaceutiques de France

GPUE : Groupement pharmaceutique de l'union européenne

LEEM : Les entreprises du médicament

LGO : Logiciel de gestion d'officine

MITM : Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

PGP : plans de gestion des pénuries

PLFSS : projet de loi de financement de la sécurité sociale

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

USPO : Union des syndicats de pharmaciens d'officine

Introduction

La disponibilité continue des médicaments en officine constitue un pilier essentiel de la prestation de soins de santé de qualité. Cependant, ces dernières années, le secteur pharmaceutique a été confronté à un défi persistant et complexe : les ruptures de médicaments en officine. Ces ruptures, définies comme l'indisponibilité temporaire ou permanente d'un médicament sur le marché, ont des implications significatives sur la santé publique, les pratiques pharmaceutiques et l'expérience des patients. Il s'agit d'un phénomène mondial qui ne concerne pas uniquement la France et qui croît ces dernières années.

Cette thèse s'engage à explorer les multiples facettes des ruptures de médicaments en officine, en examinant les causes sous-jacentes, les impacts sur la pratique pharmaceutique et en proposant des stratégies d'atténuation et de prévention.

Alors que l'accès aux médicaments devrait être un droit fondamental pour chaque individu, les ruptures de médicaments présentent des défis majeurs à la réalisation de cet objectif, affectant directement la qualité des soins prodigués et la confiance du public dans le système de santé.

L'ampleur des ruptures de médicaments en officine est devenue un sujet d'inquiétude croissante tant pour les professionnels de la santé que pour les patients. Ces ruptures peuvent découler de divers facteurs, tels que des problèmes d'approvisionnement, des contraintes réglementaires, des défis de production et des fluctuations de la demande.

Cette thèse s'appuie sur la collecte de données sur les ruptures d'approvisionnement en médicaments en partenariat avec neuf pharmacies collaboratrices. Les données recueillies permettront d'analyser les divers aspects liés à ce phénomène, comprenant la nature des médicaments touchés, les protocoles d'intervention déployés face à ces ruptures, ainsi que les interactions avec les patients. Cette démarche collaborative avec neuf pharmacies contribuera à offrir une perspective diversifiée et riche, améliorant ainsi notre compréhension de la gestion des ruptures d'approvisionnement spécifiquement au sein des pharmacies d'officine.

En plus de leur impact économique, elles ont des répercussions directes sur la continuité des traitements, la gestion des maladies chroniques et la satisfaction des patients. À mesure que le secteur pharmaceutique évolue, la nécessité de comprendre les causes profondes des ruptures de médicaments et de développer des stratégies efficaces pour les prévenir devient impérative. Nous verrons quelles stratégies sont mises en place pour pallier à ce phénomène, tant au niveau national, qu'à celui des professionnels de la chaîne du médicament.

1. Première partie : Le contexte français des pénuries de médicaments

1.1. Rupture de médicaments : un bilan alarmant

En mai 2022, l'**Académie nationale de pharmacie** a publié une alerte dans laquelle elle exprime « *sa plus vive inquiétude devant les tensions et les pénuries en matériaux et réactifs nécessaires aux activités de production pharmaceutique, qui ne manqueront pas d'avoir un impact sur l'approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux dans les prochains mois* ». (1)

En août 2022, devant les chiffres inquiétants du premier semestre (voir ci-dessous), l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) a accru sa pression sur les laboratoires pharmaceutiques pour tenter de prévenir les indisponibilités, en particulier concernant les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). (2) (3)

En octobre 2022, Medicines for Europe, le syndicat européen des fabricants de génériques, a adressé une lettre ouverte à la Commission européenne pour la mettre en garde sur les tensions d'approvisionnement qui risquaient de survenir cet hiver, en particulier découlant de l'explosion du prix des matières premières. (4)

1.1.1. Les chiffres officiels de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

L'ANSM veille à la disponibilité des médicaments « essentiels » appelés MITM ou de ceux dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique. Elle évalue, valide et coordonne, si nécessaire, les actions qui doivent être menées par les laboratoires pharmaceutiques afin de sécuriser l'accès à ces médicaments pour les patients. En effet, les laboratoires pharmaceutiques sont responsables de la disponibilité des médicaments qu'ils commercialisent.

Actuellement environ 6 000 médicaments sont classés dans les MITM (5). L'arrêté du 27 juillet 2016 fixe les 14 classes thérapeutiques contenant des MITM. (6)

L'indisponibilité de certains médicaments peut entraîner un problème de santé publique majeur : une perte de chance importante voire une mise en jeu du pronostic vital.

L'officine est confrontée à des ruptures d'approvisionnement, touchant à la fois les MITM et d'autres médicaments. Il s'agit d'un phénomène global qui impacte l'ensemble des produits pharmaceutiques. Les causes multiples de ces ruptures s'entremêlent, rendant leur compréhension et leur résolution d'autant plus complexes.

L'ANSM a enregistré près de 5000 signalements de ruptures de stock ou de risque de ruptures de stock de médicaments en 2023, soit une hausse de 30,9% en comparaison avec 2022 et plus de 128% par rapport à 2021. Le nombre de signalements de ruptures de stock de médicaments et de risques de rupture avait déjà atteint des niveaux inédits en 2022. Mais en 2023, 37 % des Françaises et Français déclarent avoir été confrontés à des pénuries de médicaments.(7)

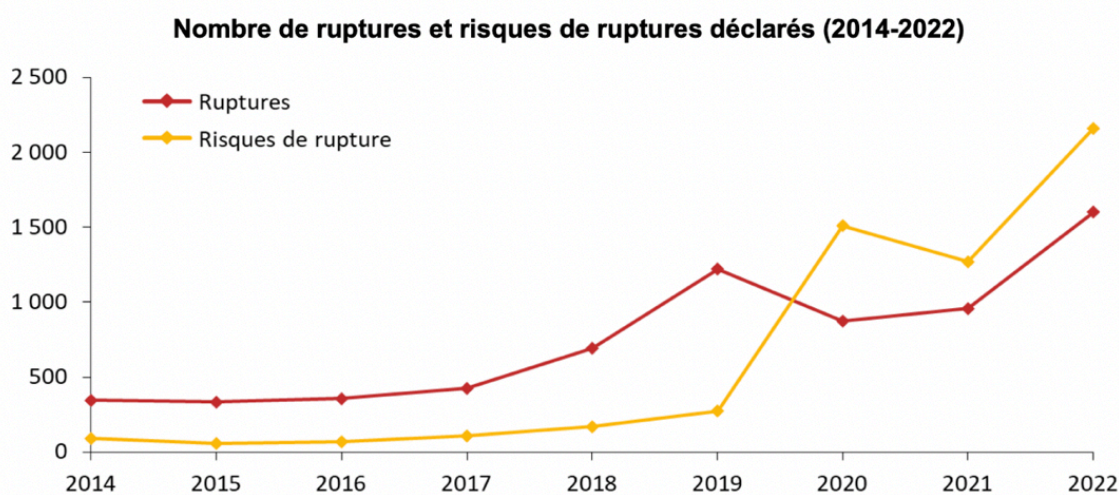


Figure 1 : Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarés (2014-2022) (8)

1.1.2. Situation à l'officine : les données du DP-rupture

Le DP rupture est lancé en 2013 par l'ordre des pharmaciens afin d'améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement. Il n'existe aucun équivalent dans d'autres pays.

Grâce au DP-Ruptures, les pharmacies de ville signalent automatiquement via leur logiciel de gestion d'officine (LGO) aux laboratoires exploitants les ruptures d'approvisionnement auxquelles elles font face. En retour, elles accèdent aux informations disponibles communiquées par le laboratoire exploitant : cause de la rupture, date de retour prévue, alternatives thérapeutiques...

Ainsi, en améliorant la circulation d'information entre les acteurs de la chaîne du médicament (pharmacies, distributeurs en gros, industriels, autorités sanitaires), ce service facilite la gestion des ruptures. De plus, le DP-Ruptures génère des données qui permettent de quantifier les ruptures

d'approvisionnement selon : la classe thérapeutique, le taux de rupture et la durée. Une fonction Demande de Dépannage d'Urgence (DDU) pour les MITM et les produits de niche permet au pharmacien d'officine de solliciter directement le laboratoire exploitant pour assurer la continuité de traitement d'un patient donné. (9)

Chiffres au 31 janvier 2023

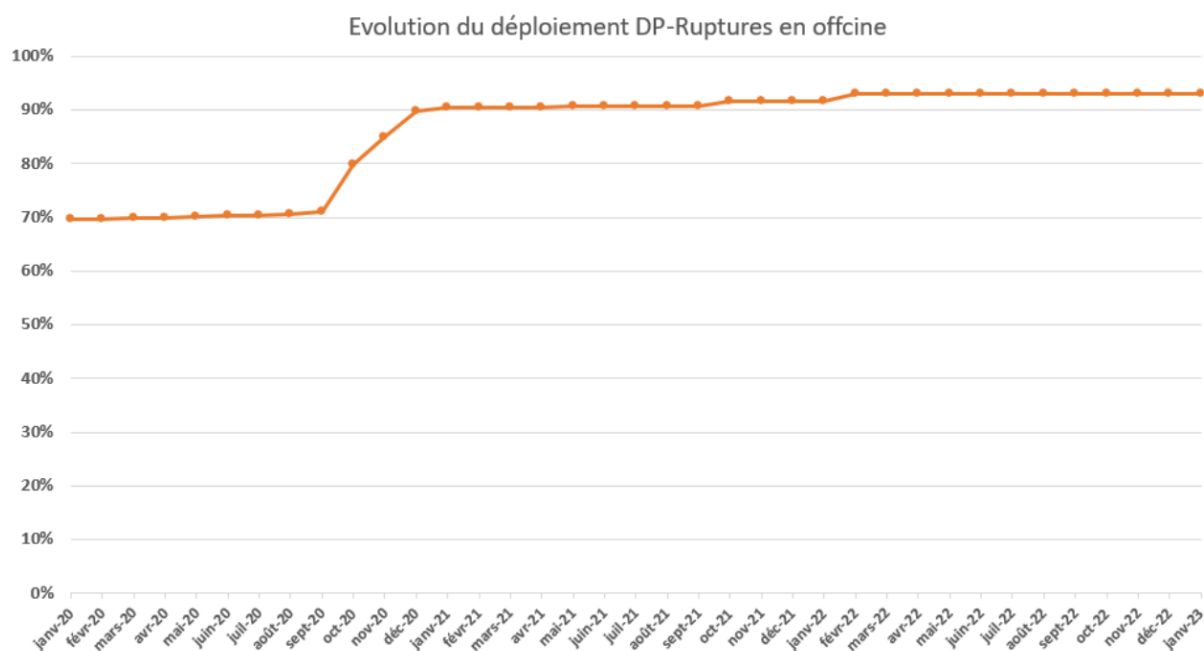


Figure 2 : Courbe montrant l'évolution du déploiement DP- rupture en officine de janvier 2020 à janvier 2023 (9)

Cette courbe souligne l'efficacité du dispositif DP-ruptures face à la crise sanitaire. À la demande de l'ANSM, les industriels étaient tenus de signaler toute éventuelle rupture susceptible de se produire pendant la crise. Cela a entraîné une augmentation de l'utilisation du dispositif, avec une progression de plus de 20% entre janvier 2020 et janvier 2023.

Dans tous les LGO des officines ayant intégré le service DP-Ruptures, une déclaration de rupture est créée automatiquement dès lors que l'officine ne peut s'approvisionner d'un médicament après 72 heures, puis transmise au laboratoire exploitant et aux autorités sanitaires (ANSM).

À partir du portail DP, les pharmaciens responsables concernés réagissent et adaptent leurs réponses aux pharmaciens dispensateurs en fonction de la visibilité dont ils disposent :

- source et cause de la rupture ou tension d'approvisionnement (rupture chez le fabricant,

chez un grossiste donné, ou localement dans certains établissements...);

- date de disponibilité du produit si elle est connue ;
- report sur d'autres dosages ou formes ;
- éventuelle alternative thérapeutique...

Le pharmacien est ainsi en capacité de réagir face au patient et en lien avec le prescripteur en fonction des informations disponibles.

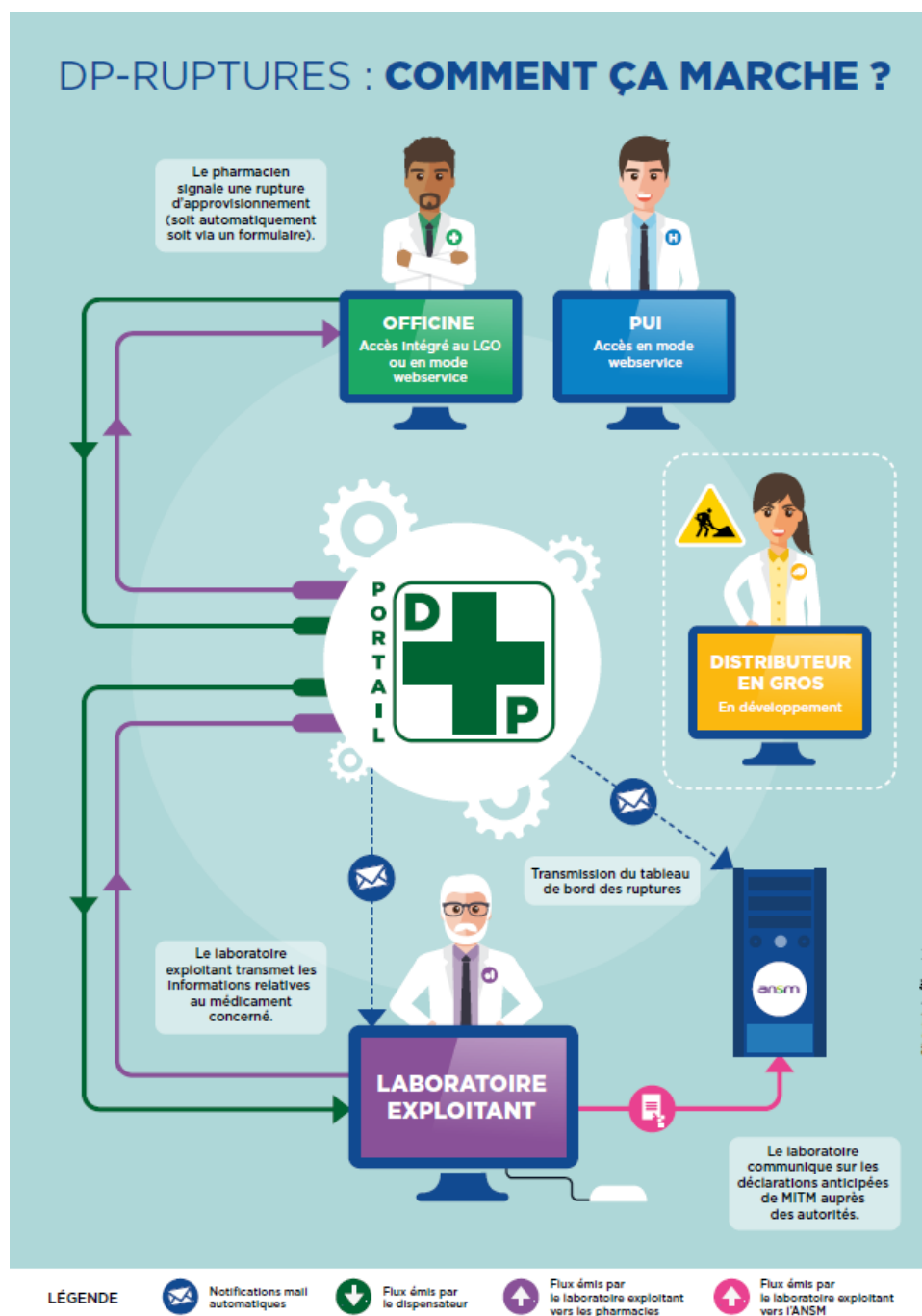


Figure 3 : Schéma récapitulatif du DP ruptures (Ordre national des Pharmaciens)(10)

Ce document présente une synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement pour diverses catégories de médicaments, classés par leur code ATC, sur le Portail DP-Ruptures en janvier 2023. Le tableau montre également le nombre de déclarations créées et levées, et le taux de réponse instantanée des laboratoires aux pharmacies confrontées à ces ruptures. Par exemple, sur un total de 204 codes CIP en rupture, certaines classes comme les anti-infectieux à usage systémique, avec 49 codes en rupture, et le système nerveux, avec 20 codes en rupture, sont particulièrement touchées. Bien que le nombre total de déclarations créées s'élève à 317 716, seules 225 890 ont été levées, indiquant que des ruptures subsistent dans certaines catégories, notamment celles qui concernent les médicaments critiques. Le taux global de réponse instantanée est de 45,4 %, ce qui met en lumière la difficulté des laboratoires à répondre en temps réel aux besoins des pharmacies. Les catégories comme les anti-infectieux et les hormones sexuelles présentent des taux de réponse encore plus faibles, suggérant une gestion complexe de ces médicaments essentiels pour les patients. Les médicaments du système respiratoire et du système nerveux figurent aussi parmi les catégories les plus touchées, ce qui peut poser problème compte tenu de leur importance dans le traitement de pathologies graves. (11)

Catégories de médicaments (par classe ATC)	Tous médicaments (1)					
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Nombre de déclarations créées	Nombre de déclarations levées	Taux de réponse instantanée (4)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	8	1 920	0,4%	11 062	16 303	70,9%
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	3	473	0,6%	4 325	3 629	0,0%
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	4	3 189	0,1%	6 156	539	74,1%
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	5	562	0,9%	5 952	4 172	96,3%
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	-	789	0,0%	-	-	-
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	28	269	10,4%	46 568	32 841	53,5%
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	93	1 020	9,1%	138 411	90 310	45,0%
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	-	542	0,0%	-	-	-
MUSCLE ET SQUELETTE	3	598	0,5%	7 796	1 688	44,3%
SYSTEME NERVEUX	20	2 309	0,9%	30 896	30 971	27,3%
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	1	56	1,8%	1 383	3 280	0,0%
SYSTEME RESPIRATOIRE	36	791	4,6%	60 932	36 248	41,4%
ORGANES SENSORIELS	2	323	0,6%	3 170	5 805	58,5%
DIVERS	1	280	0,4%	1 065	104	0,0%
pas de classe ATC	-	2	0,0%	-	-	-
Total général	204	13 123	1,6%	317 716	225 890	45,4%
* dont Vaccins	1	66	1,5%	1 763	6 312	94,2%
Nombre de pharmacies déclarantes	19 079					

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées ou levées sur le mois en cours. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires exploitants

(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire (-> pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)

(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

(4) Réponse immédiate apportée au dispensateur par le laboratoire exploitant abonné au service DP-Ruptures

Figure 4 : Synthèse mensuelle des déclarations de ruptures par classes ATC (11)

Le graphique ci-dessous illustre l'évolution des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures entre avril 2021 et janvier 2023. Il compare le nombre de déclarations créées à celui des déclarations levées sur cette période, montrant ainsi les variations mensuelles des situations de pénurie et leur résolution. On observe que, globalement, le nombre de déclarations créées dépasse régulièrement celui des déclarations levées, ce qui indique que les ruptures d'approvisionnement ne sont pas systématiquement résolues de manière rapide ou efficace. Les mois de **novembre et décembre 2022** affichent des pics particulièrement élevés dans le nombre de créations de déclarations, dépassant 1 200 000 en décembre 2022, tandis que les levées de déclarations augmentent également mais dans des proportions moindres. Les mois d'automne et d'hiver semblent enregistrer des hausses significatives dans le nombre de ruptures créées, ce qui pourrait être lié à une demande accrue de certains médicaments en raison des pathologies saisonnières comme les infections respiratoires. Cependant, malgré ces pics de créations, les efforts pour lever ces déclarations ne semblent pas pouvoir suivre la même progression, révélant une gestion difficile des stocks pendant ces périodes critiques. (11)

Chiffres au 31 janvier 2023

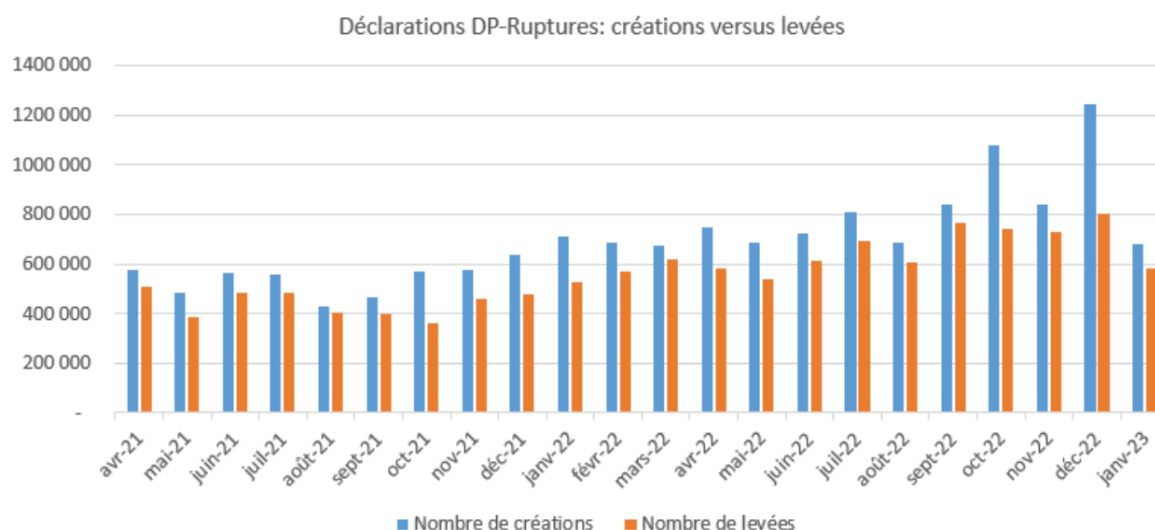


Figure 5 : Mesure de la capacité à réapprovisionner les pharmaciens dispensateurs (11)

1.2. Les conséquences des ruptures de médicaments

1.2.1. Le patient : le premier impacté

Pour les patients, les ruptures sont source de dérangement et de désarroi dans tous les pays, occasionnant des interruptions de traitement (88 %), une hausse du ticket modérateur (73 %), une moindre efficacité du traitement (73 %), des erreurs médicamenteuses à la prise du nouveau traitement (35 %) ou encore des effets indésirables ou une toxicité accrue (15 %). (12)

La principale conséquence des ruptures de médicaments est la perte de chance pour le patient. Lorsqu'il n'existe aucune alternative possible, les patients doivent chercher le médicament dans d'autres pharmacies sans garantie de le trouver. Toutes les officines étant souvent confrontées au même problème, cela force les patients à faire de nombreuses démarches. Ce phénomène touche particulièrement les personnes âgées ayant des difficultés de mobilité. En conséquence, certains patients finissent par ne pas utiliser le médicament du tout ou le reçoivent trop tard, ce qui affecte gravement leur prise en charge.

En 2022, une étude française basée sur les données de pharmacovigilance françaises entre 1985 et 2019 se concentre sur les effets indésirables liés aux pénuries de médicaments. Elle analyse 462 cas de pénuries ayant entraîné des effets indésirables. Les résultats montrent que 15,9 % des cas ont conduit à une aggravation des maladies, principalement en raison d'un manque d'efficacité des médicaments de substitution. Près de la moitié des cas ont été jugés graves, et dans 5,8 % des cas des situations mettant la vie en danger ou entraînant la mort ont été signalées. L'étude met en avant l'importance d'une politique de santé globale pour limiter les pénuries et améliorer la communication avec les professionnels de santé afin de réduire les risques pour les patients. (13)

1.2.2. Coût financier et humain

Les officines sont quant à elles particulièrement affectées par la perte financière due au temps passé à limiter les ruptures, évalué en moyenne à près de 10h hebdomadaires (9h30, soit 3h de plus qu'en 2022), la charge administrative, la perte de confiance des patients et la démotivation du personnel. (14)

Le dispositif officinal face aux ruptures inclut les préparations (50 %), le recours à un dosage différent en ajustant la posologie (50 %), voire le recours à d'autres types de fournisseurs (38 %). L'Ordre

national des pharmaciens formule régulièrement des propositions pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement et, en novembre 2023, une charte d'engagement des acteurs de la chaîne du médicament a été portée par l'Ordre et l'ANSM auprès des pouvoirs publics. L'Ordre publiait en décembre 2023 un nouveau cahier thématique sur le sujet et l'ANSM vient d'actualiser son plan hivernal avec les chiffres des signalements de ruptures en 2023 (4 925 déclarations, contre 3 761 signalements en 2022). (12)

Les médecins sont également impactés directement par ces ruptures par le fait que lorsque le pharmacien ne trouve pas d'alternative, il est obligé de les contacter. Ces derniers sont souvent dérangés au cours d'une consultation ce qui peut également représenter une moins bonne prise en charge pour le patient victime de la rupture mais également du patient en consultation. Le nombre croissant de ruptures quotidiennes laisse deviner l'impact sur ces professionnels de santé.

Le mécontentement des pharmaciens de manière globale en France a été objectivé par une grève le 30 mai dernier comptabilisant la fermeture de 18 000 officines sur 20 000.

Cette grève à l'initiative des syndicats a eu pour but d'exprimer la colère de la profession contre les pénuries persistantes de médicaments, une rémunération jugée insuffisante et un risque de dérégulation de la vente en ligne. Cette mobilisation revêt un caractère exceptionnel, puisqu'elle ne sera que la deuxième dans l'histoire récente de la profession, après celle de 2014, qui avait massivement mobilisé les professionnels pour protester contre un projet de loi qui menaçait déjà le monopole officinal de dispensation des médicaments. Au total, 30 000 personnes sont descendues dans la rue sur l'ensemble du territoire, selon l'Union de syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) et la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF). C'est six fois plus que lors de la dernière grande mobilisation de 2014 pour cette profession qui a exprimé largement sa lassitude face aux pénuries qui lui font perdre « beaucoup de temps » et impacte l'économie des officines. (15)

1.3. De multiples causes aux ruptures

1.3.1. Le déclin de la production française, conséquence de quarante ans de délocalisation

Depuis quatre décennies, la France a progressivement délocalisé la production de médicaments vers des pays à bas coûts, comme la Chine et l'Inde, où les matières premières et la main-d'œuvre sont moins onéreuses. Cette stratégie a été adoptée par de nombreux laboratoires pour maximiser les marges bénéficiaires. Cependant, elle a conduit à la désindustrialisation de la filière pharmaceutique française, avec une baisse significative de la fabrication locale. En conséquence, la France dépend désormais largement de ces pays pour ses approvisionnements en principes actifs et produits finis. Quatre-vingt pourcent des génériques sont produits sur le continent asiatique. (16)

Les conséquences de ces délocalisations sont multiples. D'une part, la fragilisation des chaînes d'approvisionnement rend la France particulièrement vulnérable aux perturbations mondiales, telles que les crises sanitaires (COVID-19) ou géopolitiques (conflit en Ukraine). D'autre part, la perte de savoir-faire industriel et d'autonomie de production a affaibli la capacité du pays à répondre à ses propres besoins en médicaments essentiels. Enfin, la relocalisation de cette production est désormais un enjeu majeur pour garantir la souveraineté sanitaire et limiter les pénuries de médicaments sur le territoire.

Des initiatives sont en cours pour inverser cette tendance, notamment à travers des programmes de soutien à l'industrie pharmaceutique locale et des incitations pour la production nationale de MITM. Toutefois, le chemin vers une réindustrialisation complète reste long et nécessite des investissements considérables ainsi qu'un soutien politique renforcé.

1.3.2. Une stratégie commerciale et financière portée vers les médicaments innovants et onéreux, au détriment des médicaments matures

- La stratégie commerciale française

Depuis plusieurs années, l'industrie pharmaceutique oriente de plus en plus ses investissements vers les médicaments innovants notamment ceux issus des biotechnologies ou des thérapies géniques, qui sont souvent coûteux et générateurs de fortes marges. Ces médicaments dits "de pointe" captent l'essentiel des ressources financières et des efforts de recherche car ils promettent des profits importants grâce à leur caractère novateur et à la forte demande des systèmes de santé.

En revanche, les médicaments matures, bien que toujours essentiels pour de nombreux patients, voient leurs prix diminuer avec le temps en raison de la concurrence des génériques et des pressions réglementaires pour réduire les coûts de santé. Cette baisse de rentabilité incite les entreprises à déprioriser leur production et leur distribution, augmentant ainsi le risque de pénuries. Les laboratoires préfèrent concentrer leurs ressources sur les nouveaux traitements, parfois au détriment de médicaments plus anciens mais indispensables.

Cette stratégie commerciale déséquilibrée peut avoir des conséquences graves sur l'accès aux traitements courants, et nécessite une meilleure régulation pour éviter que les médicaments matures ne soient négligés.

- La fixation des prix

En France, la fixation des prix des médicaments est un processus strictement encadré et repose sur plusieurs acteurs. La principale institution qui décide du prix des médicaments remboursables est le Comité économique des produits de santé (CEPS). Ce comité négocie avec les laboratoires pharmaceutiques pour fixer les prix des médicaments pris en charge par la Sécurité sociale, en fonction du service médical rendu, des prix pratiqués dans d'autres pays européens et des volumes de vente attendus.

L'un des problèmes majeurs qui contribue aux ruptures de médicaments en France est lié au prix que le pays paie pour les médicaments. Comparé à d'autres pays européens, la France paie souvent des prix inférieurs pour certains médicaments, en particulier pour les génériques. Cela rend le marché français moins attractif pour les industriels du médicament, qui préfèrent vendre leurs produits à des pays où les marges sont plus élevées. Thomas Borel, directeur des affaires scientifiques et responsabilités sociétales des entreprises au Leem (Les entreprises du médicament), pointe du doigt le niveau des prix français comparé à celui dans d'autres "pays de référence" comme

le Royaume-Uni, l'Allemagne ou l'Italie. "Il s'avère que le différentiel entre le prix français et ceux des autres pays européens est de l'ordre de 25%. Résultat, quand on est en situation de tension d'approvisionnement, les allocations de produits entre les différents pays se font au détriment de la France." Les prix des médicaments (sans les génériques) en 2020 sont 37% plus élevés en Allemagne qu'en France et 50% plus élevés en Suisse. (17)

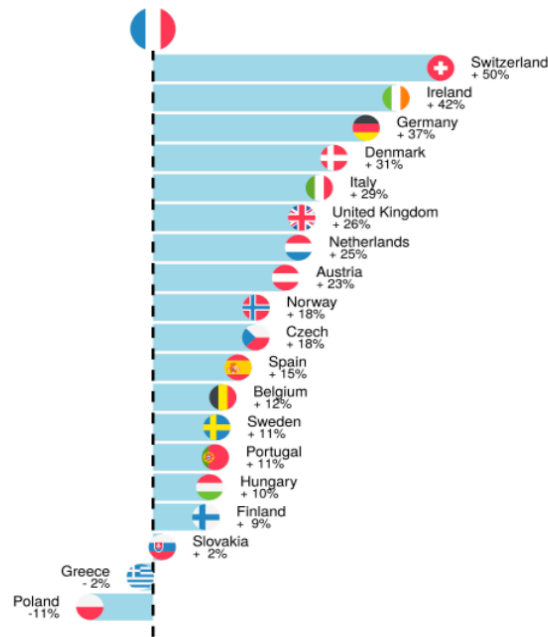


Figure 6 : Comparaison des prix en fonction des pays en 2020 sans les génériques (17)

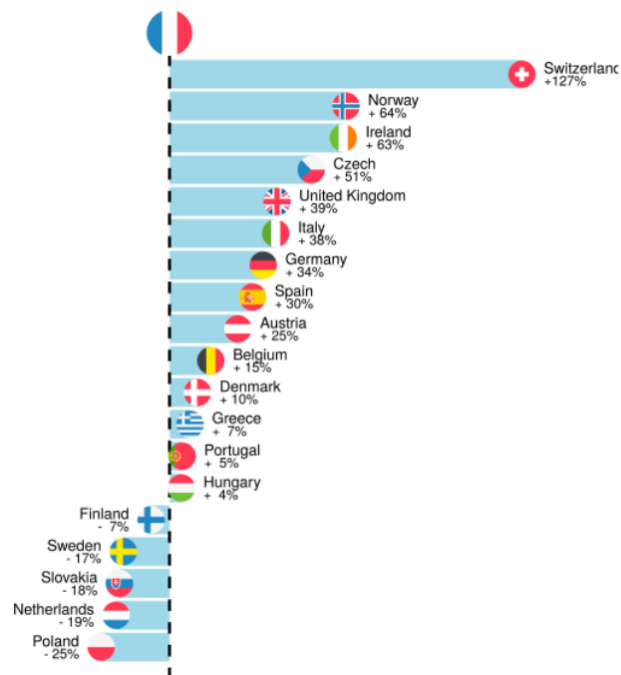


Figure 7 : Comparaison des prix en fonction des pays en 2020 avec les génériques (17)

Ces deux figures montrent que la France, qui consomme beaucoup de médicaments génériques, parvient à garder des prix bas, contrairement à des pays comme la Suisse ou la Norvège, où les prix sont beaucoup plus élevés avec une consommation plus faible de génériques. Cela montre que les politiques françaises, qui favorisent l'utilisation de génériques, aident à limiter les coûts des médicaments. D'autres pays, qui n'utilisent pas autant de génériques, se retrouvent avec des prix plus élevés pour les mêmes types de médicaments.

Les laboratoires pharmaceutiques, qui sont en concurrence mondiale, peuvent privilégier des marchés plus lucratifs où les prix de vente sont plus élevés. Cela peut entraîner des pénuries sur le marché français car les quantités allouées à la France peuvent être insuffisantes pour répondre à la demande. De plus, les coûts de production augmentent mais les prix fixés en France peuvent ne pas suivre cette tendance, rendant moins rentable la vente de certains produits dans le pays.

1.3.3. Les pénuries liées à la production

Les **ruptures de stock** surviennent souvent au niveau de la production, en particulier lorsqu'il y a une impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament. Cela peut résulter de plusieurs facteurs :

- **Manque de matière première** : Les principes actifs nécessaires à la fabrication du médicament peuvent être indisponibles, souvent en raison de la concentration des sites de production dans quelques pays comme l'Inde ou la Chine, créant des dépendances géographiques.
- **Problèmes de fabrication** : Des incidents dans le processus de production, tels que des défauts dans la ligne de production, des problèmes techniques ou des erreurs humaines, peuvent provoquer des interruptions de production.
- **Problèmes de façonnage et de conditionnement** : Le conditionnement des médicaments (mise sous blister, emballage) est une étape cruciale qui peut rencontrer des difficultés liées à des pénuries de matériaux comme l'aluminium ou le carton.

Les interruptions à cette étape sont les plus graves car elles concernent la capacité de production elle-même et peuvent affecter plusieurs pays à la fois, créant des pénuries à l'échelle mondiale.

1.3.4. Les pénuries liées à la distribution

Les problèmes de distribution relèvent généralement de la **rupture de la chaîne logistique**. Ces interruptions peuvent être causées par :

- **Les grossistes répartiteurs** : Ces acteurs sont responsables de la distribution des médicaments aux pharmacies et aux hôpitaux. Des problèmes tels que des retards dans les livraisons, des erreurs de distribution ou un manque de coordination entre les différents intervenants peuvent empêcher les pharmacies de recevoir les médicaments en temps voulu.
- **Les transporteurs** : Les difficultés liées aux moyens de transport, telles que les grèves, les blocages logistiques ou les restrictions liées aux crises sanitaires (comme pendant la pandémie de COVID-19), peuvent retarder ou bloquer la livraison des médicaments aux distributeurs ou aux pharmacies.
- **Les problèmes de stockage** : Une gestion inefficace des stocks au niveau des entrepôts peut également conduire à des pénuries. Une mauvaise prévision des besoins ou des capacités de stockage limitées peuvent aggraver la situation.

1.3.5. Les pénuries liées à l'approvisionnement :

C'est l'incapacité pour une pharmacie à dispenser un médicament à un patient. C'est la rupture d'approvisionnement.

C'est ici que cette dernière se manifeste directement pour le patient. Les pharmacies, qu'elles soient de ville ou d'hôpital, peuvent se retrouver dans l'impossibilité de fournir un médicament à cause de :

- **Une mauvaise gestion des stocks** en interne ou une incapacité à obtenir les médicaments auprès des grossistes ou des fabricants.
- **Des quotas imposés** par les laboratoires en raison de la rareté des médicaments, ce qui peut restreindre la quantité livrée à chaque pharmacie.
- **Une forte demande inattendue** : Par exemple, lors d'une épidémie ou d'un changement soudain dans les recommandations de traitement, certaines pharmacies peuvent se retrouver à court de médicaments.
- **Décisions de rappel** : Les rappels de médicaments pour des raisons de sécurité ou de qualité peuvent entraîner des ruptures temporaires. Les autorités de régulation peuvent exiger le rappel de lots spécifiques de médicaments, ce qui peut affecter l'approvisionnement en pharmacie.

- **Variations saisonnières** : Certains médicaments peuvent connaître des variations saisonnières de demande, par exemple, des médicaments liés à des affections saisonnières comme les allergies ou les pathologies hivernales.

1.3.6. La situation à l'international

Selon le rapport du GPUE (Groupement pharmaceutique de l'union européenne), tous les pays répondants à l'enquête ont subi des ruptures en 2023 :

La situation a empiré dans 17 pays, reste inchangée dans 6 pays, et seuls 3 pays ont vu leur situation s'améliorer. Les classes les plus affectées sont les anti-infectieux systémiques tels que les antibiotiques, les médicaments ciblant le système nerveux et les traitements des maladies cardiovasculaires.

Les pays interrogés estiment que les causes de pénuries les plus fréquentes sont l'interruption du processus industriel (65 %), les stratégies nationales de fixation des prix et d'approvisionnement telles que les appels d'offres (62 %) et une hausse inattendue de la demande (50 %).

Les officines peuvent utiliser un système de surveillance national dans 69 % des pays. C'est l'Agence du médicament qui partage le plus souvent des informations sur les ruptures (dans 85 % des pays), ainsi que les grossistes (54 %), l'industrie (46 %) ou les organisations de pharmaciens (27 %).

Soixante-neuf pourcent des pays ont aussi subi des ruptures de dispositifs médicaux (DM) qui ont affecté toutes les classes de DM et de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM-DIV). Cependant, seuls 2 pays ont un système de suivi de l'approvisionnement en DM fournissant des informations aux pharmaciens d'officine. (14)

1.4. Rôle des différents acteurs de la chaîne du médicament dans la prévention des ruptures

Les ruptures de médicaments sont un défi complexe et multifactoriel et des efforts sont déployés à plusieurs niveaux pour les minimiser et assurer la disponibilité constante des médicaments nécessaires pour les patients. La collaboration entre les différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique est cruciale pour résoudre efficacement ces problèmes.

- **Le rôle des laboratoires :**

Les laboratoires sont tenus d'identifier des médicaments équivalents commercialisés en France et d'augmenter leur production pour couvrir les besoins. Ils sont tenus d'informer les professionnels de santé et les patients. Ils doivent importer des médicaments habituellement commercialisés en France ou distribuer les lots initialement destinés à d'autres pays. Ils sont tenus de contrôler la distribution en vue d'une répartition équitable sur le territoire ou orientée vers les patients prioritaires. Enfin, ils sont tenus de suivre et gérer les stocks. Cependant les laboratoires n'ont pas un rôle de santé publique comme pourraient l'avoir les grossistes répartiteurs.

- **Le rôle des grossistes répartiteurs :**

Les grossistes-répartiteurs jouent un rôle crucial dans la gestion des ruptures de médicaments en France car ils sont responsables de la distribution des médicaments depuis les laboratoires pharmaceutiques jusqu'aux pharmacies et établissements de santé. Leur mission principale est d'assurer une disponibilité continue des médicaments sur l'ensemble du territoire, en respectant les obligations de service public qui leur imposent de détenir un stock suffisant pour répondre aux besoins des patients. En cas de rupture d'approvisionnement, ils doivent être capables de réagir rapidement pour redistribuer les stocks existants de manière équitable et d'explorer des solutions alternatives, comme le recours à des importations temporaires ou la gestion des commandes en tension.

En outre, les grossistes-répartiteurs ont l'obligation légale de signaler toute situation de rupture ou de tension d'approvisionnement aux autorités sanitaires, notamment à l'ANSM. Cette communication permet aux autorités de coordonner les réponses appropriées et d'informer les professionnels de santé des difficultés rencontrées ainsi que des mesures prises pour les atténuer. Les grossistes-répartiteurs doivent également s'assurer qu'ils ne contribuent pas eux-mêmes aux ruptures en évitant d'exporter des médicaments en situation de tension sur le marché national, ce qui est strictement encadré par la loi.

Par ailleurs, leur rôle ne se limite pas à la simple distribution. Ils participent activement à la mise en œuvre des plans de gestion des pénuries (PGP) en collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques. Cela inclut la gestion des stocks stratégiques, l'optimisation de la chaîne d'approvisionnement et la mise en place de stratégies de substitution thérapeutique lorsque nécessaire. Les grossistes-répartiteurs sont donc un maillon essentiel dans la chaîne

d'approvisionnement en médicaments, jouant un rôle clé dans la prévention et la gestion des ruptures pour garantir l'accès continu des patients aux traitements dont ils ont besoin.

- **Le rôle des pharmaciens :**

Les pharmaciens travaillent généralement en étroite collaboration avec les grossistes et les distributeurs pour minimiser les ruptures de médicaments. Ils peuvent également s'efforcer de trouver des alternatives ou de conseiller les patients sur d'autres options disponibles lorsque des ruptures se produisent. La gestion efficace des stocks, la communication avec les fournisseurs et la surveillance constante des tendances du marché sont essentielles pour minimiser les impacts des ruptures de médicaments en pharmacie. (12)

- **Le rôle des prescripteurs**

Les prescripteurs ont un rôle essentiel dans la prévention des ruptures de médicaments. En effet, ils peuvent adapter leurs prescriptions en tenant compte des tensions d'approvisionnement signalées, en évitant de prescrire systématiquement des médicaments en rupture ou vulnérables. Ils peuvent également proposer des alternatives thérapeutiques appropriées, comme des génériques ou d'autres options équivalentes. De plus, les prescripteurs collaborent avec les pharmaciens pour optimiser les traitements et informer les patients sur l'utilisation rationnelle des médicaments, limitant ainsi la demande excessive et préservant les stocks disponibles. Lors des fortes périodes de tensions d'approvisionnement notamment pour les médicaments de rhumatologie ou d'infectiologie, les médecins prescrivaient quasiment systématiquement des alternatives thérapeutiques. (Annexe 1)

2. Deuxième partie : l'impact des ruptures d'approvisionnement sur l'activité officinale

La fréquence des ruptures d'approvisionnement n'a cessé de croître au cours des dernières années, comme exposé précédemment. L'objectif de cette étude, menée à l'aide d'un questionnaire, est de mettre en lumière l'impact que ces ruptures d'approvisionnement exercent sur le quotidien du pharmacien d'officine. L'étude prendra en compte la nature spécifique des médicaments touchés, les protocoles mis en place en réponse aux ruptures, les interactions avec les patients. La collaboration étroite avec neuf pharmacies permettra de fournir une compréhension plus approfondie de la gestion des ruptures d'approvisionnement en fonction de la typologie de la pharmacie.

2.1. Matériels et méthodes

2.1.1. Le questionnaire

Le questionnaire a été conçu au format Google Sheets (Annexe 2). Dix pharmacies d'Auvergne ont été sollicitées et 9 réponses positives pour participer à l'étude ont été obtenues. Les informations recueillies comprenaient des données telles que l'âge, le sexe du patient, le médicament manquant et la conduite tenue par l'équipe officinale : substitution effectuée (et, le cas échéant, par quelle alternative), initiation d'un appel au médecin et/ou orientation du patient vers une autre pharmacie. Si une même spécialité manquante est signalée plusieurs fois, l'équipe doit la relever à chaque occurrence. Le personnel avait pour responsabilité de renseigner ces informations dans le Google Sheets.

2.1.2. Population cible

Cette recherche se concentre sur les professionnels travaillant en officine, incluant les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie, et les étudiants en pharmacie à partir de leur deuxième année de formation.

2.1.3. Diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été conçu en utilisant la plateforme "Google Drive", et un lien direct a été généré pour faciliter l'accès au questionnaire. En ce qui concerne la diffusion de celui-ci, j'ai effectué des visites physiques dans différentes pharmacies pour présenter l'étude et partager le lien vers le document hébergé sur Google Drive.

2.1.4. Déroulement de l'enquête

L'enquête s'est déroulée sur une période de 7 semaines, précisément du 24/04/2023 au 11/06/2023. Notons que les réponses au questionnaire ont été recueillies de manière anonyme.

2.2. Résultats

2.2.1. Présentation des officines

Neuf pharmacies ont participé à l'étude afin de recueillir un maximum de manquants sur la période choisie

- La première pharmacie est une pharmacie de quartier en commune urbaine qui comptabilise entre 90 à 120 patients par jour
- La seconde est une pharmacie de quartier en commune urbaine ouverte tous les jours sans interruption, qui comptabilise environ 300 patients par jour.
- La troisième est une pharmacie de centre commercial de centre urbain intermédiaire ouverte du lundi au samedi sans interruption et comptabilise entre 800 et 1000 patients par jour
- La quatrième pharmacie est une pharmacie de ceinture urbaine ouverte du lundi au samedi et comptabilise environ 250 patients par jour.
- La cinquième pharmacie est une pharmacie de commune rurale à habitat dispersé qui comptabilise entre 80 à 100 patients par jour
- La sixième pharmacie est une pharmacie de bourg rural ouverte 6 jours sur 7 en continu et représente environ 500 patients par jour
- La septième pharmacie est une pharmacie de bourg rural ouverte en semaine en continu et représente environ 300 patients par jour
- La huitième pharmacie est une grosse pharmacie de centre urbain intermédiaire qui représente environ 700 patients par jour
- La neuvième pharmacie est une pharmacie centre urbain intermédiaire ouverte en semaine

avec une coupure entre midi et 14h et représente environ 350 patients par jour.

Toutes les pharmacies sont engagées dans des groupements.

2.2.2. Caractéristiques des ruptures

- Nombre de manquants totaux en fonction des semaines

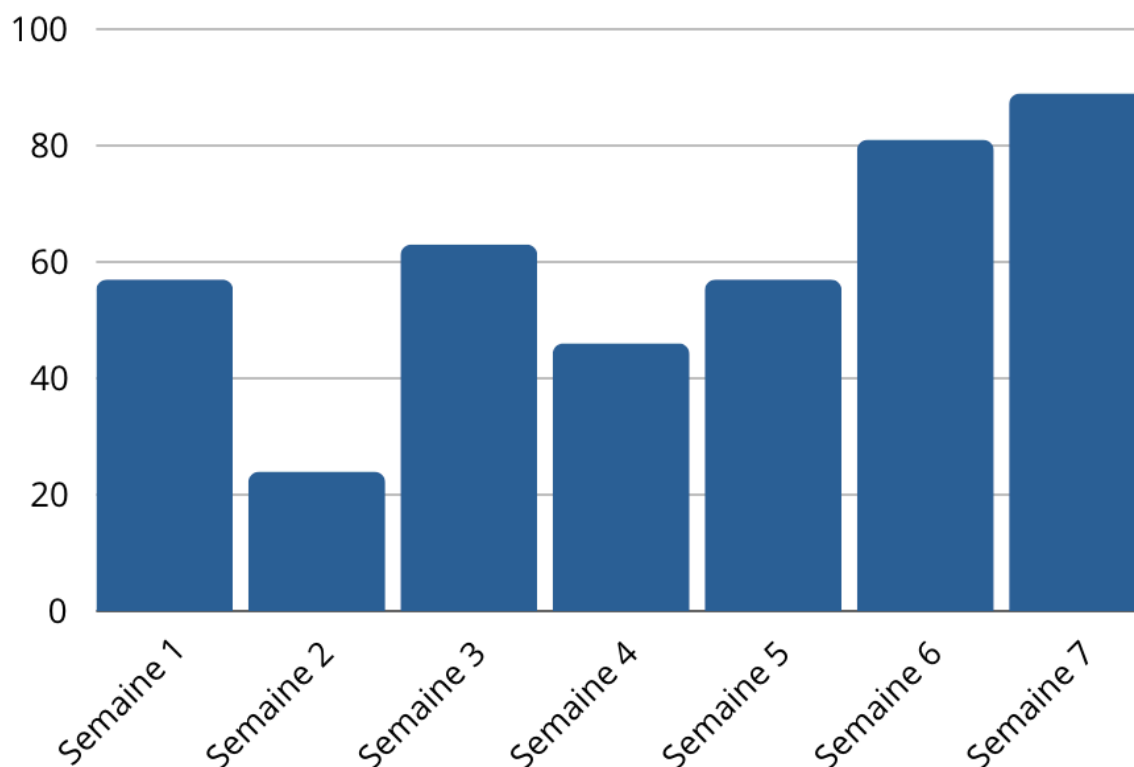


Figure 8 : Nombre de médicaments manquants au total par semaine de recueil

D'après le graphique ci-dessus, on peut noter que les 2 premières semaines collectent moins de manquants car seules les pharmacies 1, 2 et 3 ont participé à l'étude. On y recense entre 24 et 57 manquants par semaine. Pour les semaines suivantes, toutes les pharmacies ont participé, entre 63 à 89 manquants par semaine ont été rapportés.

- **Nombre de manquants/rupture par officine et par semaine**

Ce diagramme présente le nombre de manquants collectés dans chacune des neuf pharmacies participantes.

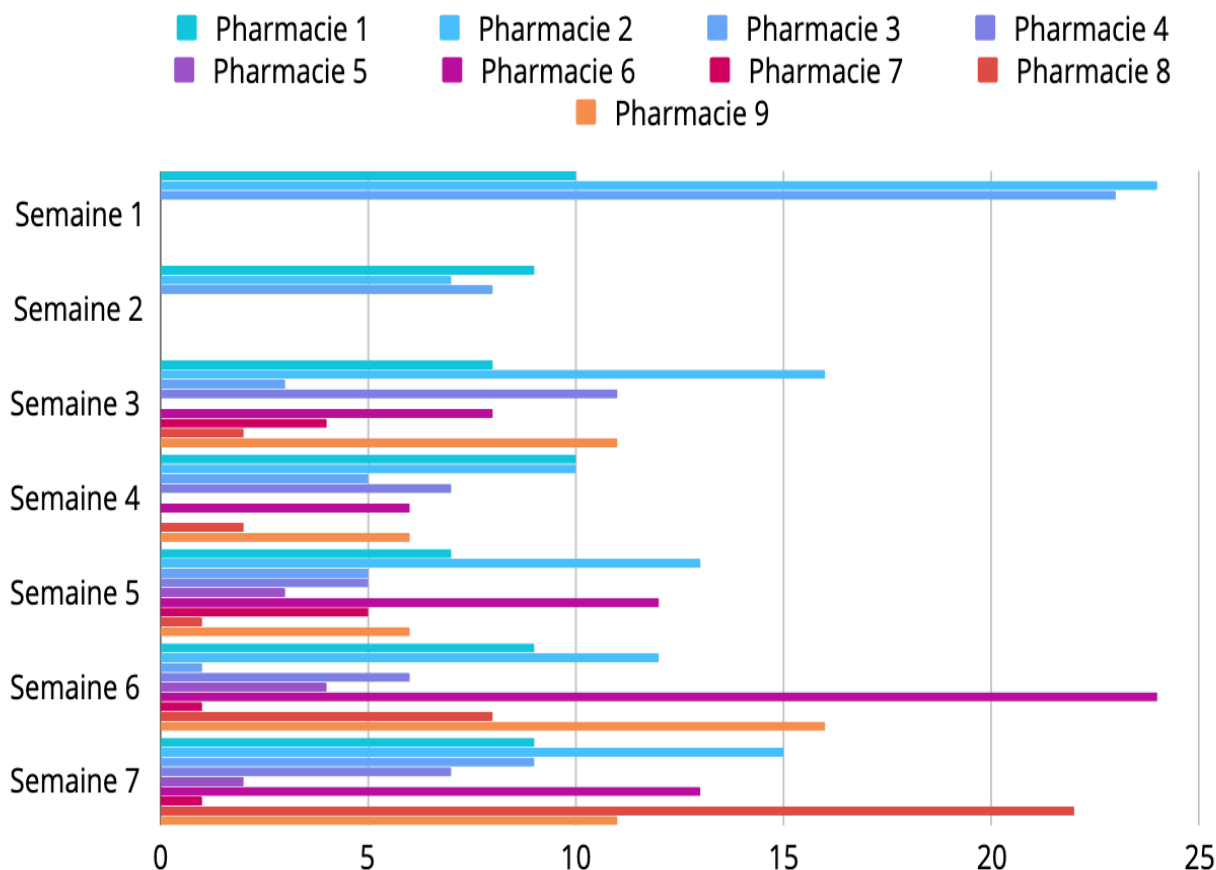


Figure 9 : Évolution du nombre de manquants totaux au cours des semaines en fonction de la pharmacie

Ce graphique montre le nombre de médicaments manquants par semaine pour les neuf pharmacies. On peut observer une grande variabilité entre les pharmacies, avec certaines, comme la pharmacie 9, affichant des pics de manquants particulièrement élevés dès la semaine 1 et à nouveau en semaine 7. D'autres pharmacies, comme la pharmacie 1, ont un nombre de manquants plus constant au fil des semaines. Le graphique suggère que les ruptures ne sont pas uniformes entre les pharmacies, avec des pics irréguliers et des périodes où certaines pharmacies semblent plus touchées que d'autres.

- **Caractéristiques des patients concernés par les ruptures**

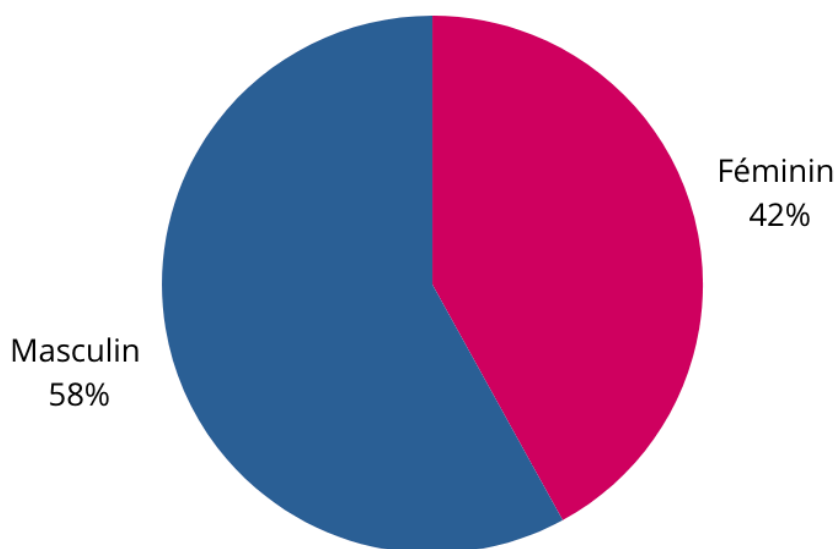


Figure 10 : Répartition des sexes des patients impactés par les ruptures

Au sein de cette étude la composition démographique se caractérise par une majorité masculine, représentant 58%, tandis que la population féminine constitue 42%

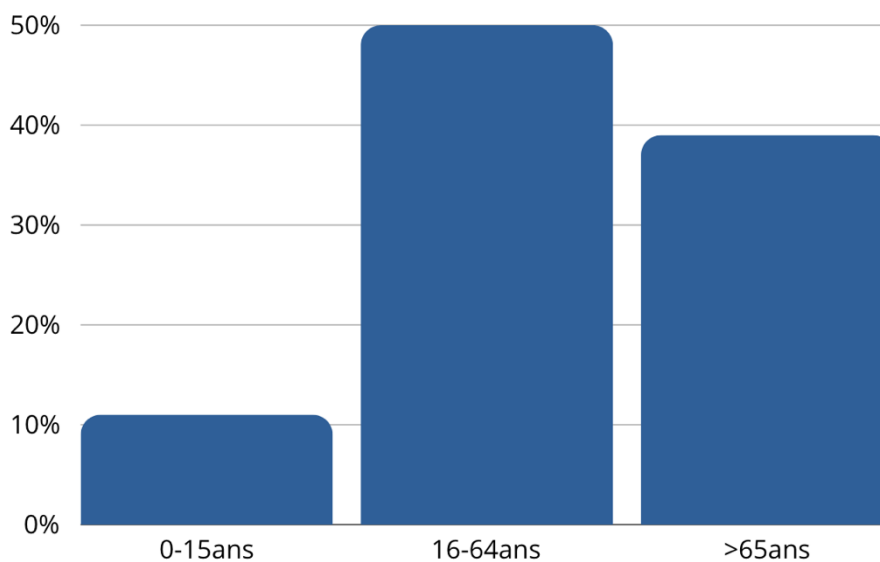


Figure 11 : Répartition des âges des participants à l'étude.

Comme illustré dans le diagramme ci-dessus, la catégorie d'âge prédominante est celle des 16-64 ans (50%), suivie de près par celle des personnes de plus de 65 ans (39%). Les individus âgés de 0 à 15 ans représentent 11%.

- **Domaines thérapeutiques concernés par les ruptures**

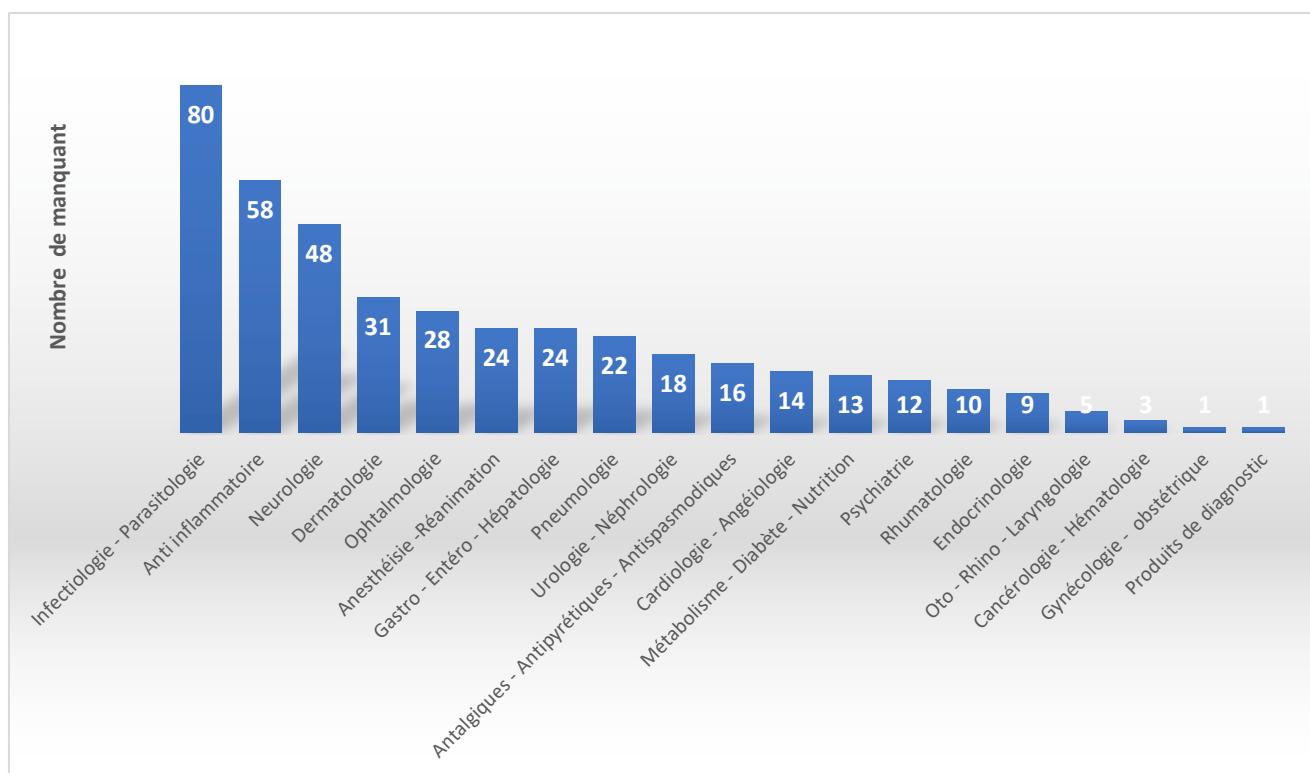


Figure 12 : Nombre de médicament manquant en fonction du domaine thérapeutique

Le graphique présenté ci-dessus offre une vue sur la répartition des manquants selon leur domaine thérapeutique. On observe que l'infectiologie-parasitologie totalise 80 manquants, suivi des anti-inflammatoires avec 58 manquants, de la neurologie avec 48 manquants, et de la dermatologie avec 31 manquants. Ces quatre grandes catégories représentent collectivement près de la moitié de l'ensemble des manquants recensés.

Infectiologie-parasitologie

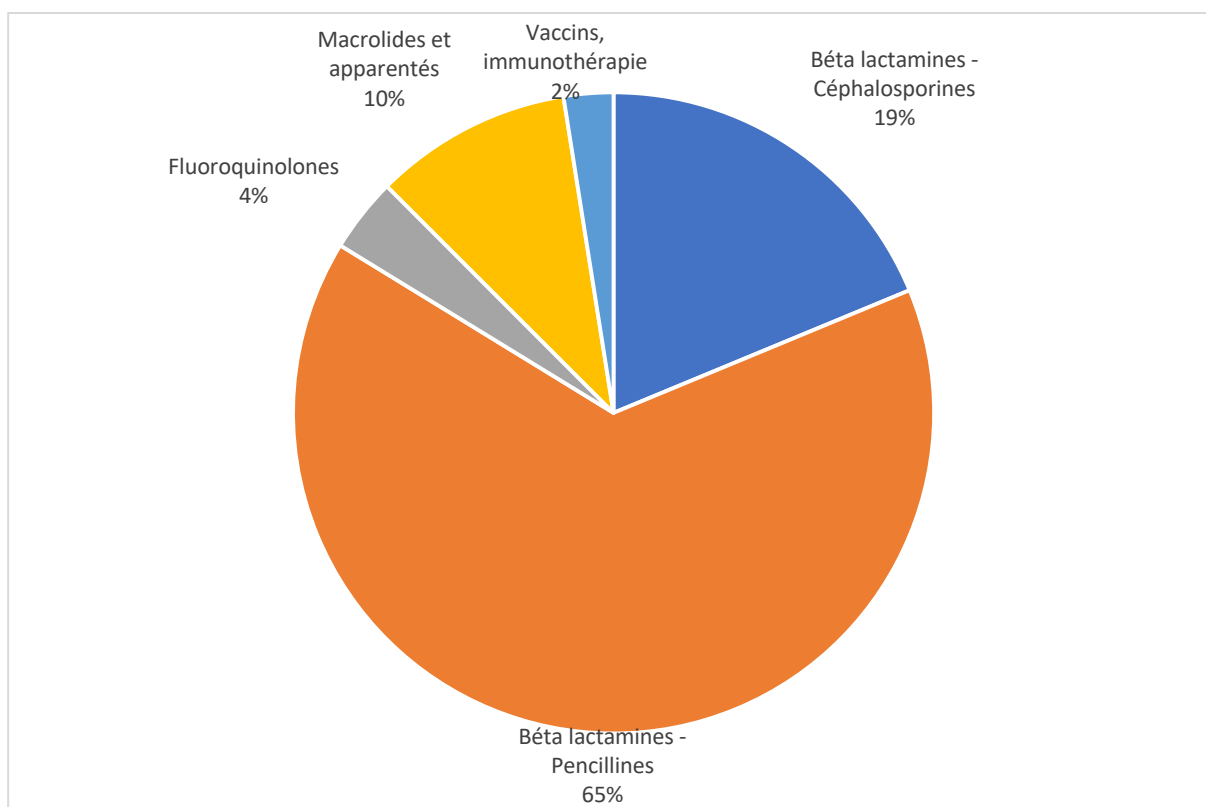


Figure 13 : Représentation en pourcentage des sous-classes de médicaments d'infectiologie-Parasitologie

Concernant les médicaments manquants dans le domaine de l'infectiologie-parasitologie, les pénicillines, appartenant au groupe des bêta-lactamines, occupent une place prédominante avec un taux de manquants de 65%. Les céphalosporines, également classées parmi les bêta-lactamines, représentent 19%, suivies des macrolides avec un pourcentage de 10%.

Au sein du domaine thérapeutique d'infectiologie-Parasitologie, les antibiotiques sont donc la classe la plus impactée en matière de rupture.

Anti-inflammatoires

Parmi les anti-inflammatoires, il est notable que les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AIS) occupent une part significative, représentant 95% du secteur en comparaison avec les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AINS) qui ne représentent que 5%.

Les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AIS) se déclinent en deux catégories : d'une part, les AIS administrés par voie injectable (51%), comprenant la rupture de Diprostène® et d'Hydrocortancyl®, et d'autre part les AIS par voie orale (49%) incluant la Prednisolone et la Prednisone. Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont représentés par l'Acide Tiaprofénique et le Piroxicam.

Neurologie

En ce qui concerne le domaine de la neurologie, une observation notable émerge lorsqu'on analyse les données relatives aux médicaments manquants. Les antimigraineux et les anti-vertigineux affichent des taux de manquant quasiment équivalents : respectivement 48% et 52%.

Les anti-vertigineux sont uniquement représentés par la Betahistine à différents dosages, tandis que les antimigraineux sont représentés par le Kétoprofène (Profemigr®) et le Zolmitriptan.

Dermatologie

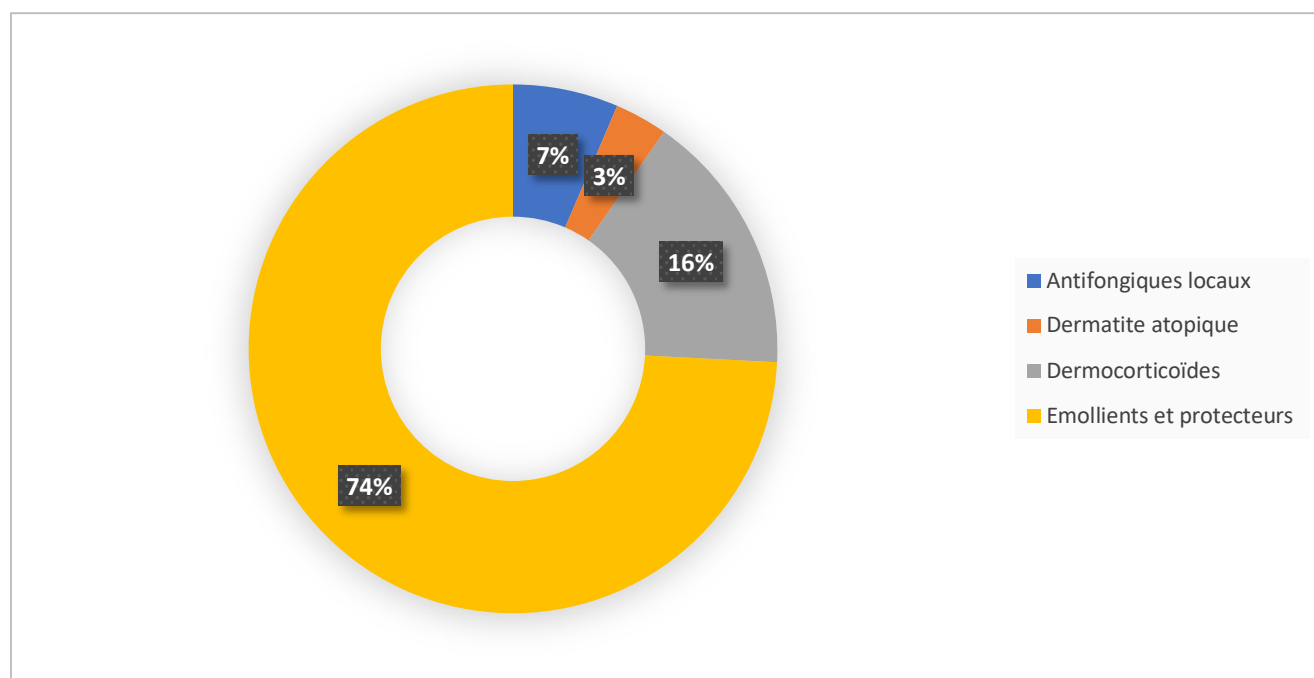


Figure 14 : Représentation en pourcentage des sous-classes de médicaments de dermatologie

Les émoullients et protecteurs sont représentés par le glycérol/vaseline/paraffine (74%), suivis par les dermocorticoïdes (16%) représentés par la bétaméthasone. Les antifongiques locaux (7%), quant à eux, sont représentés par le bifonazole et le miconazole, tandis que les médicaments de la dermatite atopique (3%) sont représentés par le tacrolimus.

Les MITM

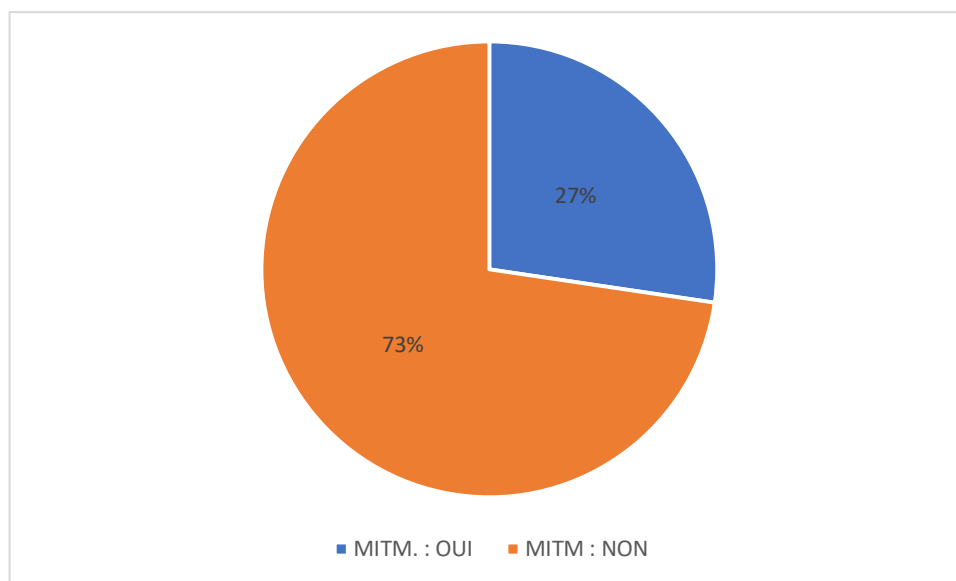


Figure 15 : Représentation en pourcentage des MITM parmi les ruptures

Dans 27% des cas, les ruptures concernent un MITM.

Les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur sont définis par l'ANSM comme des médicaments indispensables à la survie ou à la gestion d'une pathologie grave pour lesquels une rupture de stock pourrait entraîner une perte de chance significative pour le patient. (18)

Selon l'article L.5111-4 du code de la santé publique, une interruption de traitement avec ces médicaments peut mettre en jeu le pronostic vital à court ou moyen terme. (19)

Les industriels et distributeurs doivent respecter certaines obligations strictes pour éviter ces ruptures. Depuis septembre 2021, les laboratoires sont obligés de maintenir un stock de sécurité de deux à quatre mois pour ces médicaments, et de soumettre des PGP.

- Conduite tenue par l'équipe officinale

Ces ruptures de médicaments peuvent déboucher sur :

- Une substitution de la forme ou du dosage par le pharmacien
- Un appel au médecin pour convenir d'une équivalence
- Un dépannage par d'autres pharmacies
- Le renvoi vers une autre pharmacie

Nous pouvons noter que pour 27% des cas le pharmacien a pu lui-même substituer le médicament. Cela représente surtout les classes d'infectiologie-parasitologie (38%), la neurologie (13%), les anti inflammatoires (8%) et le reste représenté par la gastro-entéro-hépatologie, psychiatrie, cardiologie, ophtalmologie et les antalgiques.

Ce n'est que dans 5% des cas que le pharmacien a pu se dépanner avec une pharmacie partenaire, sans avoir pu en amont substituer de lui-même la forme ou le dosage du médicament manquant.

Dans 23% des cas le pharmacien a dû appeler le médecin pour convenir d'une molécule alternative car il n'y avait pas d'équivalent dans un autre dosage.

D'après les résultats obtenus, 36 % des patients ont été dirigés vers une autre pharmacie pour obtenir leur traitement, en raison des ruptures de stock.

2.3. Discussion

2.3.1. Nombre de manquants totaux en fonction des semaines

Cette étude explore la totalité des manquants recueillis au cours des différentes semaines et la manière de gérer les ruptures en fonction des différentes pharmacies.

Au cours des deux premières semaines, seules les pharmacies 1, 2 et 3 ont participé à l'étude ce qui explique un nombre total de manquants inférieur comparé aux autres semaines. A partir de la semaine 3, le nombre de médicaments manquants augmente régulièrement jusqu'à atteindre un pic en semaine 7. Cela ne signifie pas forcément que les ruptures de stock ont augmenté au fil du temps, mais plutôt que, dans les premières semaines, les pharmacies n'ont peut-être pas encore enregistré tous les manquants, le temps que le processus de recueil se mette en place. À mesure que les semaines passent, il est possible que la rigueur dans le recueil ait diminué, entraînant une certaine lassitude dans la déclaration des médicaments manquants vers la fin. Ainsi, le pic observé pourrait être lié à ces variations dans la collecte des données.

2.3.2. Nombre de manquants/ rupture par officine et par semaine

Au cours des premières semaines de recueil, respectivement la semaine 1 pour les pharmacies 1, 2 et 3 et la semaine 3 pour le reste des autres pharmacies, on constate globalement un nombre de manquants assez élevé témoignant de l'entrain des équipes et à contrario un début difficile pour certaines témoignant de la mise en place du processus de recueil.

Cependant, à partir des semaines suivantes, on constate une variabilité plus importante, qui pourrait s'expliquer par une sous déclaration due à une lassitude progressive dans le suivi rigoureux de tous manquants, même s'ils arrivent plusieurs fois dans la journée. De plus, des réapprovisionnements intermittents auraient pu atténuer certaines ruptures.

On s'attend à ce que les petites pharmacies cumulent un nombre important de manquants car elles ne peuvent pas avoir de gros stocks. Les grandes pharmacies quant à elles peuvent se permettre d'avoir un stock important afin de répondre aux nombreuses demandes des patients habituels mais également aux patients qui n'ont pas pu avoir leur traitement dans leur pharmacie. Certaines pharmacies comme la pharmacie 1, cumule un nombre conséquent de manquant par rapport au flux de patient car elle n'a qu'un seul grossiste. Ainsi lorsqu'elle n'a pas le produit il n'y a pas d'autre alternative que de contacter le médecin ou renvoyer le patient dans une autre pharmacie.

Les pharmacies de centres commerciaux ou de ceintures urbaines (pharmacies 4, 8, et 9) montrent des pics de ruptures plus tardifs mais significatifs, en particulier la pharmacie 9, qui enregistre un nombre élevé de manquants en semaine 7, correspondant à une montée progressive de la demande ou à des réapprovisionnements insuffisants. Cela reflète bien que le contexte géographique et le flux de patients influencent directement les ruptures.

2.3.3. Caractéristiques des patients concernés par les ruptures

Le ratio homme/femme présenté dans le graphique ne correspond pas à celui de la fréquentation habituelle des pharmacies. En effet, les femmes consultent généralement plus fréquemment les pharmacies, notamment pour les soins de santé familiaux, les contraceptifs, et les traitements chroniques. Selon une étude, jusqu'à 64 % des patients réguliers des pharmacies sont des femmes. Le ratio observé dans le graphique semble donc inversé par rapport aux tendances habituelles dans les officines françaises.

En comparant les résultats de l'étude avec les données du gouvernement, on constate des différences notables par tranche d'âge. Dans l'étude, la majorité des patients fréquentant les pharmacies se situe entre 16 et 64 ans (environ 50 %), suivis des plus de 65 ans (environ 35 %), et enfin les 0-15 ans qui représentent moins de 10 %. Dans les données gouvernementales, bien que la consommation des 16-64 ans reste élevée, la tranche des 60 ans et plus montre une part encore plus importante, notamment en termes de montant remboursé, avec une forte consommation de médicaments chez les seniors, plus marquée que dans nos résultats. (20)

Les 0-15 ans couplés aux personnes de plus de 65 ans représentent environ 50% de la totalité des ruptures. Ces patients étant d'autant plus à risque, les conséquences de ruptures chez eux peuvent être dramatiques. Notamment avec les formes pédiatriques pour lesquelles il n'y a pas toujours d'alternative.

Dans la population pédiatrique, des ruptures d'antibiotiques, en particulier d'amoxicilline, ont été signalées, en partie à cause d'un manque de flacons en verre pour ces médicaments. Ce problème découle de tensions sur les matières premières, comme le verre, exacerbées par les perturbations dans la chaîne d'approvisionnement dues à la pandémie et à la priorité donnée à la production de vaccins. Cela a provoqué des retards dans la fabrication et la distribution des médicaments pour enfants. Les crises géopolitiques notamment avec l'Ukraine et les problèmes de transport ont également contribué à cette pénurie. (21)

Les autorités ont dû mettre en place de nouveaux protocoles pour pallier cette pénurie, comme l'utilisation de comprimés pour adultes dilués dans de l'eau. Une quantité précise est ensuite prélevée pour atteindre la bonne posologie chez l'enfant. Cette méthode, bien qu'efficace, s'est révélée complexe et fastidieuse pour les parents, qui ne sont pas toujours à l'aise avec la manipulation nécessaire pour garantir un dosage correct. (22)

De plus, les personnes âgées sont fortement impactées par ce fléau, ce qui est problématique car certains ont des difficultés de mobilité. Le patient finit donc par ne pas utiliser le médicament du tout, ou parvient à l'obtenir tardivement ce qui peut provoquer une interruption de traitement ou un retard d'initiation du traitement et donc une perte de chance pour le patient.

2.3.4. Domaines thérapeutiques concernés par les ruptures

En comparant les résultats de l'étude avec les données du gouvernement, on observe des différences notables dans les classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures de stock.

Dans les résultats de l'étude, les domaines les plus affectés sont l'infectiologie-parasitologie (80 manquants), suivi des anti-inflammatoires (58 manquants) et de la neurologie (48 manquants). En revanche, selon les données gouvernementales, les ruptures concernent majoritairement les médicaments cardiovasculaires, suivis du système nerveux et des anti-infectieux.

Les deux sources montrent donc des divergences, avec des priorités différentes selon les études, bien que les anti-infectieux et le système nerveux soient présents dans les deux classements. (23)

Les ruptures d'approvisionnement en antibiotiques peuvent avoir des conséquences potentiellement graves, notamment en ce qui concerne le développement de l'antibiorésistance. Bien que ces ruptures puissent sembler ponctuelles et sans grande importance à court terme, elles peuvent entraîner des complications à long terme. En effet, en l'absence de l'antibiotique adapté, les patients peuvent se voir prescrire des alternatives moins efficaces ou mal adaptées à leur pathologie. Cela peut entraîner une mauvaise utilisation des antibiotiques et favoriser l'apparition de bactéries résistantes.

L'antibiorésistance se produit lorsque les bactéries mutent et deviennent capables de résister aux effets des antibiotiques. Cela rend les infections plus difficiles à traiter, prolonge la maladie, et augmente le risque de complications graves, voire de décès. Ainsi, la multiplication des ruptures d'antibiotiques, si elle n'est pas gérée de manière appropriée, peut contribuer à l'augmentation de

ce phénomène et compromettre l'efficacité future des traitements antibiotiques. (24)

Le manque d'anti-inflammatoires, notamment injectables, utilisés pour traiter les douleurs a eu un impact significatif sur les patients, qui ont dû reporter leurs rendez-vous médicaux et supporter des douleurs persistantes. Cette situation a gravement affecté leur qualité de vie. De la même manière, dans le domaine de la neurologie, les ruptures d'antimigraineux ont contraint les patients à endurer leurs crises sans traitement adéquat, les laissant sans soulagement face à une pathologie déjà très invalidante. Ces ruptures ont ainsi exacerbé la souffrance et l'inconfort des patients, soulignant l'importance de la continuité dans l'approvisionnement des traitements essentiels.

Les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens se déclinent en deux catégories : d'une part, les AIS administrés par voie injectable (Diprostène® et d'Hydrocortancyl®), et d'autre part les AIS par voie orale incluant la Prednisolone et la Prednisone. Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens sont représentés par l'Acide Tiaprofénique et le Piroxicam. La prednisone étant utilisée majoritairement dans les traitements chroniques et la prednisolone dans les traitements aigus, nous pouvons constater que ces ruptures affectent autant les traitements au court terme qu'au long terme.

Dans un contexte de fortes difficultés d'approvisionnement en corticoïdes administrés par voie orale (prednisone et prednisolone), l'ANSM met tout en œuvre pour sécuriser au mieux la situation et garantir la couverture des besoins des patients. L'ANSM a décrété que « *Les pharmaciens peuvent désormais, à titre exceptionnel et temporaire, délivrer directement un médicament à base de prednisone en remplacement d'un médicament à base de prednisolone (et inversement), si le médicament initialement prescrit n'est pas disponible* ». (25)

Concernant la dermatologie, les ruptures des émoullients et protecteurs étant représentés par le glycérol/vaseline/paraffine n'est pas problématique dans la mesure où cette crème existe en vente libre mais non remboursée. Ainsi, le patient peut, en payant, avoir accès à son traitement. En revanche, les dermocorticoïdes (16%) représentés par la bétaméthasone ne présentent pas d'équivalent sans ordonnance. L'équipe officinale pourra proposer des produits dermocosmétiques pour soulager le patient. Les antifongiques locaux (7%) représentés par le bifonazole et le miconazole peuvent avoir des alternatives thérapeutiques telle que l'éconazole.

Cependant, les ruptures posent problème pour médicaments de la dermatite atopique (3%) représentés par le tacrolimus, qui peut avoir un impact délétère pour le patient.

2.3.5. Les biais d'analyse

2.3.5.1. Biais de sélection

La période d'observation est un peu courte et ne couvre pas forcément les pics saisonniers de demande. De plus, le nombre de pharmacie n'est pas représentatif de l'entièreté du territoire.

2.3.5.2. Biais de temporalité

Les facteurs contextuels spécifiques au moment de l'étude peuvent affecter les résultats, comme la guerre en Ukraine et la situation sanitaire en Chine. La période pendant laquelle les données sont collectées peut ne pas refléter toute la variabilité des ruptures d'approvisionnement.

2.3.5.3. Biais de conformité

La simple présence de l'étude pourrait amener les pharmacies à adopter des comportements différents, tels que la mise en place de mesures exceptionnelles pour gérer les ruptures. Les pharmacies pourraient adopter des pratiques exceptionnelles pour améliorer leur apparence pendant l'étude.

2.3.5.4. Biais de recensement de données

On peut recenser des erreurs de déclaration notamment par le fait que les informations peuvent être inexactes ou incomplètes en raison d'erreurs dans la collecte ou la transcription des données. De plus, les pharmacies peuvent ne pas signaler toutes les ruptures ou peuvent exagérer les problèmes.

3. Troisième partie – Les leviers mis en place pour appréhender les ruptures

Les pénuries de médicaments, étant de plus en plus nombreuses au fil des années et devenant une menace de santé publique pour les patients, ont contraint le gouvernement français à prendre des mesures pour améliorer la situation. Nous allons analyser l'évolution de la législation pour renforcer la sécurité de l'approvisionnement en médicaments et réfléchir aux axes d'amélioration possibles pour les années à venir.

Quelques définitions :

Rupture d'approvisionnement :

La rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après en avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux grossistes-répartiteurs. (26)

Rupture de stock :

La rupture de stock correspond quant à elle à l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament. Elle intervient donc chez le fabricant et peut entraîner une rupture de d'approvisionnement à l'autre bout de la chaîne du médicament, au niveau de l'officine ou de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). (26)

3.1. Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011

Cette loi, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, a marqué un tournant dans la régulation du secteur pharmaceutique en France. Elle a été mise en place dans un contexte où les scandales sanitaires, comme l'affaire du Mediator®, avaient révélé des lacunes importantes dans la régulation des médicaments. Cette loi vise à renforcer la sécurité sanitaire des médicaments et à améliorer la transparence et la gestion des risques, y compris en ce qui concerne les ruptures d'approvisionnement. À la suite de ce scandale, de nombreux travaux de concertation ont permis de réorganiser le système de sécurité sanitaire français. L'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) devient alors l'ANSM (Agence nationale de

sécurité du médicament et des produits de santé).

Les principales dispositions de la loi n°2011-2012 en matière de ruptures de médicaments sont :

- **Le renforcement des obligations des industriels :**
 - **Déclaration obligatoire des ruptures :** La loi impose aux industriels de déclarer à l'ANSM toute rupture d'approvisionnement ou risque de rupture concernant les MITM. Cette obligation vise à permettre une gestion proactive des pénuries, en donnant aux autorités sanitaires le temps de réagir pour minimiser l'impact sur les patients.
 - **Responsabilité des laboratoires :** Les laboratoires sont tenus responsables de la gestion de leurs stocks et doivent anticiper les problèmes d'approvisionnement. La loi encourage les industriels à prendre des mesures préventives, comme diversifier leurs sources d'approvisionnement en matières premières ou en produits finis.
- **Rôle renforcé de l'ANSM :**
 - **Surveillance et gestion des ruptures :** L'ANSM voit ses pouvoirs élargis pour surveiller de manière plus stricte les stocks de médicaments essentiels et gérer les ruptures de manière efficace. L'agence peut intervenir pour coordonner les actions nécessaires en cas de rupture, comme autoriser des importations d'urgence ou permettre des substitutions thérapeutiques.
 - **Mise en œuvre de sanctions :** La loi donne à l'ANSM la possibilité d'imposer des sanctions aux laboratoires qui ne respectent pas leurs obligations en matière de gestion des pénuries. Ces sanctions peuvent inclure des amendes administratives, visant à dissuader les manquements et à encourager une meilleure gestion des stocks.
- **Obligations des grossistes-répartiteurs :**
 - **Assurer un approvisionnement continu :** Les grossistes-répartiteurs sont également soumis à des obligations strictes en matière de gestion des stocks. Ils doivent garantir un approvisionnement continu des pharmacies en médicaments, en particulier pour les MITM et doivent maintenir des stocks suffisants pour répondre à la demande normale pendant une période déterminée.
 - **Priorisation du marché national :** En cas de pénurie, les grossistes-répartiteurs doivent prioriser la distribution des médicaments sur le marché national, avant de satisfaire les demandes d'exportation.

- **Transparence et information :**
 - **Communication renforcée** : La loi oblige à une meilleure transparence et communication sur les ruptures de médicaments. Les industriels, l'ANSM et les autorités de santé doivent collaborer pour informer les professionnels de santé et le grand public en cas de pénurie, afin de permettre une gestion adéquate auprès des patients.
- **Encouragement à la coordination européenne :**
 - **Harmonisation européenne** : La loi soutient la coopération avec les autres États membres de l'Union Européenne pour mieux gérer les pénuries de médicaments à une échelle transnationale. Cette coordination vise à partager les informations sur les risques de rupture et à faciliter l'importation de médicaments en cas de besoin.

Cette loi a renforcé les outils réglementaires à la disposition des autorités françaises pour prévenir et gérer les ruptures de médicaments, en mettant l'accent sur la responsabilité des industriels et des grossistes-répartiteurs. Elle a également accru la transparence et la communication autour des pénuries, tout en dotant l'ANSM de pouvoirs renforcés pour surveiller les approvisionnements et intervenir en cas de besoin. Cette loi a ainsi contribué à améliorer la sécurité des patients en garantissant une meilleure continuité des soins même en cas de tensions sur l'approvisionnement en médicaments.(27)

3.2. Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012

Le 28 septembre 2012, le décret n°2012-1096, adopté par le premier ministre, marque une avancée notable en matière d'approvisionnement en médicaments en France. Ce texte introduit pour la première fois une définition officielle de la rupture d'approvisionnement, la caractérisant comme « l'incapacité d'une pharmacie d'officine ou d'une pharmacie à usage intérieur à délivrer un médicament à un patient dans un délai de 72 heures ». (26) Au sein de l'Union Européenne, seules la France, la Roumanie et la Slovénie ont intégré une telle définition dans leur législation, et ces définitions varient d'un pays à l'autre.

Par ailleurs, le décret modifie le code de la santé publique en instaurant plusieurs obligations réglementaires pour les laboratoires exploitants et les grossistes-répartiteurs. Ces nouvelles dispositions visent à améliorer la fluidité et la sécurité de la chaîne de distribution des médicaments.

Obligations réglementaires des laboratoires exploitants

Les laboratoires exploitants sont tenus de garantir un approvisionnement régulier et suffisant des grossistes-répartiteurs, afin que ces derniers puissent remplir leurs obligations et répondre aux besoins du marché français. (28)

Pour mieux anticiper les ruptures d'approvisionnement, les laboratoires exploitants doivent mettre en place des centres d'appel d'urgence accessibles en permanence aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens hospitaliers, ainsi qu'aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs. Ce dispositif, qui peut être externalisé, vise à faciliter la communication en cas de rupture d'approvisionnement et à permettre, si nécessaire, la dispensation en urgence du médicament manquant. La traçabilité de ces approvisionnements d'urgence est assurée, car l'exploitant informe trimestriellement les Agences Régionales de Santé (ARS) des destinataires et des quantités fournies.

De plus, l'exploitant doit signaler à l'ANSM toute rupture d'approvisionnement, qu'elle soit effective ou anticipée. Il doit fournir des informations sur les délais, les stocks disponibles, les modalités de distribution, et les délais prévisionnels de réapprovisionnement. Si possible, il doit également indiquer les médicaments pouvant remplacer la spécialité en rupture. En réponse, l'ANSM informe les professionnels de santé et émet des recommandations pour la gestion des pénuries.

Obligations réglementaires des grossistes-répartiteurs

Le décret clarifie les obligations de service public des grossistes-répartiteurs, qui doivent maintenir un assortiment couvrant au moins 90 % des présentations d'une spécialité pharmaceutique commercialisées en France, afin de répondre à la consommation habituelle pour une période supérieure à deux semaines. Ils sont également tenus de livrer les commandes des pharmacies dans un délai de 24 heures, hors week-ends et jours fériés.

Chaque établissement d'une entreprise de grossiste-répartiteur doit déclarer à l'ANSM le territoire sur lequel il opère, cette déclaration devant être incluse dans la demande d'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique, soumise à l'évaluation de l'ANSM. Le grossiste-répartiteur doit également notifier l'exploitant de toute rupture d'approvisionnement dont il n'a pas encore été informé par l'ANSM. Les pharmaciens d'officine et ceux exerçant dans les PUI peuvent également signaler les ruptures, notamment via les centres d'appel d'urgence.

De plus, les grossistes-répartiteurs participent à un système d'astreinte les week-ends (de 14h le samedi jusqu'au lundi matin) et les jours fériés, permettant de livrer les médicaments dans un délai de 8 heures :

- À la demande du préfet, après avis du directeur général de l'ARS, pour répondre à une urgence sanitaire, notamment en cas de risque d'épidémie.
- À la demande du pharmacien de garde, pour répondre aux besoins urgents de ses patients.

Exceptionnellement, et en l'absence d'autres sources d'approvisionnement, le directeur général de l'ANSM peut obliger un grossiste-répartiteur à livrer une pharmacie en dehors de son territoire habituel de répartition. (27)

Les contributions successives de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 et du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 sont synthétisées ci-après.

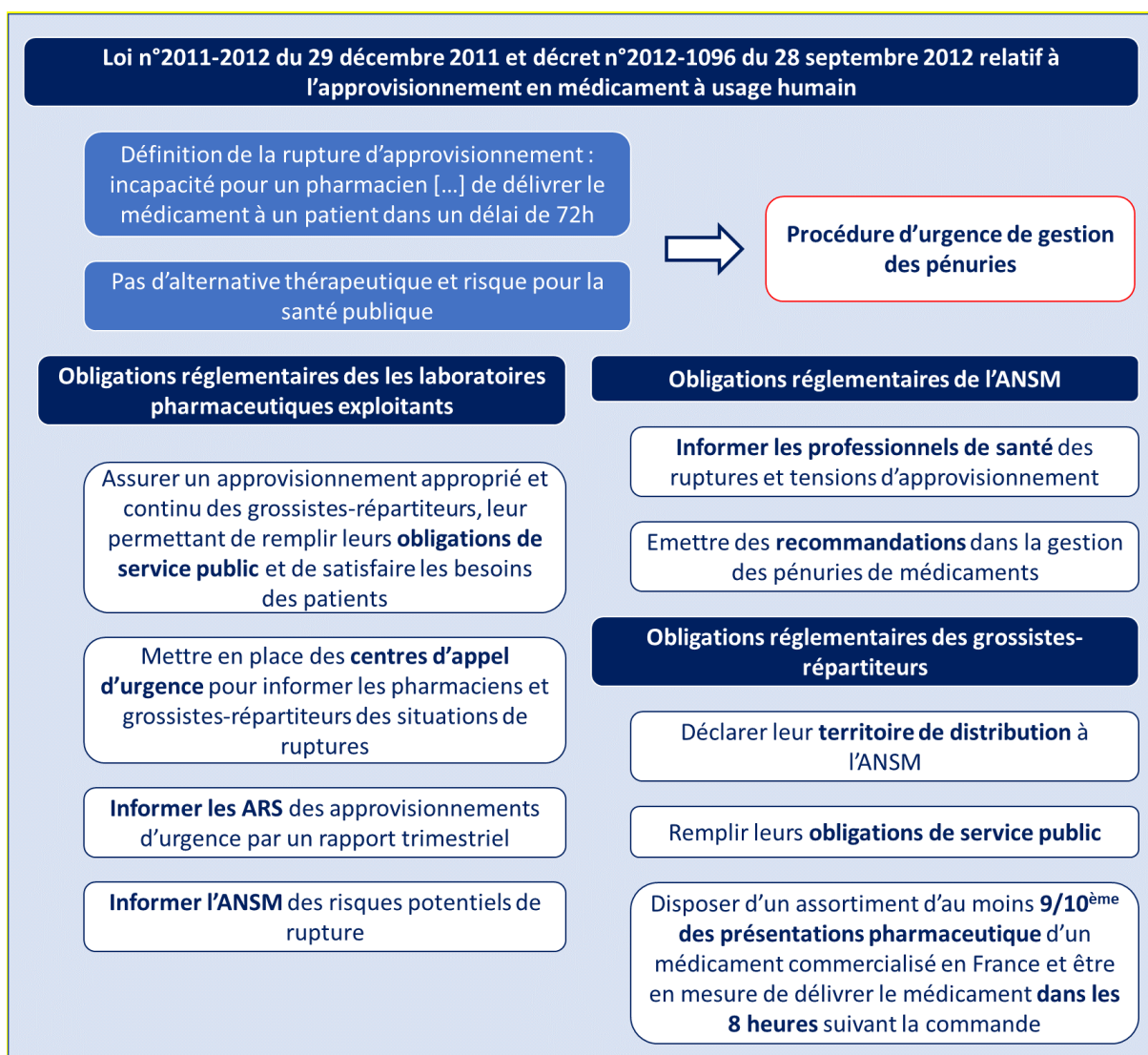


Figure 16 : Apports de la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 et du décret 2012-1096 du 28 septembre 2012 dans la gestion des pénuries de médicaments (30)

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 et le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 ont marqué les premiers pas dans la législation française en matière de rupture d'approvisionnement. Ils ont introduit une définition officielle de ce concept et instauré des obligations réglementaires pour les laboratoires exploitants et les grossistes-répartiteurs, assorties de sanctions financières en cas de non-respect. Ces mesures essentielles ont contribué à limiter l'augmentation du phénomène entre 2013 et 2016, période durant laquelle les données de l'ANSM indiquent que le nombre de signalements de ruptures ou de tensions d'approvisionnement est resté relativement stable, autour de 400 cas.

3.3. La loi 2016-41 du 26 janvier 2016 et du décret 2016-993 : Loi de modernisation du système de santé

La loi n° 2016-41 renforce les dispositifs existants en rendant obligatoires les PGP pour les médicaments essentiels. Ces mesures visent à mieux anticiper et gérer les ruptures d'approvisionnement, en imposant aux laboratoires des actions concrètes pour garantir la disponibilité continue des MITM.(31) (32)

Pour les MITM dont la rupture ou le risque de rupture présente un danger grave et immédiat pour les patients, les titulaires d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) et les laboratoires doivent élaborer et mettre en œuvre des PGP. Ces plans visent à prévenir et à gérer les ruptures de stock en prévoyant, entre autres, la constitution de stocks de médicaments, l'utilisation de sites de fabrication alternatifs pour les matières premières, et l'identification de médicaments pouvant servir d'alternatives thérapeutiques.

L'ANSM est responsable de l'établissement et de la publication de la liste des MITM et des classes de médicaments considérés comme essentiels sur son site internet. Les arrêtés du 27 juillet 2016 et du 26 juillet 2016 précisent les classes de MITM et les vaccins essentiels concernés par les PGP, incluant 71 classes ATC et 25 vaccins, soit presque tous les vaccins commercialisés en France.(6)

Les titulaires et exploitants d'AMM doivent identifier, parmi les MITM des classes thérapeutiques spécifiées, ceux nécessitant un PGP en fonction de l'absence de médicaments de la même classe disponibles en quantité suffisante, ou des difficultés liées à la fabrication, au stockage, ou au transport du médicament.

La loi de modernisation de notre système de santé de 2016 en France a introduit plusieurs obligations concernant les ruptures de médicaments. Voici les principaux points de cette loi liés aux ruptures d'approvisionnement :

Les nouvelles obligations des industries pharmaceutiques :

Les responsabilités des industriels du médicament sont accrues. En plus des sanctions financières, des sanctions administratives peuvent être appliquées si les entreprises pharmaceutiques omettent d'informer l'ANSM d'une décision d'arrêt de commercialisation, d'un retrait de lot, d'une rupture ou

d'un risque de rupture de stock, ou si elles ne respectent pas l'obligation de mettre en place des solutions alternatives, les mesures prévues par les PGP, ainsi que les mesures d'accompagnement pour les professionnels de santé et les patients.

Les laboratoires exploitants doivent élaborer des PGP pour certains MITM et informer les ARS et l'ANSM en cas de rupture avérée ou prévue. Ces mesures visent à limiter l'impact des ruptures de stocks sur la chaîne d'approvisionnement. En cas de rupture avérée, des solutions alternatives doivent être mises en place pour compenser l'absence temporaire du médicament.

Les nouvelles obligations des grossistes-répartiteurs :

Cette loi renforce également les obligations de service public des grossistes-répartiteurs. Ces derniers ne peuvent exporter ou revendre un médicament à une entreprise exportatrice qu'après avoir rempli leurs obligations de service public. Le texte stipule également que les grossistes-répartiteurs n'ont pas le droit de vendre pour l'exportation un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) en situation de rupture ou de tension d'approvisionnement en France.

Ces dispositions visent à améliorer la gestion des ruptures de médicaments et à assurer une meilleure continuité des soins pour les patients, en particulier pour les médicaments essentiels à la santé publique.(31,32)

3.4. Le décret n°2021-349 du 30 mars 2021

Le décret n°2021-349 impose aux laboratoires pharmaceutiques de mettre en place des PGP pour les MITM, incluant des mesures préventives et des stocks de sécurité obligatoires pour éviter les ruptures d'approvisionnement. Les laboratoires doivent déclarer toute rupture ou risque de rupture de ces médicaments à l'ANSM au moins deux mois avant l'interruption, sauf en cas de force majeure.

Les industriels sont également tenus d'informer les professionnels de santé des pénuries ou des risques de pénuries, en communiquant les alternatives thérapeutiques disponibles. Le décret renforce les pouvoirs de l'ANSM, lui permettant d'imposer la mise en œuvre des PGP et de prendre des mesures d'urgence pour prévenir ou gérer les pénuries, notamment en cas de menace grave pour la santé publique.

Enfin, le décret prévoit des sanctions, incluant des amendes administratives, pour les laboratoires qui ne respectent pas leurs obligations en matière de gestion des pénuries, garantissant ainsi une meilleure protection des patients contre les interruptions d'approvisionnement en médicaments essentiels.

3.5. Le projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS)

Le PLFSS pour 2024 prévoit une nouvelle mesure pour assurer le maintien des MITM « matures » sur le marché français.

Aujourd'hui, le Code de la santé publique exige que les exploitants de MITM qui envisagent de suspendre ou de cesser leur commercialisation informent l'ANSM au moins un an avant la date prévue (ou prévisible) d'arrêt.

Le PLFSS pour 2024 souhaite aller plus loin, en durcissant les obligations qui pèsent sur l'entreprise pharmaceutique qui envisage la suspension ou cessation de commercialisation d'un MITM dit « mature ». Les produits arrivés à maturité sont des médicaments anciens, dont le brevet n'est plus protégé, et qui en pratique présentent une plus faible rentabilité que les nouveaux produits. Or, un rapport du Sénat sur la pénurie de médicaments (en date du 4 juillet 2023) expose qu'entre 60% et 70% des déclarations de rupture concernent des médicaments matures dont l'AMM a été octroyée il y a plus de dix ans. Il s'agit souvent de médicaments qui demeurent essentiels pour les patients, comme l'amoxicilline ou le paracétamol.(33)

3.6. Le plan hivernal 2023-2024 de l'ANSM

3.6.1. Les objectifs

L'ANSM a déployé un plan hivernal, construit avec les associations de patients, les représentants des professionnels de santé et l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement. Ce plan vise à anticiper et limiter les tensions sur certains médicaments majeurs de l'hiver (antibiotiques et corticoïdes) et ainsi sécuriser leur disponibilité afin de répondre aux besoins pour les patients.

Au cours de l'hiver 2022-2023, plusieurs médicaments, comme certains antibiotiques, des corticoïdes et le paracétamol, ont subi des périodes de tensions d'approvisionnement plus ou moins longues dans un contexte de triple épidémie précoce de Covid-19, de grippe et de bronchiolite. (34)

Le plan hivernal, construit avec l'ensemble des acteurs concernés et que l'ANSM a déployé, a été conçu pour éviter que de telles difficultés se reproduisent. Il permettra d'anticiper et de réagir plus efficacement face aux tensions d'approvisionnement des médicaments particulièrement utilisés en hiver.

Il s'appuiera sur trois types d'indicateurs permettant d'apprécier toutes les dimensions de la situation :

- Les données épidémiologiques de Santé Publique France : suivi du nombre de consultations médicales, suivi du nombre de passages aux urgences, du nombre d'hospitalisations pour certaines pathologies (Covid-19, grippe, bronchiolite, etc.)
- Les données de l'ANSM sur les approvisionnements : suivi des stocks et des approvisionnements des laboratoires, des grossistes-répartiteurs et des officines, suivi des ventes en pharmacie, etc.
- Les données de terrain : remontées des difficultés rencontrées par les professionnels de santé et les patients.

Selon l'évolution de ces indicateurs, des mesures pourront être mises en place pour prévenir des ruptures de stock, tels que des importations de médicaments initialement destinés à d'autres marchés, des contingentements, des ajustements du circuit de distribution ou la mobilisation de préparations magistrales, et ainsi permettre aux patients d'avoir accès à leur traitement durant toute la période hivernale. Pour garantir leur efficacité, un suivi rapproché est instauré en lien avec les acteurs concernés.

Le contingentement est une pratique appliquée par certaines firmes pharmaceutiques consistant à livrer leurs stocks de manière contrôlée. Sur la base de la consommation de l'année précédente, la firme estime la quantité de médicaments qui doit être produite annuellement pour répondre aux besoins du marché et limite la livraison périodique pour s'assurer que ce nombre de lots prévu suffise pour fournir le marché tout au long de l'année. Dans le cas de contingentement, la firme a donc encore des lots disponibles mais le pharmacien est dans l'impossibilité de le commander via le grossiste-répartiteur. En pratique, ces cas ne se produisent en général qu'à la fin du mois et le médicament est à nouveau disponible au début du mois suivant. Pour le patient, le problème reste le même : il n'arrive pas à obtenir son médicament, ou le pharmacien doit entreprendre des

démarches supplémentaires pour se le procurer. (35)

L'ANSM exercera un suivi renforcé de certains médicaments majeurs de l'hiver :

- Des antibiotiques (amoxicilline / amoxicilline-acide clavulanique)
- Des médicaments contre la fièvre (paracétamol)
- Des corticoïdes administrés par voie orale (prednisone, prednisolone)
- Des médicaments contre l'asthme (corticoïdes et bronchodilatateurs administrés par voie inhalée (fluticasone, salbutamol)).

Les données de ce graphique permettent d'observer les variations saisonnières dans la demande d'amoxicilline, généralement liées aux périodes d'infections respiratoires et épidémiques.

Il met en évidence des pics de ventes régulières, notamment pendant les mois d'automne et d'hiver, où les infections sont plus fréquentes.

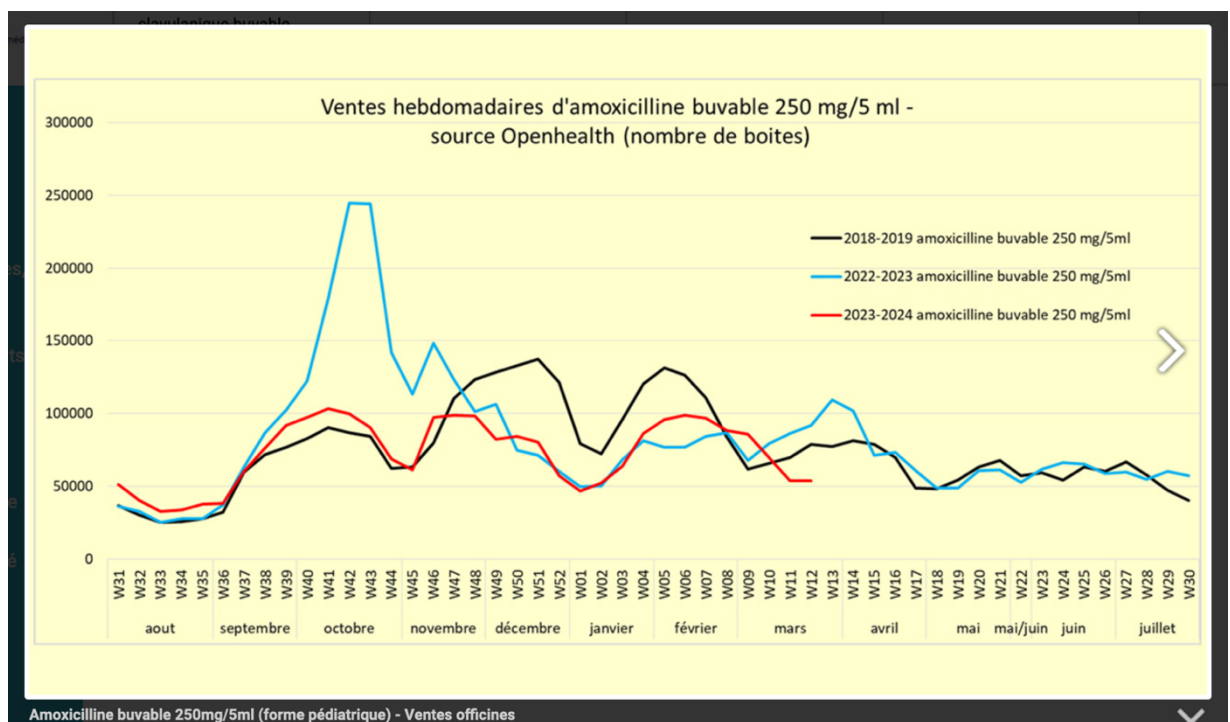


Figure 17 : Évolution des ventes hebdomadaires d'amoxicilline pédiatrique entre août 2018 et juillet 2023 en France (36)

3.6.2. Retour d'expérience et axes d'amélioration pour l'hiver 2024

L'ANSM a annoncé que, pour préparer la prochaine saison hivernale, et compte tenu de la situation actuelle qui n'est pas encore stabilisée, en concertation avec tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement, les pharmacies seront exclusivement approvisionnées en médicaments pédiatriques à base d'amoxicilline et d'amoxicilline/acide clavulanique par les grossistes-répartiteurs. Cette mesure vise à garantir une distribution équitable de ces médicaments à travers tout le territoire français.

Les points forts identifiés incluent le travail collaboratif dirigé par l'ANSM, la transparence et les communications régulières, ainsi que les mesures opérationnelles comme le relargage de stocks par les industriels et la production de préparations pharmaceutiques. Toutefois, il est nécessaire de renforcer certaines actions, notamment la capacité de production et d'approvisionnement des laboratoires. Ce retour d'expérience vise à maintenir les éléments efficaces tout en ajustant les stratégies pour améliorer le prochain plan hivernal.

3.7. La charte d'engagement 2023 pour un accès équitable

Pour faire face aux défis posés par les tensions d'approvisionnement en médicaments, les acteurs de la chaîne pharmaceutique (incluant industriels, dépositaires, grossistes-répartiteurs, pharmaciens d'officine et hospitaliers) s'engagent à respecter une éthique professionnelle rigoureuse et à coordonner leurs actions avec les autorités sanitaires. Leur objectif est d'assurer une distribution équitable des médicaments sur l'ensemble du territoire national, garantissant que chaque patient puisse accéder aux traitements nécessaires. Ces efforts complètent les initiatives visant à promouvoir le bon usage des médicaments, notamment les antibiotiques. En cas de difficulté à appliquer ces engagements, une instance de coordination réunira les acteurs pour trouver des solutions appropriées.

Cette charte est proposée par l'ANSM et le Conseil National de l'Ordre des pharmaciens (CNOP) à l'ensemble des acteurs de la chaîne pharmaceutique, dans les cas où les stocks de médicaments sont disponibles mais répartis de manière non équitable sur le territoire.(37)

La charte propose neuf engagements pour un accès équitable des patients aux médicaments faisant l'objet de tensions d'approvisionnement.

1. S'informer mutuellement de manière transparente et régulière des disponibilités des médicaments à toutes les étapes de la chaîne pharmaceutique, via les outils partagés et au travers de la mobilisation de réunions avec l'ensemble des acteurs de la chaîne sous l'égide de l'ANSM.
2. Entretenir un dialogue constant avec l'ANSM afin de mobiliser de manière adéquate les stocks disponibles des industriels pour assurer une couverture continue et équitable des besoins de la population.
3. Prioriser les flux de distribution des industriels au profit des grossistes-répartiteurs pour une répartition équitable aux pharmacies du territoire national des stocks disponibles.
4. Appliquer une démarche éthique systématique excluant tout argument commercial au détriment de la santé publique.
5. Assurer par les grossistes-répartiteurs une répartition équitable des stocks dans les pharmacies sur l'ensemble du territoire national, en tenant compte des besoins habituels de chaque pharmacie.
6. Garantir un niveau de commande des pharmacies n'excédant pas de façon déraisonnable le besoin de leur patientèle.
7. Privilégier les commandes des pharmacies auprès de leur grossiste-répartiteur principal (bannir le recours à des outils de commandes automatisés et systématique par les pharmacies) et l'approvisionnement par les grossistes-répartiteurs de leurs clients principaux.
8. Intégrer la situation des établissements de santé dans la détermination des mesures visant à garantir une couverture optimale des besoins de la population.
9. Diffuser ces engagements à l'ensemble de la profession par tout moyen.

Ces neuf engagements viennent réaffirmer la mobilisation nécessaire dans les cas où les stocks de médicaments sont disponibles mais répartis de manière non homogène sur le territoire. Ils sont le gage d'une confiance retrouvée entre tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique qui œuvrent dans l'intérêt premier du patient.

En effet, ils permettront de remettre de la régulation dans une chaîne perturbée par les pénuries vécues ces dernières années. La transparence de l'information, la responsabilisation de chacun sont un gage d'une confiance retrouvée entre tous les acteurs qui œuvrent dans l'intérêt premier du patient.

Ces actions sont complémentaires de celles conduites en faveur du bon usage des médicaments, en particulier concernant les antibiotiques.

3.8. La feuille de route 2024 - 2027

La stratégie plan 2027 est une stratégie mise en place par le gouvernement français pour aborder de manière systématique et durable les problèmes liés aux ruptures d'approvisionnement en médicaments. Ce plan vise à garantir un approvisionnement continu et stable des médicaments essentiels et à améliorer la gestion des pénuries. Il a défini une liste de médicaments essentiels (6) à surveiller de très près, tenté de remettre de l'ordre dans la distribution (en incitant les pharmacies à passer par les grossistes-répartiteurs) et pris des mesures pour soutenir l'industrie pharmaceutique et les relocalisations d'usines (avec une augmentation du prix payé par la Sécurité sociale pour l'amoxicilline ou encore un plafonnement des prélèvements effectués sur le secteur).

Le plan vise à renforcer les systèmes de détection des pénuries en introduisant de nouveaux moyens d'information pour repérer rapidement les signes de tension. Cela permet de déclencher des actions appropriées avant que la situation ne devienne critique.

Pour améliorer la disponibilité des médicaments, des mesures de transparence accrues seront mises en place. Par exemple, la liste des MITM soumis à des obligations de stock sera publiée, et les pharmaciens disposeront de plus de latitude pour substituer des médicaments en cas de rupture sans avoir à consulter systématiquement les prescripteurs.

Le plan met également un fort accent sur la réindustrialisation de certains médicaments stratégiques en France afin de réduire la dépendance aux importations et de sécuriser l'approvisionnement national.

Enfin, le gouvernement s'engage à améliorer la transparence tout au long de la chaîne d'approvisionnement, en communiquant régulièrement aux professionnels de santé et aux patients sur l'état des stocks et des approvisionnements. (38) (39)

3.9. Les leviers exploitables

- La vente à l'unité :

Un arrêté publié le 9 mars 2022 au Journal Officiel précise la liste des spécialités pouvant être soumises à une dispensation à l'unité en officine. Elle se limite à la classe pharmaco-thérapeutique des antibactériens à usage systémique. Cet arrêté applicable au lendemain de sa publication finalise l'encadrement de cette nouvelle pratique.

Cet arrêté fait suite au décret paru début février définissant les modalités particulières de conditionnement, d'étiquetage, d'information du patient et de traçabilité des médicaments délivrés à l'unité en pharmacie d'officine. Il précise que seules les spécialités de la classe pharmaco-thérapeutique des antibactériens à usage systémique dont le conditionnement est conforme aux dispositions suivantes (inscrites dans le précédent décret) peuvent faire l'objet d'une telle dispensation : soit sous blister, soit en sachet-dose. (40)

- Les préparations magistrales

L'ANSM a pris des mesures pour faire face aux tensions d'approvisionnement en amoxicilline, notamment en autorisant la réalisation de préparations magistrales pour répondre aux besoins pédiatriques. Les pharmaciens peuvent préparer des solutions d'amoxicilline à base de poudre pour suspension buvable, permettant ainsi de pallier les manques temporaires de formes pharmaceutiques commerciales.

Les préparations magistrales sont des médicaments créés en pharmacie pour un patient spécifique, et elles peuvent être délivrées en l'absence de médicaments prêts à l'emploi adaptés.

En parallèle, l'ANSM travaille avec les laboratoires pour augmenter leur production et explorer des solutions d'importation afin de sécuriser l'approvisionnement en France. Ce dispositif permet de garantir la continuité des soins pour les enfants de moins de 12 ans, une population particulièrement touchée par ces pénuries. Les préparations magistrales représentent une alternative, notamment avec l'amoxicilline, mais cela reste très coûteux. (41)

- Les adaptations de forme et posologie

Face aux pénuries notamment d'amoxicilline, les sociétés savantes ont recommandé des adaptations des posologies pour assurer la continuité des traitements, notamment en pédiatrie. Une des solutions consiste à utiliser des comprimés d'amoxicilline pour adultes, que l'on peut diluer dans une quantité précise d'eau, pour obtenir une solution buvable adaptée aux enfants. Cette méthode

permet de compenser l'indisponibilité des formes orales pédiatriques et garantit un dosage précis tout en évitant des interruptions de traitement. Ces adaptations sont accompagnées d'instructions claires pour les professionnels de santé. (22)

- **VigiRupture**

C'est un logiciel utilisé par les pharmacies pour pouvoir trouver facilement un confrère qui aurait le produit. Etant donné que ce logiciel fait apparaître les stocks, certaines pharmacies ont décidé de se retirer par manque de confidentialité et à cause des erreurs de stock.

Son objectif principal est de surveiller de manière proactive les pénuries de médicaments en centralisant les informations sur les interruptions d'approvisionnement. En collectant et en analysant les signalements faits par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les grossistes-répartiteurs, VigiRupture permet d'identifier rapidement les problèmes et de coordonner les réponses nécessaires.

VigiRupture collabore étroitement avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour coordonner les mesures d'urgence en cas de pénurie grave. En renforçant la transparence et en soutenant une gestion efficace des ruptures, VigiRupture joue un rôle crucial dans la réduction de l'impact des pénuries de médicaments, assurant ainsi une continuité des soins et une meilleure préparation face aux défis d'approvisionnement.

- **La relocalisation des industries pharmaceutiques afin de ne pas être dépendant de l'étranger**

Dans le cadre de France Relance, plus de 800 millions d'euros ont été mobilisés pour le secteur de la santé, entraînant 1,7 milliard d'euros d'investissements productifs. Les capacités de production ont été renforcées pour les traitements, les dispositifs médicaux et les vaccins.

Une usine de production du principe actif du paracétamol est également en cours de construction. Le Gouvernement établit une liste de médicaments essentiels nécessitant une relocalisation prioritaire. Ce sont ainsi quelques 300 médicaments essentiels qui seront prochainement publiés sur cette liste. Une cinquantaine de médicaments ont déjà été identifiés pour une augmentation ou une relocalisation de leur production.

Cette dynamique de relocalisation et de renforcement des capacités de production se poursuivra dans les mois à venir. (16) (42)

Projets de relocalisation ou d'augmentation de capacités de production de médicaments essentiels soutenus dans le cadre de France Relance et de France 2030

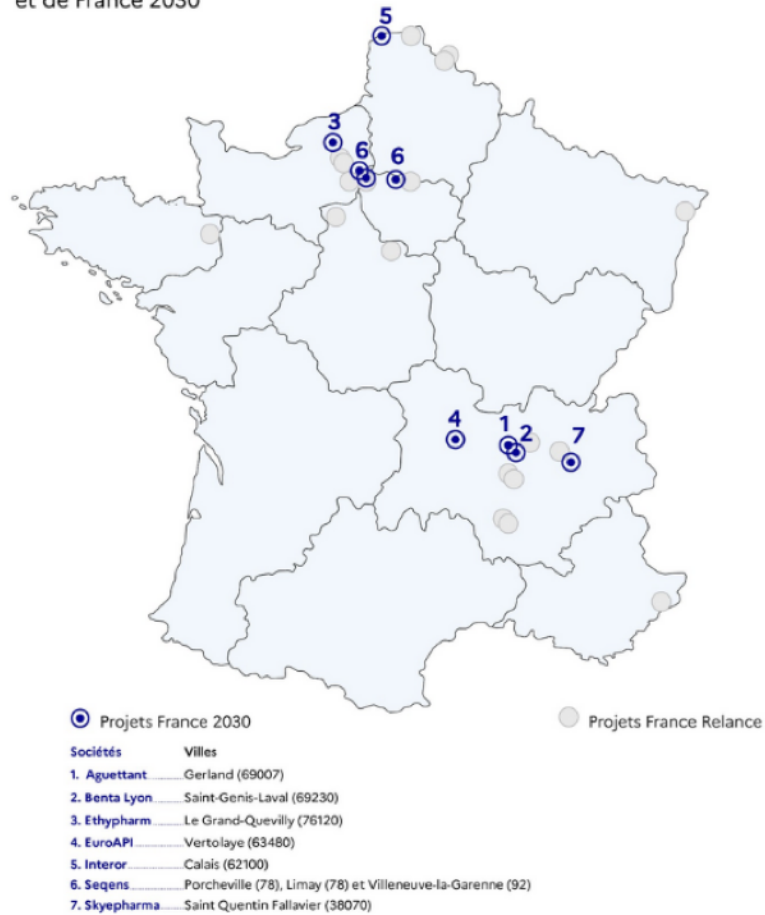


Figure 18 : Projets de relocalisation ou d'augmentation de capacités de production de médicaments essentiels soutenus dans le cadre de France Relance et de France 2030 (42)

Cette carte présente les projets de relocalisation ou d'augmentation des capacités de production de médicaments essentiels en France. Ces initiatives visent à réduire la dépendance de la France vis-à-vis des chaînes d'approvisionnement internationales, notamment en Chine et en Inde, pour sécuriser l'accès à des médicaments critiques. Les projets sont répartis dans plusieurs régions et concernent des sociétés telles qu'Aguettant à Gerland, Bonta Lyon à Saint-Genis-Laval, EuroAPI à Vertolaye, et d'autres entreprises stratégiques du secteur pharmaceutique. Ces efforts témoignent de la volonté d'assurer la souveraineté sanitaire du pays en augmentant les capacités locales de production.

- **La promotion du bon usage des médicaments aux patients :**

Cela consiste à éduquer les patients sur l'importance de ne pas surconsommer ou utiliser des médicaments de manière inappropriée. Cela inclut d'expliquer que l'utilisation excessive de médicaments, comme les antibiotiques, peut entraîner des résistances et diminuer leur efficacité à long terme. Les professionnels de santé peuvent sensibiliser les patients à suivre scrupuleusement les posologies prescrites, à ne pas accumuler de médicaments inutiles à domicile, et à éviter l'automédication. Ce type d'éducation aide à prévenir les pénuries et à garantir une meilleure gestion des ressources médicales.

- **La délivrance d'antibiotique uniquement si le TROD est positif :**

Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) sont des outils essentiels de la lutte contre l'antibiorésistance, notamment les TROD angine et les TROD Cystite.

Le TROD angine est un prélèvement de gorge réalisé par un médecin ou un pharmacien. Il permet de vérifier l'origine virale ou bactérienne de l'angine en quelques minutes et d'adapter au mieux la prise en charge.

Le TROD cystite est un outil permettant de dépister rapidement une infection urinaire. Ce test sous forme de bandelettes urinaires, réagit à des marqueurs spécifiques comme les nitrites ou les leucocytes, qui sont fréquemment présents lors d'une infection. Le processus est simple : le patient fournit un échantillon d'urine, la bandelette est plongée dans celui-ci, et en quelques minutes, elle affiche un résultat indiquant la présence ou non d'une infection.

L'avantage de ces TROD en pharmacie réside dans leur rapidité et leur accessibilité. En quelques minutes, ils permettent d'orienter le patient vers une prise en charge appropriée, sans nécessité de prescription médicale, offrant ainsi une solution rapide et efficace pour les premiers signes d'une cystite ou angine. Les TROD permettent donc de ne prendre des antibiotiques que lorsque c'est nécessaire et de préserver leur efficacité en évitant la résistance bactérienne aux antibiotiques (antibiorésistance). (43,44)

- **DP rupture :**

Un réel levier initié par une majorité des pharmacies afin de pouvoir collecter un nombre de données importantes concernant les ruptures

- **L'achat des médicaments plus cher et la revalorisation du budget santé pour que les industriels privilégient la France**

Pour prévenir et limiter les pénuries de médicaments en France, il devient nécessaire d'acheter les médicaments à un prix plus élevé pour rendre leur production économiquement viable pour les industriels. Actuellement, de nombreux médicaments, notamment les génériques, sont vendus à des prix très bas, rendant leur production peu rentable, voire déficitaire pour les laboratoires pharmaceutiques. Cette situation pousse les fabricants à privilégier des marchés où les prix sont plus attractifs, comme l'Allemagne ou la Suisse, ce qui aggrave les tensions d'approvisionnement en France.

Afin de revaloriser le budget santé, des mesures doivent être mises en place pour inciter les laboratoires à privilégier la France. Cela pourrait inclure des hausses de prix ciblées pour certains médicaments stratégiques afin de garantir la continuité des soins et la disponibilité des traitements. Cette approche pourrait encourager les industriels à investir davantage en France et à relocaliser certaines productions pour répondre aux besoins nationaux.

D'autres pays européens ont déjà pris des mesures similaires en augmentant le prix d'achat des médicaments pour rendre leur production plus attractive. En s'inspirant de ces initiatives, la France pourrait mieux sécuriser ses approvisionnements et limiter les pénuries de médicaments, qui sont devenues une problématique récurrente dans les hôpitaux et les officine (45)

Conclusion

Les ruptures de stock et les tensions d'approvisionnement des médicaments dans les officines représentent un enjeu majeur de santé publique, touchant à la fois les patients, les professionnels de santé et l'ensemble des acteurs de la chaîne pharmaceutique. À travers cette thèse, nous avons exploré les multiples causes de ces ruptures, qui découlent de facteurs complexes tels que la délocalisation de la production, la dépendance aux matières premières étrangères, des stratégies commerciales orientées vers les médicaments innovants au détriment des produits matures, ainsi que des défaillances logistiques.

Les résultats de notre enquête menée auprès de neuf officines révèlent que les pharmacies sont en première ligne face à ces difficultés, avec des impacts variés selon leur taille, leur localisation géographique et leur capacité de gestion des stocks. Les pharmaciens doivent, au quotidien, jongler entre la recherche d'alternatives thérapeutiques, la gestion des relations avec les patients frustrés par les manques de médicaments, et les interactions avec les médecins pour adapter les prescriptions face à ces pénuries.

Par ailleurs, les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM), essentiels à la survie de certains patients ou à la prise en charge de pathologies graves, nécessitent une attention particulière. Leur indisponibilité peut conduire à des pertes de chance significatives pour les patients, voire compromettre le pronostic vital. C'est pourquoi les mesures de prévention, comme l'obligation pour les laboratoires de maintenir des stocks de sécurité, sont cruciales, bien qu'encore insuffisantes pour résoudre durablement la problématique des ruptures.

Face à cette situation alarmante, plusieurs leviers peuvent être mis en œuvre pour améliorer la situation. Il est indispensable d'encourager la relocalisation partielle de la production pharmaceutique en Europe, afin de réduire la dépendance aux pays tiers et de garantir une meilleure résilience des chaînes d'approvisionnement. Parallèlement, une plus grande transparence et une communication renforcée entre les différents acteurs (laboratoires, grossistes-répartiteurs, autorités sanitaires et pharmaciens) sont nécessaires pour anticiper et mieux gérer les pénuries à venir.

De plus, l'optimisation des processus logistiques, notamment grâce aux outils numériques et à l'amélioration des systèmes de gestion des stocks, doit devenir une priorité pour assurer une réponse rapide et efficace en cas de tension d'approvisionnement. Enfin, il est crucial d'accompagner les pharmaciens dans leur rôle central face à ces problématiques, en leur offrant des solutions concrètes et en les formant à la gestion des ruptures.

Cette thèse met ainsi en évidence les défis systémiques qui entourent la gestion des ruptures de médicaments, tout en proposant des pistes concrètes pour améliorer la situation à long terme. À l'heure où les crises sanitaires mondiales, comme la pandémie de COVID-19, ont exacerbé les tensions sur les approvisionnements, il est plus que jamais nécessaire de repenser la chaîne d'approvisionnement des médicaments pour garantir un accès équitable et continu aux traitements, et préserver la santé des patients.

**Le Doyen-Directeur de la Faculté,
Mme Christiane FORESTIER**

**La Présidente du Jury,
Mme Marie-Ange CIVIALE**

Références bibliographiques

1. Académie nationale de Pharmacie. Alerte pénuries: Notre approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux exige d'urgence une coordination au niveau de l'État [Internet]. [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/ALERTE_PENURIES_VF_2022.05.19.PDF
2. ANSM. Ruptures de stock de médicaments : l'ANSM actualise ses lignes directrices relatives aux sanctions financières [Internet]. [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/ruptures-de-stock-de-medicaments-lansm-actualise-ses-lignes-directrices-relatives-aux-sanctions-financieres>
3. ANSM. Lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières [Internet]. 2022 [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/08/08/20220808-lignes-directrices-relatives-a-la-determination-des-sanctions-financieres.pdf>
4. Medicines for Europe. Lettre ouverte à la Commission européenne [Internet]. 2022 [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2022/09/Energy-Ministers_-_Open-Medicines-for-Europe-letter-ahead-of-the-Energy-Council_27-September-2022-.pdf
5. ANSM. Médicaments dont le stock minimal de sécurité doit être de 4 mois [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-dont-le-stock-minimal-de-securite-doit-etre-de-4-mois>
6. Légifrance. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique.
7. Sénat. Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède [Internet]. [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1.html>
8. Arnaud JANIN. L'industrie pharma française envisage d'abandonner la production de près de 700 médicaments [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/sante-societe/politique-de-sante/lindustrie-pharma-francaise-envisage-dabandonner-la-production-de-pres-de-700-medicaments>
9. Ordre National des Pharmaciens. Les services du DP [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/le-dossier-pharmaceutique/les-services-du-dp2>
10. Ouest-France. Les pénuries de médicaments de plus en plus fréquentes [Internet]. 2015 [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/medicaments/les-penuries-de->

medicaments-de-plus-en-plus-frequentes-3908926

11. Ordre National des Pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: <https://apiop.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
12. PGEU. Medicine shortages report 2023 [Internet]. 2023 [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2024/01/PGEU-Medicine-Shortages-Report-2023.pdf>
13. Bourneau-Martin D, Babin M, Grandvullemin A, Mullet C, Salvo F, Singier A, et al. Adverse drug reaction related to drug shortage: A retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;89(3):1080-8.
14. CNOP. Tensions d'approvisionnement : le rapport 2023 du GPUE [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/tensions-d-approvisionnement-le-rapport-2023-du-gpue>
15. Le Monde. Une grève des pharmacies massivement suivie en France : 18 000 officines sur 20 000 ont fermé. 30 mai 2024 [cité 26 août 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2024/05/30/greve-des-pharmacies-18-000-officines-sur-20-000-ont-baisse-le-rideau-en-france_6236409_3224.html
16. Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique. Reconquête sanitaire, un plan de relocalisation des médicaments essentiels [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/reconquete-sanitaire-plan-relocalisation-medicaments-essentiels>
17. Tanvards-och lakemedelsformansverket. International price comparison 2020. 2020; Disponible sur: <https://www.tlv.se/>
18. ANSM. Disponibilité des médicaments : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent désormais disposer d'un stock de sécurité de deux mois [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-les-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-doivent-desormais-disposer-dun-stock-de-securite-de-deux-mois>
19. Article L5111-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850
20. Data.gouv.fr. Consommation des médicaments : âge, sexe, quel profil type ? [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/en/reuses/consommation-des-medicaments-age-sexe-quel-profil-type/>
21. VIDAL. Pénurie de médicaments : quels risques pour les patients ? [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29921-penurie-de-medicaments-quels->

risques-pour-les-patients.html

22. Société de pathologie infectieuse de la gue française. Ordonnance de dilution de l'Amoxicilline chez l'enfant <12kg [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/ordo-dilution-amox-12-kg.pdf>
23. ANSM. ANSM. [cité 29 févr 2024]. Assurer la sécurité des produits de santé. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite>
24. ANSM. Dossier thématique - L'antibiorésistance [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lantibioresistance>
25. ANSM. Difficultés d'approvisionnement en corticoïdes (prednisone et prednisolone) : l'ANSM publie une recommandation pour les pharmaciens [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/difficultes-dapprovisionnement-en-corticoides-prednisone-et-prednisolone-lansm-publie-une-recommandation-pour-les-pharmaciens>
26. Article R5124-49-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308960
27. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1). 2011-2012 déc 29, 2011.
28. Article R5124-48-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 29 août 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308954
29. Article R5124-59 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026446691
30. Bocquet F, Degrasat-Théas A, Peigné J, Paubel P. The new regulatory tools of the 2016 Health Law to fight drug shortages in France. *Health Policy*. 1 mai 2017;121(5):471-6.
31. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 janv 26, 2016.
32. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. 2016-993 juill 20, 2016.
33. Sénat. Commission d'enquête : pénurie de médicaments [Internet]. [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1-syn.pdf>
34. ANSM. Lutte contre les pénuries de médicaments : l'ANSM active son plan hivernal 2023-2024 [Internet]. [cité 30 août 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lutte-contre-les-penuries-de-medicaments-lansm-active-son-plan-hivernal-2023-2024>
35. AFMPS. Disponibilité des médicaments [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur:

https://www.afmps.be/fr/items-HOME/indisponibilites_de_medicaments

36. ANSM. Dossier thématique : Plan hivernal [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/plan-hivernal>

37. ANSM. Charte d'engagement des acteurs de la chaîne du médicament pour un accès équitable des patients aux médicaments [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/charte-dengagement-des-acteurs-de-la-chaine-du-medicament-pour-un-acces-equitable-des-patients-aux-medicaments>

38. France Assos Santé. France Assos Santé. 2024 [cité 30 août 2024]. Pénuries de médicaments : la feuille de route 2024-2027 passée au crible. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/actualite/penuries-de-medicaments-la-feuille-de-route-2024-2027-passee-au-crible/>

39. <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille-de-route-medicaments-fevrier-2024.pdf> [Internet]. [cité 30 août 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille-de-route-medicaments-fevrier-2024.pdf>

40. Article 1 - Arrêté du 1er mars 2022 portant création de la liste des spécialités pouvant être soumises à une délivrance à l'unité en application de l'article R. 5132-42-2 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000045316947

41. ANSM. Amoxicilline : l'ANSM accompagne la mise à disposition de préparations magistrales pour contribuer à garantir la couverture des besoins en pédiatrie [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-lansm-accompagne-la-mise-a-disposition-de-preparations-magistrales-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-en-pediatrie>

42. Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique. entreprises.gouv.fr. [cité 24 sept 2024]. France 2030 : accélérer la relocalisation de médicaments essentiels en France. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/actualites/france-2030/france-2030-accelerer-la-relocalisation-de-medicaments-essentiels-france>

43. Assurance Maladie. Dépistage des cystites simples à l'officine [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/allier/pharmacien/sante-prevention/depistage-cystite-officine-pharmacie>

44. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Tests rapides angine [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/tests-rapides-angine>

45. UNPF. Prix des médicaments et pénuries : que répondre à vos patients ? [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.unpf.eu/actualites/actualites/prix-des-medicaments-et-penuries-que-repondre-a-vos-patients>

Annexes

Annexe 1 : Ordonnance avec substitutions

RADIOLOGIE GÉNÉRALE ET VASCULAIRE
ÉCHOGRAPHIE - DOPPLER
IMAGERIE DU SEIN
OSTÉODENSITOMETRIE
SCANNER - IRM
RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE
SYSTEME EOS - CONE BEAM

SELIMED | 63

CLERMONT FERRAND, 16/11/2023

Rappel de votre rendez vous :
Mardi 05 Décembre 2023 à 11H30

ORDONNANCE

IOPAMIRON 300 1 flacon de 10 cc ou **VISIPAQUE 270** 1 flacon de 20 cc
ou **XENETIX 300** 1 flacon de 20cc

XYLOCAINE (non adrénalinée) 0,5% 1 flacon de 20 cc
ou **LIDOCAINE 10 mg** 1 flacon de 20 ml

DIPROSTENE ou **CELESTENE CHRONODOSE** 1 flacon
ou **HYDROCORTANCYL**
ou **KENACORT RETARD** (*pas pour les tendons*) 1 ampoule

Veuillez vous procurer les produits en pharmacie (au moins 48h à l'avance)

Institut Médical Pérignat - Morel Ladeuil - Clinique La Plaine - Hôpital Privé la Châtaigneraie
Arche Cournon - Maison de Santé de Pontgibaud
www.selimed63.fr

Annexe 2 : Google Sheets pour le recueil des données

Recueil de données Pharmacie 2

Fichier Édition Affichage Insertion Format 100% 123 Par dé... 12 + B I Z

Partager

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Sexe	Age	Nom du médicament + dosage	Motif de la rupture	Remplacé par : Nom du médicament + dosage	Depannage pharmacie partenaire	Appel du Medecin	Après appel au médecin : Remplacé par : Nom du médicament + dosage	Renvoi vers une autre pharmacie	
2	Masc...	65 ans	Amoxicilline 1g	Manquant F...	Amoxicilline 500mg	Non	Non	Non	Non	
3	Masc...	52 ans	Tussidane	Manquant tr...		Non	Oui, Mé...	Helicidine	Non	
4	Masc...	16 ans	Profemigr 150mg LP	Manquant tr...	Ketoprofene LP 100mg	Non	Non		Non	
5										
6										
7										
8										
9										

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

La disponibilité continue des médicaments en officine constitue un pilier essentiel de la prestation de soins de santé de qualité. Ces dernières années, le secteur pharmaceutique a été confronté à un défi persistant et complexe : les ruptures de médicaments en officine. Cette thèse analyse les causes variées de ces pénuries, allant des difficultés de production aux stratégies commerciales inadaptées, ainsi que les dysfonctionnements au niveau de la chaîne logistique. À travers une enquête réalisée auprès de neuf pharmacies en Auvergne, ce travail met en lumière l'impact quotidien des ruptures d'approvisionnement sur l'activité officinale, la gestion des tensions et la prise en charge des patients. Une attention particulière sera portée aux Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM) dont les ruptures peuvent entraîner des conséquences graves pour les patients. En parallèle d'une analyse approfondie des problématiques actuelles, cette thèse propose des solutions concrètes pour améliorer la gestion des stocks, renforcer la communication entre les différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement et prévenir de futures pénuries. Ces propositions s'appuient sur les différentes lois et projets de réorganisation du système de santé pour garantir un accès constant aux médicaments essentiels, dans un contexte de pressions croissantes sur le secteur pharmaceutique.

Mots-clés :

Ruptures de stock, officine, approvisionnement, médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), gestion des pénuries