

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 2 Avril 2020  
Par Mlle HAVET Charlotte née le 02/02/1995**

---

**Le rôle des grossistes-répartiteurs dans la gestion des  
ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, professeur en droit pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Lille

**Assesseur :** Madame le Docteur Hélène LEHMANN, maître de conférences en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Monsieur le Docteur David WATTEZ, pharmacien, Directeur des ventes et des opérations commerciales Nord Est Ouest chez OCP répartition



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie

M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# SERMENT DE GALIEN



**E**n présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury



## *Remerciements*

Tout d'abord mes remerciements vont à Madame le Docteur Hélène LEHMANN pour avoir accepté de diriger mon travail avec une disponibilité de tous les instants et une pertinence de conseil.

Egalement, je voudrais remercier Mr le Professeur Eric SERGHERAERT et Monsieur le Docteur David WATTEZ de faire parti de mon jury de soutenance.

Je tiens à remercier Mme Marie VERHAEGEN, pharmacienne responsable de l'OCP Lille et ma tutrice d'alternance avec qui j'ai eu la chance de travailler à l'OCP répartition, merci pour sa disponibilité et pour sa bonne humeur.

Encore, un grand merci à Mr David WATTEZ, directeur régional des ventes de l'OCP qui m'a accueillie au sein de l'entreprise et qui a su m'intégrer au sein de l'équipe.

Merci à Mr Frédéric POTTIER, directeur de l'OCP Lille pour sa bienveillance professionnelle.

Merci à toute l'équipe de l'OCP Lille pour m'avoir conseillé, transmis des connaissances et apporté de l'aide dans la rédaction de ma thèse, en particulier Nicolas NEVEU, Patrice CAPPELLE, Pauline MORELS, Sylvain PERROYS, Philippe VASSEUR.

Merci à Mme Véronique JUNG, directeur qualité et affaires pharmaceutiques de l'OCP et à Mr Marc LO PRESTI, responsable du pôle PCS de l'OCP pour le temps consacré à mes recherches.

Mes remerciements vont également à Mr Tristan HERTZOG, directeur des affaires pharmaceutiques à la CSRP pour avoir échangé avec moi.

Je remercie Monsieur le Doyen de la faculté de pharmacie de Lille, Monsieur le professeur Bertrand DECAUDIN ainsi que l'ensemble du personnel de la faculté qui ont permis l'aboutissement de cette thèse.



Merci infiniment à vous mes parents pour votre soutien irrécusable, pour votre présence, pour m'avoir encouragé dans chacun de mes choix et projets, et enfin pour les moments de complicité que nous avons tous les jours. Merci à toi, papa, pour ta précieuse collaboration et ta bonne humeur.

Merci à Théo, mon grand frère, pour avoir su me remotiver à chaque obstacle, par son soutien et son humour.

Merci à mes grands parents pour votre bienveillance.

Merci à toi Henri, mon cher grand père, qui aurait aimé être là pour fêter la réussite de sa petite fille « préférée » comme tu aimais tant le dire.

Merci à Maé et Alex, mes amies depuis toujours, qui ont pris le temps de relire et corriger ma thèse.

Merci à toi, Armand, pour ton soutien chaque jour, quel bonheur d'être à tes côtés.

Un immense merci à mes amis, Aude, Noémie, Valentine, Ingrid, Sophie, Caroline, Louise, Martin, Julien et les autres pour ces liens profonds d'amitié.

Enfin, merci à toi Monsieur Raoul, pour ton soutien félin tout au long de mon cursus scolaire, mon parcours en pharmacie et pour ma future vie professionnelle.

Sans oublier, toutes les personnes ayant contribué directement ou indirectement à mon travail.

## Liste des figures

Figure 1 : Organigramme du parcours emprunté par les médicaments (4).....	17
Figure 2 : Les étapes d'acheminement du médicament chez le grossiste-répartiteur .....	25
Figure 3 : Marché de la répartition pharmaceutique (12).....	28
Figure 4 : Les ressources de la répartition (14).....	32
Figure 5 : Logo de McKesson (16).....	33
Figure 6 : Établissements de la CERP Rouen en Belgique (19).....	35
Figure 7 : Établissement de la CERP Rouen en France (20).....	36
Figure 8 : Répartition des établissements CERP Rhin Rhône Méditerranée en France. (27) .....	38
Figure 9 : Répartition des établissements CERP Bretagne Atlantique en France. (30) ....	39
Figure 10 : Établissement Alliance Healthcare répartition en France. (32) .....	40
Figure 11 : Établissement de Phoenix Pharma. (35).....	41
Figure 12 : Ruptures de stock : quelques définitions (42).....	44
Figure 13 : graphique représentant le nombre de signalement de ruptures par an. (44) .....	45
Figure 14 : Evolution du nombre de CIP déclaré en rupture en France 2018/2019. (46) .....	46
Figure 15 : Graphique de la hausse du nombre de médicaments en rupture au Canada. (48) .....	49
Figure 16 : Résultats de l'enquête France Assos Santé. A la question : "Ce manque a-t-il donné lieu à...?" (62).....	64
Figure 17 : Schéma récapitulatif montrant la place des MITM chez l'exploitant.....	78
Figure 18 : Graphique représentant la répartition des manquements. (86).....	81
Figure 19 : Organigramme représentant l'utilisation du DP-rupture.....	88
Figure 20 : Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-ruptures en novembre 2019 (depuis le 1er février 2015) (91) .....	90

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Evolution du nombre de signalements entre 2012 et 2016 (45) .....	46
Tableau 2 : Classes thérapeutique les plus impactées par rupture au Canada (48).....	48
Tableau 3 : Les différentes causes de ruptures (48) .....	49
Tableau 4 : Nouveau règlement sur la sérialisation. ....	57
Tableau 5 : Récapitulatif des rôles des acteurs de la chaine du médicament en cas de situation de rupture d'approvisionnement.....	70
Tableau 6 : Résumé de l'évolution du dispositif DP-ruptures (93) .....	86

## Liste des Abréviations

Acoss : Agence centrale des organismes de Sécurité sociale  
AI : Autorisation d'importation  
ALD : Affection de longue durée  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ARS : Agence régionale de santé  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ASMR : Amélioration du service médical rendu  
BCG : Bacille de Calmette et Guérin  
BPD : Bonnes pratiques de distribution  
BPF : Bonnes pratiques de fabrication  
CCP : Certificat complémentaire de protection  
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé  
CERP : Coopérative d'exploitation et de répartition pharmaceutique  
CHU : Centre hospitalier universitaire  
CIP : Code identifiant de présentation  
CNR : Conseil national de la résistance  
CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie  
CSP : Code de la santé publique  
CSRPH : Chambre syndicale de la Répartition Pharmaceutique  
CT : Commission de la transparence  
DOM : Département d'outre-mer  
DP : Dossier Pharmaceutique  
DPAV : Dossier permanent de l'antigène vaccinant  
EAHP : *European Association of Hospital pharmacists*  
EHPAD: Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes  
EPRUS : Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires  
GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques  
GIPHAR : Groupement Indépendant de pharmaciens indépendants  
GRP : Groupement de Répartition Pharmaceutique  
HAS : Haute autorité de santé  
ICH : *International council for harmonization*  
IGAS : Inspection générale des affaires sociales  
INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

InVS : Institut de veille sanitaire  
LEEM : les entreprises du médicament  
MCPR : Mutuelle Coopérative Pharmaceutique Rouennaise  
MF : Manquant fabricant  
MISS : Médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique  
MITM : Médicament d'intérêt thérapeutique majeur  
MNU : Médicament non utilisé  
OCP : Office commercial pharmaceutique  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
ONDAM : Objectif national des dépenses de l'assurance maladie  
ONP : Ordre national des pharmaciens  
OTC : *Over the counter*  
PCS : Plateforme de centralisation et de synchronisation des stocks  
PFHT : Prix fabricant hors taxes  
PGP : Plan de gestion des pénuries  
PHR : Pharmacie référence groupe  
PUI : Pharmacie à usage intérieur  
REC : Responsable d'équipe commerciale  
RSE : Responsabilité sociétale des entreprises  
SCM : *Supply chain management*  
SDIS : Service départemental d'incendie et de secours  
SMR : Service médical rendu  
SSII : Société de services en ingénierie informatique  
TOM : Territoire d'outre-mer  
TTC : Toutes taxes comprises  
UE : Union Européenne  
VIH: Virus de l'immunodéficience humaine  
WHA : *World Health Assembly*

# Sommaire

<b>Serment de Galien</b> -----	<b>7</b>
<b>Remerciements</b> -----	<b>8</b>
<b>Liste des figures</b> -----	<b>10</b>
<b>Liste des tableaux</b> -----	<b>10</b>
<b>Liste des Abréviations</b> -----	<b>11</b>
<b>Sommaire</b> -----	<b>13</b>
<b>Introduction</b> -----	<b>15</b>
<b>Partie 1 : La répartition pharmaceutique en France</b> -----	<b>17</b>
<b>I. La place de la répartition pharmaceutique dans la chaîne du médicament</b> -----	<b>17</b>
<b>II. Les grossistes-répartiteurs à travers l'histoire</b> -----	<b>19</b>
<b>III. Rôle et missions du grossiste-répartiteur</b> -----	<b>20</b>
A. Le grossiste-répartiteur : un acteur de santé publique au service des pharmaciens --	20
B. Les deux sortes de grossistes-répartiteurs en France : les full-liners et les short-liners	23
<b>IV. Le parcours du médicament dans un établissement de répartition pharmaceutique</b> -----	<b>25</b>
A. Service au contact du médicament-----	25
B. Service au contact du client-----	26
1. Le service commercial-----	26
2. Le service téléphonique-----	26
3. Le service client-----	27
4. Le service comptabilité-----	27
<b>V. Le marché de la répartition pharmaceutique en France</b> -----	<b>28</b>
<b>VI. Un modèle français de la répartition pharmaceutique fragilisé</b> -----	<b>29</b>
A. Le développement des génériques-----	29
B. La diminution des prix des médicaments-----	30
C. Une rémunération à la baisse-----	31
<b>VII. Présentation des leaders de la répartition pharmaceutique</b> -----	<b>33</b>
A. OCP répartition-----	33
B. CERP Rouen-----	34
C. CERP Rhin Rhône Méditerranée-----	37
D. CERP Bretagne Atlantique-----	38
E. Alliance Healthcare-----	40
F. Phoenix pharma-----	41
G. Sogiphar-----	42
<b>Partie 2 : Les ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments en France</b> -----	<b>43</b>
<b>I. Définition</b> -----	<b>43</b>
<b>II. Un constat : une situation qui s'aggrave au fil des années</b> -----	<b>45</b>
<b>III. Un problème de santé publique mondial</b> -----	<b>47</b>
<b>IV. Une origine des ruptures en médicament multi causale</b> -----	<b>50</b>
A. Un déséquilibre entre l'offre et la demande-----	50
B. Une délocalisation de la chaîne de production du médicament-----	51
C. Une production à flux tendu-----	53

D.	Une réglementation de plus en plus exigeante	54
E.	Des choix économiques autour des médicaments les plus rentables	57
F.	La situation particulière de la France	59
<b>V.</b>	<b>Les impacts des ruptures en médicaments : conséquences cliniques, économiques et organisationnelles</b>	<b>60</b>
A.	Conséquences cliniques	61
B.	Conséquences économiques	64
C.	Conséquences organisationnelles	65
<b>VI.</b>	<b>Solutions face aux pénuries de médicaments</b>	<b>66</b>
A.	Les solutions immédiates	67
B.	Des solutions pour le long terme	68
C.	De nombreux projets et plans d'action en cours de réflexion	71
<b>Partie 3 : Le grossiste-répartiteur face aux ruptures de médicaments</b>		<b>73</b>
<b>I.</b>	<b>Les actions et les obligations mises en place chez les grossistes-répartiteurs pour gérer les ruptures</b>	<b>73</b>
A.	Les obligations de service public	73
B.	Une limitation de l'activité d'exportation	75
C.	Une régulation des ventes par les industriels pharmaceutiques	78
D.	Une meilleure gestion de la supply chain	82
E.	Des plans d'action et des propositions en réflexion	83
<b>II.</b>	<b>Zoom sur le dispositif DP-RUPTURES</b>	<b>85</b>
A.	L'évolution du DP-ruptures	85
B.	L'utilisation du DP-ruptures	86
C.	L'avenir du DP-ruptures	90
<b>III.</b>	<b>Un exemple de gestion des ruptures en médicaments chez un grossiste-répartiteur : OCP répartition</b>	<b>92</b>
A.	La mise en place d'une catégorisation des différents types de manquants	92
B.	Le rôle du pharmacien responsable	94
C.	L'organisation d'un comité de pilotage	94
D.	Les autres actions déployées	95
E.	Le rôle important du service client dans la transmission d'informations	96
F.	Le développement d'une plateforme centrale : PCS	97
<b>Conclusion</b>		<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		<b>102</b>
<b>ANNEXES</b>		<b>112</b>

## Introduction

L'accès aux soins est un droit fondamental français, en effet d'après l'article L.1110-1 du Code de la santé publique (CSP) issu de la loi n°2002-303 du 4 Mars 2002 (1), « *les autorités sanitaires contribuent, avec les usagers, à développer la prévention, garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible* ».

C'est donc la possibilité pour tout individu d'obtenir des soins préventifs et/ou curatifs, peu importe la catégorie socioprofessionnelle et l'état de santé initial du patient. Le droit d'accès au soin est lié à d'autres droits fondamentaux tel que le droit à la vie, puisque la non assistance à personne en danger et l'homicide involontaire sont des accusations pouvant peser sur le personnel médical et paramédical. De plus, l'article L.1110-3 du Code de la santé publique (2) porte sur la non-discrimination dans l'accès aux soins et indique qu'« *Aucune personne ne peut faire l'objet de discriminations dans l'accès à la prévention ou aux soins* ».

L'accès aux médicaments et produits de santé fait partie intégrante de ce principe d'accès au soin et a pour but d'assurer une justice sociale en France.

Ce droit fondamental est fortement perturbé par les ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments. Cela représente un problème récurrent et ne cesse d'augmenter au fil des années. Cette situation, de portée mondiale, représente un problème de santé publique majeur puisqu'elle est liée à une forte mortalité, ainsi qu'à une grande morbidité, avec des graves conséquences sociales et économiques, ce phénomène conduisant à un vrai problème sanitaire.

Face à cette situation tendue, le gouvernement et l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament tentent d'assurer la continuité d'accès aux médicaments et produits de santé nécessaires aux patients. En effet chaque acteur a son rôle à jouer dans la gestion des pénuries de médicaments. Notamment le grossiste-répartiteur, grand logisticien dans la distribution du médicament, a un rôle majeur puisque c'est lui qui assure au quotidien l'approvisionnement en médicaments dans les 22 000 pharmacies de France (3). Face à ces manquants, cet acteur se doit d'être réactif et de développer des plans d'action afin d'assurer la meilleure disponibilité produit pour ses clients pharmaciens et donc pour les patients.



Ces points amènent donc à la problématique suivante : comment le grossiste-répartiteur gère-t-il les ruptures en médicaments et les tensions d'approvisionnement en France au quotidien afin d'assurer une continuité dans l'accès au soin ?

Dans une première partie, une présentation du métier de grossiste-répartiteur sera réalisée afin de faire comprendre que cet acteur, pourtant peu connu du grand public, mais qui par sa présence dans tout le territoire français et ses obligations de service public exerce un rôle fondamental dans l'accès au médicament en France.

La deuxième partie de ce travail sera consacrée au problème de santé publique majeur que représentent les ruptures en médicaments et les tensions d'approvisionnement. Nous verrons que cette situation est multi-causale, que les impacts sont nombreux et que des solutions sont proposées.

Enfin, une troisième partie portera sur la gestion des pénuries par les grossistes avec pour exemple les actions mises en place par un des grossiste-répartiteur le plus présent sur le marché national : l'OCP répartition.

# Partie 1 : La répartition pharmaceutique en France

## I. La place de la répartition pharmaceutique dans la chaîne du médicament

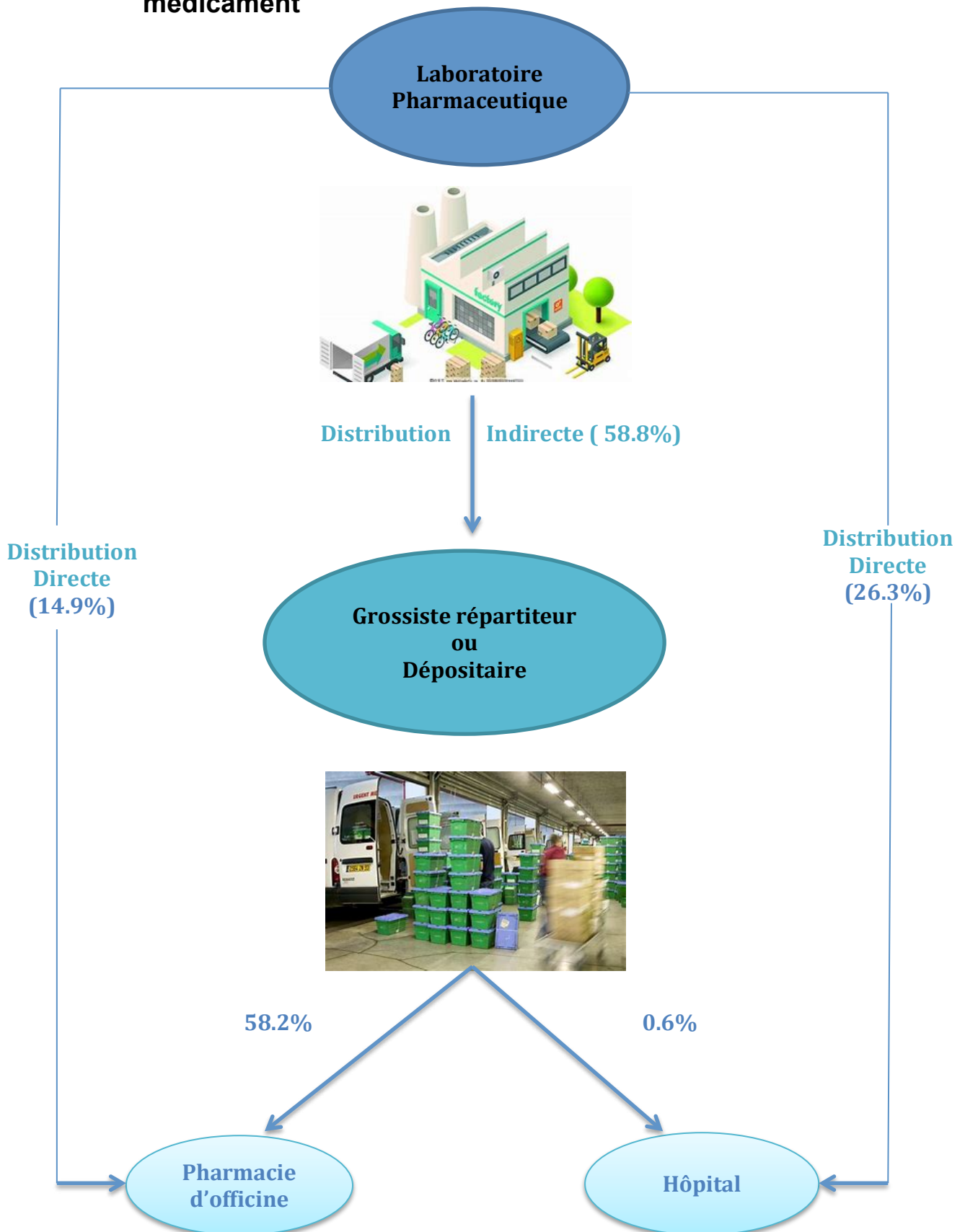


Figure 1 : Organigramme du parcours emprunté par les médicaments (4)

Il existe deux parcours distincts dans la chaîne du médicament. Pour chacun des deux parcours, le médicament ou le produit de santé part de l'industrie pharmaceutique.

Le premier parcours est ce qu'on appelle la distribution indirecte : de l'industrie pharmaceutique, le médicament passe ensuite soit chez le grossiste-répartiteur soit chez un dépositaire qui distribueront le médicament :

- aux officines ;
- aux établissements de santé comprenant une PUI (pharmacie à usage intérieur) où exerce obligatoirement un pharmacien (hôpitaux, cliniques, EHPAD, SDIS, prisons etc.).

Ce parcours est majoritaire puisqu'il représente 58.8% du chemin (4) emprunté par le médicament et le produit de santé.

Pour 41.2% des cas (4), cette distribution est directe, c'est-à-dire que c'est le laboratoire qui distribue directement ses produits de santé aux officines ou aux établissements de santé. Ce type de distribution se fait principalement pour les médicaments génériques.

La distribution pharmaceutique en France se partage donc entre différents acteurs :

- a) Les laboratoires pharmaceutiques : majoritairement pour les établissements de santé ;
- b) Les grossistes-répartiteurs : principaux distributeurs qui approvisionnent surtout les pharmaciens d'officine ;
- c) Les dépositaires : souvent pour les établissements de santé.

Les grossistes-répartiteurs et les dépositaires, bien qu'ils pratiquent tous deux la distribution pharmaceutique sont deux acteurs bien distincts.

Tout d'abord, le dépositaire distribue des produits de santé dont il n'est pas propriétaire. Il travaille pour le compte d'un ou plusieurs fabricants. Néanmoins il est dans l'obligation de suivre des bonnes pratiques.

Le grossiste-répartiteur, lui, est propriétaire du stock qu'il dispose au sein de son établissement. Il est indépendant et ne travaille pour aucun laboratoire. Il doit également suivre des bonnes pratiques.

Les grossistes-répartiteurs représentent un vrai maillon de la chaîne du médicament puis qu'ils distribuent chaque jour 6 millions de boîtes (5) et approvisionnent 22 000 pharmacies, en moyenne deux fois par jour (5).

Chaque année, ces grossistes achètent, stockent et distribuent 1.8 milliards (5) de produits et représentent une réelle source d'emplois puisqu'on compte 12 000 (5) emplois directs.

## **II. Les grossistes-répartiteurs à travers l'histoire**

Les apothicaires, ancêtres des pharmaciens, étaient fournis, vers le XII<sup>e</sup> siècle, en épices, en plantes et en drogues par les importateurs en drogues afin de constituer des préparations.

Près de 500 ans plus tard, le 11 Avril 1803, la loi du 21 Germinal de l'an XI (6) est promulguée ; cette loi a permis l'unification nationale de la réglementation pharmaceutique puisqu'elle instaure des exigences réglementaires concernant la fabrication des spécialités pharmaceutiques. Avec cette loi, tout pharmacien diplômé peut créer des spécialités pharmaceutiques selon trois critères :

- a) un nom
- b) un conditionnement
- c) une formule

Cette pratique se développe fortement et conduit à la formation du tout premier « droguiste pharmaceutique » qui a pour activité d'approvisionner les pharmacies.

Au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, l'essor des spécialités pharmaceutiques est lié à deux composantes : le développement des principes actifs chimiques et les nouvelles formes galéniques comme les comprimés qui sont difficiles à fabriquer en officine (puisque leur fabrication nécessite d'avoir une presse à comprimer). Cet essor conduit plusieurs vendeurs d'accessoires médicaux à développer leur activité en fournissant aux clients pharmaciens des médicaments. La généralisation de ces activités conduit à l'arrivée d'un nouveau métier : le commissionnaire en spécialités.

L'augmentation des fabrications de spécialités, l'accroissement de la prescription par les médecins de spécialités pharmaceutiques, la publicité dans les journaux ou dans les rues conduisent à plusieurs canaux de distribution :

- a) le circuit confraternel : ce sont des groupements d'achats regroupés par région et des structures comme des coopératives. Ce circuit n'est utilisé majoritairement que par des pharmacies de grande taille.

b) le circuit direct : entre le fabricant et le pharmacien d'officine

c) le circuit des commissionnaires en spécialité : canal le plus important qui permet de simplifier l'approvisionnement des clients pharmaciens.

Ce n'est qu'à partir de 1920 qu'on utilise le terme de grossiste-répartiteur et c'est à partir de la seconde guerre mondiale qu'une réglementation propre est attribuée à ces acteurs. Cette réglementation est conçue par les autorités compétentes qui avaient pour objectif d'assurer une qualité de la distribution et de permettre une distribution sur l'ensemble du territoire français.

Le décret-loi du 11 Septembre 1941 donne la définition juridique de la spécialité pharmaceutique et permet aux établissements de répartition pharmaceutique d'avoir le statut d'établissement pharmaceutique. De même, on fixe, la même année la marge accordée aux grossistes répartiteurs qui est de 12.5% (7).

Par la suite, les grossistes-répartiteurs vont devoir s'adapter face à l'arrivée sur le marché des antibiotiques, de nouveaux produits ainsi qu'à la création de la sécurité sociale grâce au Conseil National de la Résistance (CNR) en 1944.

L'arrêté du 3 Octobre 1962 (Annexe 1) définit les éléments de base du métier de grossiste-répartiteur, on commence à parler d'obligations de service public.

Enfin, une réglementation européenne, la directive 92/25/CEE (94), est publiée le 31 Mars 1992 et celle-ci sera transcrite en France durant l'année 1998 dans les BPD (Bonnes pratiques de distribution).

### **III. Rôle et missions du grossiste-répartiteur**

#### **A. Le grossiste-répartiteur : un acteur de santé publique au service des pharmaciens**

*Le grossiste-répartiteur : « achète, stocke, distribue les produits du monopole pharmaceutique auprès des officines et des pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé en respectant les obligations de service public et les bonnes pratiques de distribution » selon l'Ordre national des pharmaciens (8).*

Le grossiste-répartiteur, acteur majeur dans la distribution du médicament et des produits de santé a pour mission de :

- définir et faire appliquer toutes les procédures concernant le médicament et les normes réglementaires pharmaceutiques ;
- définir et mettre en place les formations pharmaceutiques du personnel ;
- superviser des contrôles des stocks et des retraits de marché ;
- réaliser les contrôles de la qualité produit (péremptions, risques de contrefaçon, retours...) et les contrôles de sécurité (notamment concernant le référencement ainsi que la sécurité au niveau des livraisons...) ;
- s'assurer de la traçabilité des activités grâce à de la documentation ou des enregistrements et effectuer des auto-inspections de l'établissement ;
- gérer les réclamations clients et les renseignements clients ;
- planifier et suivre les plans d'action d'amélioration de la qualité ;
- maintenir les relations avec les autorités compétentes et les déclarations administratives.

Les pharmaciens grossistes-répartiteurs exerçant en France métropolitaine sont inscrits à la section C de l'Ordre national des pharmaciens. Ceux exerçant en outremer son inscrits à la section E.

Pour 88% de la population française (9), les activités de la répartition pharmaceutique doivent rester contrôlées par l'état. Chaque grossiste-répartiteur doit répondre à plusieurs obligations de service public détaillées dans l'article R.5124-59 du Code de la santé publique (10) :

- avoir le statut d'établissement pharmaceutique et avoir un ou plusieurs pharmaciens dont un pharmacien responsable à la tête de l'établissement;
- desservir toutes les pharmacies qui lui en font la demande sur son secteur d'activité déclaré ;
- référencer au moins 90 % des médicaments ;
- disposer d'un stock permettant de satisfaire au moins deux semaines de consommation ;
- livrer tout médicament de son stock dans les 24 heures.

A qui peut-il distribuer ces produits de santé ?

- Professionnels pharmaciens : pharmaciens d'officine, d'établissements pharmaceutiques ou organismes ayant une PUI (pharmacie à usage intérieur) sous la responsabilité d'un pharmacien gérant inscrit à la section H
- Médecins Propharmaciens : médecins ayant l'autorisation, par le directeur général de l'ARS, d'avoir un dépôt de médicaments et de les délivrer à leurs patients. Il s'agit de médecins exerçant dans des communes dépourvues de pharmacie d'officine (zone de montagne par exemple). Pour information, les vétérinaires sont tous propharmaciens mais uniquement pour les médicaments vétérinaires.
- Organismes spécialisés sans PUI avec un pharmacien ou un médecin responsable (par exemple, le centre de dépistage anonyme et gratuit)

A côté de ce rôle de logistique et des missions de service public, les grossistes jouent un rôle majeur dans la sécurité sanitaire.

Tout d'abord, chaque établissement de répartition dispose d'une benne Cyclamed. En effet, les grossistes-répartiteurs, récupèrent les cartons Cyclamed dans les pharmacies d'officine qui collectent les médicaments non utilisés (MNU) et qui sont rapportés par les patients en pharmacie. Dans ces MNU, on ne compte pas les médicaments stupéfiants qui suivent une procédure de dénaturation/ destruction particulière et très réglementée. Ce ramassage se fait par les chauffeurs-livreurs des grossistes-répartiteurs, lors de leur tournée. Ce carton sera ensuite envoyé dans des usines d'incinération. Une énergie est ainsi produite, sous forme d'électricité ou de chaleur. C'est ce qu'on appelle la valorisation énergétique des MNU qui permet ainsi de chauffer et d'éclairer l'équivalent de 7000 logements (11). Ainsi ce service, assuré par les grossistes permet d'assurer une sécurité sanitaire domestique mais aussi une valorisation énergétique des MNU. Pour information, ces MNU ne peuvent plus être donnés à des organismes à visée humanitaire.

Ensuite, les grossistes situés près d'une zone comportant une centrale nucléaire ont l'obligation de détenir un stock d'iodure de potassium (sous forme de comprimés) afin de pouvoir approvisionner les pharmacies de leurs secteurs de répartition en cas d'accident nucléaire.



De plus, dans le cadre de leurs missions de sécurité sanitaire, les grossistes assurent un rôle de retrait ou de rappel de lots, dès qu'une alerte de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), ou du laboratoire exploitant est communiquée.

Enfin, le stock EPRUS (Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires) est constitué par les grossistes afin de répondre aux situations sanitaires exceptionnelles en France ou l'étranger. L'EPRUS a fusionné avec l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) et l'InVS (Institut de veille sanitaire) en 2016 pour former l'Agence Santé publique France.

## **B. Les deux sortes de grossistes-répartiteurs en France : les full-liners et les short-liners**

On distingue deux sortes de grossistes-répartiteurs : les *full-liners* et les *short-liners*. Les *full-liners* correspondent aux principaux acteurs de la distribution pharmaceutique française. Il s'agit des grossistes suivants :

- OCP répartition
- Phoenix Pharma
- Alliance Healthcare
- CERP Rouen
- CERP Rhin-Rhône-Méditerranée
- CERP Bretagne-Atlantique
- Sogiphar

Ces 7 acteurs, détiennent à eux seuls 97.7% (12) du marché. Ils distribuent un large panel de médicaments et produits de santé qu'ils achètent aux laboratoires pharmaceutiques ou aux dépositaires qui travaillent pour le compte de ces laboratoires. Ils assurent ensuite plusieurs livraisons par jour (généralement 2 livraisons dans la journée).

Ces *full-liners* sont répartis sur l'ensemble du territoire français grâce aux nombreux établissements qu'ils possèdent. Face à la situation économique tendue de ces dernières années, ces grossistes proposent différents services aux clients pharmaciens comme des solutions achats, le développement du digital, du merchandising, des formations ou des boosters d'apports pour l'ouverture de pharmacies. Ces grossistes ont des obligations de service public (citées ci-dessus).

Les *short-liners* eux, concentrent toute leur activité sur les médicaments et produits de santé à forte rotation. Ils proposent ainsi un panel de médicaments bien plus restreint mais avec des remises plus élevées pour les pharmaciens. Ils se concentrent sur les produits les plus rentables économiquement tels que quelques OTC (*Over the Counter*), une gamme de génériques ou les molécules les plus prescrites. Concernant la livraison, le rythme est beaucoup moins soutenu puisque la livraison se fait plusieurs fois par mois.

Ces *short-liners* sont bien plus nombreux que les *full-liners* mais ils ne représentent qu'une petite part de marché dans le secteur de la répartition.

Parmi eux, on retrouve notamment des groupes de pharmaciens tels que D2P ou norpharma, qui développent des systèmes logistiques pour assurer la distribution des médicaments à chaque membre adhérent. Ce genre de grossiste tente de contrecarrer la loi afin de ne pas assurer leurs obligations de service public.

Ce sont donc des grossistes-répartiteurs, en terme d 'autorisation mais leur activité se concentre sur les médicaments qui tournent le plus et une part très importante de leur activité est consacrée à l'exportation parallèle.

Sur le site internet de l'ANSM, dans l'onglet « décision », on peut retrouver de nombreuses injonctions visant les grossistes-répartiteurs *short-liners*. Ces injonctions, dans la pratique, obligent les établissements concernés à changer leurs pratiques sous peine de sanctions. C'est la dernière étape avant la condamnation.

L'ANSM reproche à ces *short-liners* de consacrer plus de 50% de leur chiffre d'affaire à l'exportation contrairement aux grossistes-répartiteurs traditionnels (les *full-liners*) pour qui l'activité d'exportation tourne autour des 1%. (13)

Bien souvent, ces *short-liners* sont constitués dans le but de faire de l'exportation. Dans ce cas, ils ne représentent pas de concurrence pour les grossistes-répartiteurs *full-liners*.

A côté de ce type de *short-liners*, il existe des *shorts-liners* qui sont des petites entreprises régionales qu'on appelle *short-liners* mais qui essaient de faire un réel métier de répartiteur pharmaceutique.

Il faut savoir que la CSRP (Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique) représente uniquement les grossistes *full-liners*.

En France, il n'existe pas d'autorisation pour être *full* ou *short-liner*. Il n'y a pas réellement de distinction juridique. En pratique, on repère un *short-liner* grâce au nombre de lignes de médicaments qu'il référence.

Ce nombre tourne autour des 2 000 au lieu de 10 000 lignes de référence chez les grossistes-répartiteurs *full-liners*. De plus, on arrive à distinguer ces deux types de grossistes par la part d'activité concernant l'exportation : qui peut aller jusqu'à plus de 50% pour les *short-liners* et qui est approximativement de 1% pour les grossistes traditionnels (13). C'est lorsque l'ANSM inspecte ces établissements, qu'on peut voir si l'établissement pratique une activité de *short-liner* ou de *full-liner*. Cette distinction ne se fait que par le biais de constatation.

Contrairement à la France, il existe de multiples pays (Royaume-Uni, Allemagne..) où les obligations de service public n'existent pas. Dans ce cas, un distributeur en gros de médicaments (appelé *pharmaceutical wholesaler*) peut avoir 2 types d'activité : *full-liner* (équivalent des grossistes-répartiteurs français) ou *short-liner*. Ils s'affichent comme tels alors qu'en France, ils ne peuvent le revendiquer, car ceci est illégal.

#### **IV. Le parcours du médicament dans un établissement de répartition pharmaceutique**

##### **A. Service au contact du médicament**

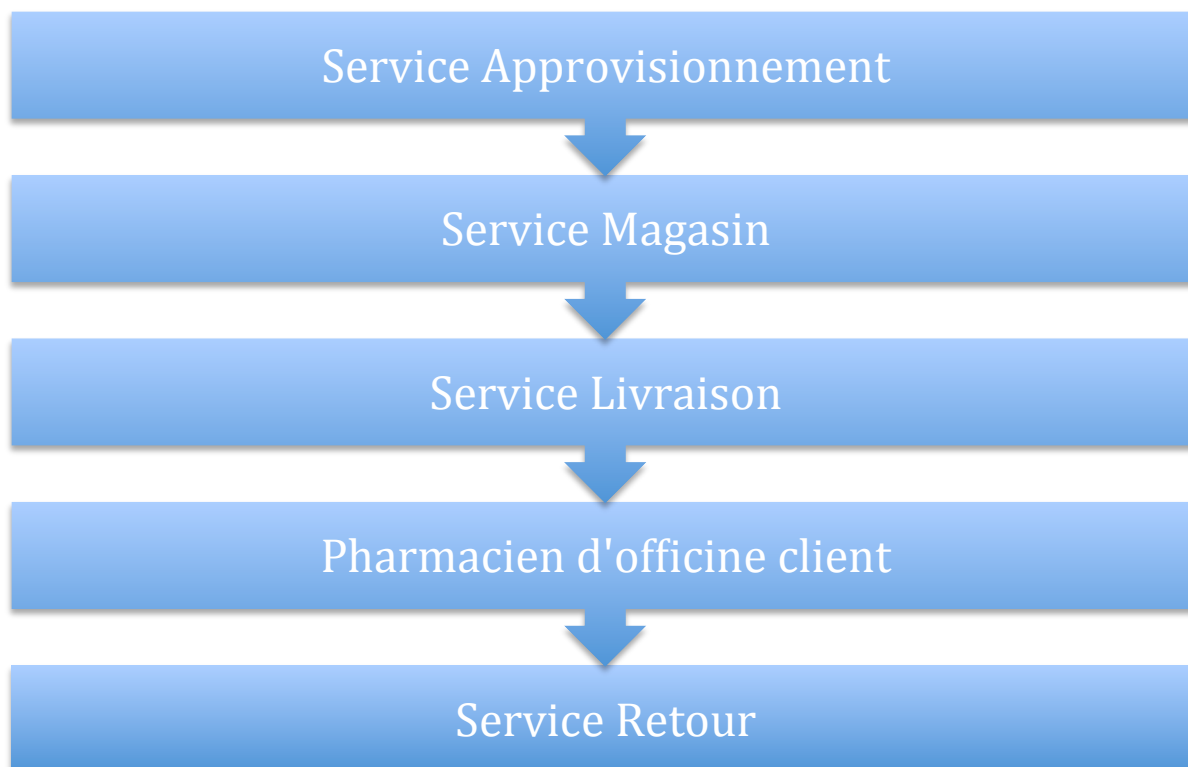


Figure 2 : Les étapes d'acheminement du médicament chez le grossiste-répartiteur

Après la commande passée par l'établissement de répartition, le laboratoire livre les médicaments et produits de santé au service « Approvisionnement ». Ce service réceptionne et rentre en stock physiquement et informatiquement les produits obtenus tout en vérifiant si la commande passée est identique à la commande reçue (sinon une demande de litige est faite).

Les médicaments et produits de santé sont alors rangés dans le magasin selon des codes géographiques bien définis (qui sont fonction de leur rotation). Les préparateurs de commandes, généralement deux fois par jour, préparent les commandes des clients en allant chercher les produits dans le magasin pour les rassembler dans des caisses clients.

Une fois les commandes préparées, les caisses passent au service « Livraison » et sont triées par client et par chauffeur-livreur (chaque chauffeur-livreur a sa tournée).

Le service « Livraison » livre alors les commandes clients, en moyenne, deux fois par jour au pharmacien client. Lorsqu'un client désire rendre un produit (suite à une erreur de commande, un défaut sur le produit ou un renoncement d'un patient à chercher un produit), il le retourne dans une caisse que le chauffeur-livreur prendra lors de sa prochaine tournée, et le produit sera transmis au service « Retour » qui se chargera du remboursement (après avoir analysé si le remboursement est possible).

D'autres services existent, bien qu'ils ne soient pas en contact avec les produits de santé et les médicaments, ils ont un rôle majeur puisqu'ils sont en relation avec les clients pharmaciens.

## **B. Service au contact du client**

### **1. Le service commercial**

Composé de commerciaux, d'un REC (responsable d'équipe commerciale) et d'un directeur régional des ventes. Les commerciaux ont pour objectif de gérer un portefeuille client et de faire de la prospection afin de séduire de nouveaux clients

### **2. Le service téléphonique**

L'équipe a pour but de répondre à l'ensemble des demandes téléphoniques des clients (commande de produit, information sur un produit...), on y fait également de la formation téléphonique ou encore des campagnes d'appels.

### **3. Le service client**

Composé de collaborateurs traitant toutes les réclamations clients de la zone géographique déclarée par l'établissement. Les tickets clients sont variés, cela peut être une demande d'informations sur un produit, une demande de dépannage, une demande sur une disponibilité ou sur un prix d'un produit etc. Ce service peut recevoir les réclamations par les clients directement ou par le service téléphonique.

### **4. Le service comptabilité**

Dirigé par un conseiller en gestion qui accompagne les clients d'un point de vue financier, quotidiennement, ce service échange avec les clients, les commerciaux et le directeur de l'établissement.

Tous ces différents services tournent autour du client de façon directe (par exemple les commerciaux, les chauffeurs-livreurs ou le service client) ou de façon indirecte (comme le service des retours, le service d'approvisionnement ou le service du magasin).

Enfin, le pharmacien responsable détient un rôle primordial au sein de l'établissement. C'est lui qui a la responsabilité pharmaceutique pour l'ensemble des activités de l'établissement et il permet de garantir le monopole pharmaceutique en matière de distribution en gros de médicaments et autres produits monopolisés. Il fait appliquer les procédures au personnel, il organise et s'assure de la formation pharmaceutique des collaborateurs (comme les Bonnes pratiques de Distribution (BPD), le respect de la chaîne du froid, la réglementation des stupéfiants ...); il est responsable des contrôles qualité et des contrôles de sécurité des médicaments et des produits de santé (notamment en ce qui concerne les stupéfiants, les dates de péremption, les BPD); il s'occupe des retraits de marché et c'est lui qui est en contact permanent avec les autorités de santé.

## V. Le marché de la répartition pharmaceutique en France

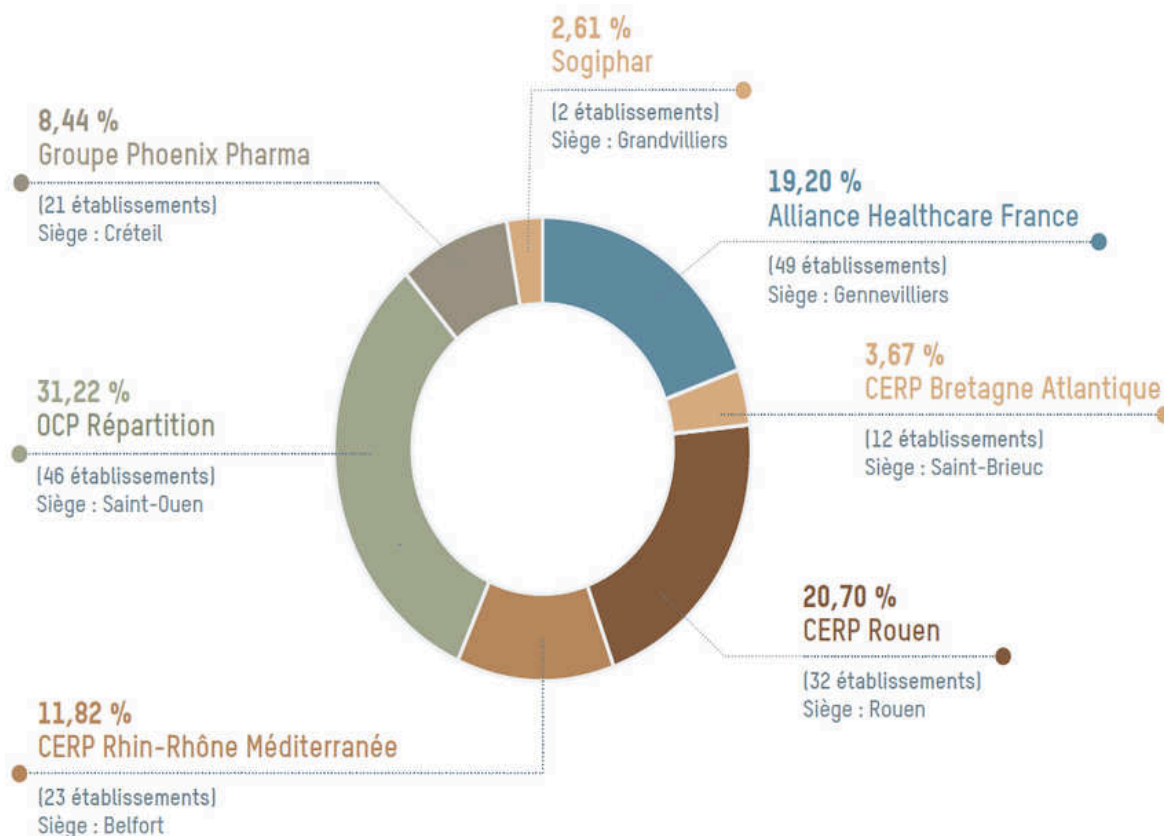


Figure 3 : Marché de la répartition pharmaceutique (12)

On compte 7 entreprises dans la répartition pharmaceutique au sein de la France métropolitaine dont 4 qui représentent plus de 2/3 du marché de la répartition pharmaceutique sur le continent européen (12) :

- OCP répartition qui détient 31.22 % de part de marché avec 46 établissements en France
- Alliance Healthcare France : qui a 19.20% de part de marché avec 49 établissements
- CERP Rouen avec 20.70% de part de marché et 32 établissements
- CERP Bretagne-Atlantique : qui possède 3.67% de part de marché national avec 12 établissements de répartition pharmaceutique
- CERP Rhin-Rhône-Méditerranée avec 11.82% de part de marché et 23 établissements
- Phoenix pharma répartition qui possède 8.44% de part de marché et 21 établissements
- Sogiphar qui compte 2 établissements et représente 2.61% de part de marché

La répartition pharmaceutique permet une distribution optimale et continue des pharmacies françaises et donc un réel accès des Français aux médicaments puisque les grossistes-répartiteurs composés de 186 établissements (5) dans la métropole et de 13 établissements (5) dans les DOM (Départements d'outre-mer) –TOM (Territoires d'outre-mer) livrent les pharmacies dans un délai moyen de 2h15 (5).

## **VI. Un modèle français de la répartition pharmaceutique fragilisé**

Le secteur de la répartition pharmaceutique, depuis plusieurs années, subit une crise économique et est depuis très fragilisé. En effet, la situation économique des grossistes-répartiteurs est en nette dégradation depuis 10 ans. Les raisons de cette situation aggravante sont multiples.

### **A. Le développement des génériques**

Tout d'abord, la part croissante des génériques dans le marché peut expliquer la situation économique actuelle tendue de la répartition pharmaceutique. Un médicament générique est élaboré à partir du médicament princeps lorsque ce dernier perd son brevet 20 ans après son AMM. Il possède la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que le princeps ainsi que la même biodisponibilité. Afin de maîtriser les dépenses de santé, le gouvernement tenait à développer la vente de génériques. Le secteur de la répartition pharmaceutique a été un réel pilier pour le développement de ces génériques puisqu'ils ont, dès le début, proposé un large panel de références de génériques afin de proposer aux pharmaciens les moyens de se développer sur ce marché. De plus, la CSRP estime qu'il y'a une augmentation de 92% (5) en 10 ans de distribution des génériques grâce aux grossistes-répartiteurs. En effet, ces génériques représentaient en 2008 15% des boîtes vendues (5) par les grossistes alors qu'aujourd'hui ce taux est de 39% (5), et ce chiffre ne cesse d'augmenter avec les années.

Bien que ce segment de marché soit soutenu par l'Etat, la part croissante de ces médicaments cause un réel problème économique pour les grossistes-répartiteurs.



En effet, l'arrivée des génériques conduit à une baisse des prix de vente des médicaments ainsi qu'à une diminution accrue des marges réglementées des grossistes. Pour exemple, d'après la CSRP, cette marge, de 2008 à 2016 a chuté de 13.4% (5).

De plus, le développement des génériques pousse les laboratoires à pratiquer davantage des ventes directes. Par conséquent, le circuit indirect où le grossiste-répartiteur joue son rôle, est nettement moins emprunté pour la vente des génériques. On compte 7 médicaments génériques sur 10 qui passent par les grossistes alors qu'on a 9 princeps sur 10 qui empruntent le circuit indirect (5).

## **B. La diminution des prix des médicaments**

Les génériques, ont un prix plus faible que les princeps, la marge réglementée par boîte est donc elle aussi diminuée. Ainsi, en moyenne, la marge des grossistes sur une boîte de générique est de 0.37 centimes (pour une boîte de 4 euros) et celle de la molécule princeps est de 0.80 centimes (pour un prix moyen de 12 euros). (5)

Le développement des génériques conduisant à une baisse de prix des médicaments, à une baisse de la marge grossiste et une diminution des ventes indirectes causent donc une réelle diminution des ressources des grossistes. Le grossiste-répartiteur est, en réalité, déficitaire sur chaque vente de génériques, d'autant plus qu'à la différence des officinaux, il ne bénéficie pas d'honoraires de dispensation.

La baisse continue des prix des médicaments en France a causé une perte d'exploitation en 2018 de 46 millions d'euros (14) et un chiffre d'affaire de 17 milliards d'euros (14) pour l'ensemble des acteurs de la répartition. Pour comparer, il faut savoir qu'en 2008, ce chiffre d'affaire était de 19 milliards d'euros (14) et qu'il n'y avait pas de perte d'exploitation mais un gain d'exploitation de 200 millions d'euros (14).

### **C. Une rémunération à la baisse**

Le mode de rémunération des grossistes-répartiteurs est fortement réglementé. En effet, sur les médicaments remboursables, ils sont rémunérés sur un taux de marge unique qui est de 6.68% (15) du PFHT (prix fabricant hors taxes) du médicament. Cette marge est limitée par un plafond de 30% (15) et par un plancher de 0.30 centimes (15). Il faut enlever à cette marge les remises commerciales et les différents avantages attribués aux pharmaciens clients. Enfin, on doit retrancher à la rémunération globale aussi ce qu'on appelle la contribution exceptionnelle qui est versée à l'Acoss (Agence centrale des organismes de Sécurité sociale) tous les ans.

Finalement, le grossiste a une marge nette moyenne de 3% (15) du prix public TTC (toutes taxes comprises).

La rémunération des acteurs de la répartition se fait sur deux segments :

- les médicaments génériques ;
- les médicaments innovants ayant des prix élevés.

Cette rémunération, sur le segment des génériques est inférieure à celle touchée par la vente de médicaments princeps alors que les moyens déployés sont les mêmes (conditions de stockage, préparations de commandes, livraisons). En ce qui concerne le second segment, celui des molécules innovantes, la rémunération est, quant à elle, plafonnée.

D'années en années, les marges des grossistes-répartiteurs sont à la baisse. Depuis 2008, on comptabilise 235 millions d'euros de baisse de marge (14).

Il faut rappeler qu'on passe d'une marge de 12.5% (7) en 1941, année où pour la première fois, on fixait une marge réglementée pour les grossistes à une marge aujourd'hui de 3% du prix public TTC du médicament (15).

Par exemple, pour un médicament vendu 10 euros, la marge du grossiste est de 0.27 centimes, tandis que l'industriel touche 6.5 euros et que le pharmacien d'officine 2.06 euros. (9)

La figure 4 montre l'évolution du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique, de la marge des pharmaciens d'officine, de la marge perçue par les grossistes-répartiteurs avant la contribution à l'Acoss, et enfin les repousses de l'ONDAM (objectif national des dépenses de l'assurance maladie) de 2006 à 2018.

On voit que la diminution des prix des médicaments dans les 10 dernières années, permet une augmentation de la rémunération de l'Ondam de 29% (14). Au contraire, cette baisse des prix des médicaments cause une diminution du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique, une baisse de la marge du pharmacien d'officine et des grossistes-répartiteurs. Ce sont bien les acteurs de la répartition pharmaceutique qui sont les plus impactés puisque leurs ressources ont diminué d'approximativement 18% en 10 ans (14).

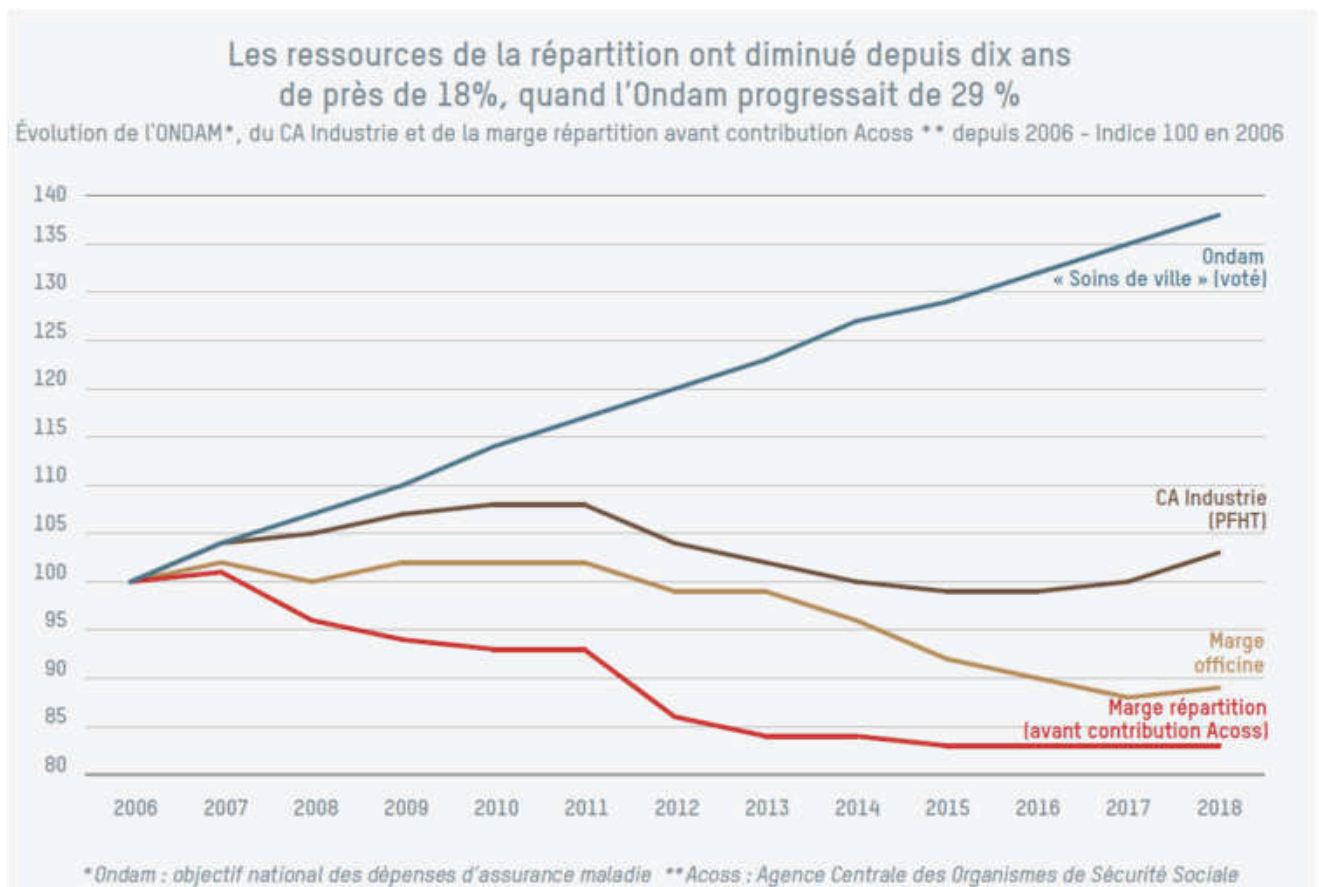


Figure 4 : Les ressources de la répartition (14)

On observe une vraie demande d'aide de la part de l'état pour les grossistes ; de plus, 62% des Français (9) interrogés pensent que c'est à l'Etat de « *financer l'équilibre économique des répartiteurs pharmaceutiques* » puisque c'est bien lui qui

impose des obligations de service public aux acteurs de la répartition pharmaceutique.

L'autorité de la concurrence estime que la situation économique des grossistes-répartiteurs s'est nettement dégradée. En effet, selon elle, la rentabilité des acteurs de la répartition a été divisée par 3.5 en 5 ans (de 2009 à 2014) (9). La CSRP, qui affirme que ce mode de rémunération est totalement inadapté et déconnecté par rapport aux évolutions du marché, demande un nouveau mode de rémunération des grossistes par une augmentation de leur marge réglementée. Elle réclame un schéma nouveau de rémunération qui est inspiré de celui du pharmacien d'officine, c'est-à-dire :

- une rémunération type forfaitaire à la boîte de générique vendue ;
- une marge à composante fixe pour les principes ;
- des forfaits pour certains types de produits de santé (notamment les stupéfiants et les produits froids devant être conservés dans les réfrigérateurs).

## **VII. Présentation des leaders de la répartition pharmaceutique**

### **A. OCP répartition**

L'OCP répartition signifie Office commercial pharmaceutique - répartition. Cette entreprise représente un des acteurs majeurs de la répartition pharmaceutique sur le territoire français. Créée en 1924, son siège social se situe à Saint-Ouen (dans le département de Seine-St-Denis (93)). Son président actuel est Hubert Olivier. Le grossiste-répartiteur, n°1 sur le marché français avec 31.22 % (12) de part de marché possède ses propres filiales de groupements de pharmacies d'officine : Pharmactiv', réseau santé et depuis peu, l'entreprise a racheté le groupement PHR (Pharmacie Référence Groupe).

En 2003, l'OCP, appartenait à Celesio, une société allemande, qui représentait le premier distributeur européen de médicaments dans 14 pays européens puis en 2014 la société est rachetée par un groupement américain appelé McKesson.



Figure 5 : Logo de McKesson (16)

L'OCP répartition dispose de 46 agences sur le territoire français permettant une distribution optimale des médicaments et des produits de santé sur tout le territoire français.

#### Qu'est-ce que le groupe McKesson ?

McKesson Europe est le leader européen du commerce en gros et en détail des médicaments et autres produits de santé. L'entreprise compte 39 000 (17) employés et est présente dans 13 pays européens (17). L'entreprise dessert tout de même plus de 55 000 (17) pharmacies et hôpitaux.

McKesson Europe appartient au groupement mondial McKesson. Ce groupement mondial, lui, n'est pas uniquement spécialisé dans la distribution en gros et en détail des produits de santé. En effet il est spécialisé également dans l'oncologie et des soins spécialisés, ainsi que des technologies de l'information en matière de soins de santé.

#### Les valeurs partagées chez McKesson :

5 valeurs réunies sont dans une appellation appelée : I Care,

Le I, désigne Intégrité : l'OCP prend en compte dans chacune de ses décisions et de ses actions l'éthique.

Le C pour client d'abord. Le grossiste-répartiteur estime que le client est roi. Puisque sans le client, l'OCP n'existerait pas, les clients sont sources de réussite et à placer au centre des préoccupations.

Le A, pour accountability désignant responsabilité, l'entreprise assure la responsabilité de prendre en compte l'avis et les demandes des clients et des fournisseurs.

Le R désigne le respect.

Enfin le E, désigne l'excellence : on cherche ici à augmenter la performance et l'efficacité.

## **B. CERP Rouen**

La CERP (Coopérative d'Exploitation et de Répartition Pharmaceutique) Rouen est un autre grossiste-répartiteur *full-liner*.

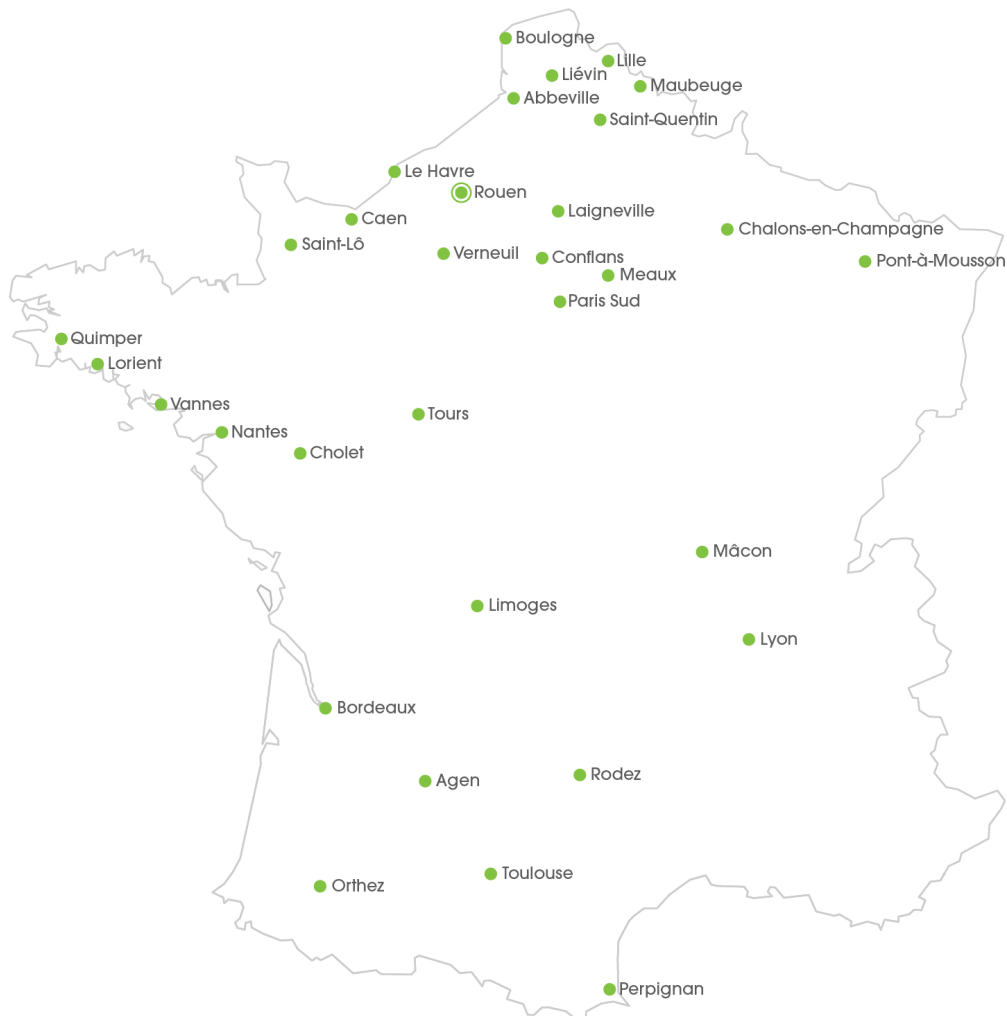
Cette coopérative a été créée par des pharmaciens en 1919 sous le nom de Mutuelle Coopérative Pharmaceutique Rouennaise (MCPR). Elle devient la CERP Rouen en 1966. Son siège social est situé à Rouen.

En 2008, la coopérative fait partie du groupe coopératif Astera et en 2017, elle devient le deuxième répartiteur français avec 20.22% (18) des parts de marché.

CERP Rouen possède 32 agences de répartition en France (18) et 4 en Belgique (18) et distribue des médicaments et des produits de santé à ses 7500 clients (18).



**Figure 6 : Établissements de la CERP Rouen en Belgique (19)**



**Figure 7 : Établissement de la CERP Rouen en France (20)**

A côté de son activité de distribution pharmaceutique, la CERP Rouen propose d'autres services comme des solutions pour maîtriser l'approvisionnement d'une pharmacie d'officine ou pour optimiser la gestion de la pharmacie, pour s'investir dans les nouvelles missions et proposent aussi des offres spécifiques.

Le groupe Astera détient plusieurs sociétés telles que :

- CERP Rouen : 2<sup>e</sup> grossiste répartiteur en France (21)
- CERP : filiale belge de la répartition pharmaceutique qui a 800 clients pharmaciens (22)
- Oxypharm : proposant du matériel médical, cette filiale assure la mise en place de solutions pour le développement du matériel médical (oxygénothérapie, incontinence, orthopédie etc.).
- Les pharmaciens associés : réseau de pharmaciens indépendants qui a pour but de stimuler la performance des pharmacies et qui comprend 500 membres (23).

- Centrale des pharmaciens : il s'agit d'une centrale d'achat qui propose de l'OTC, des produits cosmétiques, des dispositifs médicaux, des produits diététiques, des produits de nutrition et des accessoires médicaux. Elle compte 2500 adhérents et travaille avec 150 laboratoires (24)
- Isipharm: filiale informatique avec le logiciel LEO.
- Eurolease: filiale réservée aux pharmaciens déjà installés. Il s'agit de la filiale de financement d'équipements tels que des comptoirs et des meubles, des automates de rangement, des robots et de la climatisation.
- Eurodep : un dépositaire pharmaceutique avec 170 laboratoires partenaires (25)
- CERP Rouen formation : proposant des formations afin d'accompagner l'équipe officinale à développer ses compétences

### **C. CERP Rhin Rhône Méditerranée**

Cette société française indépendante a été créée en 1921 sous le nom de Pharmacie Régionale des Pharmaciens de l'Est. En 1965, elle change de nom pour devenir CERP de l'est, puis CERP Rhin Rhône en 1976 et enfin CERP Rhin Rhône méditerranée en 1988.

Son siège social se situe à Belfort.

Seuls les pharmaciens d'officine sont les administrateurs et les actionnaires de cette entreprise. Son président général est Monsieur Jean Genge. Ce grossiste-répartiteur possède 11.83 % (26) de part de marché et distribue chaque jour un large panel de médicaments et de produits de santé pour ses 4200 clients (26).



La CERP Rhin Rhône méditerranée est fortement présente sur le territoire français avec ses 23 établissements (26) qui vont de Strasbourg jusqu'à Cannes.



Figure 8 : Répartition des établissements CERP Rhin Rhône Méditerranée en France. (27)

Enfin, cette société anonyme possède plusieurs filiales, telles que :

- Caduciel informatique qui se focalise sur la gestion informatique dans les pharmacies d'officine
- PharmaT qui concentre ses activités sur le maintien à domicile avec la location et la vente de matériel médical

#### **D. CERP Bretagne Atlantique**

La coopérative d'exploitation et de répartition pharmaceutique Bretagne Atlantique a été fondée en 1938 par 8 pharmaciens (28) qui avaient pour but d'unir leurs systèmes logistiques et leurs systèmes d'approvisionnement. Cette société

indépendante se développe à travers la France avec l'ouverture de ses premières agences telles que Rennes et Brest. A partir de 1985, l'entreprise se lance dans l'activité de maintien à domicile et depuis 1992, la CERP Bretagne Atlantique se diversifie et développe ses activités au niveau international.

Son président est Monsieur Dominique Lerouillois et son siège social se situe à Saint-Brieuc.

Ses 12 établissements (29) répartis dans toute la France permettent une proximité avec ses 25 478 clients pharmaciens d'officine (29). Sa part de marché en France est de 3.67% (12).



Figure 9 : Répartition des établissements CERP Bretagne Atlantique en France. (30)

A côté de son activité de répartition pharmaceutique, le groupe CERP Bretagne Atlantique a su développer plusieurs filiales telles que :

- Aelia : groupement de pharmaciens développé à partir de 2009
- Madouest : filiale qui est spécialisée dans le maintien à domicile
- DistriSanté : un dépositaire pharmaceutique qui stocke uniquement des médicaments génériques
- Santralia et Pop : 2 centrales d'achat pour des médicaments non remboursables, des accessoires paramédicaux ainsi que des produits de parapharmacie.

Enfin, l'entreprise développe ses activités à l'international avec deux filiales dont MEX (Médical Export) qui est distributeur en gros spécialisé dans l'exportation

## E. Alliance Healthcare

Crée en 1835, Alliance Healthcare est un des leaders dans le secteur de la répartition pharmaceutique. Son siège social se situe à Gennevilliers et a pour président-directeur général Laurent Bendavid.

Ce grossiste-répartiteur est situé en troisième position dans le marché de la répartition pharmaceutique en France avec 19.20% de part de marché (12).

L'entreprise est très présente sur le territoire français puisqu'elle dispose de (31) :

- 7 plateformes régionales
- 49 établissements sur l'ensemble du territoire français
- 1 établissement national consacré aux faibles rotations



Figure 10 : Établissement Alliance Healthcare répartition en France. (32)

Le grossiste répartiteur appartient à la division Répartition pharmaceutique de Walgreens Boots Alliance qui dispose de plusieurs filiales :

- Alloga : un dépositaire pharmaceutique (le 2<sup>e</sup> dépositaire (33) sur le marché français) qui travaille avec 85 laboratoires clients (33)

- Alcura : filiale spécialisée dans le maintien à domicile
- Alphega pharmacie : réseau européen de pharmaciens indépendants
- Directlog ; centrale d'achat pharmaceutique
- Skills in Healthcare qui a un rôle d'expertise pour les laboratoires dans la promotion des marques des laboratoires auprès des pharmacies d'officine.

## F. Phoenix pharma

L'entreprise a été fondée en 1930 sous le nom de deux grossistes différents : Chafer et GRP (Groupement de Répartition Pharmaceutique). C'est en 1997 que ce grossiste prend le nom de Phoenix pharma.

Cette entreprise appartient au groupe Phoenix. Il dispose de 22 agences en France (34). Son siège social se situe dans la ville de Créteil et son président est Monsieur Jean Fabre. Enfin, sa part de marché est de 8% (34) au niveau national.



Figure 11 : Établissement de Phoenix Pharma. (35)

Le groupe Phoenix comprend trois filiales et donc trois secteurs d'activité :

- Phoenix pharma : activité de répartition pharmaceutique qui a 3500 pharmacies clientes (36)

- Ivrylab : un dépositaire pharmaceutique qui travaille avec 53 laboratoires partenaires (37)
- Pharmavie : un réseau de pharmaciens qui compte plus de 600 pharmaciens adhérents en France. (38)

Ce groupe est présent dans 27 pays et comprend 2500 pharmacies clientes intégrées (36).

### **G. Sogiphar**

Sogiphar appartient au groupement Giphar (Groupement Indépendant de pharmaciens indépendants) afin de fournir à ses 1370 pharmaciens adhérents (39) un service de répartition pharmaceutique. Sa part de marché au niveau national est de 2.61% (12) et son siège social réside à Grandvilliers (département de l'Oise (60)).

## **Partie 2 : Les ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments en France**

### **I. Définition**

Dans un premier temps, les notions de pénurie, rupture et tension d'approvisionnement sont à définir et à différencier.

Tout d'abord au niveau juridique, la notion de rupture d'approvisionnement est définie par l'article R.512449-1 du CSP issu du décret n° 2012-1096 du 28 Septembre 2012 du CSP (40), comme étant « *une incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur (PUI) de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures ou dans un délai moindre en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient* ».

Le LEEM, représentant les entreprises du médicament en France, dans la publication de ses plans d'actions face aux pénuries en 2019 donne lui aussi différentes définitions :

Tout d'abord, il caractérise la pénurie comme « *l'indisponibilité temporaire d'un médicament résultant d'une rupture de stock d'amont et/ou d'une rupture d'approvisionnement d'aval* ». (41)

Ainsi pour comprendre ce terme de pénurie, il faut différencier le terme de rupture de stock à celui de rupture d'approvisionnement.

La rupture de stock est définie comme « *une rupture au niveau de la chaîne de fabrication du médicament, qui peut avoir plusieurs explications. Soit le médicament ne peut pas être fabriqué, soit il n'est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n'est pas totalement conforme aux normes exigées.* » (41).

Il s'agit par exemple d'un problème de dosage en principes actifs ou en excipients, une contamination microbiologique ou une présence d'impuretés chimiques ... Le plus souvent, les normes en question sont issues d'une pharmacopée officielle (Pharmacopée européenne, française, d'un autre pays de l'UE ou hors UE).

Ce type de rupture est donc situé tout en amont de la chaîne du médicament.

Ceci est opposé à la rupture d'approvisionnement qui est, selon le LEEM, expliquée de la façon suivante : « *le médicament est fabriqué mais il n'est pas distribué dans toutes les pharmacies. C'est l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou hospitalière de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir passé la commande.* » (41)

On est donc ici situé en aval du circuit du médicament, au niveau de la chaîne de distribution.

L'ANSM, elle, définit un autre terme : la rupture de la chaîne de distribution. Elle le définit comme le « *non approvisionnement d'une officine/PUI en absence de rupture de stock.* » (42)

Les micro-ruptures sont définies comme des ruptures de durée inférieure à 72 heures et sont fonction d'un problème de positionnement du produit dans la chaîne du médicament.

Enfin, la tension d'approvisionnement représente le stade en amont de la rupture. « *Le fabricant dispose d'une quantité insuffisante de médicaments, d'où une incapacité temporaire à fournir le marché habituel. Un risque de rupture est identifié* ». (41)

Pour illustrer cela, l'ANSM résume de façon schématique les termes de rupture de stock, rupture de la chaîne de distribution, rupture d'approvisionnement et du lien qui peut exister entre ces trois termes.

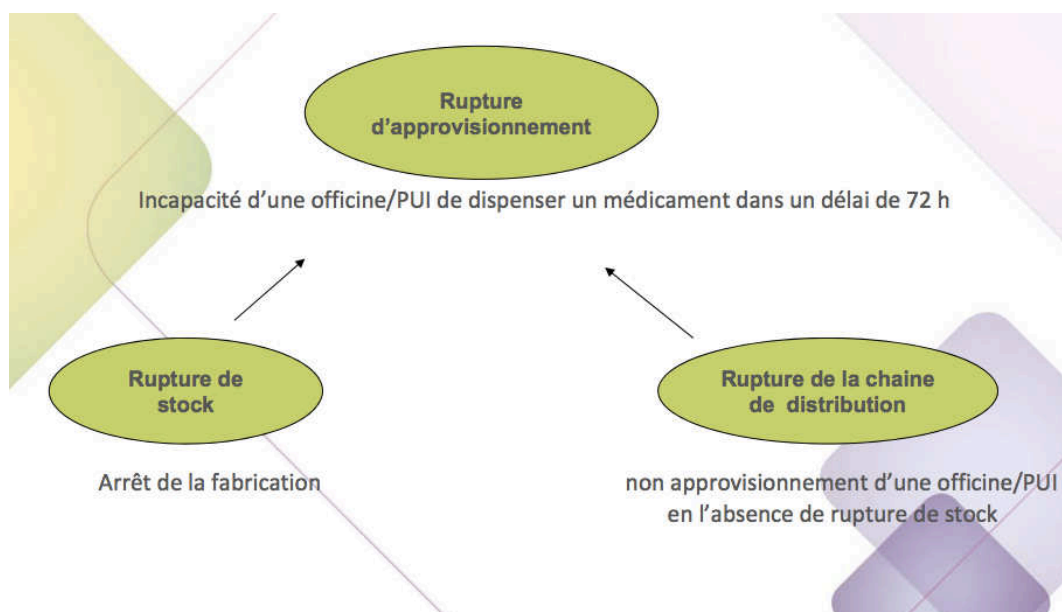


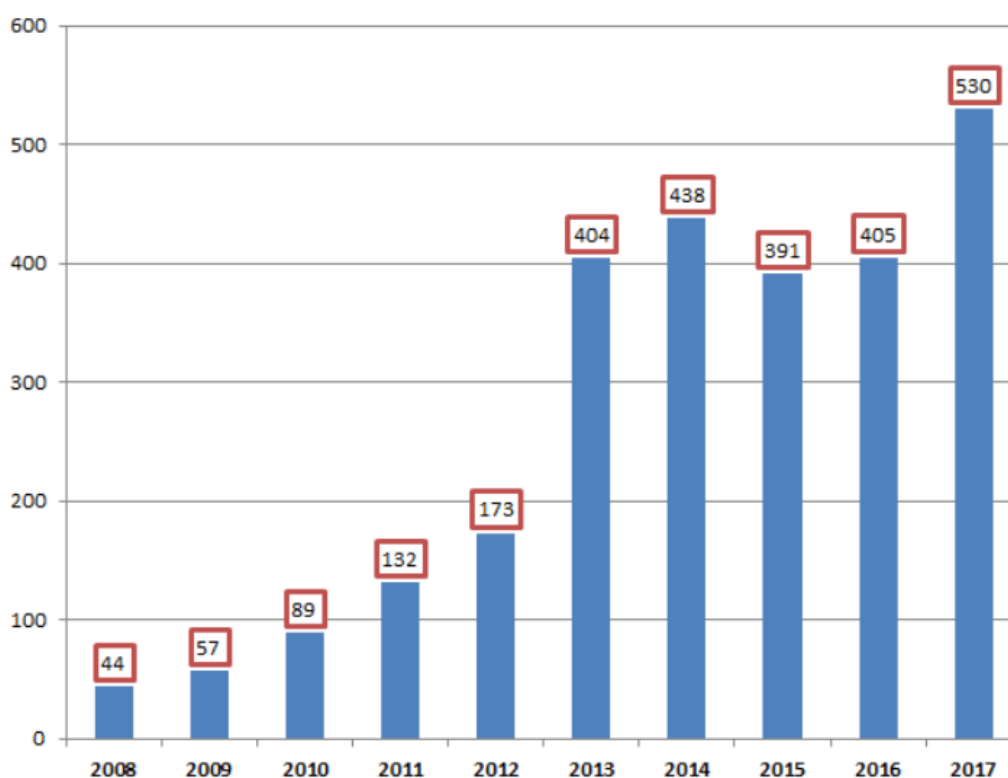
Figure 12 : Ruptures de stock : quelques définitions (42)

## II. Un constat : une situation qui s'aggrave au fil des années

En 2008, 44 spécialités pharmaceutiques (43) rencontraient des difficultés d'approvisionnement. Ce chiffre a été multiplié par 20, dix ans plus tard. En effet, en 2018 on compte 868 (43) médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) concernés par ces problèmes d'approvisionnement.

Le graphique de l'ANSM suivant représentant le nombre de signalements par année montre que les pénuries ont fortement augmenté à partir de 2012.

Évolution des signalements de ruptures de stocks et tensions d'approvisionnement pour les MITM entre 2008 et 2017



Source : Rapports d'activité de l'ANSM

Figure 13 : graphique représentant le nombre de signalement de ruptures par an. (44)

En réalité, ceci peut être expliqué par le fait qu'à partir de 2011/ 2012, la France a connu un renforcement législatif concernant la gestion des pénuries de médicaments, en effet légalement les industriels pharmaceutiques sont maintenant dans l'obligation de déclarer toute situation de pénurie ou de risque de pénurie à l'ANSM.



Plus particulièrement, le nombre de signalements a augmenté en 4 ans : de 2012 à 2016.

Tableau 1 : Evolution du nombre de signalements entre 2012 et 2016 (45)

Années	Nombre de signalements
2012	173
2013	494
2014	438
2015	391
2016	405

Ce problème ne cesse de s'accroître puisqu'en 2019 on compte 1200 traitements ou vaccins (45) qui sont concernés et cette situation s'empire tout au long de l'année 2018/2019 :

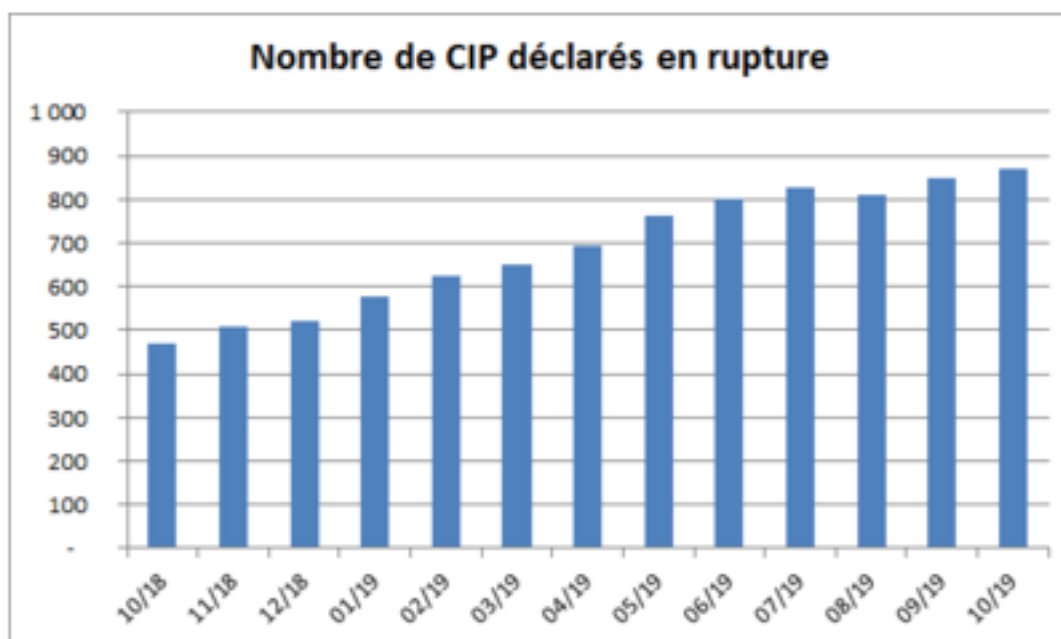


Figure 14 : Evolution du nombre de CIP déclaré en rupture en France 2018/2019. (46)

Le graphique ci-dessus montre que d'octobre 2018 à octobre 2019, on passe de 450 à 875 codes identifiant de présentation (CIP) déclarés en rupture, soit quasiment le double en un an. De plus, la durée médiane des ruptures ne cesse de s'allonger. Celle-ci était inférieure à 40 jours en octobre 2018. Un an plus tard, cette durée médiane était d'environ 100 jours un an après (46).

En termes de classes thérapeutiques les plus touchées, d'après le LEEM, les anti-infectieux tels que les vaccins sont les premiers impactés, les traitements du système nerveux central comme les antiparkinsoniens et antiépileptiques sont en deuxième position. Enfin les anticancéreux (produits de chimiothérapie) sont la troisième classe thérapeutique la plus concernée.

Viennent ensuite, les médicaments de cardiologie, les dérivés du sang, les médicaments des voies digestives, les médicaments des voies respiratoires.

Les médicaments injectables concernent la moitié des ruptures (41), ceci peut s'expliquer par différentes raisons : un nombre limité de fabricants de médicaments injectables, une capacité limitée de production de ces produits, la dureté de la réglementation de cette forme pharmaceutique (qui nécessite une exigence de stérilité), des longs délais et de la difficulté du système de production.

### **III. Un problème de santé publique mondial**

Cette situation constitue une problématique mondiale. En effet, la France n'est pas le seul pays touché par cette pénurie.

D'après une étude de l'EAHP (*European Association of Hospital pharmacists*) (47), dans une trentaine de pays d'Europe ce manque se fait ressentir puisqu'on y compte 91.8% des pharmaciens hospitaliers européens qui ont déjà été confrontés à ce problème en 2018 (contre 86.2 % en 2014). On a par exemple, l'Espagne qui en février 2018, présentait 253 médicaments en pénurie (41).

Les pays d'outre atlantique ne sont pas non plus épargnés par cette crise. On a notamment les Etats-Unis et le Canada qui sont confrontés quotidiennement aux ruptures de médicaments et vaccins.

Prenons le cas du Canada :

Une étude descriptive (48) a été réalisée par M. Videau, D. Lebel, J-F. Bussièrès du 31 août 2016 au 4 septembre 2017. Les données sont issues :

- Des bases de données de McKesson Canada : leader mondial dans la distribution pharmaceutique composé de 13 centres de distribution dans sept provinces canadiennes. Ce qui permet de donner un état des lieux représentatif.

- Du site web officiel de Santé Canada ([www.drugshortagescanada.ca](http://www.drugshortagescanada.ca)): autre source intéressante puisque depuis 2016 le gouvernement canadien impose une déclaration des ruptures de médicaments aux autorités compétentes qui transfèrent ensuite les informations sur ce site.

Les résultats des deux sources présentent quelques différences flagrantes.

Par exemple, McKesson déclare 583 pénuries durant la période alors que la source de données canadienne estime à 2129 pénuries sur la période évaluée.

Néanmoins, les deux sources montrent qu'une grande partie des pénuries concernent les génériques : 84.9% des pénuries concernent les génériques pour McKesson et 80.70 % pour la base de données canadienne.

Comme en France, les produits parentéraux sont les plus touchés par cette pénurie :

- 26% selon McKesson ;
- 14% pour la base de données canadienne.

L'étude a pu s'intéresser également aux classes thérapeutiques les plus impactées par cette pénurie.

Cette situation est sensiblement identique à celle de la France, bien que les anticancéreux soient plus touchés par la pénurie en France.

**Tableau 2 : Classes thérapeutique les plus impactées par rupture au Canada (48).**

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Mckesson</b>	<b>Source du site officiel canadien</b>
<b>SYSTEME NERVEUX CENTRAL</b>	<b>26.4%</b>	<b>31,8%</b>
<b>ANTI-VASCULAIRE</b>	<b>12,0 %</b>	<b>21,9%</b>
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>	<b>11.2%</b>	<b>8,5%</b>
<b>CONTRE LES TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>	<b>7,9%</b>	<b>6,2%</b>
<b>AGENTS ANTI-NEOPLASIQUES</b>	<b>7,4%</b>	<b>5,1</b>

De même, ces ruptures ne sont pas expliquées par une seule et même cause, comme en France, mais elles sont multi-factorielles :

Tableau 3 : Les différentes causes de ruptures (48)

Causes	%
<b>Problèmes de fabrication</b>	<b>58.6</b>
<b>Délais de livraison</b>	<b>15.9</b>
<b>Demande augmentée</b>	<b>10.5</b>
<b>Exigences réglementaires de plus en plus strictes</b>	<b>3.6</b>
<b>Pénurie de principes actifs</b>	<b>3.1</b>
<b>Pénurie d'excipients</b>	<b>1.2</b>

Enfin, l'étude descriptive canadienne montre que ce problème de santé publique est persistant et en pleine augmentation. Le graphique ci-dessous du grossiste-répartiteur leader au niveau mondial, illustre cette augmentation du nombre de médicaments en rupture au Canada.

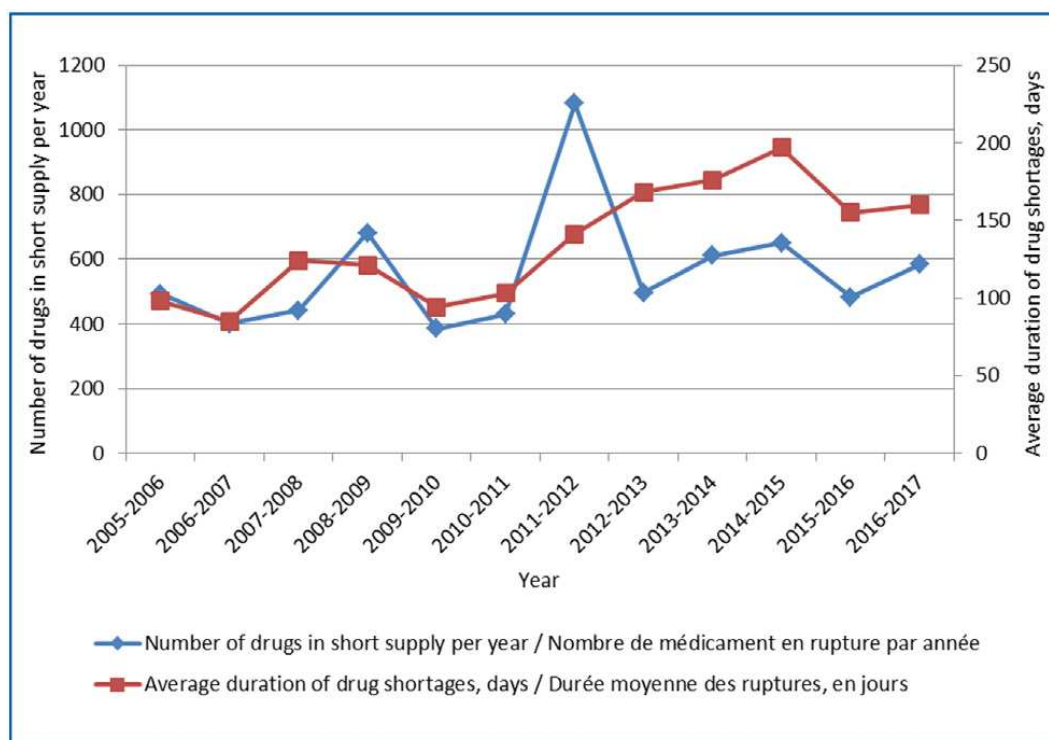


Figure 15 : Graphique de la hausse du nombre de médicaments en rupture au Canada. (48)

A travers cet exemple, on peut donc comprendre que ce problème de santé publique est un problème qui ne concerne pas uniquement la France.

## **IV. Une origine des ruptures en médicament multi causale**

Ce problème de santé publique majeur, peut être expliqué par de nombreux facteurs et a un réel impact de portée internationale.

L'origine de la rupture peut être issue de chacune des étapes de la chaîne du médicament : d'un problème au niveau de la fabrication, à une complication au niveau de la chaîne de distribution ; ces causes sont variées.

Mais quelles sont les causes des ruptures en médicaments ?

### **A. Un déséquilibre entre l'offre et la demande**

Avant 2010, le marché du médicament était partagé entre les pays industrialisés tels que les Etats-Unis, l'Europe (notamment l'Union Européenne), le Japon, le Canada ou encore l'Australie. Depuis une dizaine d'années, les pays émergents sont en forte hausse de demande de soins et de traitements. Plus précisément, on pense à la Chine et à l'Inde comptant respectivement 1.4 milliards d'habitants (49) et 1.36 milliards d'habitants (50).

Depuis 2017, la Chine représente le 2<sup>e</sup> marché mondial en médicaments (le 1<sup>er</sup> reste les Etats-Unis), ce qui représente 8.3% du marché (41).

Les autorités compétentes de la Chine ont pour projet de rattraper leur retard concernant les traitements et l'accès aux soins. Ainsi, le gouvernement adopte différentes mesures comme par exemple, celle de définir 307 médicaments (41) comme essentiels qui seront quasiment tous remboursés dans leur totalité ou en partie.

Ensuite, la demande de vaccins au niveau mondial a explosé. Ceci s'explique par le fait que la Chine considère la vaccination comme seul moyen pour éradiquer tous les virus ou bactéries (coqueluche, pneumocoque ...) sur le territoire. C'est pourquoi le gouvernement a lancé de nombreuses campagnes de vaccination. On compte par exemple en 2010, 100 millions (41) d'enfants de nationalité chinoise qui se sont fait vacciner contre la rougeole.

Cette demande de vaccins n'augmente pas uniquement en Chine mais dans bien d'autres pays en voie de développement, comme dans des pays d'Afrique par exemple. 2 millions d'africains (51) se sont fait vacciner dans 5 pays de l'Afrique de l'Ouest en 2018 contre le choléra.

Toutes ces larges campagnes de vaccination dans les pays émergents fonctionnent, ce qui fait accroître fortement la demande de vaccins. Cette demande déborde sur l'offre actuelle de vaccins.

## **B. Une délocalisation de la chaîne de production du médicament**

Un médicament est composé d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients. Le principe actif est défini par l'ANSM comme un « *composant du médicament responsable de l'effet thérapeutique* » (52). L'excipient, lui est la substance non active, il permet de fournir un goût, une couleur ou une consistance au médicament, il facilite la mise en forme et l'administration du médicament et permet une meilleure conservation.

Aujourd'hui la majorité des principes actifs sont produits à l'extérieur de l'Union Européenne, notamment en Inde et en Chine, ceci est expliqué par la pression économique qui pèse sur l'industrie pharmaceutique, qui pousse alors les industriels à rechercher les fournisseurs les moins chers, c'est pourquoi on remarque une délocalisation des sites de production des principes actifs. Aujourd'hui, on a 80% (53) des principes actifs des médicaments vendus en Europe qui sont issus de la Chine et de l'Inde. Il y a trente ans ce taux était de 20%. (41), on peut parler de désindustrialisation. De ce fait, la France devient dépendante de chaque obstacle dans l'acheminement du médicament jusque chez elle. Par exemple, si un principe actif, produit à l'étranger, est en rupture, cela contribuera par conséquent à une rupture de médicament.

De plus, on remarque un nombre restreint de fabricants produisant les principes actifs pour le compte d'un grand nombre de laboratoires. On estime à 2 ou 3 fournisseurs dans le monde pour plusieurs molécules (41). On peut dire que le fournisseur est quasi monopolistique.

Ainsi pour toute déviation de qualité ou de conformité sur une substance active, cela entraîne l'arrêt de production de la substance active et donc des médicaments de plusieurs laboratoires pharmaceutiques.

Le rapport du LEEM prend l'exemple des traitements à base de valsartan. Tous les produits comprenant du valsartan (Valsartan Arrow Lab, Valsartan/ Hydrochlorothiazide Mylan Pharma, Amlodipine/ Valsartan Teva etc.) ont été retirés du marché en juillet et novembre 2018 suite à la détection d'impuretés potentiellement cancérigènes. Pour rappel le valsartan est prescrit dans l'hypertension artérielle ainsi que dans l'insuffisance cardiaque. Pour cette classe thérapeutique, le LEEM explique qu'on compte 3 laboratoires fabricants pour 11 clients laboratoires pharmaceutiques (41). Ainsi, chaque obstacle ou problème tels que des accidents, des pannes matérielles, des catastrophes naturelles, des choix politiques locaux ayant lieu au niveau des sites à l'étranger, peuvent conduire à des sérieux problèmes de rupture d'approvisionnement.

La seconde étape de fabrication du médicament, qui est celle du mélange du principe actif et des excipients, se réalise en Amérique du Nord. On remarque donc un éclatement de la production du médicament (production de principes actifs en Chine/ Inde et mélange des principes actifs et des excipients sur le continent Américain).

Cet éclatement de production et le nombre limité des sites de production rendent la France et les pays européens dépendants des pays étrangers et conduisent à une complexité majeure dans la maîtrise des risques industriels.

Enfin la mondialisation conduit à de la sur-spécialisation et donc à une concentration d'activités sur un nombre très limité de sites. Ces spécialisations conduisent à un nombre restreint :

- de sites disposant du matériel technologique nécessaire ;
- de personnel formé à la procédure.

Ainsi, de nombreuses industries pharmaceutiques deviennent dépendantes d'un nombre restreint de prestataires ou sous-traitants. Le risque de ruptures est donc bien plus élevé.

Ainsi cette délocalisation a pour conséquence, une dépendance de la France vis à vis des sites de fabricants étrangers, qui sont lointains, et dont la crédibilité qualitative peut parfois être mise en doute.

Cela conduit à une fragilité de la France, puisqu'elle devient aussi dépendante au niveau sanitaire lorsqu'elle est confrontée à des problèmes dans la chaîne de production mais aussi à des conflits géopolitiques. La chaîne du médicament devient difficilement contrôlable et efficiente.

### **C. Une production à flux tendu**

L'industrie pharmaceutique, comme toute autre entreprise, subit une véritable pression économique. Pour faire face à cela, l'industriel pharmaceutique tend à minimiser ses coûts par diverses stratégies, comme la délocalisation de sites industriels mais aussi la production à flux tendu.

Ce flux tendu est défini comme *« une réorganisation du travail qui, par définition (la bonne quantité de produits de bonne qualité au bon moment), lutte contre la flânerie des hommes et de la matière, c'est-à-dire contre la porosité du temps de travail (des hommes et des machines) »* (54).

Le flux tendu ou le « juste à temps » est un type de management provenant du Japon, c'est une technique d'optimisation de production dont le but principal est de réduire au maximum les stocks de matières premières et de produits finis. C'est un système de production qui est fonction de la demande. Par cette technique logistique, on veut éviter tout stock inutile. C'est une restructuration de la production des services et des biens qui est basée sur la fonction temps. L'entreprise restreint alors son approvisionnement selon les besoins immédiats. Initialement la technique du flux tendu se fait pour des produits à faible rotation, on commence à produire dès la signature du contrat de vente entre l'entreprise et le client. Ainsi par cette production à flux tendu on peut personnaliser la production du bien pour le client.

Les entreprises, y compris les industries pharmaceutiques travaillent en flux tendu pour minimiser les coûts de stockage et les risques éventuels de détérioration des stocks.

Pour être efficace, l'entreprise doit néanmoins remplir quelques exigences, comme une forte capacité de production pour respecter les délais définis avec les clients, cela demande aussi une coordination optimale entre les acteurs de la chaîne du médicament (services des achats, production, logistique, marketing, vente) menant jusqu'au client final ; le patient.



De plus, il faut impérativement que l'entreprise entretienne d'excellentes relations avec ses fournisseurs et qu'elle ait une confiance totale envers eux afin de ne pas se retrouver face à une rupture au niveau de la production. Enfin le service des transports doit être parfaitement géré, le transport se doit d'être flexible mais aussi rapide. Cette technique japonaise demande ainsi beaucoup de rigueur.

On compte deux façons de produire en flux tendu :

- production à flux tiré : l'entreprise produit selon le nombre de demandes effectives ;
- production à flux poussé : l'entreprise produit selon une prévision de ventes.

#### **D. Une réglementation de plus en plus exigeante**

L'univers de l'industrie pharmaceutique est de plus en plus réglementé. En effet, la nature particulière du médicament et les risques concernant la sécurité du patient auxquels il est lié, imposent des contrôles de plus en plus stricts à travers le monde.

Le médicament est ainsi défini par l'ANSM et par le CSP : *« Un produit sera qualifié de médicament s'il est présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il s'agira donc d'un médicament du seul fait de sa présentation, alors même que le produit n'aurait pas effectivement les propriétés qu'il annonce. Par ailleurs, un produit sera qualifié de médicament quand celui-ci pourra être utilisé chez l'homme ou l'animal ou leur être administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. La qualification de médicament se fait alors au regard de la fonction du produit »* (56).

De ce fait, la première raison pour laquelle le cadre réglementaire des produits de santé est de plus en plus strict est l'originalité du produit qu'on exploite ici : le médicament. En effet, celui-ci est perçu comme un produit particulier puisque le client final est un patient, soit un individu malade désirant se faire soigner. Ces médicaments peuvent présenter des effets indésirables plus ou moins graves, c'est pourquoi ils doivent impérativement être sûrs pour dans les conditions normales d'utilisation. Cette notion de sécurité est d'ailleurs l'un des trois critères fondamentaux (sécurité, efficacité, qualité) pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

La deuxième raison qui explique le durcissement de la réglementation pharmaceutique est l'existence de nombreux scandales tournant autour des médicaments. Ces différents scandales ont bien souvent révélé des faiblesses dans la chaîne de production en termes de qualité ou bien quelques failles dans le contrôle du médicament avant la libération de lots. Différents événements ou crises sanitaires prouvent que la chaîne du médicament peut être l'objet de différents imprévus, ce qui nécessite une réglementation pointilleuse et le zéro défaut pour assurer une qualité irréprochable.

Certaines crises sanitaires ont permis, ainsi, de faire évoluer la réglementation d'année en année.

On pense au scandale du sang contaminé dans les années 1980-1990 où de nombreuses personnes transfusées ainsi que des personnes hémophiles ont été contaminées par le virus du sida. Cela était dû à une libération de lots sanguins contaminés par le virus du sida (le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) était un virus que l'on ne connaissait pas et donc que l'on ne cherchait pas). Cet événement a révélé un manque de mesure de précaution et un manque de sécurité. Le scandale de l'héparine où un principe actif de l'héparine avait été contaminé en Chine en 2008 causant 81 décès (57) rien qu'aux Etats-Unis, a fait également évoluer ces réglementations.

Enfin, plus récemment, l'affaire du Médiator a contribué également à l'évolution de la législation puisqu'elle est à l'origine de la loi Bertrand de 2011 qui renforce notamment les prescriptions hors indications de l'AMM.

Grâce à ces réglementations pointilleuses, seuls les médicaments de haute qualité, qui sont sûrs et efficaces peuvent alors être exploités.

En termes d'exigences qualité, on a à disposition les bonnes pratiques de fabrication (BPF) qui font l'objet de fréquentes révisions au niveau européen afin de renforcer la fiabilité du médicament. Cette exigence en termes de conformité aux normes réglementaires françaises et européennes, très sévères, représente un frein à l'implantation des sites de productions sur le continent européen. Les industriels préfèrent aller s'implanter dans des pays où la réglementation est moins stricte.

Actuellement, on tend à une harmonisation des réglementations au niveau mondial. Ceci se fait par les ICH (*international council for harmonization*) ou conseil international d'harmonisation qui demande une collaboration entre les industriels et les agences nationales des pays (Japon, Etats-Unis, pays de l'Union Européenne,

Suisse, Canada), l'OMS (organisation mondiale de la santé) et des autorités nationales jouant le rôle d'observateur.

A ces réglementations concernant la qualité, on peut rajouter des normes environnementales et des normes relatives aux RSE qui se révèlent être exigeantes également.

Les normes RSE (responsabilité sociétale des entreprises), particulièrement nombreuses en Europe, concernent la sécurité du personnel (notamment le port de masques, de gants, de chaussures de sécurité etc. ...) et la protection de l'environnement.

Les normes environnementales, quant à elles, s'intéressent au rejet de possibles substances toxiques dans l'eau ou dans les airs. Ce type de norme est également bien plus élevé en Europe qu'ailleurs.

Toutes ces réglementations, certes nécessaires, sont très pointilleuses, ce qui peut parfois retarder ou annuler la validation des lots nécessaire pour la vente des médicaments.

70 % du temps de fabrication d'un vaccin est dédié au contrôle qualité, chaque variation réglementaire exposerait 50 % de la population mondiale à un risque de rupture (41). Néanmoins pour faciliter l'obtention des AMM pour des vaccins dont la composition varie légèrement chaque année (exemple : celui de la grippe saisonnière), il existe des procédures d'AMM en 2 parties, avec une partie variable (pour les spécificités de la souche de l'année) mais une partie commune réutilisable = le DPAV (dossier permanent de l'antigène vaccinant).

De plus, ces normes sont bien plus nombreuses et strictes en Europe, ce qui ne motive pas les industriels à garder ou installer leurs usines de production en Europe. Ainsi la complexité des exigences réglementaires entraînant des contrôles qualité pointilleux tend à rejeter un nombre de plus en plus dense de traitements au cours de la chaîne du médicament. Cela va s'intensifier avec l'arrivée de la sérialisation.

La sérialisation est un dispositif de sécurité obligatoire depuis le 9 février 2019 (en application du règlement délégué du 9 février 2016 (58) venant préciser les dispositions de la directive européenne 2011/62 du 08/06/2011) Ce nouveau règlement européen a pour but de renforcer la chaîne du médicament pour lutter contre la falsification des médicaments.

Elle concerne les médicaments de prescription médicale (à l'exception de quelques médicaments comme les médicaments homéopathiques, les gaz à usage médical etc.) et l'oméprazole OTC.

Ainsi un produit sérialisé contiendra :

- Un dispositif anti-effraction sur tous les médicaments humains (collage, pastille d'inviolabilité etc...)
- Un identifiant unique (numéro de série) + date de péremption + numéro de lot sur les produits à prescriptions obligatoires et sur l'oméprazole OTC.

Ainsi la préparation boîte à boîte sera imposée puisque chaque boîte sera bien unique.

**Tableau 4 : Nouveau règlement sur la sérialisation.**

	Dispositif anti-effraction	Identifiant unique
Produit à prescription obligatoire	✓	✓
Produit à prescription facultative	✓	✗
Oméprazole gélule OTC	✓	✓

Cette sérialisation imposera de nouvelles normes sur le packaging des médicaments, entraînant des modifications qui donneront des retards au niveau des lignes de production des médicaments.

Cette nouvelle mesure amplifiera les problèmes de ruptures de stocks et d'approvisionnement.

### **E. Des choix économiques autour des médicaments les plus rentables**

Une classification des médicaments en 3 segments de marché existe dans l'univers de l'industrie pharmaceutique :

- les molécules princeps : les spécialités de référence ;
- les génériques : élaborés à partir du médicament princeps lorsque ce dernier perd son brevet 20 ans après son AMM. Ils possèdent la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que le princeps ainsi que la même biodisponibilité. Leurs compositions en excipients peuvent être différentes.
- les OTC : les médicaments en vente libre, sans nécessité de prescription.

Face à des contraintes économiques de plus en plus importantes, une des stratégies adoptées par les industriels pharmaceutiques est de produire les médicaments les plus rentables.

En effet, 20 ans après leur autorisation de mise sur le marché (auxquels on peut ajouter éventuellement 5 ans de protection supplémentaire par un certificat complémentaire de protection : CCP), les médicaments princeps, tombés dans le domaine public peuvent être remplacés par les génériques. Certes, ces génériques ont un coût bien moindre pour la recherche et le développement (puisque seules des études de biodisponibilité sont à réaliser) mais ils sont nettement moins rentables pour les laboratoires pharmaceutiques puisque leurs prix sont bien plus faibles que ceux des princeps. C'est pourquoi la production des génériques, depuis les années 1990 est majoritairement délocalisée en Inde et en Chine (coûts plus faibles pour les médicaments peu rentables).

A côté de cela, les médicaments princeps, anciens et donc tombés dans le domaine public voient leur prix en baisse lors de l'arrivée des génériques. Ce nouveau prix est faible par rapport au coût de production et à la complexité des exigences réglementaires liées à cette production. Ce déséquilibre tend à démotiver les industriels à assurer la production et l'approvisionnement de ce genre de médicament, ce qui peut expliquer la pénurie de ces molécules indispensables.

Ainsi la pénurie de médicaments touche aussi bien les médicaments génériques (qui ne sont pas suffisamment rentables) que les médicaments innovants (pour lesquels les coûts de productions sont trop importants par rapport au prix que le CEPS et l'industriel fixent en fonction du niveau d'ASMR établi par la commission de la transparence (CT) de la HAS).

Enfin, les industriels privilégient la production des formes pharmaceutiques les plus rentables et ralentissent ou arrêtent la production de celles qui sont de faible rentabilité.

Ces formes pharmaceutiques, non suffisamment rentables, font l'objet d'une politique de flux tendu au niveau des stocks mais aussi d'un système de rationalisation de production.

Par exemple, les industriels fabriquent de moins en moins de produits parentéraux puisque leur processus de fabrication est un des plus longs, un des plus complexes et donc un des plus coûteux.

## F. La situation particulière de la France

Un constat : la France se situe en bas du classement européen en termes de prix du médicament. En effet, dans 50% (41) des cas, les prix des médicaments sur le territoire français est inférieur au plus bas prix européen.

De plus, dans le groupe des 5 pays suivants : France, Espagne, Royaume-Uni, Italie et Allemagne, les prix des médicaments en France, sont pour 93% (41) des cas inférieurs aux prix moyens observés dans ce groupe.

Mais pourquoi ces prix sont-ils plus bas en France ?

Tout d'abord, il faut savoir que les prix des médicaments ou produits de santé non remboursables sont totalement libres, c'est au laboratoire pharmaceutique puis au pharmacien d'officine de décider de leur prix.

Au contraire, pour les produits inclus dans la liste des médicaments remboursables, il y'a une négociation du prix entre l'industriel qui veut le prix le plus haut et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) qui tend à diminuer le plus possible ce prix. Lorsque ces derniers ne tombent pas d'accord sur un prix, c'est le CEPS qui décide du prix.

La HAS (Haute autorité de santé) reçoit également le dossier d'AMM et celle-ci rend son avis au CEPS.

Pour la détermination d'un prix d'un médicament remboursable, le CEPS se réfère au niveau de l'ASMR (amélioration du service médical rendu).

Plusieurs niveaux d'ASMR existent :

- ASMR I : le médicament a une ASMR majeure
- ASMR II : le médicament présente une ASMR importante
- ASMR III : le médicament présente une ASMR modérée
- ASMR IV : le médicament a une ASMR mineure
- ASMR V : le médicament n'apporte aucun progrès thérapeutique

Le prix du médicament en France est donc basé sur :

- le niveau d'ASMR
- le prix des concurrents
- le volume de vente prévu (on estime ainsi la taille de la population cible)
- le prix dans les autres pays membres de l'UE
- l'impact économique sur le système de soins

Ensuite, ce prix du médicament, durement négocié n'est pas définitif. En effet, la sécurité sociale a également son mot à dire puisqu'elle reste la première source de financement des dépenses de santé : elle représente 76.8% (59) du financement. Le prix du médicament négocié entre le CEPS et l'industriel peut donc être modifié via la loi de financement de la sécurité sociale qui fixe tous les ans un pourcentage de croissance dans les dépenses de médicaments remboursables. Par exemple en 2018, ce taux était de 0% pour les pharmacies d'officines (59) et de 3% pour les hôpitaux (59). On appelle cela la clause de sauvegarde.

Ainsi, étant donné que le prix du médicament en France est tiré vers le bas, on observe des différences importantes sur le prix du même médicament entre la France et ses voisins européens. Le rapport du LEEM prend l'exemple de la classe thérapeutique des sartans pour le traitement de l'hypertension artérielle, qui est vendu à 0.15 euros l'unité en France, contre 0.39 euros l'unité en Allemagne (41).

Pour la vente de leurs médicaments et autres produits de santé, les laboratoires pharmaceutiques sont donc nettement plus attirés par les autres pays où le prix est plus élevé qu'en France. Toutes ces variations de prix débouchent sur des exportations, ce qui peut amplifier le risque de tensions d'approvisionnement et donc de pénuries de médicaments sur le territoire français.

Enfin, on peut dire que ces écarts de prix de médicaments entre la France et les autres pays européens ont motivé les grossistes-répartiteurs à exporter les médicaments. En effet, ils prenaient l'habitude d'acheter les médicaments en France puis de les exporter pour les vendre à des prix plus élevés à l'étranger. C'est ce qu'on appelle le commerce parallèle.

## **V. Les impacts des ruptures en médicaments : conséquences cliniques, économiques et organisationnelles**

Bien que les gouvernements tentent de contrer ce problème de santé publique, les ruptures de médicaments débouchent sur de nombreux problèmes.

Cette pénurie a un réel impact clinique mais aussi économique et organisationnel pour l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament.

## A. Conséquences cliniques

Tout d'abord les ruptures en médicaments peuvent entraîner un retard de traitement : en effet certains patients peuvent voir leur traitement retardé d'une ou plusieurs semaines en estimant bien sûr que le traitement revienne rapidement sur le marché.

La non-administration du médicament en pénurie est fréquente également. Le traitement est indisponible, on ne peut donc plus le prescrire ni le dispenser. Les conséquences cliniques peuvent être alors plus ou moins graves. Ceci dépend de la durée de la pénurie du traitement mais aussi de la possibilité de substitution ou non par une autre molécule ou par un générique. D'après l'étude de Mc Laughlin et al de 2013, dans les conséquences cliniques, les traitements retardés et la non administration du traitement pour cause de ruptures atteignaient les 70.8% (60).

La substitution reste la première réaction des professionnels de santé. En effet, la même étude montre que dans plus de 80% des cas un traitement alternatif est trouvé (60).

En ce qui concerne le pharmacien d'officine, la récente loi du 24 juillet 2019 prévoit de les autoriser à substituer un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) en rupture par un autre médicament à principe actif différent mais de même classe thérapeutique ou de mêmes indications ; la profession est cependant encore en attente d'un texte d'application plus précis (*Article L. 5125-23 issu du décret du 24 Juillet 2019*) et de listes de substitutions possibles que l'ANSM devra établir. Jusqu'à présent, sauf appel téléphonique au médecin et accord de ce dernier, les pharmaciens doivent se limiter à substituer au sein d'un même groupe générique.

Néanmoins ces alternatives peuvent avoir également des impacts cliniques (plus ou moins sévères) sur le patient puisque dans ces alternatives de traitement on peut trouver :

- des traitements de substitution moins bien tolérés par le patient ;
- des traitements beaucoup moins efficaces ;
- des traitements non compris dans les protocoles de prises en charge (en dehors des recommandations des centres de référence et de l'HAS) .

De plus, les traitements alternatifs peuvent parfois venir de pays étrangers. Il faut alors une autorisation d'importation (AI) de l'ANSM. Par exemple, afin de remplacer le Levothyrox français manquant il y'a quelques années, l'ANSM avait donné une AI pour l'Euthyrox italien.



Dans ce cas, l'ANSM impose d'insérer des notices traduites en français. Néanmoins, ces médicaments étrangers arrivant sur le territoire français, peuvent avoir des packagings, des étiquetages et des dosages bien différents. Tout ceci peut conduire à de nombreuses erreurs et confusions, ce qui pourrait être gravissime pour le patient.

L'intensité des conséquences des pénuries de traitement dépend évidemment de plusieurs facteurs :

- la pathologie prévenue ou traitée ;
- le stade atteint de la pathologie ;
- l'indispensabilité ou non du médicament ;
- la durée de la pénurie ;
- Les caractéristiques propres au patient (profil métabolique, physiologique ou encore psychologique) et de ses éventuels traitements associés ;
- l'efficacité et l'acceptabilité d'un traitement de substitution de la part du patient.

En termes de clinique, on a remarqué par une étude de Stockwell (61) aux Etats-Unis un lien possible entre une pénurie de noradrénaline en 2011 et des décès par choc septique. En effet sur plus de 27 000 patients (61) hospitalisés dans des hôpitaux où ce médicament était manquant pendant 3 mois et plus, on a estimé à 4% l'augmentation des décès (61) par choc septique attribuée à cette pénurie.

Enfin, la pénurie de médicaments laisse place au marché noir de médicaments. C'est ce qu'on appelle le « gray Market ». Ce marché noir propose des médicaments de qualité moindre, n'ayant pas forcément une autorisation de mise sur le marché et pour lesquels les trois critères primordiaux : qualité, efficacité et sécurité n'ont pas été évalués. Ce sont souvent des contrefaçons.

Les Français sont clairement impactés par cette pénurie, en effet selon une enquête France Assos santé (62) a été menée en 2018 :

on compte un français sur quatre qui a déjà manqué d'un traitement (médicaments ou vaccins) en 2018 pour lui-même ou pour une personne de son foyer pour cause de rupture. Parmi ces 25%, 3% étaient des patients hospitalisés et 22% s'étaient rendus dans une pharmacie d'officine pour avoir leur traitement (le 1% restant ne se prononce pas).

Plus particulièrement, les patients en ALD (affection de longue durée) sont d'avantage touchés par ces ruptures de médicaments : on compte en effet 31% des patients ALD, en 2018, qui n'ont pas pu obtenir de traitement (pour eux-mêmes ou pour une personne de leur foyer) pour cause de pénurie.

Ce problème de santé publique impacte la bonne santé du patient, tant physique que morale. Tout d'abord cela peut déboucher à un arrêt de traitement (pouvant être dramatique pour un patient atteint d'une pathologie lourde), à un report de traitement (qui peut diminuer les chances de guérison et/ou de survie du patient), à la réduction du traitement (le patient est tout de même traité mais de façon amoindrie) ou bien même à un non commencement du traitement.

Ainsi, lorsqu'on pose aux Français la question suivante : « *ce manque a-t-il causé un report, un non commencement, un arrêt ou une réduction de traitement ?* », 45% des répondants (62) ont répondu oui.

Parmi ces 45% :

- 65% ont rencontré une pénurie de leur vaccin ;
- 58% sont des personnes habitant en milieu rural ;
- 53% ont entre 35 et 49 ans.

Ce manque de traitement peut déboucher sur un stress chez un patient. En effet, cela peut générer des troubles tels que de l'anxiété, ce qui peut aggraver les symptômes et l'état physique du patient.

Le schéma ci-dessous, issu de cette enquête France Assos santé représente les conséquences d'une pénurie de médicaments chez les patients interrogés dans l'enquête. La couleur violette représente les patients hors ALD et la couleur verte représente les patients ALD.

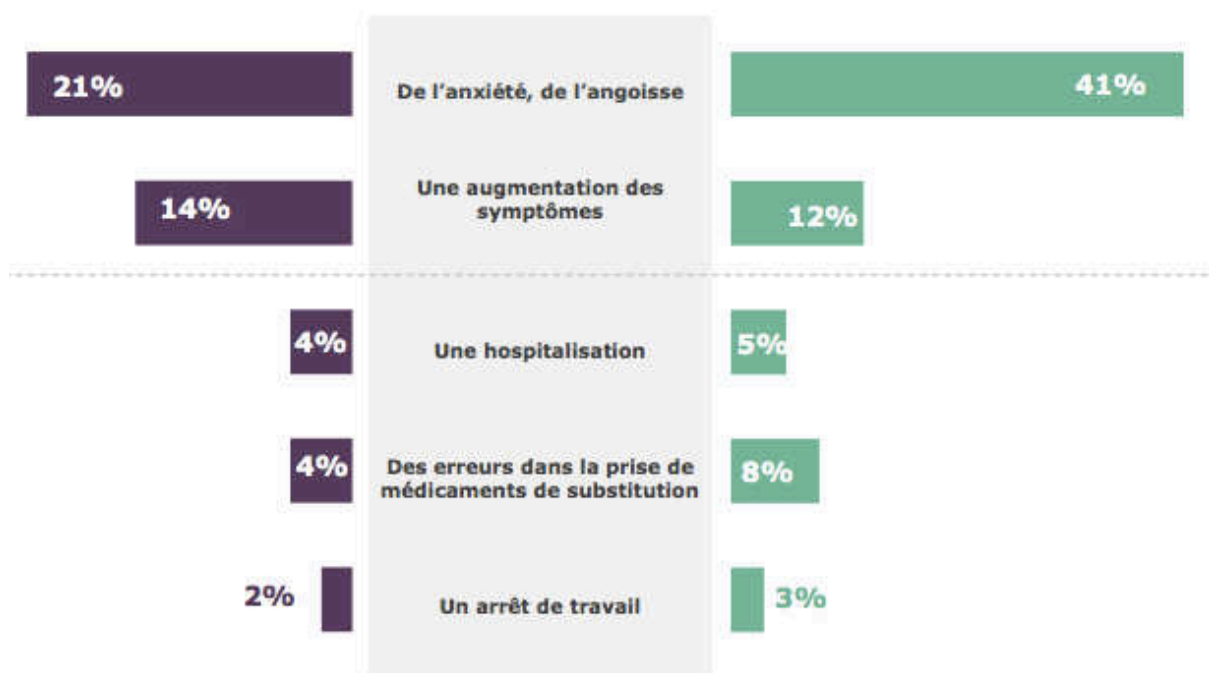


Figure 16 : Résultats de l'enquête France Assos Santé. A la question : "Ce manque a-t-il donné lieu à...?" (62)

Ces problèmes concernent bien plus les patients en ALD, puisque ces patients vivent tous les jours avec une pathologie lourde, grave et chronique, ainsi le fait de rajouter un stress supplémentaire (représenté par le manque de traitement pour soulager ou stabiliser les symptômes) peut être une réelle source d'anxiété.

## B. Conséquences économiques

Les ruptures de médicaments n'ont pas uniquement un impact clinique, des conséquences économiques ont été décrites.

Tout d'abord, le système de sécurité sociale est victime d'un point de vue économique, puisque lorsqu'on substitue un traitement manquant, ce médicament alternatif est parfois bien plus coûteux que le traitement initial.

De plus, dans ces cas de substitutions, le traitement peut venir d'un pays étranger, l'importation peut alors avoir un coût certain également pour les caisses d'assurance sociale.

La 2<sup>e</sup> victime est l'hôpital. En effet, pour faire face aux pénuries de médicaments, les équipes consacrent plus de temps à gérer ces ruptures, par exemple il faut du temps pour chercher une molécule alternative (si elle existe) ou bien du temps pour chercher un dosage alternatif.

Le LEEM a évoqué une étude qui montre qu'en 2013, le temps consacré à la gestion de ces pénuries à l'hôpital est de 12.8 heures dont 4 heures pour trouver d'autres solutions et 1.6 heures pour la rédaction de protocoles adaptés (41).

Les pénuries de médicaments ont également un impact financier sur les différents systèmes de santé mondiaux. Une étude (Alevizakos et al (63)) s'est intéressée de 2005 à 2016 aux variations des prix des médicaments en pénurie aux Etats-Unis. L'étude a montré que les prix augmentent de manière significative après une période de pénurie.

Enfin, les industriels sont aussi impactés financièrement puisque cette gestion de pénurie demande plus de temps et de personnel pour gérer ces situations de pénurie. Ainsi il est nécessaire de débloquer du temps et de la main d'œuvre pour la rédaction des plans de gestion de pénurie (PGP), pour les signalements à l'ANSM lors de risques de ruptures ou pour des ruptures constatées, pour la communication aux professionnels de santé etc...

Enfin, si le médicament du laboratoire est manquant, la majorité des prescriptions vont se diriger vers les laboratoires pharmaceutiques concurrents qui voient augmenter leur part de marché au détriment de la part de marché de l'industriel chez qui le médicament est manquant.

### **C. Conséquences organisationnelles**

Face à ce problème de santé publique, les professionnels de santé voient leur organisation de travail totalement chamboulée.

Tout d'abord le pharmacien titulaire de son officine voit ses activités modifiées : les activités logistiques (telle que la gestion des pénuries et donc la gestion des stocks) prennent le pas sur ses fonctions du professionnel de santé de proximité, c'est à dire sur les missions de conseil aux patients et de dispensation.

De plus, l'équipe officinale doit prendre l'habitude d'expliquer aux patients pourquoi ils n'auront pas leur traitement, de les rassurer et surtout de trouver des solutions : se dépanner chez un confrère, négocier avec le laboratoire pour avoir une ou deux boîtes ou encore trouver une alternative (autre dosage ou autre molécule).

L'enquête de France Assos santé de décembre 2018 (62) s'intéresse aux comportements des professionnels de santé face à cette pénurie de médicaments.

Ainsi d'après le sondage, en 2018 (62),

- 38% des répondants déclarent que le pharmacien a proposé un traitement alternatif ;
- 26% se sont orientés vers une autre pharmacie ;
- 18% ont déclaré que leur médecin avait modifié leur traitement ;
- 3% se sont dirigés vers un service hospitalier.

De même pour les hospitaliers, ces gestions de pénurie mobilisent toute une équipe hospitalière au dépit des activités médicales.

Le fait de faire face aux problèmes de ruptures est totalement chronophage.

Les hôpitaux sont plus touchés que les officines, du fait principalement de l'utilisation plus importante des formes injectables à l'hôpital qu'en ville.

De plus, lors de tensions d'approvisionnement en certains médicaments, il arrive que l'ANSM autorise à titre temporaire la rétrocession par les PUI de médicaments, habituellement non rétrocédables, car les PUI sont souvent approvisionnées en priorité. Ce fut le cas récemment pour le vaccin tétanique Pasteur et pour le vaccin Pneumovax. Mais si tous les patients viennent en PUI dans le but de recevoir leur traitement, cette action ne fait que déplacer le problème.

Enfin, par le système des appels d'offre dans le milieu hospitalier, il y a un unique fournisseur retenu, ce qui rend le dépannage par un autre fournisseur difficilement possible (un second fournisseur peut être éventuellement choisi mais en situation de « back up » c'est-à-dire sans visibilité sur les volumes de médicament qu'on peut lui commander).

## **VI. Solutions face aux pénuries de médicaments**

Les ruptures et tensions d'approvisionnement ne cessent d'augmenter au fil des années. Pour faire face à cette situation, le cadre législatif se renforce et les autorités compétentes réagissent.

Tout d'abord avec la demande croissante de médicaments et de vaccins de la part des pays en voie de développement, la France a imposé aux acteurs de la chaîne du médicament, par l'article 23 de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (64), des actions d'anticipation et de reporting auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) de tout risque de rupture de stock

identifié pour tous les médicaments exploités ainsi que chaque rupture de stock de médicaments ou de produits de santé sans alternative. De plus, les industriels ont su augmenter leurs stocks pour répondre au dynamisme de la demande.

Ensuite, des solutions immédiates et des solutions à plus long terme sont proposées.

### **A. Les solutions immédiates**

Concernant les solutions immédiates, on pense tout d'abord au remplacement de la molécule : en effet, d'après une étude de Luans C et al en 2014 (65) un tiers des ruptures sont réglées par un simple changement de fournisseur, quand une alternative existe. Ceci passe bien souvent par un retour des génériques vers les médicaments princeps. Il faut cependant rester vigilant puisque ce changement peut concerner des fournisseurs étrangers et donc un changement dans le conditionnement (couleur, packaging, dosage etc...).

Lorsque cette solution d'alternative n'est pas réalisable, une des actions possibles pour pallier à l'obstacle des ruptures est le contingentement. Cette solution n'est possible que lorsqu'on le médicament est en situation de tension d'approvisionnement (c'est-à-dire encore disponible mais dans de très petites quantités). Lorsqu'on est dans cette situation de contingentement, il arrive souvent que le traitement ne soit disponible qu'à la pharmacie centrale de l'hôpital.

Dans un rapport de 2015 (66), l'ANSM parle de contingentement qualitatif (qui correspond à de la restriction d'utilisation) et de contingentement quantitatif (qui représente de la dotation aux grossistes-répartiteurs, de la constitution d'un stock de sécurité...)

Initialement, ce contingentement était instauré, dans les années 1990, par les industriels pharmaceutiques afin de réduire au maximum les stocks des grossistes-répartiteurs pour empêcher ces grossistes d'exporter les médicaments aux pays étrangers. Cette habitude, grâce aux marges qu'ils pouvaient se faire à la revente, rendait les grossistes-répartiteurs concurrents vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques.

Ce contingentement applique, parfois, un système de priorisation concernant l'utilisation d'une molécule avec justification médicale (cet arbitrage se fait par exemple par une commission d'experts à l'hôpital).

Les grossistes-répartiteurs ont recours également parfois au système de contingentement. Lorsqu'ils reçoivent des médicaments en faible quantité par le laboratoire, ils ne peuvent livrer le médicament qu'en quantité restreinte. Le statut de client numéro 1 ou numéro 2 définit le nombre de boîtes que recevra le client pharmacien.

Sur le terrain, les professionnels de santé font face à ces nombreuses pénuries. Mis à part le changement de fournisseur et le contingentement, il existe encore d'autres solutions comme un changement de dosage (souvent un dosage moins élevé), un changement de présentation pharmaceutique, ou un changement de classes thérapeutiques. On peut aussi, par exemple, remplacer une bithérapie combinée par l'équivalent en deux boîtes de monothérapie (par exemple, prendre séparément un sartan et un diurétique au lieu d'avoir les deux dans le même comprimé)

L'annexe 2 représente un diagramme sur la gestion des ruptures de stock des médicaments anti-infectieux au centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes (65). Par ce diagramme, on peut voir la fréquence d'utilisation de ces solutions immédiates par les professionnels de santé du CHU.

## **B. Des solutions pour le long terme**

Des solutions à plus long terme ont été également développées par le gouvernement et par les autorités compétentes. Depuis 2011, on renforce la loi pour mieux gérer et prévoir les ruptures de médicaments et tensions d'approvisionnement.

Notamment, la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, dite loi Bertrand, (67) prévoit plusieurs mesures :

- des signalements par les exploitants à l'Agence du médicament un an avant toutes suspensions ou arrêts de commercialisation d'un médicament sans alternative et utilisé dans des pathologies graves ;
- plusieurs sanctions financières prévues si un manquement aux obligations du signalement des ruptures ;
- des obligations de service public pour les grossistes répartiteurs.

Puis, le 28 septembre 2012, le décret n°2012-1096 (68) donne une définition du terme « rupture du médicament » et fournit de nouvelles obligations aux exploitants :

- informer l'ANSM dans les plus brefs délais sur les délais de survenue de la rupture ;
- communiquer les délais prévisionnels de retour des médicaments sur le marché ;
- fournir une identification éventuelle des traitements de substitution ;
- mettre en place un centre d'appels d'urgence qui peut être utilisé par les pharmaciens pour joindre les exploitants.

Par ce décret, des contrôles par les exploitants eux-mêmes quant à l'état de leurs stocks sont imposés afin de mieux anticiper l'évolution de la situation. Enfin, ce décret impose une communication auprès des professionnels de santé.

De plus, à partir de 2016 une réglementation apparaît concernant les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Ce sujet sur les MITM sera détaillé dans la troisième et dernière partie de cette thèse.

L'ANSM, maillon essentiel dans la gestion des pénuries, planifie et coordonne les différentes mesures devant être mises en place par les industries pharmaceutiques afin de favoriser l'accès aux médicaments de la population française. Ces mesures sont les suivantes :

- communication sur le site officiel ;
- contact avec les autres exploitants pour accroître leur capacité de production ;
- importation de médicaments non disponibles en France mais à l'étranger, ne bénéficiant pas d'une AMM française mais seulement après vérification de la conformité du médicament aux exigences françaises ;
- renforcement des informations aux professionnels de santé puis aux patients ;
- analyse de risque sur l'indisponibilité du traitement ;
- organisation d'un contingentement qualitatif ou quantitatif possible ;
- flexibilité au niveau réglementaire concernant les modifications d'AMM pour un changement de sites de production (par un examen du dossier pouvant être accéléré).



L'ANSM accompagne les industriels pour les aider à mieux prévenir les pénuries et à mieux les gérer, c'est pourquoi cette agence a publié, en 2006, un *Guide d'aide à la déclaration de rupture de stock* (Annexe 3), pour aider les industriels à comprendre qui doit déclarer, comment le déclarer et quand déclarer.

**Tableau 5 : Récapitulatif des rôles des acteurs de la chaîne du médicament en cas de situation de rupture d'approvisionnement.**

ANSM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gère les ruptures et les risques des ruptures de stocks des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur qui ne comportent pas de solutions alternatives</li> <li>- Reste en relation avec les exploitants pour assurer une communication optimale</li> </ul>
Exploitant/ titulaire de l'AMM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déclare à l'ANSM les situations de rupture de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur</li> <li>- Met en place des solutions alternatives</li> <li>- Assure une communication adéquate en mettant en place un centre d'appel d'urgence accessible aux pharmaciens (hospitaliers et officinaux) et aux grossistes-répartiteurs</li> <li>- Donne à l'ANSM sa liste de MITM et son PGP</li> <li>- Fournit à l'ANSM des bilans sur les approvisionnements d'urgence trimestriels</li> </ul>
Grossiste- répartiteur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tient informé l'exploitant sur les médicaments en rupture d'approvisionnement qui n'ont pas été déclarés par l'exploitant ou l'ANSM</li> <li>- Respecte ses obligations de service public</li> <li>- Organise des systèmes d'astreinte avec les autres grossistes</li> <li>- Exporte uniquement lorsque celui-ci remplit ses obligations de service public sur son territoire de distribution</li> </ul>
Pharmacien d'officine ou hospitalier	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Informe l'exploitant ou l'ANSM des ruptures de stocks constatées qui n'ont pas été déclarées par l'ANSM ou par l'exploitant</li> </ul>

Enfin l'Ordre national des pharmaciens, dans le but de prévenir ces pénuries, a rédigé de nombreuses recommandations pour responsabiliser chaque acteur de la chaîne du médicament et il a élaboré des projets visant à assurer une meilleure communication entre les industriels, les agences compétentes, les grossistes-répartiteurs et les pharmaciens (officinaux ou hospitaliers). Il s'agit notamment de l'application « DP-ruptures » (Dossier pharmaceutique- ruptures).

Ce système sera développé dans la troisième partie de cet écrit.

Des sanctions financières sont à prévoir si le laboratoire pharmaceutique ne respecte pas les obligations suivantes :

- obligation de mise en place d'un PGP,
- obligation d'informer l'ANSM sur une situation ou un risque de pénurie,
- obligation d'accompagnement des professionnels de santé.

### **C. De nombreux projets et plans d'action en cours de réflexion**

Pour venir renforcer ces réglementations, des mesures et des plans d'actions sont encore en discussion. On a notamment le LEEM, syndicat des entreprises de santé, qui a élaborés 6 plans d'actions (41).

Par exemple, une des propositions serait de « *Définir les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) pour lesquels des obligations de sécurisation sont renforcées* ». La liste de ces MISS serait bien plus restreinte que la liste de MITM. Il s'agirait de médicaments les plus « indispensables et irremplaçables » tels que les anticancéreux ou les antibiotiques.

Pour ces MISS, les industriels auront l'obligation d'élaborer un PGP renforcé (avec des protocoles de remplacement, des communications d'informations bien plus précoces, et une identification systématique de tous les fournisseurs agissant à chacune des étapes de la chaîne du médicament)

Une des 6 propositions consiste à « *Favoriser la localisation en Europe des sites de production des matières premières actives et des MISS* ».

Puisque les sites de production sont pour la plupart délocalisés à l'étranger, l'Europe est dépendante de la production étrangère. Pour éviter cela, le LEEM propose de faire une cartographie détaillée des sites de production des matières premières et des MISS et de favoriser l'implantation de ces sites de production en Europe par un ensemble de mesures fiscales.

Enfin, Agnès Buzyn, Ministre des solidarités et de la santé, a publié une feuille de route (69) sur 3 ans (2019-2022) publié en juillet 2019 afin de lutter contre les pénuries de médicaments. Cette feuille de route a été présentée à l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament lors d'une instance de gouvernance en septembre 2019.

Cette dernière propose ainsi 28 actions, notamment celle de généraliser une plateforme pour les pharmaciens afin qu'ils signalent toute rupture aux laboratoires et qu'ils bénéficient en retour d'informations plus précoces et complètes sur les ruptures. Ceci pourrait permettre aux pharmaciens de donner à ses clients une éventuelle date de retour du médicament.

Enfin Madame Buzyn parle d'un renforcement de la coopération entre les pays européens par des achats groupés de médicaments (surtout de vaccins) et par un meilleur partage d'informations entre les pays sur les pénuries de médicament.

Deux aspects découlent de la Feuille de route de Madame Agnès Buzyn.

D'une part l'importance de la transmission d'information : l'objectif est de donner le plus d'informations possible aux pharmaciens qui se retrouve face à des patients inquiets. Le dispositif du DP-ruptures a alors un rôle majeur à jouer dans ces transmissions d'informations.

Et d'autre part, cette feuille de route s'intéresse à l'aspect logistique. Le but étant de s'adapter au mieux logistiquement à chaque rupture ou tension d'approvisionnement. Par exemple, ça sera aux grossistes-répartiteurs de focaliser leurs stocks dans des établissements régionaux ou nationaux qu'on nomme les établissements pivots

Enfin un collectif de médecins hospitaliers, dirigé par le Professeur Jean-Paul Vernant, réclame le retour de la production de principes actifs en Europe, une meilleure gestion de stocks des MITM sous formes de produits finis et enfin la création d'un établissement pharmaceutique à but non lucratif produisant des médicaments passés dans le domaine public comme aux Etats-Unis ...

Il conviendra de suivre de près l'évolution de ces projets et la mise en œuvre de mesures concrètes.

## **Partie 3 : Le grossiste-répartiteur face aux ruptures de médicaments**

### **I. Les actions et les obligations mises en place chez les grossistes-répartiteurs pour gérer les ruptures**

#### **A. Les obligations de service public**

L'activité des grossistes-répartiteurs est fortement encadrée par la législation française. Ces derniers doivent, notamment, assurer des obligations de service public.

Ces obligations ont été renforcées via le décret du 28 septembre 2012 (70).

Celui-ci porte, tout d'abord, sur les modalités de modification du territoire de distribution de l'établissement de répartition, en effet dans ce décret il y est notifié que toute modification doit être validée par l'ANSM.

L'article R.5124-59 du CSP, (70) issu de ce décret 2012-1096 du 28 septembre 2012 décrit les obligations de service public des grossistes-répartiteurs, déjà décrites par l'article R 5115-13 du code de la santé publique issu du décret n° 98-79 du 11 février 1998 (71). Ces obligations de service public permettent d'assurer un approvisionnement continu et approprié sur le marché français pour répondre aux besoins des patients.

Ces obligations sont les suivantes (70):

- 1) Déclarer un territoire de répartition et desservir toutes les pharmacies de ce territoire
  
- 2) « *L'entreprise dispose, en vue de sa distribution, d'une manière effective et suffisante pour couvrir les besoins du territoire de répartition déclaré, d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France* » (70). Le grossiste doit ainsi référencer au minimum 90% des spécialités pharmaceutiques exploitées en France ainsi que les accessoires médicaux dans son établissement.

De plus, il doit également être en mesure pour toutes les pharmacies du secteur d'activité déclaré qui en font la demande de :

3) « *Satisfaire à tout moment la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines* » (70)

Le grossiste-répartiteur doit donc posséder un stock qui permet de satisfaire, au moins, deux semaines de consommation. D'après le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) de 2014, ces acteurs de la distribution ont un stock moyen qui couvre, en réalité, 18.5 jours (72). Le nombre moyen de jours est estimé, en réalité, par l'établissement de répartition lui-même et il est fonction de la consommation antérieure de ses clients pharmaciens d'officine.

En pratique, le grossiste-répartiteur réussit à atténuer les ruptures de médicaments grâce à cette obligation de disposer d'un stock nécessaire pour deux semaines de consommation. Ainsi, pour une rupture de faible ampleur (c'est-à-dire inférieure à deux semaines), on arrive à atténuer l'impact de la rupture d'un facteur 3 (73).

En 2013 déjà, d'après Monsieur Hubert Olivier, président de la CSRP et président de l'OCP répartition, lors de son audition à l'Assemblée nationale le 30 janvier 2013 par la Commission des affaires sociales (74), les quantités non livrées chez le grossiste-répartiteur représentaient entre 12 et 15% des quantités commandées par les grossistes. Les quantités, livrées en officine quant à elles, représentent 3 à 5% des quantités commandées. « *La répartition absorbe les 2/3 des manquants issus de l'industrie pharmaceutique* ». Ceci s'explique par le fait que deux tiers des ruptures ont une durée de moins de deux semaines, celles-ci sont donc compensées grâce aux obligations de service public.

4) « *Livrer dans les vingt-quatre heures toute commande passée avant le samedi 14 heures, de toute présentation des spécialités effectivement commercialisées, à l'exception des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des plantes médicinales et des médicaments homéopathiques* ». (70).

Le grossiste-répartiteur doit livrer ainsi tous les médicaments présents dans son stock dans les 24 heures après la validation de la commande du pharmacien client.

5) Enfin chaque grossiste-répartiteur doit participer à un système d'astreinte le Samedi à partir de 14 heures, le Dimanche et les jours fériés afin de répondre aux demandes urgentes des pharmacies de garde. Ce système d'astreinte est organisé en inter-entreprises, c'est-à-dire que tous les acteurs de la répartition sont d'astreinte un par un. Le calendrier des astreintes est fourni tous les trimestres.

Toutes ces obligations de service public, ne sont pas rémunérées de façon spécifique, mais un manquement à ces obligations conduit à des sanctions juridiques qui peuvent être des sanctions financières, des injonctions, ou une fermeture temporaire ou définitive de l'établissement.

Une autre obligation est donnée aux grossistes-répartiteurs, celle de posséder un pharmacien dans son organigramme. En effet, chaque entreprise de répartition pharmaceutique doit avoir au moins un pharmacien responsable afin d'assurer le monopole pharmaceutique en matière de distribution en gros. Selon l'effectif de l'établissement, il peut être assisté par d'autres pharmaciens appelés les pharmaciens assistants.

De plus, avec ce décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 (70) ; l'ensemble des grossistes-répartiteurs est dans l'obligation de communiquer aux exploitants toute constatation de ruptures non déclarées par l'exploitant. Cela sera facilité lorsque le module sur le DP-ruptures consacré aux grossistes-répartiteurs sera créé. Techniquement, la mise en action de cette obligation reste compliquée puisque, on l'a vu précédemment, le nombre de ruptures est proche de 1000 tous les mois, de ce fait si les grossistes déclarent chaque CIP en rupture, cela donnerait une liste de déclarations gigantesque auprès des fabricants et par conséquent une liste inexploitable.

## **B. Une limitation de l'activité d'exportation**

L'exportation de spécialités pharmaceutiques est autorisée pour les grossistes-répartiteurs qui présentent une autorisation d'export donnée par l'ANSM. Aujourd'hui cette exportation par les grossistes, appelée aussi marché parallèle, est fortement encadrée par la législation.

En effet, aujourd'hui les grossistes doivent maîtriser leurs activités d'exportation afin d'assurer une distribution optimale sur leur territoire déclaré.

Ce renforcement de la législation sur l'exportation s'explique par le fait que les industriels ont constaté que certaines pénuries pouvaient être aussi expliquées par l'habitude de certains grossistes-répartiteurs à pratiquer de la distribution parallèle, c'est-à-dire de l'exportation.

Ce marché parallèle est autorisé légalement grâce à une réglementation communautaire sur la libre circulation des marchandises et des services au sein des pays membres de l'UE. Les grossistes-répartiteurs, avaient donc l'habitude d'acheter aux industriels des spécialités pharmaceutiques en France afin de les vendre à un prix supérieur dans les pays étrangers comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni. Ils pouvaient alors tirer profit mais cette pratique pouvait d'une part, faire concurrence aux industriels pharmaceutiques et d'autre part, générer une pénurie de médicaments sur le territoire français.

Pour faire face à ces risques de pénuries et à ce que les industriels pharmaceutiques qualifient de « concurrence déloyale », l'article L. 5124-17-3 du CSP, issu de la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 sur la modernisation du système de santé (75), oblige les grossistes-répartiteurs à remplir leurs obligations de service public sur le territoire français avant de pouvoir exporter. : « *Lorsque le grossiste-répartiteur a rempli ses obligations de service public prévues à l'article L. 5124-17-2, il peut vendre en dehors du territoire national ou aux distributeurs en gros à l'exportation des médicaments* ».

De plus, pour venir renforcer cela, on « *interdit, pour les grossistes-répartiteurs, les exportations de médicaments figurant sur la liste publiée par l'ANSM des MITM en rupture ou risque de rupture ou leur vente à des distributeurs en gros à l'exportation* ». (76)

### **Qu'est-ce un MITM ?**

L'année 2016 représente une année importante en ce qui concerne la réglementation sur les gestions des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

Tout d'abord, l'article 151 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (77) donne la définition d'un MITM et exige ainsi que les exploitants développent un plan de gestion de pénuries (PGP).

Les MITM sont ainsi définis dans cet article comme « *les médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme ou représente une perte de chance importante pour les patients* ».

Le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 (78), quant à lui, prévoit les critères d'identification des MITM.

Dans la même année, deux arrêtés (l'arrêté du 26 juillet 2016 (79) et l'arrêté du 27 juillet 2016 (80)) identifient deux listes de MITM :

- une liste de classes thérapeutiques MITM ;
- une liste de vaccins entrant dans les MITM.

Le nombre de signalements de ruptures ou de risques de ruptures de MITM a augmenté en 3 ans : puisqu'il y'a eu 400 signalements entre 2014 et 2016 et 538 signalements rien qu'en 2017 (81).

Il faut savoir que la totalité de la liste des MITM n'est pas accessible pour le grand public, seule l'ANSM prend connaissance de l'ensemble de la liste. Néanmoins, la liste des MITM qui font l'objet d'une pénurie ou d'un risque de pénurie est publiée sur le site officiel de l'Agence du médicament (ANSM).

Dans ces MITM, il existe une sous-catégorie concernant les MITM dont l'indisponibilité présenterait un risque immédiat et grave pour les patients. Pour ce genre de MITM, les exploitants ont des obligations plus lourdes. Ce sont donc des médicaments qu'on ne peut pas remplacer ou pour lesquels le remplacement est compliqué. Chaque opérateur doit reprendre son portefeuille de MITM et vérifier si un des MITM présente ce genre de risque. Dans ce cas, il faut que l'exploitant réalise en avance un plan de gestion des pénuries où on peut trouver :

- le descriptif du médicament,
- des sites alternatifs,
- des solutions d'importation,
- des molécules alternatives
- un engagement d'un stock tampon.



Enfin une des parties de ce PGP porte sur une analyse de risques qui identifie les étapes critiques le long de la chaîne de ce MITM.



Figure 17 : Schéma récapitulatif montrant la place des MITM chez l'exploitant

Certains grossistes, à côté de ces listes de MITM, déclarées par les industriels pharmaceutiques définissent d'autres listes. On a par exemple, le grossiste Alliance Healthcare qui a mis en place deux autres listes :

- La liste qu'on appelle « cœur de gamme » regroupant des médicaments et produits de santé qui nécessitent un stock de sécurité dans l'ensemble des établissements régionaux de l'entreprise.
- La liste d'urgence thérapeutique : liste réunissant les médicaments devant être distribués dans un délai très court sur l'ensemble du territoire. Ces médicaments sont présents, non pas uniquement dans les établissements régionaux mais dans l'ensemble des établissements Alliance Healthcare.

### C. Une régulation des ventes par les industriels pharmaceutiques

Les industriels, depuis 1996, pour contrer l'exportation de médicaments par les grossistes pratiquent le contingentement de médicaments, c'est-à-dire qu'ils vendent aux grossistes une quantité calculée par le laboratoire et non une quantité commandée par les grossistes. Ce système de contingentement est validé par le conseil de la concurrence (82) à certaines conditions.

En effet, cette pratique reste tout de même limitée puisque, selon l'article R.5124-4-48-1 du Code de la santé publique (83), les exploitants ont pour obligation

d'approvisionner de manière continue et appropriée les grossistes pour que ces derniers puissent répondre à leurs obligations de service public.

Ce contingentement, appelé encore répartition de l'allocation globale est calculé sur la base des parts de marché de chaque grossiste-répartiteur, en fonction des données GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques).

Ce chiffre représente le nombre d'unités vendues par les grossistes-répartiteurs à leurs clients pharmaciens d'officines ou hospitaliers.

Ce contingentement concerne bien souvent les spécialités pharmaceutiques qui n'apparaissent pas dans le tableau des génériques.

L'Autorité de la concurrence déclare que les exploitants ont le droit d'instaurer un système de contingentement pour chaque grossiste dans la mesure où est maintenue la possibilité d'établir une concurrence. Ainsi :

- chaque modalité de contingentement soumise aux grossistes doit leur être communiquée ;
- une élaboration d'une allocation dite minimale pour les nouveaux entrants doit être établie ;
- des ajustements des apports donnés aux grossistes, lorsque leurs parts de marché varient, doivent être réalisés.

Ainsi, pour faire face au problème de santé publique majeur des ruptures de médicaments sur le territoire français et donc pour limiter l'exportation de médicaments par les grossistes, les grossistes-répartiteurs en accord avec l'ANSM et les laboratoires exploitants ont la possibilité de convenir d'une régulation des ventes.

Cela a été le cas, par exemple, lors de l'épidémie de grippe durant l'hiver 2014/2015. La distribution de médicaments antiviraux par voie orale contre la grippe a été limitée : en effet celle-ci a été réduite à 5 unités par semaine dans les pharmacies hospitalières et à 2 unités hebdomadaires pour les pharmacies d'officine.

Cette régulation des ventes peut néanmoins créer des tensions puisque certains pharmaciens critiquent leurs fournisseurs qui, selon eux, priorisent certaines pharmacies ou hôpitaux avec qui ils entretiennent de bonnes relations par rapport à d'autres clients.

Les grossistes, s'ils sont avertis suffisamment en amont, essayent de répartir les quantités de manière équitable. Plusieurs clés de répartition existent comme par exemple :

- l'intensité de la pénurie,

- le profil de la pharmacie (client numéro 1 ou numéro 2),
- le chiffre d'affaire de la pharmacie. Si par exemple une pharmacie, cliente numéro 1 chez un grossiste et qui en plus de cela fait un gros chiffre d'affaire chez le grossiste pourra recevoir une quantité plus importante ou plus régulière...

Plusieurs paramètres sont donc pris en compte pour réaliser cette répartition de stock, l'objectif final étant de limiter l'exportation de médicaments par les grossistes.

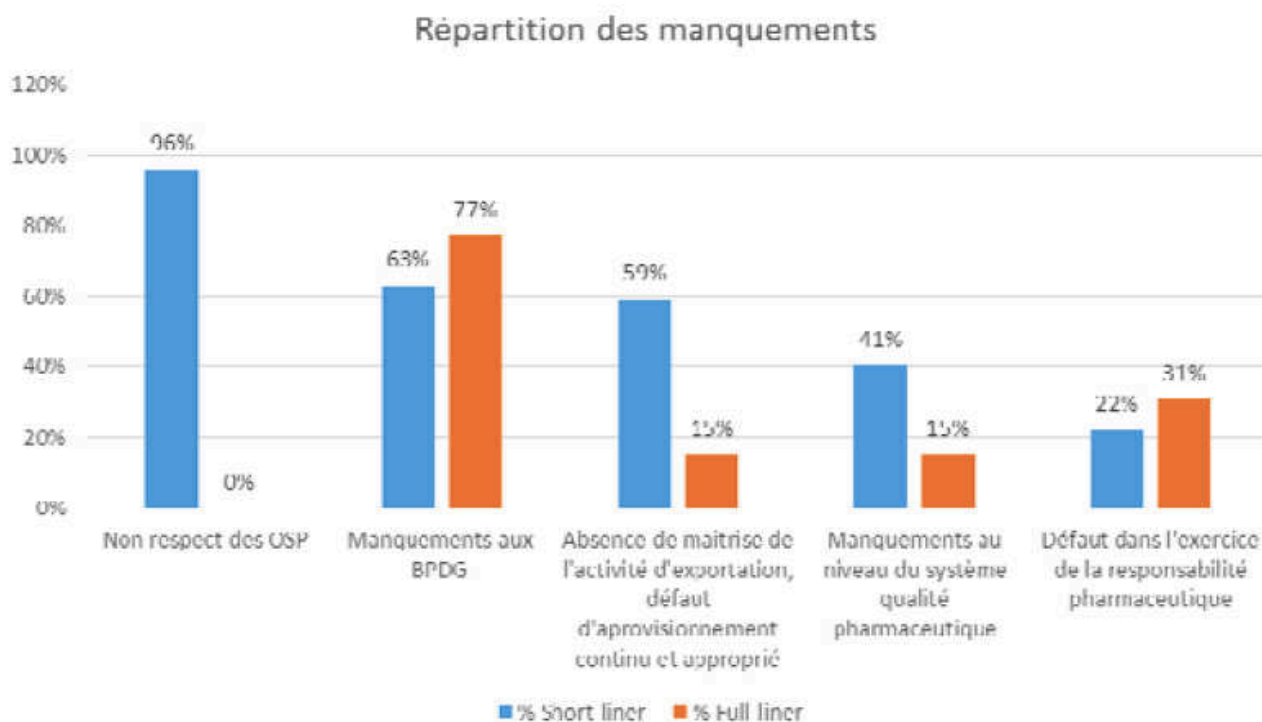
Il faut rester tout de même vigilant concernant le lien entre l'exportation parallèle et les ruptures de médicaments. En effet, cette relation est régulièrement citée mais il n'existe pas de preuves concrètes qui prouvent que ces exportations parallèles causent des phénomènes de ruptures.

Le cas par exemple de la Belgique est intéressant : la loi du 7 avril 2019 (84) sur les médicaments en ce qui concerne les indisponibilités de médicaments interdisait totalement aux grossistes-répartiteurs de faire de l'exportation parallèle. Suite à cela les répartiteurs ont contesté cette décision. Au bout de 6 mois cette mesure a été annulée via l'arrêt n° 146/2019 du 17 octobre 2019 (85) par la Cour constitutionnelle pour deux raisons distinctes : d'une part, car il n'y avait pas de preuves démontrant que l'exportation parallèle des acteurs de la répartition causaient des ruptures de médicaments. D'autre part, car le fait d'avoir supprimé cette activité, n'a induit aucun changement au niveau des ruptures.

Concernant la proportion de l'activité d'exportation par rapport à l'activité globale des grossistes, il n'existe pas de chiffre officiel. Celui-ci tournerait autour des 1% (72). Chacun des acteurs de la répartition soupçonne des approximations mais en réalité aucune publication n'existe sur cette donnée. Seule l'ANSM connaît ce chiffre puisque sur le site de l'ANSM, il y est publié le formulaire de l'état des lieux annuel (voir annexe 4 : extrait de la fiche E : Etablissement pharmaceutique grossiste-répartiteur - Etat des lieux). C'est un document que chaque établissement de répartition pharmaceutique doit adresser à l'ANSM et dans cet état des lieux, il est notifié le pourcentage du chiffre d'affaire global consacré à l'exportation (représenté par les quantités exportées déclarées chaque année par le chiffre d'affaire global).

Ces pratiques d'exportation des grossistes-répartiteurs ont nettement diminué depuis l'arrivée du cadre législatif plus strict : par exemple, l'état des lieux sur la répartition

pharmaceutique réalisé par la direction de l'inspection de l'ANSM en 2018 (86), déclare que de 2010 à 2017, suite à des inspections par l'ARS (Agence régionale de santé), on a compté 40 poursuites judiciaires. Sur ces 40 poursuites, 27 concernaient les shorts-liners alors que 13 poursuites concernaient les établissements de grossistes-répartiteurs full-liners.



**Figure 18 : Graphique représentant la répartition des manquements. (86)**

Ce graphique (86) montre que les manquements au niveau de la maîtrise d'activité d'exportation et le défaut d'approvisionnement continu et approprié ont été observés pour 59 % des 27 poursuites prononcées à l'encontre des « short-liners » et 15% des 13 poursuites prononcées à l'encontre des full-liners.

Ces manquements concernant les obligations de service public et d'exportation concernent ainsi plus particulièrement les shorts-liners plutôt que les grossistes répartiteurs full-liners.

La cour de justice de l'UE indique que lorsque ce commerce parallèle conduit à des pénuries de médicaments sur un territoire donné, c'est aux autorités compétentes d'agir (pour le cas de la France, il s'agit de l'ANSM), en sanctionnant selon la réglementation nationale ainsi que selon le manquement aux obligations décrites dans l'article 81 de la directive 2001/83 (87) et non aux industriels pharmaceutiques.

Avec le nombre croissant de ruptures, des inspections sont davantage organisées dans les établissements de répartition pharmaceutique pour contrôler le respect des obligations du service public des grossistes ainsi que la proportion d'activité consacrée à l'exportation.

L'annexe 6 représente par exemple une déclaration de l'ANSM concernant les manquements des short-liners quant aux obligations de service public et aux exportations.

Ces activités d'exportation conduisent à de fortes tensions entre exploitants et grossistes-répartiteurs puisque ces deux acteurs s'attribuent l'un et l'autre la responsabilité des ruptures en médicaments. En effet, les exploitants accusent les grossistes de faire de l'exportation au détriment de l'approvisionnement national et les grossistes, eux, reprochent aux industriels de procéder au contingentement et de limiter leur approvisionnement au maximum, ce qui débouche, selon les grossistes, aux problèmes de ruptures.

#### **D. Une meilleure gestion de la supply chain**

Face à ces problèmes de ruptures, les grossistes-répartiteurs tentent d'améliorer leur supply chain afin d'assurer la meilleure disponibilité produit pour les clients pharmaciens. On entend par supply chain, « *la gestion de la chaîne logistique pour livrer au distributeur final le bon produit, en bonne quantité et au bon moment* » (88). Le grossiste-répartiteur est en effet un expert logistique. Cet acteur de la distribution pharmaceutique doit ainsi fluidifier l'ensemble des flux informationnels, financiers et bien sûr matériels.

Le supply chain management (SCM) est un type de management s'intéressant à la gestion de chaque opération de la supply chain. Ce SCM permet ainsi une gestion optimale de l'approvisionnement, des différents stocks, de la valorisation des produits, de la livraison, sans oublier l'ensemble des transactions financières. C'est donc l'ensemble d'outils, de procédés ou de méthodes dont le but est de fluidifier les flux allant de l'approvisionnement du produit chez le grossiste à sa livraison chez le client: le pharmacien d'officine ou de PUI.

De plus, les grossistes-répartiteurs organisent des points hebdomadaires ainsi que des audits réguliers sur les livraisons par les laboratoires en termes de respect de délais et de qualité de livraisons des médicaments et produits de santé.

### **E. Des plans d'action et des propositions en réflexion**

Outre les obligations de service public, la Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique (CSRP), formule 2 grandes propositions (89), dans le cadre de la lutte contre les pénuries de médicaments. Celles-ci portent notamment sur des nouvelles actions de prévention mais aussi des modalités de gestion des ruptures.

La première idée serait de « *Mettre en place, à chaque fois que nécessaire, et à la demande de l'ANSM, un dispositif de sortie de rupture* » (89). Par cette proposition, la CSRP désirerait concentrer le réapprovisionnement de médicaments sur des établissements régionaux ou nationaux de répartition (qu'on appellerait des établissements « pivots »).

Si un laboratoire n'a plus la capacité de produire une quantité suffisante de produits ou si elle n'est plus en mesure du tout de produire le médicament, ce dernier va informer les grossistes-répartiteurs. A chaque grossiste, il va alors donner un pourcentage de marché, par exemple il donne 60% de ses produits à l'OCP répartition. Ce pourcentage est, pour rappel, dépendant des parts de marché au niveau national. L'idée, ici, serait de fournir cette proportion de médicaments à l'établissement pivot afin de positionner ces produits dans un seul établissement de l'entreprise. Par la suite, ça sera donc à l'établissement pivot de répartir ces quantités à l'ensemble des établissements de l'entreprise.

Ainsi le but d'un établissement pivot est de répartir au mieux la pénurie. Ceci se fait déjà chez certains grossistes-répartiteurs comme l'OCP répartition.

Cet établissement pivot peut être un établissement régional ou national.

Par exemple, la CERP Astera possède 3 établissements régionaux tandis qu'Alliance Healthcare dispose d'un établissement régional près d'Orléans.

L'OCP, par contre dispose d'un établissement national situé à la Baule.

C'est dans ces établissements qu'on stocke ainsi la marchandise pour la répartir ensuite aux autres établissements.

Les grossistes-répartiteurs ont donc mis en place des établissements pivot afin de mieux gérer les situations de pénurie mais également par souci économique et

logistique En effet le fait, par exemple, de faire basculer un produit de Marseille à Lille était logistiquement périlleux ou trop onéreux. Ainsi grâce aux établissements pivots régionaux ou nationaux, on s'adapte au niveau logistique.

On voit que chaque acteur de la répartition, met en place différents systèmes pour répartir la pénurie entre chaque client. La philosophie reste la même mais la gestion est différente d'un grossiste à l'autre.

Par ce système, le réapprovisionnement serait plus simple, rapide et adapté aux besoins exprimés. Les délais de réapprovisionnement seraient plus courts et par conséquent les patients auraient accès à leur traitement plus rapidement.

La deuxième proposition porte sur le rôle d'expertise que pourraient avoir les grossistes-répartiteurs pour une distribution optimale des médicaments dans les officines : le CSRP évoque l'idée de « *Bénéficiaire de l'expertise des grossistes-répartiteurs pour garantir une distribution adaptée aux besoins des officines lorsque les fabricants ne sont pas en mesure d'alimenter le marché dans les quantités suffisantes* » (89). Ainsi la chambre syndicale de la répartition pharmaceutique propose que l'ANSM définisse une allocation de produits de santé par pharmacie d'officine. Cette allocation sera transmise aux grossistes-répartiteurs qui distribueront ces produits de santé en tension d'approvisionnement en fonction de ces allocations. Ce système pourrait, d'après la CSRP éviter les problèmes de sur-stockage et de fournir les médicaments dont chaque patient aura besoin.

Enfin, pour les acteurs de la répartition pharmaceutique, gérer les pénuries demeure coûteux car chaque situation de pénurie est unique. De plus, la gestion des commandes auprès des laboratoires par les grossistes est aujourd'hui totalement automatisée. Mais dès lors qu'une pénurie a lieu, tout est géré par l'humain. En effet, c'est aux collaborateurs de gérer la commande auprès du fabricant et c'est aussi à eux de gérer la commande auprès des clients. Enfin c'est aux collaborateurs de communiquer et de tenir informé les clients sur la situation. Tout ce déploiement spécifique est donc plus coûteux par rapport aux situations ordinaires.

Pour finir, la feuille de route ministérielle publiée par Madame la ministre Agnès Buzyn en juillet 2019 (69) s'est déclinée en 7 groupes de travail. Dans ces 7 groupes, 2 concernent les grossistes-répartiteurs.

Le premier groupe porte sur la transparence et la qualité des informations vers les professionnels de santé et les patients. Dans ce groupe, le grossiste-répartiteur a un vrai rôle à jouer car il est le transmetteur des informations auprès de ses clients pharmaciens via le canal de pharma ML ou via les sites de commandes des grossistes, comme par exemple le logiciel Link pour l'OCP.

Le deuxième groupe qui concerne les grossistes-répartiteurs traite de la prévention et de la régulation des pénuries. C'est la partie logistique. Il s'agit de s'interroger sur la façon dont, en tant que grossiste-répartiteur, on va réguler la quantité de produits une fois que la pénurie a lieu ou une fois qu'elle va s'installer.

## **II. Zoom sur le dispositif DP-RUPTURES**

### **A. L'évolution du DP-ruptures**

Face à l'augmentation des problèmes majeurs de pénurie de médicaments en France, le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP), par souci de transparence, a développé le dispositif dossier pharmaceutique-ruptures (ou DP-ruptures). Pour se faire, l'ONP a organisé une concertation avec les parties prenantes qui sont le LEEM, la CSRP, des conseillers ordinaires, les syndicats de la profession et l'ANSM, au début de l'année 2013. C'est alors que le DP-ruptures a vu le jour en mars 2013 en tant que prototype avec comme adhérents (55):

- 4 PUI
- 262 pharmaciens d'officine
- 4 grossistes-répartiteurs
- 50 industries pharmaceutiques.

Cette phase test, révèle des résultats intéressants puisqu'on compte 1944 (55) déclarations de ruptures qui touchent notamment les classes thérapeutiques du système nerveux et du système cardiovasculaire (18% des déclarations chacun) puis des anti-infectieux généraux pour 12.6% (d'après le tableau bilan des médicaments en rupture du 15 octobre 2013). (55)

Par la suite, des tests ont été réalisés et les réels besoins analysés, ce qui a permis d'améliorer ce dispositif.

Le rapport d'activité 2014 (93) sur le thème du dossier pharmaceutique a résumé l'évolution de ce DP-ruptures dans le tableau suivant :



Tableau 6 : Résumé de l'évolution du dispositif DP-ruptures (93)

2013	2014
<p><b>Mars</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lancement du prototype</li> <li>• mise en place des workflows</li> <li>• accès ANSM, ARS</li> <li>• dates prévisionnelles de rupture et de remise à disposition des stocks</li> </ul> <p><b>Juillet</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intégration de DP-Ruptures au Portail DP</li> </ul> <p><b>Octobre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• indication de l'agence de grossiste par le dispensateur</li> </ul>	<p><b>Février</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• réponses automatiques</li> </ul> <p><b>Avril</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• formulaire de rupture anticipée au format ANSM</li> <li>• notifications sélectives de l'ANSM</li> </ul> <p><b>Juin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• médicaments indispensables</li> </ul> <p><b>Octobre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lancement du mode intégré</li> </ul>

L'objectif n'était pas de diminuer ou de supprimer le phénomène des ruptures mais :

- d'améliorer la gestion des pénuries ;
- de permettre une meilleure transmission d'informations entre les acteurs de la chaîne du médicament.

En effet, l'ONP désirait par ce système, permettre aux industriels pharmaceutiques de réagir et de communiquer sur leurs ruptures et inversement aux pharmaciens d'officine, aux praticiens hospitaliers et aux pharmaciens délégués d'un établissement de répartition pharmaceutique de signaler des ruptures de plus de 72 heures.

## **B. L'utilisation du DP-ruptures**

A partir de 2015, ce système du DP-ruptures existe en mode intégré, permettant ainsi aux pharmaciens hospitaliers et officinaux de déclarer une pénurie directement aux laboratoires impliqués par :

- un formulaire dématérialisé sur DP-ruptures qu'on appelle le portail DP-ruptures ;

- le logiciel automatique installé par le SSII (société de services en ingénierie informatique).

Les dispensateurs y renseignent alors :

- le CIP ;
- la date du dernier approvisionnement ;
- le centre du grossiste-répartiteur concerné.

Les exploitants reçoivent une alerte du DP-ruptures automatiquement après 72 heures de commandes non honorées.

L'industriel reçoit alors trois types de messages :

- des messages sur la gestion des ruptures anticipées ;
- des messages à propos de la gestion de ruptures constatées ;
- des messages sur la diffusion de bilans trimestriels (synthèse trimestrielle des ruptures par le laboratoire pharmaceutique).

Ce dispositif est une réussite puisque l'Ordre des pharmaciens compte 1 million d'alertes en 2016 (90). Ce qui permet aux exploitants de réagir et de communiquer par des messages aux pharmaciens. Ces messages sont fonction de leurs connaissances sur la situation (date de retour, molécules alternatives, rupture fabricant ou rupture grossiste, ampleur nationale ou régionale ...). En effet, via le DP-ruptures, le laboratoire peut traiter en temps réel l'information et les pharmaciens disposent alors d'informations de la part des laboratoires, ce qui leur permettent d'éclairer ou de rassurer leurs patients ainsi que d'appeler le grossiste ou le laboratoire pour un dépannage dans le cas d'une situation d'urgence.

Le conseil de l'ordre compte 65 laboratoires adhérents à ce dispositif en 2017 et 3 réponses par déclaration ont été envoyées en moyenne (90) cette même année. Et ce nombre d'adhérents évolue puisqu'en 2019, le LEEM répertorie 15 000 officines adhérentes au dispositif et 70 laboratoires qui exploitent 85% des médicaments (41).

Mais actuellement les grossistes-répartiteurs ne sont pas connectés au dispositif des DP-ruptures ...

Ce qui est prévu dans des courts délais (c'est-à-dire dans les 2/3 mois à venir), c'est que soit transmise aux grossistes-répartiteurs, toutes les semaines ou tous les mois, une liste des 500 produits les plus confrontés aux ruptures .

Puis dans un second temps, le grossiste-répartiteur pourrait avoir des informations plus précises avec une connexion sur le DP-ruptures où il pourrait venir enrichir le

dispositif et parallèlement avoir des informations un peu plus détaillées sur ces situations de ruptures. Par exemple, il pourrait s'agir d'une information qui déclare qu'on remarque plus de ruptures pour un médicament dans l'Est de la France, le grossiste-répartiteur pourrait ainsi déplacer ces stocks dans l'Est de la France.

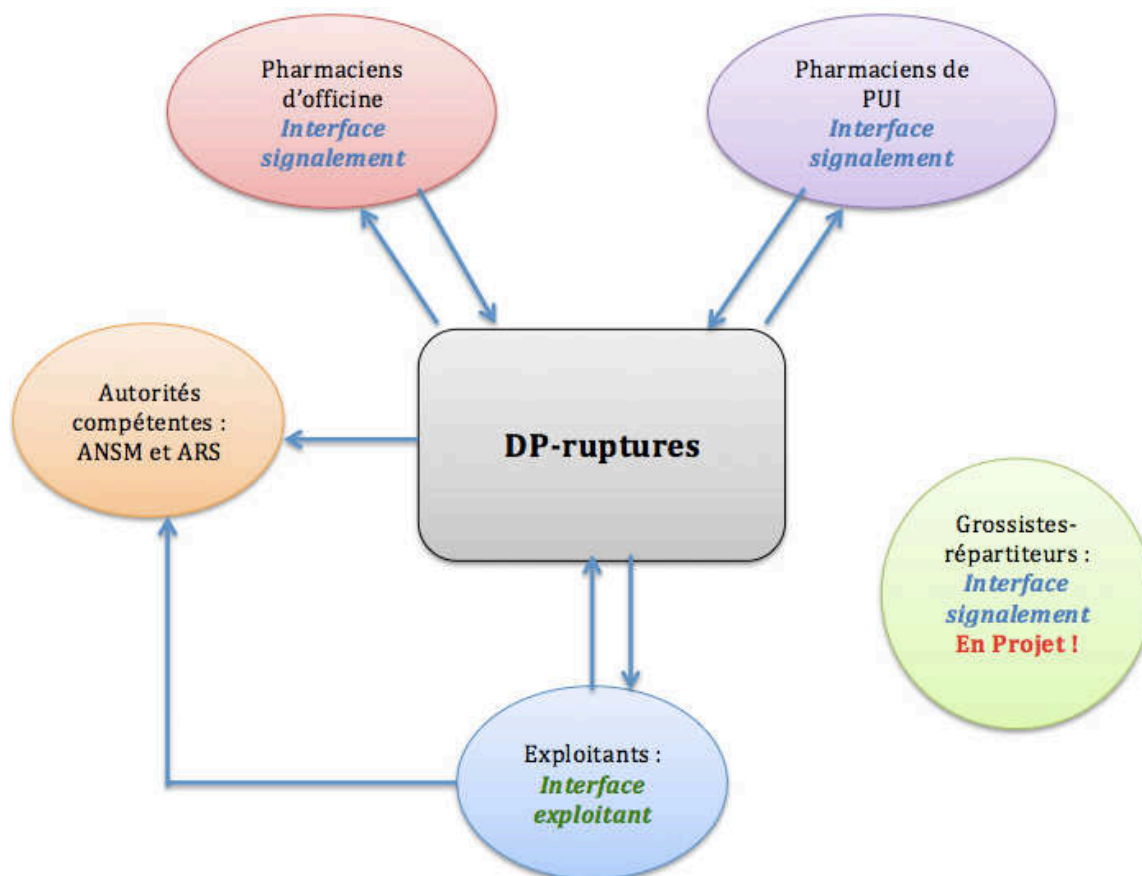


Figure 19 : Organigramme représentant l'utilisation du DP-rupture.

Le dispositif du DP-ruptures peut être utilisé, actuellement par 4 acteurs clés de la chaîne du médicament :

- les exploitants ;
- les pharmaciens d'officine ;
- les pharmaciens hospitaliers (de PUI) ;
- les autorités compétentes : l'ANSM et l'ARS.

L'ordre des pharmaciens a publié un schéma récapitulatif du DP-RUPTURES (voir annexe 5 : DP-ruptures comment ça marche ?).

Les pharmaciens responsables des laboratoires pharmaceutiques utilisent la plateforme « exploitant » du DP-ruptures.

Dans cette plateforme, les exploitants peuvent ainsi gérer les ruptures anticipées ou déclarées. Ils peuvent communiquer sur les délais de retour des produits, échanger avec les pharmaciens, déclarer à l'ANSM un risque de rupture anticipée. Enfin par cette plateforme, ils diffusent le bilan trimestriel des déclarations de ruptures ainsi que la mise en place d'actions pour les gérer.

Les pharmaciens d'officine, les pharmaciens des PUI des établissements de santé, quant à eux, utilisent l'interface « signalement » du DP-ruptures. On ne traite ici que les ruptures constatées. Via cette plateforme ces maillons de la chaîne du médicament peuvent :

- savoir si le produit de santé est disponible ou non ;
- connaître les délais de réapprovisionnement s'ils sont disponibles ;
- déclarer une rupture constatée.

Lorsqu'une rupture est déclarée dans l'interface « signalement », l'exploitant reçoit une notification, ce qui lui permet de réagir et d'informer les autorités compétentes telles que l'ANSM et l'ARS via le DP-ruptures, des systèmes et procédés utilisés pour la gestion de ces ruptures.

Enfin, en fonction des réponses données par l'exploitant, les pharmaciens dispensateurs ont plusieurs options :

- rentrer en contact avec le laboratoire pour se faire dépanner ;
- appeler le médecin pour discuter d'une alternative thérapeutique ;
- attendre le retour du médicament ou du vaccin si cela est possible.

Ainsi, toutes ces déclarations via le DP-ruptures, sont disponibles dans un tableau mensuel de synthèse disponible sur la page du portail DP-ruptures du site internet de l'Ordre national des pharmaciens. On y retrouve par classe thérapeutique, le nombre de CIP en rupture, la durée moyenne de rupture en jours, la durée médiane, et le taux de rupture.

Voici par exemple la synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement de Novembre 2019 sur le portail DP-ruptures :

Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	121	2 315	5,2%	56
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	11	576	1,9%	26
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	306	4 172	7,3%	123
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	35	630	5,6%	119
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXU	53	1 042	5,1%	124
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUEL	76	300	25,3%	113
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQ	65	1 376	4,7%	312
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEUR	6	733	0,8%	185
MUSCLE ET SQUELETTE	52	710	7,3%	94
SYSTEME NERVEUX	107	3 095	3,5%	51
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	6	76	7,9%	318
SYSTEME RESPIRATOIRE	39	882	4,4%	197
ORGANES SENSORIELS	35	366	9,6%	30
DIVERS	10	355	2,8%	422
pas classe ATC	-	1	0,0%	
<b>Total général</b>	<b>922</b>	<b>16 629</b>	<b>5,5%</b>	<b>101</b>

*dont Vaccins	23	63	36,5%	474,0
---------------	----	----	-------	-------

Figure 20 : Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-ruptures en novembre 2019 (depuis le 1er février 2015) (91)

En ce qui concerne le financement du dispositif de DP-ruptures, il existe deux financeurs :

- l'ONP : par les cotisations ordinales de la section B (représentant la section des pharmaciens d'industrie) ;
- les laboratoires exploitants : ceux utilisant le dispositif DP-ruptures.

Le coût annuel de cet outil est de 500 000 euros (92), mais ce coût reste relativement moindre par rapport aux enjeux de santé publique liés aux pénuries de médicaments.

### C. L'avenir du DP-ruptures

Enfin, à propos du DP-ruptures de demain, plusieurs évolutions sont évoquées. Notamment, l'Ordre national des pharmaciens, à l'origine de la création de ce DP-ruptures a pour ambition de faire intégrer ce système à la quasi-totalité des exploitants ainsi qu'aux prescripteurs. En effet, l'objectif est de faire adhérer les 150 premiers laboratoires pharmaceutiques (41) (sur un total de 240 laboratoires (41)) qui commercialisent la majorité des médicaments et produits de santé en France.

De plus, on veut intégrer également les prescripteurs pour que ces derniers aient accès à chaque information concernant les ruptures de médicaments ou vaccins. Pour ces professionnels de santé, cet accès se ferait par procédures fax ou mail. Et surtout, à court terme, le Conseil national de l'ordre des pharmaciens veut intégrer les grossistes-répartiteurs dans ce dispositif avec un portail spécifique consacré à ces acteurs. Une réflexion de la section C de l'Ordre national des pharmaciens porte sur une déclaration des grossistes-répartiteurs sur le portail du DP-ruptures uniquement lorsqu' une rupture est constatée par un « pool » d'établissements et non plus établissement par établissement. Le but étant d'éviter une masse d'informations trop lourde.

De même, on évoque l'idée d'une classification des MITM et des MITM nécessitant un PGP dans le DP-ruptures qui serait mise à disposition des grossistes-répartiteurs afin que ces derniers, en temps réel prennent des dispositions pour cesser les exportations.

Une optimisation du DP-ruptures permettrait également que ce dispositif devienne l'outil de demande de dépannages auprès des laboratoires ou des grossistes. Les pharmaciens n'auraient plus besoin d'appeler ces derniers et ceci conduirait à une réelle procédure sécurisée permettant de gagner du temps.

En pratique, on peut dire que ce système de DP-ruptures permet de faciliter les déclarations de rupture ou les risques de rupture de la part des laboratoires exploitants aux agences compétentes (telles que l'ANSM et l'ARS) et fluidifie l'échange d'informations entre les différents acteurs de la chaîne du médicament. Cependant, il reste des optimisations à faire, notamment il faudrait absolument intégrer les grossistes-répartiteurs dans le dispositif (pour lesquels des déclarations seraient faites par pool d'établissements de répartition pharmaceutique).

### III. Un exemple de gestion des ruptures en médicaments chez un grossiste-répartiteur : OCP répartition

#### A. La mise en place d'une catégorisation des différents types de manquants

Face à ce problème croissant que représentent les ruptures et tensions d'approvisionnement, l'OCP répartition, grossiste-répartiteur numéro 1 sur le marché national, développe différents systèmes pour pallier à ces ruptures et tente de communiquer au maximum auprès de ses clients pharmaciens afin de les satisfaire au maximum.

Tout d'abord à l'OCP on distingue plusieurs typologies de ruptures. En effet, il existe :

- **Les manquants établissement** : il s'agit d'un problème d'approvisionnement, en effet soit le laboratoire a pris du retard dans ses livraisons, soit le grossiste-répartiteur a mal géré ses quantités.
- **Les manquants fabricant (MF)** : deux types de manquants fabricant existent :
  - les manquants fabricants de courte durée : durant moins de 3 semaines et pouvant être liés à des retards de livraison ou à des pics de vente pour une pathologie donnée ;
  - les manquants fabricant de longue durée : durant plus de 3 semaines et pouvant s'expliquer par un problème de matières premières, un problème de qualité ou à un problème venant du façonnier.
- **Les quotas** : le laboratoire décide des quantités qu'il va allouer à chaque grossiste-répartiteur (qui pour rappel est calculé par rapport au poids dans le marché de chaque grossiste). Ces quotas sont délivrés généralement en début de mois. Ils permettent de répondre à toutes les demandes clients du mois en cours. Il y'a alors un suivi quotidien des livraisons et des niveaux de stock.
- **Les quotas sensibles** : lorsque l'ensemble des médicaments et autres produits de santé alloués en quotas est vendu avant la fin du mois créant alors des manquants, on parle alors de quotas sensibles. Dans ce cas, la

quantité allouée par mois par le laboratoire ne suffit pas à alimenter toutes les commandes clients du mois en cours.

- **Les dotations** : lorsque le laboratoire est confronté un problème interne : un problème de production, un problème de matière première, ou encore un problème de qualité, mettant en retard toute la chaîne du médicament. Il libère des quantités de produits dès qu'il le peut, au compte goutte. Les dates sont alors aléatoires.

En termes de gestion, les quotas et les dotations représentent la même problématique. Les quotas, sont au nombre de 700 aujourd'hui. Ils sont déclarés à la CSRP ou alors constatés par au moins 3 grossistes-répartiteurs qui le remontent à la CSRP. Ces quotas sont des produits contingentés et déclarés officiellement. Le souhait derrière cela est de limiter les exportations par les grossistes.

Les dotations, quant à elles, sont des produits pour lesquels on constate des difficultés d'approvisionnement au sein du laboratoire. Ce n'est pas déclaré officiellement, on est plus ici sur de la bonne entente entre les laboratoires pharmaceutiques et les grossistes-répartiteurs.

Ainsi concrètement, la différence entre les quotas et les dotations est la suivante :

- les dotations sont liées à des contraintes logistiques et à des problèmes de production ;
- les quotas eux sont caractérisés par des contraintes réglementaires souhaitées par le laboratoire.

Pour exemple, les quotas représentent 40% du chiffre d'affaire de l'OCP.

Lorsque le médicament ou produit de santé est en rupture, le laboratoire envoie un mail au siège qui transfère alors ce mail aux pharmaciens responsables et au service d'approvisionnement de chaque établissement de l'OCP.

De plus en plus, les laboratoires envoient des informations, via des mails, sur les débuts et fins de ruptures estimés.

L'OCP, depuis deux ans, a décidé de gérer la totalité de ses manquants en répertoriant des catégories de manquants par différents codes. Derrière cela, un



système de contingentement pour les clients est alors mis en place. Ces catégories sont appelées « les codes ruptures produits ».

L'OCP codifie donc ces ruptures selon leur typologie et leur origine (manquants fabricant, dotations, quotas, quotas sensibles) et en fonction de cela la réponse est alors différente.

Par exemple soit l'OCP décide de ne pas continger, soit il bloque uniquement les clients numéro 2, soit il contigente tous les clients etc....

## **B. Le rôle du pharmacien responsable**

Le pharmacien responsable de l'OCP, s'assure que les obligations de service public soient respectées afin de garantir un approvisionnement constant et régulier des pharmacies de France. Dans ces conditions, le pharmacien a pour rôle de surveiller la disponibilité produit pour garantir à la fin, que les patients trouvent leur traitement dans leur pharmacie. Les pharmaciens délégués des sites, eux, ont pour rôle d'assurer le contrôle de leur établissement.

## **C. L'organisation d'un comité de pilotage**

Un comité de pilotage est organisé toutes les semaines au siège. Il regroupe différents experts de l'OCP représentant tous les services. Par exemple, on y trouve :

- un chef d'équipe d'approvisionnement ;
- un responsable des centres d'appels national ;
- un acheteur ;
- un directeur supply chain national ;
- un pharmacien responsable ;
- un directeur achat et solutions laboratoire ;
- un négociateur grands comptes.

Cela permet d'une part de communiquer à l'ensemble des établissements sur la situation actuelle des ruptures. D'autre part, les collaborateurs du terrain, c'est à-dire des établissements hors siège, durant ce comité de pilotage, peuvent faire remonter les anomalies.

Selon le potentiel du client (c'est-à-dire le montant des achats passés à l'OCP), ce comité décidera du nombre de boîtes que le client recevra mensuellement ou de façon hebdomadaire.

Toutes les semaines, ce comité discute des 50 plus grosses ruptures au niveau national de tous les laboratoires confondus. Une discussion est alors faite sur :

- l'origine de la rupture ;
- les solutions alternatives ;
- l'existence ou non de génériques.

Selon ces critères, des plans d'actions sont menés.

Aussi, dans ce comité, on anticipe les ruptures qui peuvent arriver. Par exemple si une épidémie de gastro-entérite est sur le point d'apparaître, le comité réévalue les stocks de lopéramide.

A chaque fin de réunion, un compte-rendu est envoyé à chaque établissement sur les anticipations de ruptures, sur les dotations en cours ou sur les dotations qui vont arriver, sur les réponses communiquées par les laboratoires et sur les plans d'action décidés par le comité (contingentement, remplacement par une autre molécule d'un autre laboratoire par exemple).

De plus, un tableau est envoyé regroupant tous les contingentements afin de résumer qui peut avoir le médicament, à qui on contingente, la durée du contingentement, et sa fréquence (hebdomadaire ou mensuel). Tout cela est basé sur la typologie du client qui est fonction de son chiffre d'affaire.

#### **D. Les autres actions déployées**

La gestion des ruptures peut se faire également par les dépannages inter-établissements. Ceci se fait via un établissement qui dispose d'un excès de médicaments qui dépanne un établissement en manque de ce même produit.

Imaginons qu'il ait été alloué à l'établissement de Lille 200 boîtes produit contre 100 boîtes alloué à son homologue d'Artois, et que Lille reçoive beaucoup plus de demandes client que l'antenne artésienne, alors l'établissement de Lille peut récupérer des boîtes de l'autre établissement sans pour autant vider le stock de ce dernier. Par ces dépannages, on veut garantir l'approvisionnement constant et régulier des pharmacies d'officine sur le territoire français.

De plus, l'OCP répartition a développé le site Link en juillet 2017. En effet, ce site a été imaginé afin de répondre aux 4 valeurs de l'entreprise : la disponibilité produit, l'innovation digitale, la performance d'achat et la compétitivité d'achat de la pharmacie. C'est une plateforme ayant une multitude de fonctionnalités.

Ainsi, afin d'assurer la meilleure disponibilité produit possible pour les clients, y compris dans les situations de ruptures et de tensions d'approvisionnement, le pharmacien client peut, lorsqu'il interroge les stocks sur Link, voir quels sont les produits disponibles à l'OCP et quels peuvent être les équivalents à conseiller.

En ce qui concerne l'exportation de médicaments au niveau intra-communautaire, aujourd'hui chaque commande d'exportation est vérifiée par la cellule export du siège avant d'être validée en établissement. Si dans la commande, il y a des produits en sensibilité de rupture, cette cellule export peut bloquer la commande. Si la commande est validée et acheminée jusqu'à l'établissement, le pharmacien délégué du site peut très bien, lui aussi, bloquer l'exportation si ce produit est manquant ou en tension d'approvisionnement au sein de l'établissement. De plus l'ANSM, publie tous les jours, les MITM en rupture ou en tension d'approvisionnement, ce qui permet alors à l'OCP d'interdire l'exportation pour ces produits.

L'OCP a donc fixé des règles strictes afin de garantir les deux semaines de stock obligatoires et donc l'approvisionnement constant et régulier en France.

### **E. Le rôle important du service client dans la transmission d'informations**

Les services client de chaque établissement de l'OCP sont confrontés également chaque jour au problème des ruptures. Tout d'abord, afin de gérer les produits en tension d'approvisionnement qui sont alloués en dotation, le système de contingentement (décrit précédemment), aide fortement les services client pour mieux répartir les produits de santé et médicaments.

Lorsqu'un client contacte l'OCP répartition pour un problème de rupture, le service téléphonique, qu'on appelle à l'OCP le service des «pharmaliens» prend la demande du client, puis la transfère au service client.

Un discours client a été préparé et validé par le service juridique et par l'ANSM, il est destiné aux clients pharmaciens. Concrètement, lorsque le produit est en tension d'approvisionnement, l'OCP informe le client que le produit est contingenté et qu'il doit passer ce produit quotidiennement en télétransmission pour l'obtenir. En ce qui

concerne les clients numéro deux, l'OCP peut les rediriger vers leur grossiste-répartiteur principal.

Le rôle du service client est alors d'aller chercher l'information. En effet ce dernier doit parfois appeler le laboratoire, lorsque le siège n'a pas d'information précise pour connaître le discours du laboratoire ainsi que pour avoir des éléments sur les dates de retour du produit ou bien encore pour se dépanner. Le but est de communiquer au maximum avec le client, de la satisfaire, et de délivrer au patient final son traitement.

On constate que les problèmes de ruptures ne cessent d'augmenter et représentent aujourd'hui plus de la moitié des tickets clients du service client.

## **F. Le développement d'une plateforme centrale : PCS**

Pour l'OCP, la disponibilité est une priorité, c'est pourquoi le projet PCS (plateforme de centralisation et de synchronisation des stocks) a été initié en novembre 2017. Cette plateforme a permis à l'OCP d'être plus réactif lors d'une levée de ruptures ou d'une tension d'approvisionnement.

L'OCP, par la création de cette plateforme centrale a adopté le modèle économique de la grande distribution. L'objectif, ici, était de diminuer par deux le taux de ruptures. L'idée était ainsi de centraliser puis de synchroniser toutes les livraisons des laboratoires fournissant l'OCP sur une même et seule plateforme.

Cette plateforme centrale se situe dans la commune de Baule dans le Loiret (région Centre Val de Loire) et elle est livrée 5 fois par semaine par les laboratoires. Le développement de ce projet ambitieux a nécessité un budget de 11 M d'euro (20) ainsi qu'un travail sur 3 ans (21).

Cette plateforme centrale représente une vraie opportunité dans la gestion des ruptures de médicaments. En effet, pour les quotas sensibles non présents sur PCS, des collaborateurs du siège calculent les quantités qu'ils vont donner à chaque établissement. Ces quantités réparties entre les établissements sont calculés en fonction de :

- l'historique ;
- le stock ;
- la typologie du produit ;
- des données logistiques ;

- la prévision de vente.

La répartition des quantités pour ces produits non présents sur PCS est bien moins bonne que chez PCS.

En effet, chez PCS on va avoir une certaine quantité qui rentre en début de mois, et c'est PCS qui va libérer du produit petit à petit tous les jours dans chacun des établissements afin de répondre à la demande de tous les établissements. De ce fait, le stock est bien mieux réparti au niveau national et dure ainsi plus longtemps.

Avant PCS, chaque établissement devait passer sa commande au laboratoire une fois par semaine uniquement et la livraison n'avait lieu qu'une fois par semaine. Avec un stock national centralisé chez PCS, il y a une meilleure répartition du stock, contrairement à l'ancien modèle où l'on pouvait avoir un excédent sur quelques agences et un stock nul sur toutes les autres agences.

Enfin, avant PCS lorsqu'on constatait un médicament en rupture, on ne pouvait le recommander qu'une semaine après, cela prenait donc deux semaines pour avoir un produit à nouveau disponible pour chaque établissement. Cela représentait un poids au niveau financier mais aussi au niveau logistique : avec la plateforme, on passe d'une livraison hebdomadaire à une livraison journalière.

Aujourd'hui une quinzaine de laboratoires livre PCS. Les autres laboratoires, utilisent l'ancien système pour l'instant et continuent de fournir chaque établissement.

En moyenne, le taux de service est d'environ 95% (94% sur l'ancien modèle et 96% avec le modèle PCS). L'objectif de l'OCP est de passer à 100% de livraisons des laboratoires sur PCS.

Au sein de PCS, les quotas non sensibles sont gérés comme des produits « normaux » car les quantités reçues sont suffisantes pour satisfaire les demandes du mois des clients.

Les quotas sensibles et dotations, eux, sont gérés avec des paramètres bas (profil de prévision bas, profil d'arrondi de commandes restreint, stock minimal), de manière à mutualiser au mieux le peu de stock dont PCS dispose, le but étant de ne pas avoir d'excédents sur des établissements et des ruptures sur d'autres.

La plateforme approvisionne donc les établissements tous les jours avec peu de quantités grâce aux navettes à température activée de nuit.

Enfin, chaque laboratoire présent sur PCS communique à PCS de manière hebdomadaire ses ruptures avec des informations sur les dates de retour.

Grace à PCS, l'OCP répartition a réussi à diminuer par deux son taux de ruptures en médicaments.

L'accès au DP-ruptures pour les grossistes-répartiteurs est fortement attendu par l'OCP. Le projet serait :

- d'avoir une visibilité des 500 plus grosses ruptures en France ;
- d'avoir des informations par les laboratoires sur les délais de réapprovisionnement, afin de les transmettre aux clients pharmaciens dont le rôle est de rassurer les patients.

## Conclusion

Les grossistes-répartiteurs représentent un maillon majeur dans la chaîne du médicament. Les 199 établissements de répartition pharmaceutique (DOM-TOM compris) permettent un accès permanent aux soins pour l'ensemble des patients sur le territoire français en livrant les 22 000 pharmacies d'officine deux fois par jour.

Dans un contexte de mondialisation, la France est de plus en plus victime des impacts des ruptures et des tensions d'approvisionnement en médicaments. En effet ces problèmes de ruptures ont été multipliés par 20 depuis 10 ans. C'est un réel problème de santé publique ; on compte tout de même 1 Français sur 4 qui a déjà été confronté à une rupture de médicaments. Cette situation est d'autant plus difficile à gérer puisqu'elle est multifactorielle (problème de production, de matières premières, de législation de plus en plus stricte, une production à flux tendu, des prix plus intéressants à l'étranger...).

Ces pénuries de médicaments ont des impacts tout d'abord cliniques puisque cela conduit à un retard plus ou moins long de dispensation du traitement pour le patient ou bien même la non administration du traitement, cela représente une perte de chance pour la survie du patient.

De plus, ces ruptures en médicament ont des impacts économiques et organisationnels pour les industriels, les grossistes-répartiteurs, les équipes officinales et hospitalières, ainsi que pour la sécurité sociale.

Face à ce problème croissant, la législation a été renforcée et des plans d'actions ont été menés, ce qui pousse chaque acteur de la chaîne du médicament à être vigilant et à faire preuve de la meilleure efficacité possible dans la gestion des pénuries de médicaments.

En ce qui concerne les grossistes-répartiteurs, le décret du 28 septembre 2012 représente un axe d'amélioration dans la gestion des ruptures d'approvisionnement. En effet, d'une part il renforce l'obligation des industriels pharmaceutiques de livrer les grossistes -répartiteurs afin que ces derniers puissent assurer leurs obligations de service public. Et d'autre part, il renforce l'obligation des grossistes-répartiteurs à livrer le territoire français en priorité.

Bien que les ruptures ne cessent d'augmenter, le secteur de la répartition pharmaceutique développe une organisation optimale et robuste qui demande à tous les collaborateurs un véritable travail et une grande implication.

L'exemple de l'OCP répartition démontre que ces acteurs de la distribution tendent à minimiser les effets des ruptures en médicaments et produits de santé. En effet, par le respect de leurs obligations de service public, par le développement des systèmes comme le contingentement, par la création d'une plateforme centrale, par le dépannage inter-établissements et par la limitation de leurs activités d'exportation intra- communautaire, l'OCP tente d'assurer la meilleure disponibilité produit possible pour leurs clients pharmaciens et par conséquent le meilleur accès aux soins possible pour les clients finaux : les patients.

Le DP-ruptures, outil développé pour les acteurs de la chaîne du médicament afin d'assurer une meilleure communication entre ces différents acteurs (industriels pharmaceutiques, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, agences compétentes), demeure inutilisable, pour l'instant, par les pharmaciens responsables des établissements de répartition pharmaceutique. En effet ces derniers ne peuvent toujours pas se connecter au portail. Ceci reste un projet à court terme.

D'autres propositions sont évoquées par la Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRFP) comme le développement des établissements pivot afin d'élaborer une meilleure répartition des médicaments et produits de santé entre les différents établissements d'une même entreprise de répartition pharmaceutique.

L'enjeu d'aujourd'hui est d'assurer une communication optimale entre tous les acteurs de la chaîne du médicament, en y incluant les patients. Il est nécessaire aussi d'avoir une totale transparence quant aux sources et impacts des ruptures de médicament en France afin de gérer l'ensemble de ces ruptures et permettre un réel accès au soin pour tous les patients.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la santé publique - Article L1110-1 | Legifrance [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685741&dateTexte=&categorieLien=cid%20>[Accessed%2014%20Jan.%202020].
2. Code de la santé publique - Article L1110-3. Code de la santé publique
3. observatoireaccesmedicamentdossierdepressecsrp.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<http://csrp.fr/sites/default/files/presse/observatoireaccesmedicamentdossierdepressecsrp.pdf>
4. Le circuit du médicament | CSRP [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.csrp.fr/le-circuit-du-medicament>
5. observatoireaccesmedicamentdossierdepressecsrp.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<http://csrp.fr/sites/default/files/presse/observatoireaccesmedicamentdossierdepressecsrp.pdf>
6. Dillemann G, Michel M-E. La réception des pharmaciens en France de la Révolution à l'application de la loi du 21 germinal an XI (1791-1813). *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 1984;72(260):42-61.
7. Répartition en France, Origines du métier. [archive], sur Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique (consulté le 4 mars 2010)
8. Pharmacien grossiste-répartiteur - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Distribution/Pharmacien-grossiste-repartiteur>
9. observatoireaccesmedicamentdossierdepressecsrp.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<http://csrp.fr/sites/default/files/presse/observatoireaccesmedicamentdossierdepressecsrp.pdf>

10. Code de la santé publique - Article R5124-59. Code de la santé publique.
11. Cet été, je fais le tri dans mon armoire à pharmacie [Internet]. Living Circular. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<https://www.livingcircular.veolia.com/fr/eco-citoyen/cet-ete-je-fais-le-tri-dans-mon-armoire-pharmacie>
12. Le marché | CSRP [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<http://www.csrp.fr/le-marche>
13. Inspection générale des affaires sociales (2014). La distribution en gros du médicament en ville. [online] Available at:  
[http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_2014-004R3\\_-\\_mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2014-004R3_-_mise_en_ligne.pdf)  
[Accessed 19 Dec. 2019].
14. Un secteur en crise | CSRP [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<http://www.csrp.fr/un-secteur-en-crise>
15. Les Echos Études Quel système de rémunération pour les répartiteurs pharmaceutiques ? [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<https://www.lesechos-etudes.fr/news/2018/05/09/quel-systeme-de-remuneration-pour-les-repartiteurs-pharmaceutiques/>
16. McKesson | Medical Supplies, Pharmaceuticals & Healthcare Solutions [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.mckesson.com/>
17. A propos de McKesson - OCP [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<https://www.ocp.fr/mckesson.php>
18. Astera - Les chiffres clés [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<https://astera.coop/PUB/AST904.aspx>
19. Astera - Localisation du siège social et des agences CERP / Nous contacter [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<https://astera.coop/PUB/PUB101.aspx>
20. Astera - Localisation du siège social et des agences CERP Rouen / Nous contacter [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur:  
<https://astera.coop/PUB/PUB101.aspx>

21. Astera - Les sociétés du groupe - CERP Rouen [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://astera.coop/PUB/AST910.aspx>
22. Astera - Les sociétés du groupe - CERP [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://astera.coop/PUB/AST990.aspx>
23. Astera - Les sociétés du groupe - Les Pharmaciens Associés [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://astera.coop/PUB/AST960.aspx>
24. Astera - Les sociétés du groupe - Centrale des Pharmaciens [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://astera.coop/PUB/AST950.aspx>
25. Astera - Les sociétés du groupe - Eurodep [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://astera.coop/PUB/AST970.aspx>
26. CERP [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.cerp-rrm.com/app/site/index\\_pub.asp](https://www.cerp-rrm.com/app/site/index_pub.asp)
27. CERP [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.cerp-rrm.com/app/site/index\\_pub.asp](https://www.cerp-rrm.com/app/site/index_pub.asp)
28. CERP | Historique du Groupe [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cerpba.com/groupe-historique>
29. CERP | Chiffres clés du Groupe [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cerpba.com/groupe-chiffres-cles>
30. CERP | Implantations du Groupe en France [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cerpba.com/groupe-implantations-france>
31. Nos activités - My Alliance Healthcare [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.alliance-healthcare.fr/nos-activites>
32. Nos activités - My Alliance Healthcare [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.alliance-healthcare.fr/documents/23086/15536332/Fiche+AHR-FR\\_2017.pdf/9ee13abf-4cb8-44de-968a-0304f0cea16e](https://www.alliance-healthcare.fr/documents/23086/15536332/Fiche+AHR-FR_2017.pdf/9ee13abf-4cb8-44de-968a-0304f0cea16e)

33. Nos activités - My Alliance Healthcare [Internet]. [cité 24 janv 2020].  
Disponible sur: [https://www.alliance-healthcare.fr/documents/20195/20373387/Fiche+Alloga-FR\\_2019.pdf/c99c01e5-f4b4-491f-901d-c477147f0402](https://www.alliance-healthcare.fr/documents/20195/20373387/Fiche+Alloga-FR_2019.pdf/c99c01e5-f4b4-491f-901d-c477147f0402)
34. Activité répartition - PHOENIX Pharma [Internet]. [cité 24 janv 2020].  
Disponible sur: <http://www.phoenixpharma.fr/phoenix-repartition/activite-repartition>
35. PHOENIX Répartition - PHOENIX Pharma [Internet]. [cité 24 janv 2020].  
Disponible sur: <http://www.phoenixpharma.fr/phoenix-repartition>
36. Répartiteur, Dépositaire, Groupement pharmaceutique - PHOENIX Pharma [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.phoenixpharma.fr/>
37. Ivrylab - PHOENIX Pharma [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.phoenixpharma.fr/ivrylab>
38. PharmaVie - PHOENIX Pharma [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.phoenixpharma.fr/pharmavie>
39. Qui sommes-nous ? [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 24 janv 2020].  
Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/pharmaciens-giphar/qui-sommes-nous>
40. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. 2012-1096 sept 28, 2012.
41. DP-Leem-Pénurie-VF.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>
42. Gestion des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM/ [Internet]. Ansm.sante.fr. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5019db965cb96c1257478a583278eab8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5019db965cb96c1257478a583278eab8.pdf)

43. Pénurie de médicaments : où sont les sanctions ? [Internet]. France Assos Santé. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2019/09/19/penurie-medicaments-sanctions/>
44. Rapport d'activité de l'ANSM. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7374.html>
45. Rapport d'activité 2016. Saint-Denis, pp.33-34. [internet]. Ansm.sante.fr. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/8c5a443c987ce404048ed5af9d1b73cc.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8c5a443c987ce404048ed5af9d1b73cc.pdf)
46. Ruptures d'approvisionnement et DP-ruptures. [Internet]. Ordre.pharmacien.fr. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/layout/set/print/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
47. Medicines shortages in european hospitals. [Internet]. Eahp.eu. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.eahp.eu/sites/default/files/report\\_medicines\\_shortages2018.pdf](https://www.eahp.eu/sites/default/files/report_medicines_shortages2018.pdf)
48. Videau M, Lebel D, Bussièrès J-F. Drug shortages in Canada: Data for 2016–2017 and perspectives on the problem. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mai 2019;77(3):205–11.
49. Population chinoise 2014-2024 | Statista [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/661919/population-totale-chine/>
50. Inde • Fiche pays • PopulationData.net [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.populationdata.net/pays/inde/>
51. La plus importante campagne de vaccination contre le choléra de l'histoire en riposte à une vague d'épidémies. Who.int. [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/07-05-2018-largest-cholera-vaccine-drive-in-history-to-target-spike-in-outbreaks>

52. Qu'est ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
  
53. Tensions d'approvisionnement et ruptures de stock :L'exemple de la benzathine benzylpénicilline.Larevuedupraticien.fr. [Internet]. [cité 10 Dec 2019]. Disponible sur: <http://www.larevuedupraticien.fr/article-web/tensions-dapprovisionnement-et-ruptures-de-stock-lexemple-de-la-benzathine-benzylpenicil>
  
54. Durand C, Pichon A. Temps de travail et temps libre. Bruxelles: De Boeck Université; 2001.
  
55. Bordas F, Duplay C, Buxeraud J. Ruptures de médicaments : le rôle du DP- Ruptures. Actualités Pharmaceutiques. déc 2014;53(541):35-39.
  
56. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/M](https://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/M)  
 & Code de la santé publique- Article L.5111-1. Code de la santé publique.
  
57. U.S. identifies tainted heparin in 11 countries - The New York Times [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2008/04/22/business/worldbusiness/22iht-heparin.1.12221431.html>
  
58. Règlement délégué (ue) 2016/ 161 de la commission - du 2 octobre 2015 - complétant la directive 2001/ 83/ CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain
  
59. Rapport de l'académie nationale de Pharmacie: " Indisponibilité des médicaments". p.38. Académie nationale de Pharmacie. Acadpharm.org [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/2018\\_06\\_20\\_AnP\\_RAPPORT\\_INDISPONIBILITE\\_MED\\_VF1.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf)

60. McLaughlin M, Kotis D, Thomson K, Harrison M, Fennessy G, Postelnick M, et al. Effects on Patient Care Caused by Drug Shortages: A Survey. *JMCP*. nov 2013;19(9):783-8.
61. Stockwell S. Norepinephrine Shortage Led to Increased Deaths from Septic Shock: *AJN, American Journal of Nursing*. juill 2017;117(7):15.
62. Pénurie de médicaments : où sont les sanctions ? [Internet]. France Assos Santé. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2019/09/19/penurie-medicaments-sanctions/>
63. Alevizakos M, Detsis M, Grigoras CA, Machan JT, Mylonakis E. The Impact of Shortages on Medication Prices: Implications for Shortage Prevention. *Drugs*. oct 2016;76(16):1551-8.
64. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août 9, 2004
65. Luans C, Cardiet I, Rogé P, Baslé B, Le Corre P, Revest M, et al. Causes and consequences of anti-infective drug stock-outs. *Médecine et Maladies Infectieuses*. oct 2014;44(10):470-7.
66. Debourges D. Gestion des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM. [Internet]. Ansm.sante.fr.[cité 24 janv 2020]. Disponible sur [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5019db965b96c1257478a583278eab8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5019db965b96c1257478a583278eab8.pdf)
67. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé | Legifrance [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/12/29/ETSX1119227L/jo/texte>
68. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. 2012-1096 sept 28, 2012.

69. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France feuille de route 2019-2022. Ministère des solidarités et de la santé. [Internet]. Solidarites-sante.gouv.fr. ]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142\\_dicom\\_pe\\_nurie\\_de\\_me\\_dicamentsv8.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf)
70. Code de la santé publique - Article R5124-59. Code de la santé publique.
71. Code de la santé publique - Article R5115-13. Code de la santé publique.
72. Gaël Turan-Pelletier, Zeggar Hayet. La distribution en gros du médicament en ville- Rapport [Internet]. 2014 [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_2014-004R3\\_-\\_mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2014-004R3_-_mise_en_ligne.pdf)
73. CSRP. Observatoire de l'accès aux médicaments: accès et disponibilité des médicaments en pharmacie [Internet]. Paris: CSRP; 2018 mars [cité 25 janv 2020]. Report No.: Première édition. Disponible sur: <http://csrp.fr/sites/default/files/presse/observatoireaccesmedicamentdossierdepressecsrp.pdf>
74. Audition à l'Assemblée nationale (Commission des affaires sociales - 30 janvier 2013) | CSRP [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <http://csrp.fr/presse/audition-lassemblee-nationale-commission-des-affaires-sociales-30-janvier-2013>
75. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 151. 2016-41 janv 26, 2016.
76. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7377.html>
77. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 151. 2016-41 janv 26, 2016.
78. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures
79. Arrêté du 26 juillet 2016 fixant la liste des vaccins devant faire l'objet des plans de gestion des pénuries mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique.



80. 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.
81. Manus J-M. Pénurie de médicaments : plan d'urgence des industriels. Revue Francophone des Laboratoires. mai 2019;2019(512):8-9
82. Décision 07-D-22 du 05 juillet 2007 [Internet]. Autorité de la concurrence. 2007 [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.autoritedelaconcurrence.fr/sites/default/files/commitments//07d22.pdf>
83. Code de la santé publique - Article R5124-48-1. Code de la santé publique.
84. Loi du 07/04/2019 modifiant la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments en ce qui concerne les indisponibilités de médicaments [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.etaamb.be/fr/loi-du-07-avril-2019\\_n2019012142.html](https://www.etaamb.be/fr/loi-du-07-avril-2019_n2019012142.html)
85. Moniteur Belge - Belgisch Staatsblad [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: [http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article\\_body.pl?language=fr&caller=summary&pub\\_date=19-11-07&numac=2019205046](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article_body.pl?language=fr&caller=summary&pub_date=19-11-07&numac=2019205046)
86. La répartition pharmaceutique: état des lieux et enjeux [Internet]. ANSM. Direction de l'Inspection-Pôle inspection des produits pharmaceutiques et lutte contre les fraudes; 2018 [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/anms\\_site/storage/original/application/79e1bb0f7b23522dc0c9cd8460ac20b2.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/anms_site/storage/original/application/79e1bb0f7b23522dc0c9cd8460ac20b2.pdf)
87. Union PO of the E. Affaires jointes C-468/06 à C-478/06: Arrêt de la Cour (grande chambre) du 16 septembre 2008 (demandes de décision préjudicielle du Efeteio Athinon — Grèce) [Internet]. 2008 [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://op.europa.eu:443/fr/publication-detail/-/publication/531560d7-4080-498c-8911-d0eb69c86ca8/language-fr>
88. Pouzaud F. Les Ruptures d'approvisionnement en voie de résolution ?. ( Mars 2013). Le moniteur des pharmacies.n° 2975/2976.Cahier 1.

89. Les grossistes-répartiteurs saluent l'ambition d'Agnès BUZYN pour lutter contre les ruptures d'approvisionnement et réaffirment leur volonté de contribuer aux futurs débats pour renforcer la chaîne du médicament | CSRP [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.csrp.fr/presse/les-grossistes-repartiteurs-saluent-lambition-dagnes-buzyn-pour-lutter-contre-les-ruptures>
90. Le dossier pharmaceutique [Internet]. Ordre national des pharmaciens; 2017 nov [cité 25 janv 2020]. Report No.: 12. Disponible sur: [http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/366448/1785503/version/2/file/Cahier+th%C3%A9matique12\\_DP\\_pap\\_interactif.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/366448/1785503/version/2/file/Cahier+th%C3%A9matique12_DP_pap_interactif.pdf)
91. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet].2019. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
92. Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement de médicaments : Agir collectivement sur tous les fronts. Paris: Ordre national des pharmaciens; 2015 oct. Report No. 8. . [cité 24 janv 2020]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/Ruptures-d-approvisionnement-de-medicaments>
93. Rapport d'activité 2014-Le dossier pharmaceutique. [Internet]. Ordre national des pharmaciens; 2017. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-d-activite/Le-Dossier-Pharmaceutique-Rapport-d-activite-2014>
94. Union PO of the E. CELEX1, Directive 92/25/CEE du Conseil, du 31 mars 1992, concernant la distribution en gros des médicaments à usage humain [Internet]. 1992 [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://op.europa.eu:443/en/publication-detail/-/publication/84545a89-020d-4291-b45d-9ff46e649de6/language-fr>

# ANNEXES

## **Annexe 1 : Arrêté du 3 Octobre 1962- Obligations des grossistes-répartiteurs en ce qui concerne l'approvisionnement des officines en médicaments**

### **Stock minimum**

*Obligations des grossistes-répartiteurs  
en ce qui concerne l'approvisionnement des officines en médicaments*

*Arrêté du 3 octobre 1962*

**Art. 1<sup>er</sup>.** Tout établissement de vente en gros de produits pharmaceutiques visé à l'alinéa 4 de l'article R. 5115-6 du Code de la santé publique ainsi que ses succursales doivent détenir en permanence un stock de médicaments spécialisés permettant d'assurer l'approvisionnement de la consommation mensuelle des officines du secteur qu'ils desservent et appartenant à leur clientèle habituelle.

Ce stock de médicaments doit correspondre en nature à une « collection » de spécialités comportant au moins les deux tiers du nombre des présentations de spécialités effectivement exploitées et en importance il doit correspondre à la valeur moyenne des chiffres d'affaires mensuels de l'année précédente.

**Art. 2.** Tout établissement de vente en gros de produits pharmaceutiques ainsi que ses succursales doivent être en mesure d'assurer la livraison de toute spécialité exploitée à toute officine faisant partie de leur clientèle habituelle et relevant de leur secteur de répartition et, dans les vingt-quatre heures suivant la réception de la commande, de toute spécialité faisant partie de leur « collection ».

Ils doivent surveiller leur approvisionnement des spécialités afin d'éviter toute rupture de stock.

**Art. 3.** Le secteur mentionné à l'article 2 est constitué par la zone géographique dans laquelle le pharmacien responsable de l'établissement de vente en gros de produits pharmaceutiques ou de la succursale d'un établissement de vente en gros de produits pharmaceutiques a déclaré exercer son activité. Cette déclaration doit être faite au service central de la pharmacie au ministère de la santé publique et de la population dans les deux mois suivant la publication du présent arrêté ou doit accompagner la demande d'ouverture de l'établissement de vente en gros de produits pharmaceutiques ou de la succursale d'un établissement de vente en gros de produits pharmaceutiques.

Les secteurs seront complétés, selon les nécessités, par les localités désignées par le ministre de la santé publique et de la population dont aucun autre répartiteur n'assurerait l'approvisionnement.

Source :

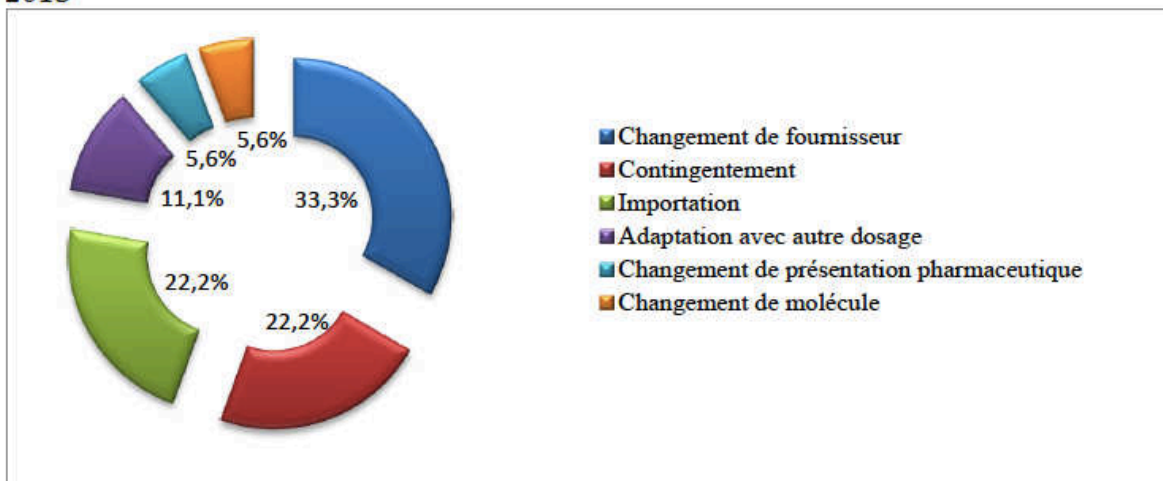
Legifrance.gouv.fr. Arrêté du 3 octobre 1962 OBLIGATIONS DES GROSSISTES REPARTITEURS EN CE QUI CONCERNE L'APPROVISIONNEMENT DES OFFICINES EN MEDICAMENTS. Disponible le 11 Février 2020 sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000295903&categorieLien=id>

## Annexe 2

Gestion des ruptures de stock en traitements anti-infectieux au CHU de Rennes, 2013

Figure 3

*Management of drug shortages in anti-infective medicines at the Rennes University Hospital, 2013*



### Source :

Luans, C., Cardiet, I., Rogé, P., Baslé, B., Le Corre, P., Revest, M., Michelet, C. and Tattevin, P. (2014). Causes and consequences of anti-infective drug stock-outs.

Médecine et Maladies Infectieuses, 44(10), pp.470-477. [https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-](https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-01077286/file/Ruptures%20d%E2%80%99approvisionnement%20en%20m%C3%A9dicaments%20anti-infectieux_accepted.pdf)

[01077286/file/Ruptures%20d%E2%80%99approvisionnement%20en%20m%C3%A9dicaments%20anti-infectieux\\_accepted.pdf](https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-01077286/file/Ruptures%20d%E2%80%99approvisionnement%20en%20m%C3%A9dicaments%20anti-infectieux_accepted.pdf)



## Annexe 3 : GUIDE D'AIDE à la déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de Stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

### GUIDE D'AIDE à la déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)

#### I - QUI DOIT DECLARER ?

Un dispositif de prévention des ruptures de stock a été mis en place par le ministère chargé de la santé notamment par la publication de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Cette loi et son décret d'application renforcent les obligations pesant sur tous les acteurs de la chaîne du médicament notamment les entreprises pharmaceutiques exploitant le médicament (exploitant). Les exploitants sont tenus d'informer l'ANSM en cas d'anticipation d'une situation de rupture potentielle. Ils doivent préciser à celle-ci les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais prévisionnels de remise à disposition et ils doivent mettre en œuvre des solutions alternatives appropriées.

#### II- QUAND DECLARER UNE RUPTURE OU UN RISQUE DE RUPTURE DE STOCK D'UN MITM (médicament d'intérêt thérapeutique majeur) ?

L'exploitant d'un MITM doit informer l'ANSM de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur ce médicament. Il doit mettre en place, après accord de l'agence, les solutions alternatives pour faire face à cette situation.

✓ **Qu'est-ce qu'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur ?**

Art. L5111-4 : « On entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ».

✓ **La définition de MITM ne se réfère pas à l'existence des alternatives disponibles.**

L'arrêté du 27 juillet 2016 du code de la Santé Publique précise les classes thérapeutiques auxquelles appartiennent les MITM. Seuls les médicaments inclus dans cette liste de classes qui répondent à la définition de l'article L. 5121-31 du code de la santé publique sont des MITM.

✓ **Les Plans de gestion des pénuries**

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les exploitants identifient, parmi les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ceux qui doivent faire l'objet d'un plan de gestion des pénuries. Les caractéristiques permettant de procéder à une telle identification sont :

- L'absence, au regard de l'importance de la part de marché du médicament concerné en France, de médicaments contenant la même substance active ou appartenant à la même classe thérapeutique et disponibles en quantités suffisantes sur le territoire français. Il convient de tenir compte, le cas échéant, des spécificités au regard de son utilisation et de ses conditions d'administration, de la population cible et de la pathologie concernée ;
- Les fragilités inhérentes à la fabrication du médicament concerné, notamment l'absence d'autres sites pour la fabrication ou le conditionnement des matières premières à usage pharmaceutique, du produit fini ou des articles de conditionnement, la complexité de la réalisation des opérations précitées ou de celles relatives au stockage ou au transport du médicament concerné.



### **III- COMMENT DECLARER ?**

Les laboratoires déclarent une rupture de stock ou un risque de rupture de stock d'un MITM à l'aide de la fiche de déclaration disponible sur le site de l'ANSM au chemin suivant :

[https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Medicaments#folder\\_47470](https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Medicaments#folder_47470)

La fiche de déclaration est à retourner par e-mail à l'adresse suivante : [rupture-stock@ansm.sante.fr](mailto:rupture-stock@ansm.sante.fr).

Il est rappelé que la déclaration à l'autorité de santé est de la responsabilité du laboratoire.

### **IV- COMMENT SE PRESENTE LA NOUVELLE FICHE DE DECLARATION DE RUPTURE DE STOCK OU DE RISQUE DE RUPTURE DE STOCK D'UN MITM (médicament d'intérêt thérapeutique majeur) ?**

#### **• Volet 1 : informations immédiatement disponibles**

- Certaines rubriques doivent OBLIGATOIREMENT être complétées. Elles sont identifiées par les zones blanches dans la fiche (rubriques 1, 2, 3, 4, 5 et 6 complètes).
- Le volet 1 fera l'objet à réception, d'une recevabilité administrative par l'ANSM afin de vérifier que tous les rubriques obligatoires sont correctement renseignées. Dans le cas contraire, la déclaration sera rejetée.

*Précisions sur les différentes rubriques :*

- Volet 1, Rubrique 2 : le code ATC est à renseigner dans son intégralité.
- Volet 1, Rubrique 5 : le contexte de la cause de la rupture doit préciser le site de production.
- Volet 1, Rubrique 7 : possibilité de cocher un des deux items « Ville », « Hôpital » ou les deux.

#### **• Volet 2 : informations complémentaires à fournir au maximum dans les 48h pour les MITM à caractère indispensable et dans les 5 jours ouvrés maximum pour les autres MITM**

- Le volet 1 s'il est complété par les rubriques 7 et 8 après envoi du volet 1, doit être joint au volet 2 et complété lors de l'envoi de ce dernier.
- Dans le cas où l'ANSM considère que le volet 2 ne serait pas nécessaire (signalement clôturé en l'absence de rupture avérée), les laboratoires en seront explicitement informés dans les 48h après réception du volet 1.
- Les volets 1 et/ou 2 peuvent faire l'objet d'une déclaration initiale (pour la première fois) ou d'un suivi à la déclaration initiale, à la demande de l'ANSM ou si le déclarant souhaite soumettre des informations complémentaires qu'il n'avait pas lors de la déclaration initiale.

*Précisions sur les différentes rubriques :*

- Volet 2, Rubrique 1 : « Hors AMM justifié » par des recommandations des sociétés savantes à fournir.
- Volet 2, Rubrique 2.c : l'intitulé de cette rubrique concerne la possibilité pour l'exploitant qui déclare le risque de rupture ou la rupture de recourir à des stocks de la même spécialité destinés à d'autres pays.

**Annexe 4** : Extrait FICHE "E" : ÉTABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE GROSSISTE-  
REPARTITEUR

**Note** : certaines données sont à saisir « en ligne » sur le portail dédié à l'état de l'établissement

Est grossiste-répartiteur, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments « autres que des médicaments expérimentaux », en vue de leur distribution en gros et en l'état. Cette entreprise peut également se livrer, d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou de structures mentionnées à l'article D. 5125-24-16, à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état (article R. 5124-2, 5° du CSP).

**E.1. Informations Générales**

E.1.1. Généralités

- A) Dénomination de l'établissement
- B) Adresse géographique et adresse postale
- C) Numéros de téléphone (24 h / 24) et de télécopie et adresse électronique permettant de joindre le pharmacien responsable ou la personne déléguée en cas d'un rappel de lots
- D) Description de l'établissement : joindre un plan de l'établissement précisant la zone des produits rappelés. Les plans fournis doivent être cotés et lisibles.

E.1.2. Autorisation(s) délivrée(s) et déclaration(s)

- Numéro et date de la dernière autorisation délivrée à l'entreprise par l'autorité compétente au titre de l'activité de grossiste-répartiteur au sens de l'article R. 5124-2,5° du CSP.
- Autres activités exercées dans l'établissement et soumises à une autorisation :
  - b.1 Autorisations spécifiques au titre du médicament vétérinaire
  - b.2 Autorisations relatives aux stupéfiants
  - b.3 Autres activités relevant de l'article R. 5124-2 du CSP
  - b.4 Le cas échéant, les autorisations délivrées par les services douaniers pour tous types

d'entrepôts douaniers\*

Préciser pour chaque autorisation, le numéro, la date et le nom du titulaire de l'autorisation.

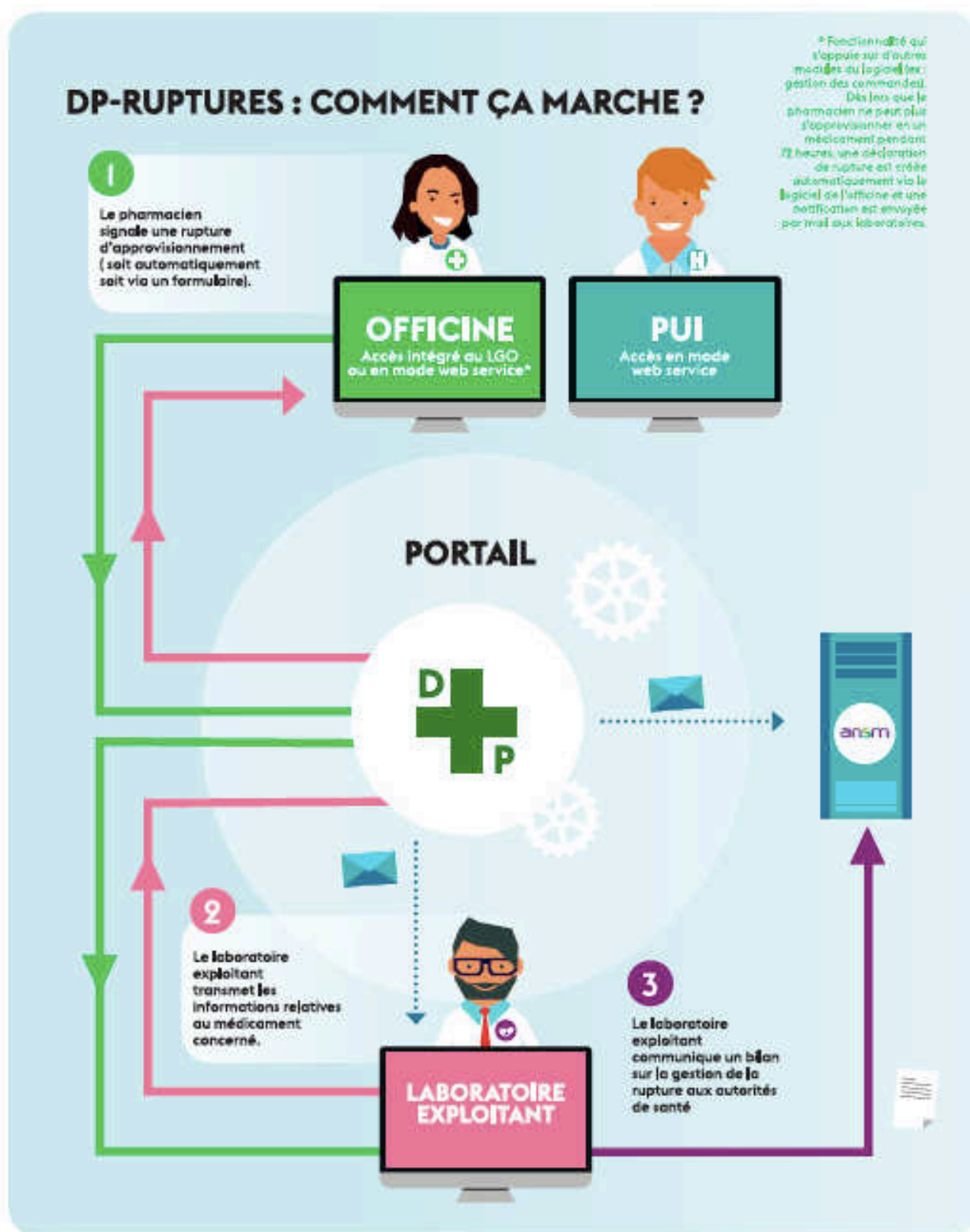
E.1.3. Produits distribués dans l'année

E.1.3.1 Produits distribués dans l'année (alinéa 1° du 5° de l'article R.5124-2 du CSP)

Produits distribués	Pourcentage des unités commercialisées (2)		Secteur(s) géographique(s) distribué(s) (3)	Répartition de la distribution en fonction du type de destinataire en France (exprimée en %)			
	En France (hors distributeurs en gros à l'exportation)	A l'export (exportation directe ou par l'intermédiaire de distributeurs en gros à l'exportation)		Etablissements de santé (4)	Distributeurs en gros	Officines	Autre(s) (5)
Médicaments à usage humain							
Autres produits mentionnés à l'article L.4211-1							
Autres produits distribués							

\* article 98 du règlement communautaire n° 2913/92 du 12 octobre 1992

## Annexe 5 : DP-ruptures comment ça marche ?



Source :

[http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/366448/1785503/version/2/file/Cahier+th%C3%A9matique12\\_DP\\_pap\\_interactif.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/366448/1785503/version/2/file/Cahier+th%C3%A9matique12_DP_pap_interactif.pdf)



## Annexe 6 : Exemple de déclaration de l'ANSM concernant les manquements des short-liners

The screenshot displays the ANSM website interface. At the top, there is a navigation menu with tabs for 'L'ANSM', 'S'informer', 'Décisions', 'Activités', 'Dossiers', 'Publications', 'Services', 'Déclarer un effet indésirable', and 'Produits de santé'. Below the menu, the breadcrumb trail reads: 'Accueil > S'informer > Points d'inform... > Grossistes-répartiteurs : l'ANSM prend des mesures à l'encontre des "short-liners" - Point d'Information'. The main content area features a '← précédent' button and the article title: 'Grossistes-répartiteurs : l'ANSM prend des mesures à l'encontre des "short-liners" - Point d'Information'. The date '06/05/2019' is displayed below the title. A 'Med' icon is visible. The article text discusses the challenges of stock ruptures and counterfeit drugs, the ANSM's actions in 2018, and the role of regional health agencies (ARS). A sidebar on the left contains a 'S'informer' menu with categories like 'Actualité', 'Points d'information', 'Informations de sécurité', 'Communiqués', and 'Travaux de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)'. Below this is a 'Répertoire des médicaments' section with various sub-items. On the right, there is a 'Produits de santé' section with a grid of icons representing different product categories: PIC, MITG, PBL, PIA, THA, Med, MDS, SP, Voc, DM, DIV, Cos, FT, and Aut.

L'ANSM **S'informer** Décisions Activités Dossiers Publications Services Déclarer un effet indésirable Produits de santé

Accueil > S'informer > Points d'inform... > Grossistes-répartiteurs : l'ANSM prend des mesures à l'encontre des "short-liners" - Point d'Information

**S'informer**

- > Actualité
- ✓ Points d'information
- > Points d'information
- > Informations de sécurité
- > Communiqués
- > Travaux de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

← précédent

### Grossistes-répartiteurs : l'ANSM prend des mesures à l'encontre des "short-liners" - Point d'Information

06/05/2019

Med

Face aux enjeux des ruptures de stock et aux risques d'introduction de médicaments falsifiés dans le circuit légal, l'ANSM a poursuivi en 2018 ses actions vis-à-vis des grossistes-répartiteurs.

Les inspections, conduites par les Agences Régionales de Santé (ARS) en lien avec l'ANSM, ont mis en évidence qu'il existe encore des grossistes-répartiteurs qui ne remplissent pas leurs obligations de service public.

En 2018, l'ANSM a ainsi prononcé 5 injonctions et 5 sanctions financières à l'encontre de ces grossistes-répartiteurs, dits "short-liners", pour un montant total de 480 500 €.

Les grossistes-répartiteurs réalisent les opérations d'achat, de vente, de stockage et de distribution de médicaments et disposent d'autorisations délivrées par l'ANSM pour ces activités. Le code de la santé publique leur impose des obligations de service public. C'est sur ce point que certains grossistes-répartiteurs font défaut et sont désignés comme étant des "short liners".

Attirés par la rentabilité du marché, notamment par le biais des exportations parallèles, les "short-liners" développent leur activité sans respecter tout ou partie de leurs obligations, en particulier de disposer d'une collection suffisante de médicaments, ce qui nécessite des capacités de stockage adéquates, et d'être en mesure de livrer les officines dans les 24 heures. Ces obligations entraînent un coût non négligeable dans le fonctionnement des grossistes-répartiteurs mais sont indispensables à l'approvisionnement approprié et continu des patients en France.

Cette problématique est essentielle et va au-delà de la question d'équité entre les acteurs de ce marché. Elle peut favoriser l'introduction des médicaments falsifiés dans la chaîne légale de distribution, compliquer la traçabilité et entraîner un assèchement du marché car certains "short-liners" achètent des médicaments à moindre coût en France pour les revendre dans d'autres pays européens.

En complément des suites administratives et des sanctions financières, l'ANSM, en lien avec les ARS, recourt également à un certain nombre d'actions tels qu'une vigilance renforcée sur la qualité et la complétude des dossiers soumis dans le cadre de la demande d'ouverture d'un grossiste-répartiteur et la systématisation d'une inspection sur site durant l'année suivant l'ouverture effective au cours de laquelle est vérifiée notamment la mise en œuvre des engagements pris par le pharmacien responsable au moment de la demande.

> Répertoire des médicaments

> Autorisation et déclaration des activités relatives aux MPUP

> Base de données des établissements pharmaceutiques

> Déclaration des établissements de fabrication ou de conditionnement de produits cosmétiques

> Déclaration de ventes annuelles

> Déclaration des codes LPP

> Dépôt de demande d'enregistrement, d'autorisation de mise sur le marché ou de publicité

> E-Saturne : faire une demande d'ATU nominative

> E-FIT

> Obtenir un numéro d'enregistrement pour une

PIC MITG PBL PIA THA

Med MDS SP Voc

DM DIV

Cos FT

Aut



**Thèse d'Exercice**

**Dépôt du sujet**

**Internat**

Ces renseignements **dactylographiés** sont à fournir au bureau des thèses, **minimum 2 mois avant la date prévue de soutenance.**

**Nom :** Havet

**Prénom :** Charlotte

**Année d'étude :** 6<sup>e</sup> année validée, non thésée

**Adresse :** 95 rue Montgolfier  
Marcq-en-Baroeul  
59700

## SUJET

### Thèmes abordés et mots clés :

#### **Le grossiste-répartiteur:**

- \* Aspects historiques
- \* Missions/ rôles
- \* Obligations de service public
- \* Le marché de la répartition pharmaceutique

#### **Ruptures et tensions d'approvisionnement :**

- \* Contexte : causes, évolutions, données statistiques, médicaments concernés
- \* Impacts sur les grossistes-répartiteurs, les pharmacies et les patients

#### **Le grossiste répartiteur face aux problèmes de pénuries et tensions d'approvisionnement :**

- \* Rôle central du grossiste-répartiteur : gérer et prévenir
- \* Outils informatiques au service des grossistes répartiteurs, notamment l'application « DP-Ruptures »

#### **Titre prévu :**

Le rôle des grossistes-répartiteurs dans la gestion des ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments

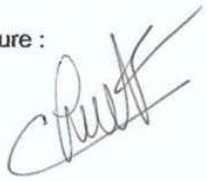





**DESIGNATION ET AVIS DU CONSEILLER OU DIRECTEUR DE THESE**

Nom : **LEHMANN** ..... Prénom : **Hélène** .....

Fonctions (si extérieur à la Faculté) : .....

Remarque : .....

L'étudiant	Le Conseiller ou directeur de thèse	Avis et signature du Doyen
Date : 14/11/2019 Signature : 	Date : 14/11/2019 Signature : 	<input checked="" type="checkbox"/> Avis Favorable <input type="checkbox"/> Avis défavorable Date : 13/11/19.   <b>B. DÉCAUDIN</b>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom :** HAVET  
**Prénom :** Charlotte

**Titre de la thèse :** Le rôle des grossistes-répartiteurs dans la gestion des ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments

**Mots-clés :** Grossistes ; Répartition pharmaceutique ; Obligations de service public ; Ruptures ; Tensions d'approvisionnement ; Contingentement ; Exportation ; DP-Ruptures

---

**Résumé :**

Depuis plusieurs années, le nombre de ruptures et de tensions d'approvisionnement en médicaments ne cesse d'augmenter. Ce phénomène croissant est lié à plusieurs facteurs tels que la délocalisation des sites de production à l'étranger (en Chine et en Inde notamment), une demande de plus en plus forte de la part des pays émergents et le durcissement de la réglementation. Ce problème de santé publique majeur est mondial et les autorités nationales de santé tentent d'y faire face.

Les grossistes-répartiteurs, acteurs clés dans la distribution de médicaments en France, par leurs obligations de service public, ont pour but d'assurer un approvisionnement en médicaments continu et approprié sur l'ensemble du territoire français afin de répondre au besoin des patients.

On distingue deux types de grossistes-répartiteurs : les *full-liners* et les *short-liners*, qui n'ont pas exactement les mêmes activités. L'univers de la répartition pharmaceutique subit une crise économique sans précédent, qui les force à développer d'autres activités telles que des solutions digitales, des formations aux équipes officinales, des plateformes d'achats etc.

Ces obligations de service public, notamment celle de disposer d'un stock assurant deux semaines de consommation, permettent d'atténuer les ruptures en médicaments d'un facteur 3. De plus, les entreprises de la répartition pharmaceutique développent en interne, des actions et des dispositifs afin de mieux faire face, à ces situations de pénuries en médicaments.

En cela, le cas de l'OCP répartition illustre de façon concrète les actions présentes et futures nécessaires à la gestion de cette problématique de santé publique.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, professeur en droit pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Lille

**Assesseur :** Madame le Docteur Hélène LEHMANN, maître de conférences en droit pharmaceutique et de la santé à la faculté de pharmacie de Lille

**Membre extérieur:** Monsieur le Docteur David WATTEZ, pharmacien responsable à l'OCP répartition