

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

**Soutenue publiquement le 03/07/2024  
Par Mme DUHAMEL Sarah**

---

**LES PÉNURIES DE MÉDICAMENTS : ETUDE DES CAUSES  
ET SOLUTIONS APPORTÉES**

-

**CAS PARTICULIER DE L'AMOXICILLINE**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, Professeur des  
Universités en droit pharmaceutique et de la santé - Faculté de Pharmacie de LILLE**

**Directeur, conseiller de thèse et assesseur : Madame le Docteur Hélène  
LEHMANN, Maître de conférences, HDR des universités en droit pharmaceutique et  
de la santé – Faculté de pharmacie de LILLE**

**Assesseur(s) : Madame le Docteur Hélène PAUCHET, pharmacien adjoint de la  
Grande Pharmacie de France à LILLE**

## ***UFR3S-Pharmacie***

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

<b>REDACTION</b>	<b>VERIFICATION</b>	<b>APPROBATION</b>
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### **Université de Lille**

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services  
CHIRIS-FABRE

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie

### **UFR3S**

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

### **Faculté de Pharmacie**

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LÉSTRELIN

### **Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

#### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

## **Remerciements**

Je tiens à remercier tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenue et permis d'aboutir à la fin de ces années d'études.

**A Madame le Docteur Hélène Lehmann** tout d'abord d'avoir accepté de me suivre dans l'élaboration de la thèse. Merci pour votre disponibilité, votre réactivité et pour l'ensemble de vos conseils qui m'ont permis d'arriver à l'aboutissement de cette thèse.

**A Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT** d'avoir tout de suite accepté de rejoindre le jury malgré le délai serré, et de présider cette thèse.

**A Madame le Docteur Hélène PAUCHET** pour sa présence aujourd'hui, et pour avoir accepté d'être pour la première fois jury de thèse.

**A mes parents et à l'ensemble de ma famille** pour leur soutien inconditionnel, leurs encouragements, et surtout leur présence sans faille depuis toujours.

**A mes amis**, toujours au rendez-vous, pour rendre chaque journée toujours meilleure.

**A Monsieur Claeys, puis à l'ensemble de mes collègues** passés ou présents, pour leur bonne humeur, leur soutien et conseils avisés. Merci pour ces relations amicales, tout autant que professionnelles.

**A l'ensemble des professeurs**, qui m'ont permis aujourd'hui de devenir pharmacien.

## Liste d'abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

AP-HP : L'assistance publique - Hôpitaux de Paris

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CEPS : Comité économique des produits de santé

EMA : Agence européenne du médicament

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour des personnes âgées dépendantes

FDA : Food and drug Administration

GPUE : Groupement pharmaceutique de la commission européenne

HAS : haute autorité de santé

LEEM : Les entreprises du médicament

MITM : Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

ONDAM : Objectif national des dépenses d'assurance maladie

PUI : Pharmacie à usage intérieur

RFCRPV : Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance

SMR : Service médical rendu

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

## Liste des figures

**Figure 1** : Les six classes thérapeutiques les plus concernées par les risques de ruptures et les ruptures de stock en 2021.

Source : Rapport d'activité 2021 de l'ANSM publié en 2022.

**Figure 2** : Répartitions des signalements de rupture de stock en fonction des date d'AMM des spécialités.

Source: Mission Benhabib A & al. BMJ Open, ANSM, Mars 2020.

**Figure 3** : Nombre de déclarations de ruptures et risques de ruptures (2014-2022).

Source : Commission d'enquête, ANSM.

**Figure 4** : Consommation de médicaments par région entre 2012 et 2027 (projection à partir de 2027).

Source : IQVIA.

**Figure 5** : Evolution de la proportion du chiffre d'affaires de l'industrie du médicament français réalisée à l'export entre 1990 et 2021.

Source : LEEM.

**Figure 6** : Tableau I - équivalence entre losartan et les autres sartans. Doses et indication.

Source : ANSM, 3 novembre 2021.

**Figure 7** : Décomposition de l'évolution des ventes en ville en "effet prix", " effet boîte" et "effet structure" (2010 - 2021).

Source : Commission d'enquête, d'après les données du CEPS.

**Figure 8** : Rendement de la clause de sauvegarde (2015 - 2022).

Source : Commission d'enquête, d'après les données DSS.

**Figure 9** : Evolution de la commission d'antibiotiques (en nombre de boîtes) en France entre 2000 et 2020.

Source : ANSM.

**Figure 10** : Tableau des consommations dans le secteur de ville exprimées en nombre de DDJ/1000 habitants/jour par classe ATC, France 2011-2021. Et le tableau des prescriptions dans le secteur de ville exprimées en nombre de prescriptions/1000 habitants/an par classe ATC, France 2011-2021.

Source : Santé Publique France, données de surveillance - consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021

**Figure 11** : Evolution de la consommation d'antibiotiques en Europe dans le secteur officinal (évaluée en DDJ/1000 hab/j) entre 2009 et 2019.

Source : Rapport la consommation des antibiotiques en France de 2000 à 2020, ANSM.

**Figure 12** : Community consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group JO1) at ATC group level 3, by country, EU/EEA, 2020.

Source : antimicrobial consumption in the EU/EEA - AER 2020

**Figure 13** : Critères de non éligibilité à la réalisation d'un TROD angine à l'officine, sans consultation médicale préalable

Source : Vidal

**Figure 14** : Evolution mensuelle des consommations d'ATB, Fr, 2018-2021

Source : Santé Publique France, données de surveillance - consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021

**Figure 15** : consommation et prescription d'ATB par sexe et par classes d'âge, Fr, 2011 - 2021

Source : Santé Publique France, données de surveillance - consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021

**Figure 16** : Ventes hebdomadaires en officine d'amoxicilline (boîte ou flacons)

Source : ANSM, d'après les données openhealth

**Figure 17** : Ventes hebdomadaires en officine de paracétamol pédiatrique (boîte ou flacons)

Source : ANSM, d'après les données openhealth

**Figure 18** : Tableau 3 sur la santé suite à une exposition aux CMR et tableau 4 catégories de danger CMR

Source : CNRS

**Figure 19** : Photographie prise au préparatoire de la Grande Pharmacie de France à Lille, du flacon de poudre d'amoxicillinum trihydratum

**Figure 20** : Extrait des tableau du CNRS pour les risques H334 et H317

Source: CNRS

**Figure 21** : Photographie prise au préparatoire de la Grande Pharmacie de France à Lille, de la hotte à flux laminaire

**Figure 22** : Photographie prise au préparatoire de la Grande Pharmacie de France à Lille, des flacons contenant les gélules d'amoxicilline pédiatrique finies

**Figure 23** : Etiquette modèle A12 du logigramme A

Source : ANSM

**Figure 24** : Photographie prise au préparatoire de la Grande Pharmacie de France à Lille, des talons étiquettes à demi remplies

**Figure 25** : Extrait des notices d'utilisation de l'amoxicilline

Source ANSM

**Figure 26** : Photographie prise au préparatoire de la Grande Pharmacie de France à Lille, d'une ordonnance de régulation

## **Liste des annexes**

Annexe 1 : Notion de criticité du besoin

Annexe 2 : Talon étiquette pré rempli

Annexe 3 : Extrait des tableaux Classification et étiquetage selon le règlement CLP

Annexe 4 : Mode opératoire pour la préparation des gélules d'amoxicilline, selon la monographie publiée par l'ANSM

Annexe 5 : Fiche d'utilisation et de reconstitution destinées aux parents des patients, des gélules d'amoxicilline.

## SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	19
<b><u>Première partie : Objectivation des ruptures et tensions d'approvisionnement</u></b>	
<b>1. Rupture de médicaments</b> .....	21
a. Définitions.....	21
b. Situation en ville, à l'hôpital, dans le monde.....	24
c. Causes et évaluation des ruptures.....	29
i. <i>Conséquences démographiques</i> .....	29
ii. <i>Conséquences industrielles</i> .....	31
iii. <i>Conséquences économiques</i> .....	33
iv. <i>Conséquence de l'absence de partage instantané des informations et du manque d'anticipation des risques de ruptures.</i> .....	36
<b>2. Solutions mises en place</b> .....	38
a. Solutions sur le court terme.....	38
b. Solution sur le long terme.....	45
<b>3. Sanctions encourues</b> .....	53
<b><u>Deuxième partie : Pénuries et réduction de l'utilisation des antibiotiques</u></b> .....	
<b>1. Présentation du contexte relatif aux antibiotiques</b> .....	60
a. Utilisation des antibiotiques à l'officine en France.....	60
b. Utilisation des antibiotiques en Europe.....	62
<b>2. Solutions et application en pharmacie d'officine</b> .....	64
a. Streptotest.....	64
b. Bandelettes urinaires.....	67
c. Délivrance à l'unité.....	69
d. Recours aux des préparations magistrales.....	74
<b><u>Troisième partie : Utilisation du préparatoire comme solution aux pénuries</u></b> ...74	
1. Les raisons de cette nouvelle mission.....	74
2. Réglementation de la mission.....	80

3. Organisation du préparatoire et confection des préparations magistrales.....	83
a. Préambule.....	83
b. Mise en place de la réalisation des préparations.....	86
c. Réalisation technique.....	92
d. Délivrance des préparations.....	98
<b>Conclusion.....</b>	<b>108</b>

## **Introduction**

Les tensions et ruptures d'approvisionnement en médicaments se font de plus en plus nombreuses ces dernières années, n'épargnant aucun continent. Bien que la majorité des classes de traitements soient concernées, les anciens médicaments sont majoritairement touchés, notamment les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, ayant une autorisation de mise sur le marché depuis plus de dix ans. Ces traitements étant pourtant essentiels dans la stratégie de soin des patients.

Les causes pouvant expliquer ces pénuries sont diverses et variées et d'une complexité liée à leur enchevêtrement. Les éléments qui ressortent le plus souvent, peuvent être les causes géographiques, liées à l'accroissement de la population et de leur niveau de vie, les causes industrielles avec les aléas politiques et la complexité des chaînes de production de traitements, les causes économiques dues à l'inflation et le mode de fixation des prix des médicaments aujourd'hui, ainsi que l'absence d'un partage suffisant d'une information juste et unique.

Au cours des dernières années, les instances ont essayé de mettre en place différentes solutions. Certaines ont été mises en œuvre dans le but d'endiguer au plus vite la pénurie en cours, et d'autres, visant à éviter complètement la survenue à l'avenir de ces ruptures d'approvisionnement. Tous les domaines sont concernés par les différentes mesures ; aussi bien les grossistes-répartiteurs, que les industriels, ou encore le personnel officinal.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons majoritairement aux mesures mises en place à l'officine afin de limiter, à notre niveau, les pénuries de traitements. Nous évoquerons ainsi les TROD angine (Streptotest®), les tests urinaires (bandelettes), et la délivrance à l'unité des médicaments. De même, une mesure phare mise en place au cours de la triple pandémie Covid - Grippe - Bronchiolite, est la confection de préparations magistrales de traitements en rupture. Nous nous attarderons ainsi sur cette nouvelle mesure, qui a permis aux pharmaciens d'agir activement dans la lutte contre les pénuries d'antibiotiques et en particulier d'amoxicilline, en nous intéressant aux conditions de mises en place, la réglementation et la technicité nécessaire à sa réalisation.

## **Première partie : Objectivation des ruptures et tensions d'approvisionnement**

### **1. Rupture de médicaments**

#### **a. Définitions**

Avant toute chose, il convient d'identifier de manière précise ce qu'on entend par rupture d'approvisionnement. Elle est définie dans le décret 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments (1).

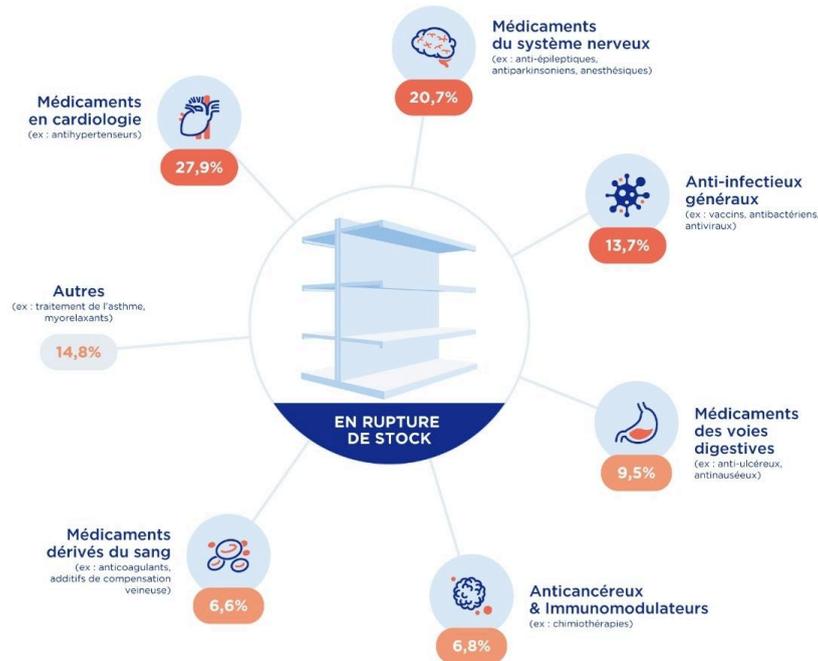
D'une part on retrouve les ruptures d'approvisionnement, définies par l'article R5124-49-1 comme "l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur {...} de dispenser un médicament à un patient dans un délai de soixante douze heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments".

A différencier de la rupture de stock qui est "l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament".

Tout au long de ces pages, notre attention se portera principalement sur les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les MITM - notion introduite depuis 2016 - du fait de leur importance dans la stratégie de soins. Toujours au sein du décret précédemment cité, l'article L5111-4 fait état de "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 pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie". Toutes les classes médicamenteuses sont touchées. Le LEEM - une organisation professionnelle des entreprises du médicament en France - a évalué et remis sous forme de graphiques ces classes les plus concernées en 2021. On retrouve ainsi les médicaments de cardiologie à 27,9 %, suivis des médicaments du système nerveux à 20,7 %, ainsi que les anti-infectieux à 13,7 % (concernant à la fois les antibactériens, antiviraux et vaccins) (2).

### LES 6 CLASSES THÉRAPEUTIQUES LES PLUS CONCERNÉES PAR LES RISQUES DE RUPTURES ET LES RUPTURES DE STOCKS EN 2021

Plus de 60% des cas de risques de ruptures et de ruptures de stocks concernent trois classes thérapeutiques.



Source : rapport d'activité 2021 de l'ANSM publié en 2022

*Figure 1*

Cependant, suite aux pénuries importantes auxquelles nous avons été confrontés au cours de l'hiver 2021-2022, plusieurs commissions ou rapports, tels que le rapport de Jacques Biot - Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels (3) - rédigé suite à la demande de la ministre de la Santé Agnès Buzyn, ont soulevé un point important. En effet, du fait de leur intérêt thérapeutique, les MITM sont soumis à des obligations particulières, notamment en termes de pénurie, comme le devoir d'informer immédiatement l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en cas de rupture, la nécessité de trouver un médicament de substitution si cette rupture se prolongeait, ou encore la création d'un plan de gestion de risque, que nous verrons un peu plus tard. Cependant, l'identification d'un médicament considéré comme d'intérêt thérapeutique majeur, reste à ce moment encore principalement aux mains des industriels.

Ainsi, à la suite de la définition, un arrêté fixant la liste des **classes thérapeutiques** contenant des MITM a bien été publié, mais aucune liste claire, permettant d'identifier les molécules les plus à risques, ni les molécules identifiées par les industriels, n'a suivi. Cette définition relativement vague, retient principalement deux critères :

- Concernant le marché : la part de marché de la spécialité, l'absence de médicament alternatif, etc.
- Concernant la fabrication du médicament : l'absence d'autres sites de fabrication ou de conditionnement des matières premières à usage pharmaceutique, du produit fini ou des articles de conditionnement, la complexité du processus de fabrication, conditionnement ou stockage, etc.

Cette définition reste donc soumise à interprétation par les fabricants, et faisait état jusqu'à peu de **6 000 médicaments**, soit la moitié des médicaments commercialisés. Cela empêche de se concentrer et d'identifier les médicaments considérés comme réellement indispensables et plus à risque de rupture, et donc de soumettre les laboratoires aux différentes obligations qui leur incombent.

Suite à ces rapports et à la crise sanitaire à laquelle nous avons dû faire face, le ministère de la Santé a publié en juin 2023 une feuille de route "pénurie" (4) - **la liste des médicaments essentiels** - faisant état de **454 médicaments d'intérêt thérapeutique majeur**, en lien avec plusieurs sociétés savantes. Parmi eux, se trouvent principalement des médicaments majeurs du fait de leur utilisation en cas d'urgence (infections, anesthésie réanimation...), de la pratique médicale et des prescriptions les plus souvent réalisées, ainsi que la criticité du besoin. La criticité se définissant par la corrélation entre la fréquence d'utilisation d'un traitement et la gravité de la situation en cas de rupture (5). Ces deux notions sont expliquées en annexe 1.

Cette publication va permettre une évolution notable dans la stratégie de lutte contre les ruptures de médicaments. En effet, ces 454 médicaments vont pouvoir être suivis de près par les autorités, et des mesures plus ciblées vont pouvoir être entreprises pour sécuriser et garantir leur maintien sur le marché.

Avant d'étudier les causes possibles de ces pénuries, nous pouvons rapidement évoquer les problématiques qu'elles entraînent. Outre la désorganisation des soins, que ce soit en ville, à l'hôpital, au niveau des EHPAD ou même au sein des industries, elle impacte le soin du patient avant tout. Un ensemble de risques découlant du manque d'une molécule peut conduire :

- à un retard de prise en charge, voire une rupture de prise en charge du patient, en cas d'absence d'alternative thérapeutique,
- la difficulté à s'adapter aux traitements de substitution, avec une possible diminution d'efficacité ou de la tolérance par rapport au traitement initialement prescrit,
- des risques de mésusage et d'erreurs dans son traitement,
- une anxiété qui peut s'installer et qui pourrait être possiblement traitée, en même temps ou plus tard,
- un risque de perte de chance pour le patient,
- une augmentation des accidents iatrogènes, du fait des changements...

Tout un ensemble de risques qui place les pénuries de médicaments au centre des discussions entre les différents acteurs de la chaîne.

#### b. Situation en ville, à l'hôpital, dans le monde

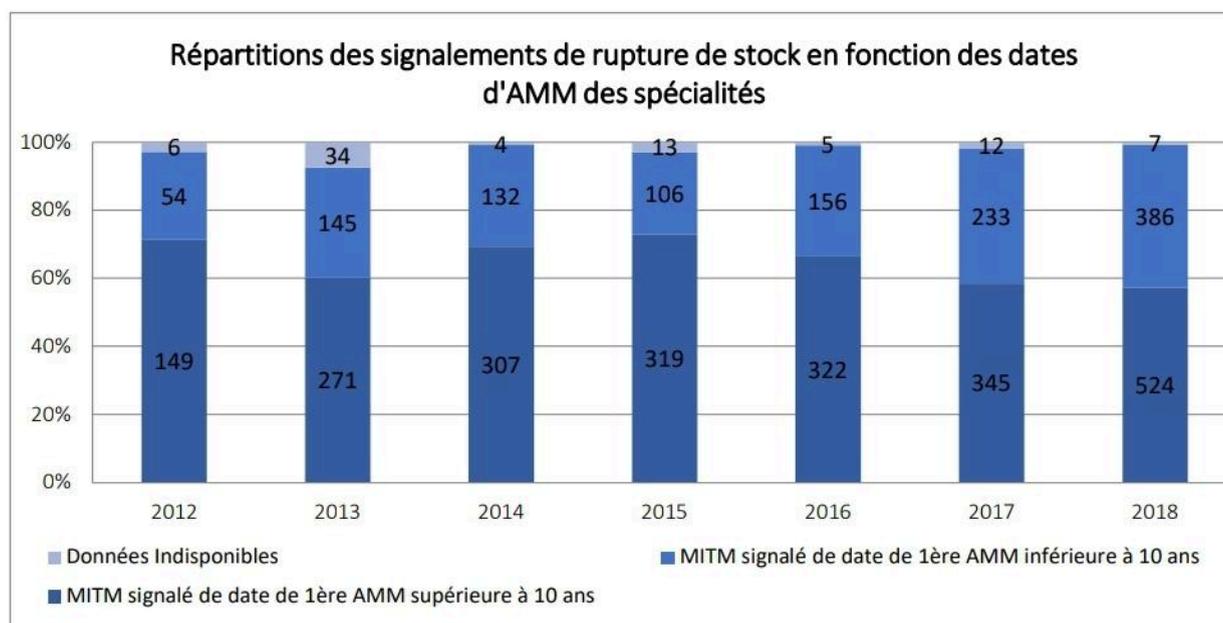


Figure n°3 : Signalements de MITM en fonction de la date d'Autorisation de Mise sur le Marché  
 Source : Mission, Benhabib A & al BMJ Open, March 2020<sup>9</sup>, ANSM

## Figure 2

La situation perçue en France n'est pas spécifique à cette dernière. L'ensemble des pays, au niveau mondial, est concerné par les pénuries de médicaments. De la même façon, les pays concernés ne sont pas uniquement les pays peu industrialisés ou en voie de développement, mais ce problème touche aussi bien les pays développés, riches et avec une puissance industrielle pourtant reconnue.

Comme on peut le voir sur le graphique ci-dessus, les médicaments en pénurie sont majoritairement les médicaments les plus anciens, installés sur le marché, ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis plus de 10 ans. Bien que les nouveaux médicaments voient leur part de rupture augmenter sur les dernières années.

Au niveau de l'Union européenne, un groupement, le GPUE - Groupement Pharmaceutique de la Commission européenne - réalise annuellement une enquête pour visualiser l'évolution du ressenti des pays face aux ruptures (6). Ce groupement possède trente-trois États membres et vingt-sept ont répondu au questionnaire. La dernière enquête a été réalisée entre le 14 novembre et le 31 décembre 2022.

D'après elle, trois quarts des pays membres estiment que la situation s'est aggravée par rapport à l'enquête précédente. A noter cependant que l'année 2021 est une année particulière du fait de la sortie de la crise COVID, où seul un quart des répondants avaient trouvé que la situation s'était aggravée. Ce chiffre est donc à prendre avec précaution.

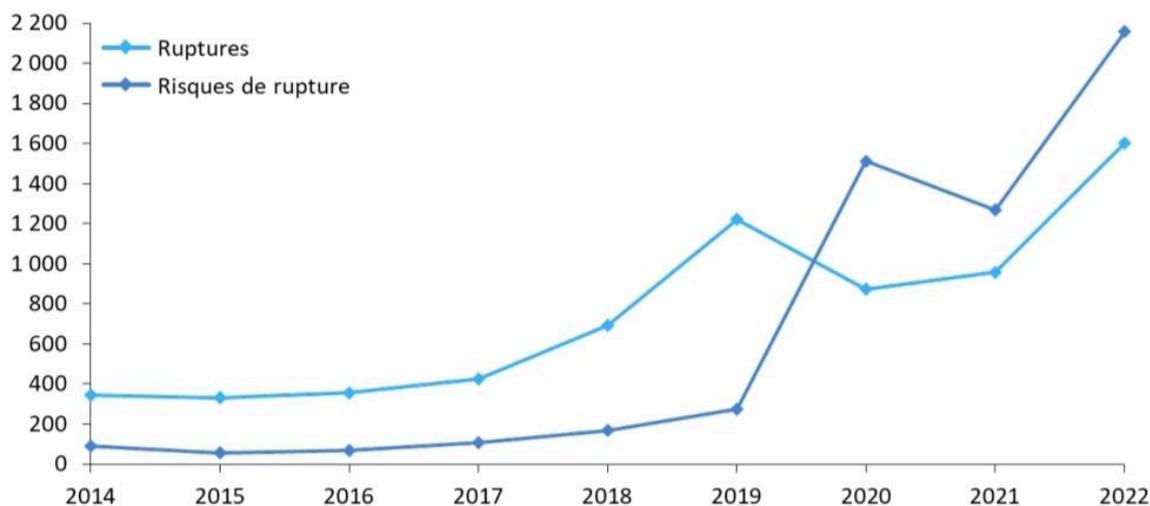
Le résultat d'enquête, se composant d'un certain nombre de questions, nous indique qu'au niveau européen, les classes les plus touchées sont les mêmes que celles observées en France, soit les médicaments du système cardiovasculaire en tête, suivi des médicaments du système nerveux, et des anti-infectieux. Au moment de l'enquête, de manière globale, plus de 600 médicaments étaient déclarés en rupture par les différents pays. Malgré ces ruptures en augmentation ces dernières années, seuls neuf pays sur vingt-neuf ont déclaré avoir constaté un élargissement de leur champ d'action d'un point de vue juridique, leur permettant une marge de manœuvre plus importante en cas de pénurie. On peut citer, en fonction des pays, une

interdiction d'exportation de production lors d'une rupture, d'un droit de substitution élargi (pour des médicaments pharmacologiquement ou thérapeutiquement comparables), l'obligation de déclaration du stock et éventuellement leur répartition, etc. Enfin, la durée moyenne des ruptures est de 7,5 semaines concernant les MITM en 2017 (7).

Hors Europe, on peut citer le cas des Etats-Unis. Pour faire face à d'importantes pénuries sur son territoire, la FDA - Food and Drug Administration - a mis en place un plan avec différents outils pour lutter contre ce fléau, ce qui a permis de diminuer de manière assez conséquente ces ruptures (2). Deux points peuvent être évoqués comme la notification précoce de tensions d'approvisionnement ou rupture, ainsi qu'une flexibilité réglementaire.

En France, sur le graphique suivant, on observe une augmentation constante des ruptures ou risques de ruptures.

### Nombre de déclarations de ruptures et risques de rupture (2014-2022)



Source : Commission d'enquête, d'après des données publiées par l'ANSM

*Figure 3*

Une première explosion apparaît en 2013, suite à l'obligation de signalement de médicaments en rupture ou tension (par le décret du 28 septembre 2012), suivie d'une nette hausse perceptible à partir de 2018, visible sur le graphique ci-contre.

Trente-sept pour cent des patients déclarent avoir été touchés par des pénuries en 2023. Et ce qui est d'autant plus embêtant est le fait que 45 % d'entre eux se sont vu modifier leur traitement, voire ont dû renoncer à le prendre. Les conséquences en termes de santé publique peuvent être relativement importantes.

L'avantage contrairement aux hôpitaux (que nous allons évoquer juste après), est que la pharmacie de ville ne fonctionne pas par appel d'offres, et n'est ainsi pas engagée auprès d'un ou de deux fournisseurs. En cas de rupture, les officines peuvent avoir plusieurs solutions comme l'appel du médecin pour modifier le traitement, l'envoi vers une autre pharmacie, ou encore, la commande d'un autre générique disponible pour le patient. A noter que cela peut être plus complexe pour les pharmacies rurales, plus excentrées. Cependant, l'ensemble de ces actions visant à assurer un traitement au patient prend un temps non-négligeable par semaine. Globalement, dans l'Union européenne, on estime que les pharmaciens passent en moyenne six heures quarante à se consacrer à cela en 2023. Un chiffre plus important que les deux années précédentes marquées par de grosses pénuries, de traitements d'usage courant.

Enfin, en ce qui concerne l'hôpital, le sentiment commun reste identique. Après discussion avec différents confrères, il s'avère que, malgré des politiques d'achats bien différentes de celles officinales, les difficultés d'approvisionnements restent également très compliquées.

Afin d'élargir un peu le champ de vision, j'ai réalisé un petit questionnaire que j'ai envoyé dans les PUI environnantes. A l'heure où je rédige cette présente thèse, il faudrait une quantité plus importante de réponses afin d'avoir une vision plus nette des problématiques hospitalières. Cependant, parmi les réponses reçues, quasiment toutes elles restent identiques et unanimes.

→ ***Avez vous ou êtes vous concernés par les tensions d'approvisionnement ou ruptures de médicaments au sein de votre PUI ?***

La réponse est unanime : oui, les PUI sont également touchées par de fortes tensions qui impactent leur pratique quotidienne. Dans un des hôpitaux de la région, le travail a même évolué ces derniers temps,

avec quasiment un préparateur sur deux chargé de gérer les ruptures / contingentements et les relances des laboratoires.

→ ***Si oui, avez vous remarqué une aggravation, stagnation ou amélioration ces derniers mois / années ?***

Une fois encore, la réponse est unanime : une forte aggravation s'est fait sentir, avec à la fois un allongement de la durée des ruptures et une aggravation du nombre de ruptures.

→ ***Quelles classes selon vous, semblent être les plus touchées ou posent le plus problème lors de votre pratique quotidienne ?***

Cette fois, toutes les classes semblent poser problème. Parmi celles citées, on retrouve les classes sans alternative ou sans équivalent thérapeutique comme les anti-infectieux, les anti-cancéreux ou encore les anti-inflammatoires (les mêmes classes globalement touchées en officine). Mais également les dispositifs médicaux, solutés et anesthésiants. Cette fois encore, certains postes de travail ont été modifiés et tournés vers la recherche d'alternatives thérapeutiques en cas de rupture.

→ ***Avez vous eu recours à la délivrance de préparation magistrale ou hospitalière en substitution à un traitement manquant ces derniers mois ?***

A cette question (étonnement par rapport à l'officine), le remplacement d'une spécialité en rupture par une préparation magistrale ou hospitalière ne se fait globalement pas, malgré les autorisations spéciales données par l'ANSM au cours de la triple pandémie de grippe - Covid - infection à VRS.

→ ***Vous êtes vous vu refuser la délivrance d'un traitement, notamment lors d'une rétrocession pour des raisons de ruptures, contingentements ?***

Ici, les réponses sont plus contrastées, probablement liées aux pratiques de chaque hôpital. Les hôpitaux sont chargés de garantir la prise en charge des patients hospitalisés, la délivrance de médicaments en rupture en rétrocession n'est pas autorisée. Seul un hôpital a eu une problématique de rétrocession liée à un médicament en ex-ATU (autorisation temporaire d'utilisation).

→ ***Pouvez vous en cas de rupture, trouver facilement des alternatives ou substitutions pour combler le besoin ?***

Comme à l'officine, des solutions peuvent être trouvées comme le fait de changer pour une spécialité identique (co marketing), pour un générique, obtenir une autorisation, par l'ANSM, d'importation de spécialités étrangères, ou encore le choix des préparations magistrales ou hospitalières (même si au final, cette solution, bien qu'elle puisse être envisagée, n'est pas celle utilisée en premier recours). Cependant, parfois aucune solution ou équivalent n'est trouvé.

c. Causes et évaluation des ruptures

Les ruptures de médicaments ne sont pas dues à une seule cause en particulier, mais sont multifactorielles. Arbitrairement, on peut les classer en quatre catégories ayant probablement un rôle dans l'expansion de cette problématique, que nous allons évoquer de manière non-exhaustive.

1. Conséquences démographiques

L'explosion de la demande mondiale en médicaments est un des premier facteur que nous pouvons citer. Cette explosion peut avoir deux origines. D'une part, il est bien connu que la population mondiale ne cesse de croître au cours des dernières décennies, et devrait atteindre dix milliards d'individus en 2050. A savoir que cette croissance est portée à 50 % par seulement neuf pays, principalement des pays émergents, où les conditions d'accès aux soins se sont grandement améliorées ces dernières années, favorisant l'utilisation des traitements.

Cette croissance démographique mondiale s'accompagne de surcroît dans les pays à plus faible croissance démographique, d'un vieillissement des populations. Le vieillissement peut être synonyme d'augmentation des pathologies chroniques, et ainsi d'une prise en charge médicale et thérapeutique accrue (polymédication).

En conséquence, la croissance démographique et le vieillissement des individus, cumulés l'augmentation de l'accès aux soins, favorisent l'accroissement de l'utilisation des traitements. On peut noter une hausse de la consommation mondiale

de 36 % en 10 ans, entre 2012 à 2022 (8). Et cette croissance n'est pas prête de s'arrêter puisque l'on prévoit également entre 2022 et 2027 une hausse de 3 à 6 % en fonction des pays.

Dans le rapport du Sénat "fait au nom de la commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française", un graphique retranscrit cette augmentation progressive de consommation, en reprenant celle de quelques pays.

### Consommation de médicaments par région entre 2012 et 2027 (projection à partir de 2027)

(mesurée en milliards de doses journalières définies)



Source : IQVIA<sup>1</sup>

Figure 4

Malgré cette constante augmentation de la demande, la production de médicaments peine à satisfaire l'ensemble des populations. En 2022, sur 1175 notifications de ruptures (dus à une capacité de production insuffisante), 857 concernaient l'augmentation du volume de vente, soit 72 %.

Un autre point peut également être notifié, c'est le cas du mésusage. Ce mésusage peut entraîner soudainement une consommation plus importante de

certains traitements, à des fins détournés de leur usage initial, et accroître le phénomène de pénurie. On peut citer le paracétamol, pris systématiquement en cas de douleurs, la prescription et la consommation excessives d'antibiotiques, mais également plus récemment le cas d'antidiabétiques à visée amaigrissante.

En 2022/2023, une hausse importante de la prescription d'Ozempic® est apparue - ces prescriptions venant principalement de Belgique. L'augmentation soudaine a conduit progressivement à des tensions puis à une rupture d'approvisionnement, ne permettant plus de dispenser le traitement aux patients en ayant le réel besoin.

## 2. Conséquences industrielles

La cause industrielle est probablement la première cause de pénurie. Tout au long de la chaîne de fabrication et d'exportation de médicaments, un certain nombre de points de fragilités se font sentir.

Historiquement, la France était le premier producteur de médicaments sur le sol européen, de 1995 à 2008 (9). Mais progressivement, comme dans de nombreux domaines, le choix de la délocalisation a été fait pour tout ou partie de la chaîne du médicament, conduisant la France à l'heure actuelle à la 5ème position en Europe.

Aujourd'hui, 80 % de la production mondiale est concentré sur quelques sites principalement situés en Inde et en Chine, où la main-d'œuvre est à faible coût.

Ce premier point est crucial puisqu'il place une bonne partie de la planète dans une situation précaire, dépendante de la production de ces pays et des aléas géopolitiques, environnementaux, économiques qui peuvent survenir. On peut citer :

- La pandémie de Covid 19 durant laquelle la circulation des médicaments a largement été altérée. Elle fut suivie de la triple pandémie Covid - Grippe - Bronchiolite, durant laquelle la situation était contraire à une réactivité et à une hausse de production, du fait des entreprises situées à distance, avec leur propres problématiques gouvernementales.
- Les contextes géopolitiques comme la guerre en Ukraine qui a fortement perturbé certaines lignes de production,
- D'éventuelles catastrophes naturelles,

- Ou encore des dysfonctionnements internes aux sites de fabrication pouvant être liés ou non à des décisions gouvernementales (environnementales, économiques...) contraignant la fabrication des médicaments. On peut brièvement parler du plan "blue sky" (3) mis en place en Chine, qui a conduit à l'arrêt pendant plusieurs mois d'un certain nombre d'entreprises industrielles polluant l'air, et a constitué un facteur majeur de rupture de stock.

A noter cependant que les ruptures ne sont pas uniquement liées à la délocalisation. Il existe des ruptures sur des médicaments fabriqués en France ou à proximité, et façonnés en France. La lettre de mission de Jacques Biot nous propose deux exemples :

- Celui des corticoïdes oraux, récemment en rupture, du fait d'un défaut de calibrage sur les lignes de conditionnements secondaires, qui a conduit à plusieurs mois de ruptures d'approvisionnement.
- Ou encore l'acide valproïque, fabriqué sur le territoire français. Le laboratoire a dû fermer son site quelques mois, le temps d'effectuer des travaux de mise en conformité. Et pour cause environnementale, car le laboratoire rejetait des résidus de traitements au-dessus des normes sanitaires.

Un autre point en découlant, est que la majorité des autres sites deviennent non plus fabricants, mais façonniers. Cela implique un éclatement de la chaîne de production avec un grand nombre d'acteurs différents associés à une même chaîne de production pour une spécialité. La trop grande diversité peut être un réel frein et source de pénurie, tout comme la concentration chez un seul et même, ou un petit nombre de façonniers d'un ensemble d'étapes de fabrication (restant ainsi dépendant de ce dernier).

Outre les inconvénients précédemment cités, le fait d'avoir autant d'acteurs, rend moins visibles les chaînes de production, et ainsi plus complexe l'identification des vulnérabilités et les maillons plus faibles de cette chaîne (afin de contrer les ruptures de traitements). En plus du manque de visibilité, la législation très contraignante, n'est pas en faveur d'une réaction rapide en cas de pénuries. En effet, l'ensemble des acteurs et des sites utilisés sont décrits dans le dépôt d'autorisation de mise sur le marché - AMM. Si un changement est souhaité, le processus pour modifier l'AMM est long et complexe.

A l'inverse, on peut cette fois citer l'exemple des sartans. Le principe actif valsartan est produit par quasiment un seul site de fabrication au monde. Suite à un contrôle qualité, il a été mis en évidence une impureté ayant conduit au rappel mondial des lots comprenant du valsartan. Une autre problématique s'est ajoutée à cela : une partie de la synthèse d'autres sartans pouvait être commune à celle du valsartan entraînant un rappel d'un grand nombre de spécialités, excluant la possibilité d'alternative thérapeutique avec d'autres molécules de cette classe de médicaments. La présence sur un seul site mondial d'une molécule a entraîné une grande rupture sur toute une classe de traitement.

### 3. Conséquences économiques

Les causes économiques sont d'autant plus complexes, qu'un ensemble de facteurs s'imbriquent les uns avec les autres.

Un des points au cœur de la problématique est l'inflation. Cette inflation ne concerne pas uniquement les médicaments, mais touche presque tous les domaines. Cela peut être principalement dû à l'instabilité politique en lien avec les conséquences des décisions géopolitiques, et s'est nettement accru ces dernières années, avec les pandémies, guerres, etc.

Majoritairement, les principes actifs et excipients ne viennent pas à manquer. Ce qui explique donc que la rupture peut concerner aussi bien l'augmentation du coût de l'énergie, se répercutant donc sur une grande partie des matériaux nécessaires aux conditionnements primaires ou secondaires des traitements (nous verrons cette notion au sein du chapitre 3), que sur ces matériaux eux-mêmes. Certaines entreprises, situées notamment en Europe de l'Est, se sont vues contraintes de fermer leurs portes en partie en raison de ces coûts en énergie, devenus bien trop importants. D'autres, ont dû faire face à des retards importants de livraison, et à une nette hausse du prix de leurs matériaux, sans augmentation de leur propre prix. En effet, l'augmentation massive des prix, n'a pas été compensée, en France du moins, par une augmentation du prix des médicaments. Plusieurs industriels annoncent ainsi devoir vendre parfois à perte.

Associée à l'inflation, la politique économique conduite en France par l'Etat depuis plusieurs années les conforte dans leur choix de délocalisation. Une méthode couramment utilisée et inscrite dans la loi à l'article L162-16-4 (10) du Code de la santé sociale, permet de revoir le prix des médicaments en fonction de leur ancienneté. Ce système permet à l'Etat de financer l'entrée sur le marché de nouvelles molécules, parfois au détriment des anciennes molécules, pourtant non moins essentielles aux soins des patients. Ces médicaments dits matures doivent revoir leur stratégie commerciale afin de rentabiliser les coûts et d'éviter une trop grosse perte de chiffre d'affaires. Cela conduit à une seconde problématique économique qui est celle de la fixation des prix des médicaments en France.

Aujourd'hui, les prix sont fixés par négociation de l'industriel et du CEPS, soit le comité économique des produits de santé. Ce comité se base principalement sur un critère : l'ASMR, qui est l'amélioration du service médical rendu. Au fur et à mesure de l'avancée des thérapeutiques, ce système est considéré comme de plus en plus obsolète et à réformer.

Ce qui le rend en partie obsolète est lié à l'arrivée des médicaments innovants. Les laboratoires souhaitant un remboursement de leur traitement, cherchent à maximiser leur bénéfice (détenu tout au long du brevet) et à obtenir le prix maximal. La fixation des prix se basant surtout sur l'ASMR, le prix négocié est toujours de plus en plus élevé, prétextant toujours une amélioration plus importante et donc un prix plus élevé que le médicament innovant précédent. Le rapport du Sénat cite deux exemples de négociation de prix n'ayant pas pu aboutir faute d'accord entre le comité et le laboratoire cité :

- Un médicament de dernier recours du traitement VIH, proposé au même prix que son concurrent
- Un médicament pour les patients entre 12 et 35 ans atteint de bêta-thalassémie, s'est vu retiré du marché en raison de l'échec de négociation en Allemagne - le laboratoire souhaitant un prix de l'ordre de 1,9 million d'euros.

Ces médicaments pourtant très prometteurs n'entreront donc pas sur le marché, en raison de ce rapport de force entre les laboratoires et les comités économiques. Les prix négociés étant régulièrement disproportionnés et de plus en plus élevés.

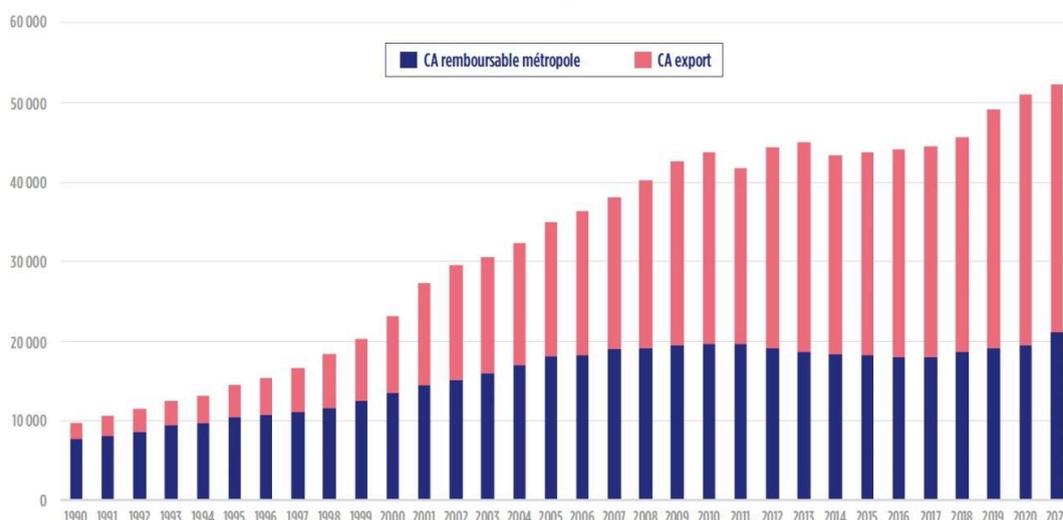
L'enveloppe globale pour le médicament remboursé a pourtant augmenté de 10 % entre 2021 et 2022, et malgré une baisse de prix des produits matures, elle reste insuffisante, en partie liée à ces prix négociés de thérapies innovantes.

Petit à petit, les industriels se détournent des médicaments dit matures, mais pourtant essentiels, pour investir dans ces médicaments innovants, beaucoup plus rentables aujourd'hui. Il est cependant intéressant de voir que la France n'attire pas non plus pour la production de médicaments innovants, voyant sa part de marché d'autant réduite.

Un dernier point est celui de l'exportation. On se rend compte aujourd'hui que, pour les médicaments fabriqués sur le sol français, les laboratoires se tournent de plus en plus vers l'exportation des traitements produits, beaucoup plus rentables en termes de chiffre d'affaires. On peut voir sur le graphique qui suit cette nette augmentation.

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

(en prix fabricant hors taxes et millions d'euros)



Source : Leem

**Figure 5**

L'exportation concerne plus de la moitié du chiffre d'affaires, alors que cela concernait seulement un cinquième en 1990.

#### 4. Conséquence de l'absence de partage instantané des informations et du manque d'anticipation des risques de ruptures.

Un dernier point peut être évoqué : celui du partage instantané d'informations. De grands progrès ont été réalisés ces dernières années. Cependant, un certain nombre de points peuvent encore être améliorés.

En effet, aujourd'hui, le dispositif qui réunit le plus de professionnels de santé est le système DP-Rupture, en expérimentation depuis mars 2013 et mis en place depuis novembre 2016 par l'Ordre National des Pharmaciens. Il permet, grâce aux déclarations des différents professionnels de santé, notamment des pharmaciens d'officine, de mieux quantifier ces pénuries, en améliorant la visibilité, et l'accessibilité de l'information à l'ensemble des inscrits. Ce dispositif est soumis au volontariat, aucune obligation d'inscription n'est à l'heure actuelle demandée. Or, couramment intégré aux différents systèmes de gestion aujourd'hui, en date du 14 février 2023, 93 pour cent des officines en sont équipées. De même, plus de 85 laboratoires pharmaceutiques, qui couvrent ainsi 84 pour cent du volume de médicament dispensé en officine. Enfin, dix grossistes répartiteurs y adhèrent - ce qui correspond à une couverture de marché de 98 %.

Cependant, si l'on s'intéresse plus en détails à cette question, différents points nécessitent une amélioration pour garantir la fluidité d'informations.

En premier lieu, DP- Rupture n'est pas le seul logiciel existant. En effet, on peut citer Trustmed, TRACStocks, qui permet un lien entre les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et l'ANSM, respectivement pour la déclaration des ruptures de stocks, et pour connaître la disponibilité des MITM au sein des différents laboratoires génériqueurs et d'importation afin de remettre les informations à l'ANSM. Ou encore HERMES Rupture ou Hospistock, utilisés quant à eux le domaine hospitalier. L'ensemble de ces systèmes ne doit pas être supprimé, car ils permettent chacun de garantir des informations cruciales concernant les tensions et ruptures de stocks, mais ils complexifient et dispersent l'information. Chacun des professionnels pouvant utiliser son système d'information en négligeant l'information commune et unique au sein du DP-Rupture. On retrouve parfois des divergences au niveau des différentes plateformes pour un même produit. Un rassemblement de ces différents outils

permettrait un partage d'une information harmonisée, standardisée, exhaustive, précoce, et actualisée en temps réel. Il va de soi, qu'un tel projet nécessiterait des moyens supplémentaires et un temps importants, afin d'être conforme et utilisable par tous. De plus, l'adhésion à la plateforme, déjà quasiment intégralement répandue, devrait être rendue obligatoire pour tous les acteurs de la chaîne.

Un autre point noir étant celui de la qualité d'information. Le DP-Rupture permet de mieux visualiser les ruptures. Cependant, à l'officine, l'information la plus pertinente au regard de la pratique, du patient, et des prescripteurs, étant éventuellement la cause de rupture, mais surtout sa durée, afin d'avoir un idée plus claire sur la possible remise à disposition. Cela permettrait aux professionnels de santé, une meilleure gestion de stock, savoir si le report de prescription peut être envisagé ou non, éviter les alternatives hasardeuses, et permettre la re-commande des produits manquants.

Face à ce manque d'informations, les pharmaciens et prescripteurs se retrouvent souvent démunis devant le patient. Une redéfinition au niveau réglementaire des éléments obligatoires devant être transmis et renseignés (en temps réel), permettrait de gagner en visibilité et d'anticiper au mieux la gestion des thérapeutiques.

Enfin, la place des prescripteurs au sein du système est quasiment inexistante. Les prescripteurs sont souvent alertés après tout le monde et de manière tardive, via les patients, les appels des pharmacies, ou encore les alertes de l'ANSM, etc. Leur place étant centrale, un accès au DP-Rupture, intégré, comme à l'officine, au sein de leur système de gestion de prescription, leur permettrait de gagner un temps précieux, et d'éviter tous les problèmes déjà cités quant à l'absence de délivrance du traitement initialement prescrit.

Pour aller plus loin, le système fait figure d'exemple au sein de l'Union européenne. Les ruptures étant généralisées à l'ensemble du monde, et la délocalisation au sein des différents pays étant actuellement la norme, le DP-Rupture, comme l'ensemble des mesures prises ayant une réflexion de plus en plus commune au sein de l'Union européenne, pourrait à terme voir élargir sa diffusion à l'ensemble du continent. Aujourd'hui d'autres points sont en réflexion comme la création d'un module de

demande de dépannage d'urgence, ou encore la création d'un indicateur de levée partielle de déclaration de rupture.

## **2. Solutions mises en place**

Afin de contrer ces pénuries, une fois les principales causes identifiées, des solutions émergent. On peut séparer les solutions que les instances tentent d'instaurer en deux catégories : les solutions que l'on peut qualifier d'"à court terme", qui visent à limiter l'impact d'une pénurie ou des tensions dès lors qu'elles se font sentir, ou les solutions dites "à long terme" qui visent quant à elles à empêcher à l'avenir toute survenue de pénuries par différentes mesures préventives et correctives.

### **a. Solutions à court terme**

Nous allons nous intéresser dans un premier temps aux différentes mesures, cherchant à corriger ou à limiter une tension qui apparaît. La loi de financement de la sécurité sociale ou encore la feuille de route 2024-2027 (garantir la disponibilité des médicaments et assurer à plus long terme la souveraineté industrielle) reprennent un certain nombre de mesures.

Une première solution est la publication de la liste des médicaments essentiels, le 13 juin 2023, afin de cibler les actions envers ces traitements plus sensibles et d'éventuellement envisager une relocalisation de toute ou partie de la chaîne du médicament en question. Dans le futur, pour des actions plus coordonnées et plus centralisées, la création d'une liste de médicaments essentiels est en cours au niveau de l'EMA - Agence européenne du médicament - dans le but d'assurer la pérennité, sauvegarder la présence des MITM, et inciter les laboratoires à lutter contre leur vulnérabilité au sein de la chaîne de production. Cette liste devra être rendue publique et visible par tous.

En fonction des différents métiers et de leurs spécificités, différentes solutions ont été mises en place. Dans le deuxième chapitre de cette thèse, nous évoquerons

différents points au niveau de l'officine, comme la mise en place des streptotest<sup>®</sup>, de bandelettes urinaires, ou encore de la délivrance à l'unité de certains médicaments en situation de tensions ou pénuries, dans le but de diminuer l'usage des antibiotiques et de limiter l'ampleur de ces ruptures.

Progressivement, une souplesse réglementaire plus importante est envisagée. On peut citer par exemple la réalisation de préparations magistrales au sein des préparatoires (PUI ou officines) que nous allons décrire dans le dernier chapitre. Ou encore, une autre flexibilité en cours de réflexion pour les années à suivre, c'est la réalisation de tableaux de substitution, par les sociétés savantes et groupes de réflexion, permettant la modification d'un traitement en rupture par un autre. Cela permet d'un côté un gain de temps, limitant la recherche d'une substitution, l'appel passé au médecin, mais principalement de limiter, via ces tableaux travaillés et réfléchis en amont, la substitution dans l'urgence d'un traitement peut-être moins adapté.

L'étude CIRUPT (11) est une étude réalisée entre 1985 et 2015 par le RFCRPV (Réseau Français des centres régionaux de pharmacovigilance) via les données de 31 centres de pharmacovigilance en France et comprenant 462 cas. Elle a pour but d'évaluer, grâce à ces remontées, la sécurité des patients face à un contexte de pénurie, et les potentiels effets néfastes médicamenteux liés à une rupture de stock de médicaments. Les effets néfastes observés sur la santé des patients sont principalement de deux ordres : un manque d'efficacité du traitement ou la survenue d'effets indésirables. Selon l'étude :

- Le remplacement d'un médicament en rupture par un autre a pu conduire à des erreurs médicamenteuses dans 11 % des cas. Les erreurs souvent décrites surviennent au moment de l'administration et concernent des erreurs de dosage
- 86 % des effets indésirables observés étaient liés au médicament de substitution et 28,3 % d'entre eux étaient inattendus.
- Une aggravation de la pathologie a été décrite dans 15,6 %, pouvant être dû également à l'absence simplement de traitements.
- Dans les cas les plus extrêmes, trois ont vu leur pronostic vital engagé et quatre ont connu une issue fatale (dû à la toxicité du traitement et non à une erreur médicamenteuse cependant).

L'étude confirme donc le risque plus accru d'erreurs ou d'inefficacité en cas de substitution d'un traitement en rupture, pouvant parfois avoir un débouché mortel. Enfin, en raison de la possible sous notification liée à ce phénomène, une nouvelle étude a été lancée pour 2023-2029.

Si l'on revient à ce phénomène de substitution, un premier exemple a été mis en place lors de la pénurie de losartan, liée à la présence d'une impureté possiblement mutagène le 24 novembre 2021. Un grand rappel de lots avait conduit à des situations de tensions voire de pénurie pendant plusieurs mois. Il a fallu attendre le 22 juin 2022 pour que les instances déclarent l'impureté non mutagène et que la distribution du losartan puisse reprendre normalement. Entre temps, afin de ne pas laisser des milliers de patients sans traitement (le traitement étant essentiel dans la stratégie de soin pour plusieurs pathologies), le pharmacien a été autorisé en cas d'indisponibilité du traitement et d'appel du médecin, à "titre exceptionnel et temporaire" à remplacer le traitement par un autre sartan, avant la prochaine consultation médicale, pour une durée d'un mois renouvelable. Le tableau ci-contre a été publié sur le site de l'ANSM, afin de faciliter les substitutions (12).

Tableau I - Équivalence entre losartan et les autres sartans - Doses et indications (ANSM, 03 novembre 2021)

DCI	Dose de départ (mg)	Dose de départ (mg)	Dose maximale (mg)	Indications
Losartan	25	50	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertension artérielle ; insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ; hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche</li> </ul>
Sartan de substitution au losartan				
Irbesartan	75	150	300	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertension artérielle ; atteinte rénale des patients avec un diabète de type 2</li> </ul>
Telmisartan	20	40	80	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertension artérielle ; prévention cardiovasculaire en présence d'une maladie cardiovasculaire athérombotique connue ou d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles</li> </ul>
Candesartan	4 à 8	16	32	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertension artérielle ; insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique</li> </ul>
Valsartan	80	160	320	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertension artérielle ; ost infarctus du myocarde récent ; insuffisance cardiaque</li> </ul>

Tableau adapté de Abraham HM, et al. *The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases*. *Drug Saf.* 2015 Jan;38(1):33-54.

Au niveau des grossistes répartiteurs, quelques obligations également en cas de pénurie leur incombent. Ces derniers garantissent un service de répartition en moins de 24 heures, de neuf dixième des médicaments grâce à un stock équivalent à deux semaines. Si leurs obligations sont remplies au sein du territoire, la possibilité d'exportation peut être envisagée. Cependant, en cas de rupture ou risque de rupture, en particulier d'un MITM, ils ont l'interdiction formelle d'en vendre à l'étranger, le stock permettant de garantir l'approvisionnement sur le territoire.

Un autre point, depuis le 12/12/2023 (13), est la création d'une nouvelle plateforme : l'Observatoire de la disponibilité des médicaments, par la Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique. Cet outil permet aux autorités de santé de suivre la disponibilité des produits de santé dans les agences de répartition et ainsi avoir une vision plus nette de la situation.

Enfin, les grossistes répartiteurs ont été très demandeurs de la plateforme DP-Rupture. Leur implication a permis une couverture de 98 % du marché du médicament, comme nous l'avons évoqué dans les pages précédentes. Cet outil doit continuer de se développer et de permettre une vision la plus claire possible des stocks disponibles.

En ce qui concerne les laboratoires pharmaceutiques, un plus grand nombre de mesures leur sont demandées - ces derniers étant les producteurs et en début de la chaîne de production. La première mesure valable depuis 2012, par la loi R5124-49-1 du Code de santé publique, est l'obligation de déclaration des ruptures et risque de rupture auprès de l'ANSM, dès qu'ils en ont la connaissance. Associé à la déclaration, les entreprises doivent le plus précisément possible définir le délai de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais prévisionnels de remise à disposition ainsi que, le cas échéant, les spécialités pouvant se substituer à celle manquante, et le transmettre via la plateforme Trusmed. Cette mesure permet d'obtenir le plus grand nombre de signaux et indirectement également la détection de hausse d'utilisation ou d'utilisation inhabituelle d'un traitement. Cela rend possible un suivi renforcé des stocks et une idée de la durée probable de rupture.

Deux autres grandes mesures doivent être évoquées : les PGP, soit les plans de gestion de risque et des stocks de sécurité. Les PGP sont rendus obligatoires par le décret n°2021-349 publié le 30 mars 2021, et applicable au 1er septembre 2021 (14). Ce plan est obligatoire pour tous les MITM commercialisés en France. Il permet de prévoir en amont d'une pénurie, les risques de survenue, les difficultés pouvant être rencontrées et de réfléchir aux solutions qui pourraient être envisagées si une rupture se présentait. Malgré l'importance de cette mesure, permettant une maîtrise et gestion plus sûre, les remontées des dossiers arrivant à l'ANSM montrent une grande hétérogénéité entre les différents PGP, à la fois sur l'analyse du risque pour le patient, les mesures prises ou encore le nombre de critères choisis pour définir ce risque. Pour ce faire, l'ANSM a publié le 22 juillet 2021 des lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion de pénuries pour les MITM. Et ce, en complément de la liste des médicaments essentiels, afin de mieux cibler ces médicaments et les PGP qui retiendront principalement l'attention lors des consultations de dossier. Les plans doivent ainsi présenter plusieurs parties :

- Les informations générales concernant la spécialité (DCI, classe thérapeutique, exploitant, indication, mise en jeu de pronostic vital si manquant, etc.)
- L'appréciation du risque pouvant conduire jusqu'à un risque ou une rupture (au niveau de l'approvisionnement, de la fabrication, analyse, distribution, ou autre causes comme la saisonnalité, volumes, etc.)
- Les moyens mis en œuvre pour lutter contre la survenue des ruptures (stocks, autres sites de fabrication de matières premières ou spécialité, etc.)
- Les mesures si un risque apparaît réellement (contingemment, modification du circuit de distribution, mobilisation des stocks, report vers d'autres dosages, spécialités, choix d'alternatives thérapeutique pouvant être envisagée, communication, etc.)

Toujours depuis 2021, suite à la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, les industriels ont l'obligation de prévoir un stock de sécurité (15). Comme son nom l'indique, il permet, en cas de tension, une sécurité pour l'approvisionnement du sol français pendant la durée la plus longue définie par la loi, et permettant un laps de temps nécessaire à la mise en place de mesures alternatives. On retrouve sa définition à l'article R5124-49-4 (16) : "On entend par stock de sécurité, le stockage

du nombre d'unités de produit fini d'une spécialité prêtes à être distribuées sur le territoire français, au moins équivalent à la durée de couverture des besoins fixée ci-après, calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles”.

A l'origine, ce stock minimal est de deux mois pour les MITM à l'intention des patients français (sauf exception). Cependant, pour certains traitements fréquemment en rupture ou ayant fait l'objet de ruptures fréquentes au cours des deux années précédentes, l'ANSM peut demander d'augmenter ce stock à 4 mois.

Une autre solution à court terme qui peut être envisagée est le contingentement et la fermeture de voies de distribution classiques. Sur 2021 / 2022:

- l'ANSM a décidé de mettre en place un contingentement quantitatif dans 63,4 % des décisions prises. Le contingentement quantitatif est le fait de limiter le nombre de boîtes au niveau des grossistes et également du grossiste vers les pharmacies. Cette mesure permet une répartition plus homogène des traitements au niveau du territoire. A noter que cela peut tout de même poser problème quant à la délivrance ; un choix involontaire peut être fait entre les patients si un certain nombre se présente pour une même boîte sous contingent. Mais il permet également d'éviter aux pharmacies de faire elles même un stock de sécurité au sein de leur officine.
- Un contingentement qualitatif dans 3,6 % des cas. Cette mesure priorise la distribution d'un traitement sous certaines conditions de population et/ou d'indication. Le même problème se pose quant à la décision de qui sera traité, mais permet de restreindre aux indications considérées comme prioritaires, le temps de la rupture.
- Et dans 4 % des cas, des restrictions de circuit de distribution, soit la fermeture de la vente directe des laboratoires aux officines. Cette mesure est toujours faite dans le but d'homogénéiser et de mieux réguler la disponibilité en cas de tensions. Et d'éviter une concentration des stocks au niveau des pharmacies ayant une capacité plus importante d'achat et de stockage.

Même si cette mesure permet une réaction rapide, elle pose certains problèmes. Les laboratoires peuvent mettre un quota de boîtes à distribuer en fonction de la part de marché des grossistes ou des hospitaliers, ne correspondant pas forcément à la

pratique, et obligeant les professionnels de santé, à choisir de traiter parfois un patient plutôt qu'un autre.

Pour finir sur cette partie, certains médicaments peuvent se retrouver en situation de tension, voire de pénurie, seulement à certaines périodes de l'année, en raison de la prévalence de maladies plus importantes au cours de ces périodes. On peut citer par exemple les antibiotiques, plus utilisés au cours des périodes hivernales ou les antihistaminiques au cours du printemps. Afin d'éviter la survenue de tension sur ces médicaments majeurs au cours de ces périodes, l'ANSM a mis en place un plan hivernal, reprenant un certain nombre de mesures citées, mais surtout un suivi renforcé sur certaines classes de traitements définies en amont. Tout au long de la période hivernale, l'ANSM s'est efforcée de publier chaque semaine un point sur la situation sur ces classes de médicaments, indiquant : l'évolution des ventes à l'officine, le nombre de jours de stock disponible, ainsi que la couverture en termes de stock au sein des industries, grossistes répartiteurs et officines.

Ce plan s'appuie sur différents indicateurs :

- Les données épidémiologiques principalement émises par Santé publique France. Cette dernière, grâce à un suivi de près de l'apparition de certaines pathologies comme la Covid-19, la grippe, ou les bronchiolites, via les remontées du nombre de consultations médicales, du passage aux urgences et du nombre d'hospitalisation, permet d'identifier rapidement une prévalence et l'importance d'une maladie en particulier
- Les données de l'ANSM concernant les approvisionnements de médicaments, via un suivi des stocks au niveau des laboratoires, des grossistes répartiteurs et des officines, ainsi que les ventes de médicaments (antibiotiques, corticoïdes etc) en officine
- Ainsi que les données remontées du terrain : difficultés rencontrées par les professionnels de santé et les patients.

La connaissance de l'ensemble de ces données permet de suivre de près l'évolution des pathologies hivernales et l'apparition éventuelle de tension d'approvisionnement. En conséquence, une réaction rapide peut être engagée, comme l'importation de spécialités des pays voisins, la mise en place des contingents, la fabrication de

préparations magistrales etc. Les médicaments concernés majoritairement pour le plan hivernal sont les antibiotiques, les antipyrétiques, les corticoïdes (oraux ou inhalés).

Amené à être réutilisé au cours des années futures, si ce plan apporte un réel bénéfice et efficacité dans la lutte contre les tensions, liées à une sur-utilisation de traitement sur une période donnée, il pourrait être étendu à d'autres périodes où d'autres tensions de médicaments se font sentir.

#### b. Solution à long terme

Dans ce paragraphe, je vais essayer de m'atteler aux solutions qui ont pu être discutées ces dernières années, afin de pérenniser la présence des traitements sur le territoire français. La difficulté ici repose dans le fait que l'ensemble des éléments s'imbriquent les uns avec les autres, et rendent difficile la décision d'une solution unique, juste et équitable pour tous. Plusieurs points peuvent être évoqués comme la refonte du système de prix des médicaments, la relocalisation des entreprises fabriquant tout ou partie d'un médicament considéré comme essentiel ou encore le rôle de l'AP-HP. A l'inverse, nous n'évoquerons pas les mesures concernant les stratégies hospitalières, très complexes et qui nécessiteraient une étude à part, du fait du fonctionnement spécifique du système d'achat et de la dynamique très différente de la ville.

La question financière et du prix, est au cœur des enjeux en termes de pénurie. Elle revient constamment, quelle que soit la solution évoquée. Un des premiers points mis en exergue, est le système de fixation des prix des médicaments, de plus en plus obsolète, au vu des thérapies innovantes de plus en plus onéreuses, et face à des produits matures de moins en moins rentables. Une refonte totale du système de fixation des prix est en cours de réflexion.

En effet, depuis toujours, lié aux brevets qui tombent dans le domaine public, et aux nouveaux médicaments qui entrent sur le marché, le prix des traitements matures est généralement revu à la baisse. Cette mesure permet le financement et l'entrée sur le marché des nouvelles molécules. Cependant, deux points se posent.

- D'une part, le rapport de force qui s'installe entre les laboratoires souhaitant la mise sur le marché d'une nouvelle thérapie innovante, avec des prix toujours

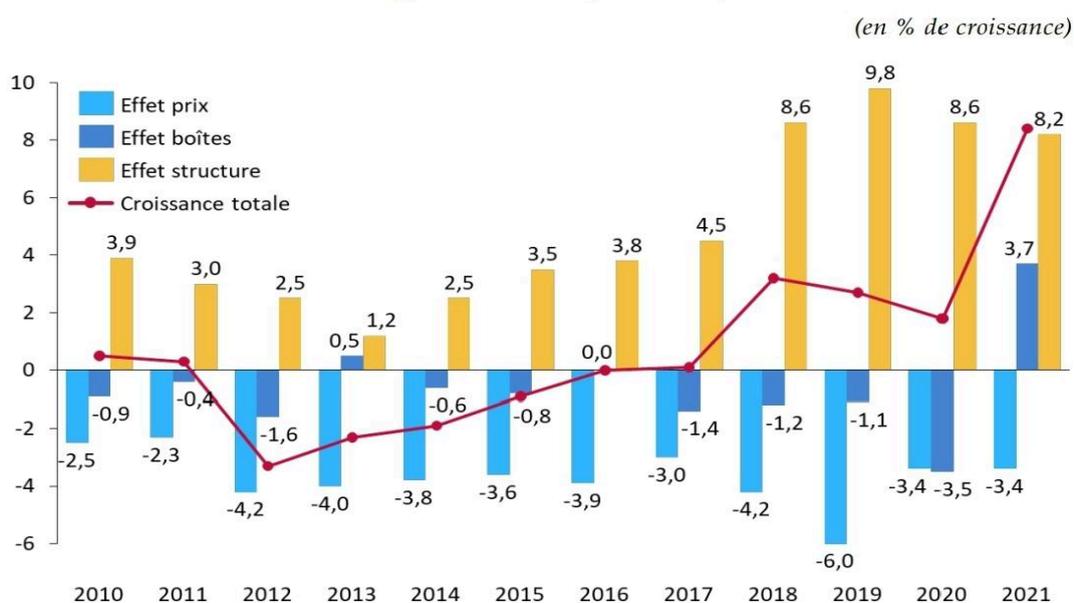
plus élevés, voire exorbitants, et les autorités (notamment le Comité économique des produits de santé-CEPS). Ces prix sont justifiés par les entreprises, par le prix de recherche et de développement, ainsi que la possibilité de passer d'un traitement chronique, à une guérison totale des patients.

- D'autre part, les produits matures, de moins en moins rentables du fait de leurs prix très bas et d'une inflation qui explose ces dernières années.

Aujourd'hui, l'ensemble se trouve à bout de souffle, et une refonte du système, réfléchi et raisonnée, doit être engagée.

Cette orientation grandissante envers l'utilisation de ces thérapeutiques onéreuses est perceptible sur le graphique qui suit. Ce dernier fait état de trois catégories permettant de l'expliquer : l'effet prix qui correspond à l'évolution des prix unitaires, l'effet boîte qui correspond à l'évolution du nombre de boîtes vendues, et l'effet structure qui fait état de l'évolution des parts de marché. Ici, on peut voir que le prix et le nombre de boîtes vendues diminuent progressivement ces dernières années, à l'inverse de l'effet structure qui ne cesse de croître, traduisant un déport progressif vers les spécialités les plus onéreuses depuis 2013.

**Décomposition de l'évolution des ventes en ville en « effet prix », « effet boîtes » et « effet structure » (2010-2021)**



Source : Commission d'enquête, d'après des données CEPS

**Figure 7**

Pour réguler ces problématiques, un certain nombre d'outils sont mis aux mains de l'Etat : la licence d'office, les campagnes de baisses de prix, ou encore la clause de sauvegarde. Inscrit pour réguler les marchés, ils ne sont cependant pas tous utilisés, et/ou à bon escient, et perdent ainsi tout intérêt correctif ou dissuasif.

Si l'on s'intéresse premièrement à la licence d'office. De manière générale, un laboratoire dépose une demande de brevet pour son nouveau médicament ou un nouveau procédé de fabrication, qui sera exploité par elle seule pendant une vingtaine d'années. Ce brevet est cependant délivré si l'invention est utilisée dans l'intérêt de la société. La licence d'office pourrait donc être définie comme un contrat entre les détenteurs du brevet et un licencié pour exploiter par ces derniers le traitement, moyennant une redevance. Cet outil reste un contrat entre deux parties, qui peut être refusé par le breveté. Dans ce cas, la licence d'office lui sera imposée. Cette mesure, qui peut paraître extrême, n'est toutefois utilisée que lorsque l'exploitation du brevet est jugée contraire aux intérêts du bien-être public. En outre, lors du dépôt de dossier si des prix injustifiés sont demandés, ou en cas d'abus de position dominante.

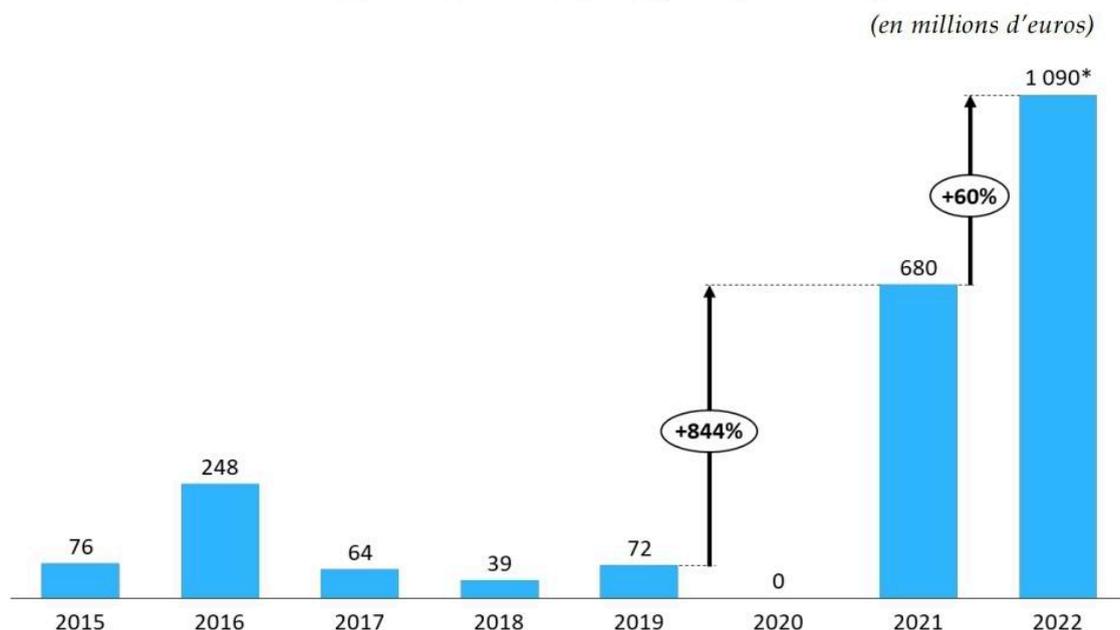
Malheureusement, un problème majeur intervient. L'utilisation de ce dispositif nécessite l'évaluation par une commission spécifique. Or, depuis sa création, cette commission n'a jamais été mise en place. Ainsi, son absence fait perdre à cette mesure toute sa crédibilité et enlève tout son potentiel dissuasif. A noter également que même avec la présence d'une commission spécifique, les autorités restent craintives quant à son utilisation, craignant un inversement non-productif du rapport de force, pouvant dissuader les laboratoires de tout dépôt de nouvelles molécules. Mais il est important de garder en tête que la création dans les mois qui suivent de cette commission rendra à cet outil tout son intérêt, notamment dissuasif.

Usé exceptionnellement avec précaution, dans des cas précis, en appuyant le CEPS dans son exercice, il pourrait permettre de rééquilibrer les négociations. Rapportée aux pénuries, la régulation des prix des thérapies innovantes, permettrait entre autres, une plus grande flexibilité au niveau de l'ensemble de la chaîne, et une concentration plus importante sur la problématique des médicaments matures devenus peu rentables à l'heure actuelle.

Un autre outil de régulation est celui de la clause de sauvegarde. De manière originelle, elle a été créée en dispositif de dernier recours, utilisé ponctuellement, afin d'inciter les entreprises pharmaceutiques à maintenir leur chiffre d'affaires collectif en dessous du seuil défini par le Parlement, et ainsi les inciter à négocier des remises conventionnelles et des baisses de prix avec le CEPS. En effet, chaque année, le Parlement vote, dans le cadre de la loi de financement de la sécurité sociale, un objectif de dépense appelé ONDAM - soit l'Objectif national de dépenses d'assurance-maladie. Si cet objectif est dépassé, une rétribution financière est demandée aux entreprises, calculée sur le pourcentage de chiffre d'affaires en excès, et réparti au prorata du chiffre d'affaire des entreprises (dans la limite de 10 % du chiffre d'affaires hors taxe de chacune d'elles, en réduisant d'autant si des accords de remises ont été conclus avec le CEPS)

La problématique entourant cet outil vient de plusieurs axes. Créée pour être utilisée ponctuellement, elle est aujourd'hui systématique et son utilisation pour l'année suivante est déjà inclus dans la loi de financement de la sécurité sociale de l'année en cours. On peut voir sur le graphique qui suit, une explosion des sommes rétrocedées ces dernières années.

**Rendement de la clause de sauvegarde (2015-2022)**



Source : Commission d'enquête, d'après des données DSS

\* Le montant pour 2022 demeure, à ce stade, estimatif.

**Figure 8**

A terme, ce dispositif devient lui aussi contre productif sous différents points de vue :

- Premièrement, le montant final du dépassement, au-delà du seuil défini, n'est connu qu'à la fin de l'année. Il est donc difficile de prévoir une fourchette de prix pour les entreprises.
- De même cette clause devenue systématique peut diminuer l'attractivité de la France, notamment pour les entreprises commercialisant des produits matures à faibles marges. Une fois les coûts et factures, ainsi que la clause de sauvegarde déduite, ces dernières peuvent vendre à perte.
- Enfin, le but originel est de favoriser la décision de remises ou baisses de prix avec le CEPS. Cependant, les entreprises deviennent de moins en moins enclines à négocier ces baisses de prix, sachant qu'elles seront tout de même soumises à cette clause de sauvegarde. Ainsi, les autres outils de régulation, finissent également par en pâtir.

Par conséquent, si cette clause devient systématique, une revue du budget peut être intéressante, rendant à la clause de sauvegarde son côté exceptionnel et permettant une nouvelle régulation du budget de la sécurité sociale. De même, sachant que l'on cherche à maintenir sur le sol européen et dans le temps les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et ceux sous tensions, il pourrait être intéressant de tenir compte des problématiques économiques de ces traitements. Afin d'aider l'engagement de chacun, on pourrait évaluer la possibilité d'exclure par exemple les MITM de la clause de sauvegarde, ainsi que ceux qui présentent des risques d'approvisionnement important et donc intégrer la mesure dans la lutte contre les pénuries.

Une autre action consiste, en des campagnes de baisse de prix pour financer l'arrivée sur le marché des nouveaux traitements (au détriment des produits matures).

Différents critères sont pris en compte pour la baisse de prix des traitements ; par exemple l'ancienneté, l'existence de tarifs inférieurs dans d'autres marchés, la comparaison par rapport aux autres molécules à même visée thérapeutiques, l'entrée sur le marché de génériques, etc. Cependant, l'accroissement des tensions liées à l'inflation et l'augmentation de mécanismes de régulation, n'est pas forcément toujours bien ciblée, et met certains génériques ou médicaments matures sensibles

de plus en plus en difficultés. Un cercle vicieux peut s'installer, accentuant toujours plus le souhait de se tourner vers les médicaments innovants, plus rentables. Nous avons vu plus haut que le prix n'était pas forcément toujours la cause des pénuries, cependant il y participe, notamment dans le maintien de spécialités (délocalisation, sous traitance, arrêt de commercialisation...). De plus en plus, les baisses de prix essaient de tenir compte de l'intérêt thérapeutique du traitement, afin de le maintenir sur le marché.

A ce moment, un autre mécanisme de régulation intervient : la possibilité de hausse de prix. Ces hausses de prix ne sont décidées que sous deux conditions. La présence d'un risque pouvant impacter la production ou la commercialisation d'un médicament, et le fait que le traitement puisse répondre à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert si la spécialité disparaissait du marché. La demande devra évidemment s'appuyer sur une documentation suffisante justifiant ces deux points cités. Si la demande est justifiée et appuyée, le CEPS peut décider d'augmenter le prix du traitement en question, ou si un risque plus large se fait sentir, décider d'augmenter toute une classe thérapeutique. En contrepartie de ces augmentations, il est demandé aux entreprises de s'engager à approvisionner le marché français. A défaut, le CEPS se verrait dans l'obligation d'aligner le prix facial hors taxe sur le prix net, si la rupture est due à la faute de l'entreprise.

Comme nous l'avions évoqué, un point de plus en plus problématique ces derniers temps est l'inflation, qui peut peser lourd sur certains traitements. Jusqu'à présent, le CEPS ne tenait pas compte de cet indicateur. Cependant, face à la forte demande, les conditions ont été revues en février 2023 : le CEPS peut effectuer avec plus de flexibilité des hausses de prix ciblées sur certains génériques stratégiques produits en Europe, en prenant plus en compte un ensemble de coûts.

Cette évolution pose cependant quelques questions. Elle insiste principalement sur la production européenne (la relocalisation et le maintien sur le sol européen ou français étant un des enjeux majeurs). Or, tous les médicaments à risque ne sont pas forcément des génériques (et ne sont pas moins essentiels). Il conviendrait de mieux cibler les médicaments MITM, produits sur le sol européen. De même, la sanction face au non-respect de ces dispositions semble peu adaptée. En effet, réduire à nouveau le prix d'un médicament qui, pour des raisons économiques, a fait l'objet d'une demande de hausse de prix ne semble pas juste en termes de

pérennité. Les difficultés déjà existantes ne pourraient être qu'accrues. Il serait préférable, comme avec les PGP, stock de sécurité, de condamner via des sanctions financières adaptées.

La relocalisation est également une des solutions à long terme, car elle permet un ancrage français ou européen. Nous avons vu qu'un ancrage proche, n'était pas non plus une solution radicale pour endiguer toutes les pénuries. Cependant, la prise de solution sera facilitée et permettra de diminuer une partie des aléas évoqués, liés à la distance (on peut citer les décisions gouvernementales ou encore la réorientation en priorité sur le sol français ou européen en cas de pénurie). Aujourd'hui, bien que le niveau de vie des pays asiatiques augmente, ainsi que les décisions environnementales et sociales, la délocalisation reste encore un choix important pour les entreprises en termes de coût. Pour essayer de rendre plus attractive la France, et de réorienter les choix vers une implantation européenne, le gouvernement a sorti un nouveau plan : le Plan relance 2030. Ce dernier permet d'allier une aide de choix pour la relocalisation de la production sur le sol français ou européen pour sécuriser l'approvisionnement, mais également d'augmenter l'attractivité de la France en matière d'innovation (notamment en termes de médicaments innovants) (17). A l'heure actuelle, la France, en avance sur la décarbonation par rapport à l'Asie, pourrait être un atout dans l'innovation et le choix d'une relocalisation plus correcte par rapport aux normes environnementales et sociales. En effet, du fait de ses énergies - nucléaire et énergies renouvelables - elle a dès à présent une utilisation moins intensive de carbone, ce qui pourrait la positionner en tant que leader (d'un point de vue industriel avec ce nouveau procédé de fabrication). Ajouté à cela, une avance en termes de performance environnementale et sociale, qui pourrait faire la différence sur les années à venir. Face à ça, il ne faut cependant pas oublier l'investissement conséquent, qui reste majoritairement au-dessus des coûts asiatiques, et qu'il faudra réussir à supporter pour éviter à nouveau une délocalisation.

La encore, plusieurs problèmes se posent. A l'heure actuelle, France relance soutient 55 projets, pour un montant de 66 millions d'euros environ. On pourrait penser que le choix de relocalisation se baserait majoritairement sur la liste des médicaments critiques. Or, en se penchant un peu sur les différents projets évoqués dans le plan, on peut s'apercevoir que sur les différents projets soumis au vote,

seuls 17 % concernent réellement une relocalisation. La majorité des projets étant des extensions ou des renforcements des capacités, plutôt qu'une création. De plus, parmi les projets de relocalisation, comme le paracétamol par exemple par Seqens, l'entièreté de la chaîne ne sera pas relocalisée : les matières premières resteront produites en Chine. De la même manière, parmi les relocalisations, seuls 5 sont des médicaments stratégiques.

Cela nous amène à nous poser des questions quant au choix effectué : s'agit-il réellement des molécules en tension ou finalement de l'innovation qui passe prioritaire ? On aurait pu penser que les projets seraient tirés de la liste des médicaments les plus critiques, dépendant des importations extra-européennes comme l'Amoxicilline, les anticancéreux ou encore l'insuline rapide. Il serait important de réfléchir assez rapidement à la réelle stratégie visée par les autorités et de se re-centrer sur l'innovation, mais également de s'accorder un maximum avec ces molécules citées. De même, malgré les progrès techniques, écologiques et sociétaux, s'assurer que chacun des projets portés soit sûr en termes de rentabilité et de problème de prix, pour garantir une implantation durable face à l'Asie.

L'AP-HP quant à elle (l'assistance publique des hôpitaux de Paris), est une direction acheteuse pour le compte de 37 établissements hospitaliers. Jusqu'en 1990, elle était en partie chargée de fabriquer des médicaments comme des solutions injectables ou génériques, pour pallier la production insuffisante de ces traitements par les industries. Elle a ainsi un rôle central pour répondre aux besoins de santé publique non satisfaits par la production industrielle.

L'AP-HP intervient aujourd'hui dans la réflexion sur les pénuries, comme pouvant avoir un rôle central lors d'indisponibilité de médicaments. Actuellement en train de diminuer ses moyens techniques et humains, une demande leur a été faite pour au contraire réorienter ses compétences et devenir cheffe d'orchestre pour la réalisation centralisée de certaines préparations. En effet, via une production ponctuelle, centralisée, elle pourrait jouer un rôle de donneuse d'ordre et de gestionnaire, sous-traitante (et non plus fabricante), pour la réalisation de préparations magistrales au sein des PUI, pour des produits cruciaux, non satisfaits par le marché industriel. Cela concernerait des médicaments abandonnés pour des questions de rentabilité, n'ayant pas d'alternatives thérapeutiques, les produits de marchés de

niches, ou encore pour la réalisation de traitements à des formes ou dosages adaptés (pédiatriques/gériatriques).

La production publique de médicaments est actuellement en cours de tests dans plusieurs pays. On peut citer le Brésil, qui possède une production publique par 21 laboratoires, de médicaments essentiels, dont la liste est mise à jour chaque année. Les Pays Bas, en cours de réflexion sur une production publique de vaccins. Ou encore le Canada, où l'hôpital d'Ottawa a reçu une subvention de l'Etat pour renforcer ses capacités à produire des biothérapies.

Ainsi, l'utilisation de l'AP-HP pourrait être d'une aide précieuse pour combler un besoin, via la liste des médicaments essentiels.

De nombreuses autres mesures pourraient être envisagées, et engagées, comme la centralisation des informations au sein du système DP-Rupture, un travail massif de cartographie des maillons de la chaîne de production permettant une vision plus claire afin de repérer les maillons les plus faibles, ou encore la revue des sanctions prises en cas de non respect des obligations que nous allons travailler dans la partie ci après.

### **3. Sanctions encourues**

Afin de faire respecter les différentes mesures mises en place, le directeur général de l'ANSM a été doté le 29 décembre 2011, par l'article 5 de la loi n°2011-2012, d'un droit de sanctions administratives à caractère financier envers les entreprises ne les respectant pas.

Ces sanctions concernent différentes obligations. Ces obligations s'appliquant aux pénuries de médicaments, sont énumérés principalement à l'article L5423-9 (18). Elles concernent majoritairement les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, et à destination des titulaires d'autorisation de mise sur le marché ou d'une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament.

Cet article de loi reprend sept points sanctionnables:

- Le fait de ne pas constituer un stock de sécurité au marché national.

- Le fait, pour le laboratoire, de ne pas informer l'ANSM, du fait de suspendre ou cesser la commercialisation d'un traitement sans alternative thérapeutique. Ou de ne pas l'en informer de faits susceptibles de suspendre ou cesser la commercialisation. De même, le fait de ne pas indiquer la raison de cet arrêt est un motif de sanction.
- Le fait de cesser la commercialisation d'un traitement, avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place des solutions alternatives permettant de combler le besoin.
- En cas d'urgence, le fait de ne pas informer l'ANSM d'un retrait de lot ou d'une suspension de commercialisation qu'il a engagé.
- Les industries pharmaceutiques ont obligation, pour un MITM, de mettre en place un plan de gestion de pénurie. Le fait de ne pas respecter cette obligation, de ne pas déclarer la liste des médicaments pour lesquels il élabore un plan de gestion de pénuries, ou de ne pas prévoir dans le plan de gestion des pénuries des mesures suffisantes permettant de faire face à une situation de rupture de stock.
- Le fait de ne pas procéder à l'importation d'une alternative au médicament en rupture de stock exigée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- Le fait de ne pas procéder à l'importation d'une alternative au médicament en rupture de stock, ou de ne pas mettre en œuvre les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients.

Ainsi, en l'absence de respect de ces obligations, des sanctions sont prévues par la loi. Ces sanctions sont majoritairement financières et s'établissent sur le chiffre d'affaires de l'entreprise sur le produit concerné par le manquement. L'ANSM a développé trois documents (dont deux annexes - le troisième étant celui relatif aux ruptures de stock de médicaments) (19), permettant d'expliquer à chacun l'échelle de sanctions financières associée aux différents manquements. En effet, pour un maximum d'équité et une meilleure détermination du coût des manquements, un système de cotation a été créé, et s'établit en cinq points.

- 1) Dans un premier temps, un montant de base a été fixé. En fonction du manquement, la sanction financière sera proportionnée à la gravité des faits constatés. La gravité pourra concerner la survenue d'effets indésirables, l'impact environnemental, l'impact de la diffusion, le report vers d'autres spécialités, la distribution contingentée de médicaments en tension, manquement qui empêche la prise de mesures en temps utile par l'ANSM etc. Différentes gradations peuvent ainsi être observées (dans l'annexe 1 des documents précités), mais s'établit systématiquement à l'échelon 3 dans l'annexe 3 (20) en ce qui concerne les ruptures de stock des médicaments - soit 20% sur 30% du chiffre d'affaires du produit.
  
- 2) Suite à la détermination du montant de base, l'ANSM apprécie la gravité du manquement et sa durée. Concernant la durée de la rupture, la cotation suivante a été retenue:
  - inférieure à 2 mois : +0,25 %
  - entre 2 et 6 mois : +0,5 %
  - entre 6 et 12 mois : +1,5 %
  - supérieure à 12 mois : +2 %
  
- 3) S'ensuit, une phase de personnalisation, qui tient compte du comportement de l'entreprise face au manquement constaté. Cette fois, des critères atténuants allant jusqu'à moins 2% peuvent être pris en compte, notamment si l'entreprise coopère avec les autorités, voire se met en conformité au cours de la procédure. A l'inverse, en cas de répétition ou de non coopération, une cotation de plus 2% peut être retenue à l'encontre de l'entreprise.
  
- 4) Le quatrième critère concerne le caractère répétitif du manquement. Dans ce cas, un pourcentage de 3% sera additionné au montant de la sanction, si une sanction similaire a été prise dans un délai de deux ans à compter de la date à laquelle la première décision est devenue définitive.
  
- 5) Enfin, l'adaptation à la situation individuelle de l'opérateur. En plus du montant de la sanction déterminé par les critères ci-dessus, une astreinte journalière peut être ajoutée de surcroît, pour chaque jour de rupture

d'approvisionnement constaté. Cette astreinte est limitée à un plafond de 30% du chiffre d'affaires journalier moyen réalisé en France par l'entreprise (20% si le manquement n'est pas une récidive). De plus, deux points sont à surveiller. En premier lieu, si le maximum légal du montant de la sanction n'est pas dépassé. Ce maximum légal est de 15000 ou 150 000 euros (selon le cas) pour une personne physique, et de maximum 100 000 ou 1 000 000 euros pour une personne morale. De plus, l'ANSM peut tenir compte des difficultés financières, si elles sont avérées, et ainsi diminuer le montant final de la sanction.

L'ensemble des montants recouverts sont versés au Trésor public.

Cependant, en réalité, ces sanctions sont peu appliquées, ou appliquées avec des montants relativement modestes. En effet, entre 2018 et 2022, seules huit sanctions à l'égard d'entreprises ont été prononcées pour un montant total de 922 000 euros. Qui plus est, les sanctions prononcées ne concernent qu'une classe de manquement, qui est la non déclaration du risque de rupture, ou la déclaration tardive. Aucune n'a été prononcée pour des manquements à propos des plans des gestions de risque, pourtant obligatoire mais inégalement rédigés et appliqués. Ou encore, pour les stocks de sécurité, pas forcément réalisés. Ces dernières nécessitent cependant une vigilance et une surveillance plus accrue afin de prévenir un maximum le risque de rupture.

On peut citer trois décisions de sanctions (21) :

- A l'encontre de la Coopération Pharmaceutique Française pour une déclaration tardive de risque de rupture de stock. C'est l'ANSM elle-même qui a dû adopter des mesures visant à éviter une rupture de stock totale. Sanction de 15 139 euros
- A l'encontre de Arrow Générique pour déclaration tardive, puis non déclaration de remise à disposition. Sanction de 91 860 euros
- Enfin, à l'encontre de Zentiva france, également pour déclaration tardive de rupture de stock. Sanction de 254 095 euros.

A noter que, concernant les huit sanctions, aucune ne figure parmi les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, pourtant fréquemment en rupture ces dernières années, voire très problématiques ces derniers mois. Une attention plus particulière devrait pourtant être observée pour ces traitements à risque.

L'ANSM a tout de même déclaré, que pour l'année 2022, trois autres décisions étaient en cours de traitement.

Ainsi, plusieurs problématiques concernant la prise de sanctions sont à déplorer.

Comme soulevé plus haut, les montants recouverts restent globalement assez faibles. Ils s'élèvent entre 830 euros à 348 623 euros. Ce qui reste assez peu dissuasif pour les entreprises qui ne se seraient pas encore mises en conformité avec la loi. Un point peut être également à soulever, en ce qui concerne les sanctions concernant des entreprises déjà en difficulté. Bien que toute entreprise doit se mettre en conformité avec la loi, une sanction supplémentaire sur un traitement - peut être déjà moins rentable pour l'entreprise - peut conduire l'entreprise à abandonner la commercialisation de ce médicament.

Un autre point peu dissuasif est la publication pendant uniquement deux mois sur le site de l'ANSM de la décision de pénalité prise. Pourtant, le fait d'afficher pendant un temps plus long, voire même de garder l'historique complet des ruptures et des décisions qui en découle, pourrait avoir un impact positif. En effet, on peut évoquer la stratégie d'achat des groupes hospitaliers, qui pourraient avoir accès à cette liste (inspections, ruptures, plan de gestion de risques), et leur permettre une prise de décision par rapport au choix du générique ou traitement. En effet, les éventuelles ruptures rencontrées par le laboratoires choisis et pénalités visibles, peut inciter les entreprises à être un maximum "irréprochable" dans la stratégie de gestion des ruptures de stock.

De plus, il y a un réel retard dans la prise de mesures puisque les décisions émises ne concernent pas forcément les pénuries sur l'année en cours. Ainsi les décisions de justice ne sont pas assez réactives du fait de la conjoncture juridique actuelle. Des moyens permettant une réaction forte et rapide pourraient permettre une réaction également plus rapide de la part des entreprises.

Pour finir, une autre difficulté s'ajoute pour les grands groupes pharmaceutiques à stratégie mondiale où le marché Français ne représente qu'une petite part de leur

marché total. L'obligation d'un stock de sécurité ou plan de gestion de risque peut ne pas être perçue comme une priorité, et ces entreprises préfèrent payer aux vues des "petites" sommes demandées que de se mettre en conformité. Un besoin de stratégie européenne semble essentiel.

Différentes solutions pourraient être envisagées afin de faire respecter ces mesures.

Les moyens humains et financiers permettant une visibilité et une réaction rapide par les autorités sont nettement insuffisants au vu du nombre de spécialités et de l'importance des données à traiter. Le fait de les doter de plus grands moyens pourrait permettre dans un premier temps d'élargir leur impact. De même un système informatisé et actualisé en temps réel sera un plus non négligeable dans la gestion de leur mission.

L'ANSM a également déjà mis en place des lignes directrices permettant l'élaboration de manière plus uniforme des plans de gestion de risque, depuis le 22 juillet 2021 (22). Un autre document permet également d'accéder à la liste de tous les PGP déposés. En raison de son accessibilité, tous peuvent consulter ce document et ainsi garantir un meilleur plan de protection en cas de pénurie.

Concernant la difficulté de régulation et de maintien de certaines spécialités matures sur le marché, une solution a été émise. Elle vise à contraindre l'entreprise à maintenir chaque production de médicament d'intérêt thérapeutique majeur lors de la demande d'inscription de toute nouvelle spécialité sur la liste des médicaments remboursables, en rétrocession, ou sur la liste des produits agréés que les collectivités peuvent acheter, via des pénalités financières. Ou, de refuser l'inscription d'une nouvelle spécialité pour une entreprise ayant arrêté la commercialisation d'un traitement pour des raisons de stratégies commerciales. Cette mesure a pour principal objectif d'éviter la mise sur le marché de thérapeutiques extrêmement coûteuses, au détriment des traitements matures à faible coût. Cependant cette idée reste soumise à débat. En effet, les laboratoires pourraient cette fois renoncer à toute inscription sur les différentes listes. Un rapport de force pourrait encore être instauré entre l'industriel et les autorités, au détriment des patients.

Pour conclure cette partie, des mesures sont de plus en plus envisagées et mises en place pour garantir le maintien des spécialités considérées comme MITM sur le marché, mais les moyens et décisions de justices restent encore globalement insuffisants pour permettre un impact fort et dissuasif vis à vis des différentes entreprises.

## Deuxième partie : Pénurie et réduction de l'utilisation des antibiotiques

### 1. Présentation du contexte relatif aux antibiotiques

#### a. Utilisation des antibiotiques à l'officine en France

Suite à de nombreuses campagnes de prévention et d'efforts effectuées par les autorités de santé, la consommation globale d'antibiotiques décroît d'année en année. Pour pouvoir évaluer les consommations, et comprendre de quoi il s'agit, un indicateur est utilisé: le DDJ / 1000 habitants / jour. Selon Santé Publique France (26), DDJ signifie doses définies journalières, et correspond à une "posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule".

Fin 1999, la consommation d'antibiotiques était à son maximum et finit par atteindre un maximum de 37 DDJ. Il a fallu progressivement, aux termes de nombreux efforts, la réduire afin de préserver leur efficacité et limiter l'apparition de bactéries multi résistantes aux antimicrobiens. En 2019, la consommation tourne aux alentours de 23,3 DDJ/1000H/J. En terme de volume de boîtes, on passe en 2000 de 194 millions de boîtes à 139 millions en 2019, soit une diminution de 55 millions de boîtes. Cependant cette diminution ne s'est pas effectuée d'une traite, mais en plusieurs phases, que nous pouvons observer sur le graphique qui suit:

**FIGURE 2 | ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES (EN NOMBRE DE BOITES) EN FRANCE ENTRE 2000 ET 2020**



Source : ANSM  
Champ : France, Secteur Officinal et Hospitalier

*Figure 9*

- Dans un premier temps, on peut observer entre 2000 et 2004, une chute importante de 22% de consommation en quatre ans. Cette nette diminution fait suite à de fortes campagnes de prévention: on peut citer le Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, ou encore des slogans tels que "les antibiotiques c'est pas automatique" (23)
- S'en suit une phase de stabilisation où la consommation ne baisse en 10 ans que de 3%.
- Puis, une nouvelle baisse, plus modérée cette fois, entre 2016 et 2020 de 8,5%.
- La période qui suit se déroule pendant la pandémie de Covid-19 où l'on sait que la consommation a été largement impactée du fait des confinements et diverses mesures de protection, qui ne peuvent être interprétés que plus difficilement pour les années à suivre.

Si l'on s'intéresse également aux différentes classes d'antibiotiques, on peut remarquer deux choses (24):

**Tableau 1. Consommations dans le secteur de ville exprimées en nombre de DDJ / 1 000 hab. / jour, par classe ATC. France, 2011-2021**

CLASSE ATC	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	% 2021/2011
J01A Tetracyclines	3,12	3,21	3,3	3,03	3,12	3,06	2,97	2,9	2,78	2,61	2,77	-11,2%
J01CA Penicillines à large spectre	5,82	6,36	6,83	6,8	7,37	7,99	8,06	8,46	8,54	6,18	6,69	14,9%
J01CR Association de pénicillines	4,6	4,8	4,77	4,65	4,77	4,76	4,4	4,3	4,24	3,56	3,76	-18,3%
J01D Autres bêta-lactamines	2,69	2,49	2,19	2,11	2,12	1,97	1,59	1,42	1,25	0,88	0,85	-68,4%
J01E Sulfonamides & Trimethoprime	0,37	0,38	0,38	0,38	0,38	0,39	0,4	0,4	0,41	0,41	0,42	13,5%
J01F Macrolides	3,65	3,65	3,44	3,04	3,16	3,05	2,91	2,87	2,74	2,3	2,33	-36,2%
J01M Quinolones	1,88	1,88	1,81	1,71	1,61	1,52	1,38	1,29	1,1	0,95	0,94	-50,0%
J01R Association d'antibactériens	0,82	0,82	0,78	0,74	0,7	0,69	0,66	0,62	0,58	0,53	0,52	-36,6%
J01X Autres antibactériens	0,49	0,44	0,44	0,41	0,44	0,45	0,42	0,43	0,43	0,36	0,41	-16,3%

**Tableau 2. Prescriptions dans le secteur de ville exprimées en nombre de prescriptions / 1 000 hab. / an, par classe ATC. France, 2011-2021**

CLASSE ATC	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	% 2021/2011
J01A Tetracyclines	48,53	48,29	48,75	46,57	44,92	43,7	41,94	40,66	39,78	38,17	40,35	-16,9%
J01CA Penicillines à large spectre	243,2	260	275,3	272,2	289,2	307,9	305,8	313,8	314,2	221	246,5	1,4%
J01CR Association de pénicillines	156,5	159,4	155,9	150,2	151,3	149,5	136,6	131,6	128,7	104,2	112,1	-28,3%
J01D Autres bêta-lactamines	198,2	179,2	160	147,6	146,1	133,9	107,2	93,57	81,54	53,9	55,53	-72,0%
J01E Sulfonamides & Trimethoprime	15,56	15,71	15,76	15,63	15,63	15,88	16,2	16,4	16,66	16,86	17,12	10,0%
J01F Macrolides	168,4	165,9	156,1	138,5	143,3	138,3	129,9	126,8	121,2	99,17	102,2	-39,3%
J01M Quinolones	84,19	83,5	79,8	74,19	68,9	63,77	56,36	51,85	42,09	34,98	34,53	-59,0%
J01R Association d'antibactériens	46	45,68	42,85	40,48	38,36	37,54	35,53	33,2	30,91	27,69	27,07	-41,2%
J01X Autres antibactériens	48,28	48,13	50,34	52,4	55,53	58,51	60,38	61,77	64,06	59,88	62,14	28,7%

*Figure 10*

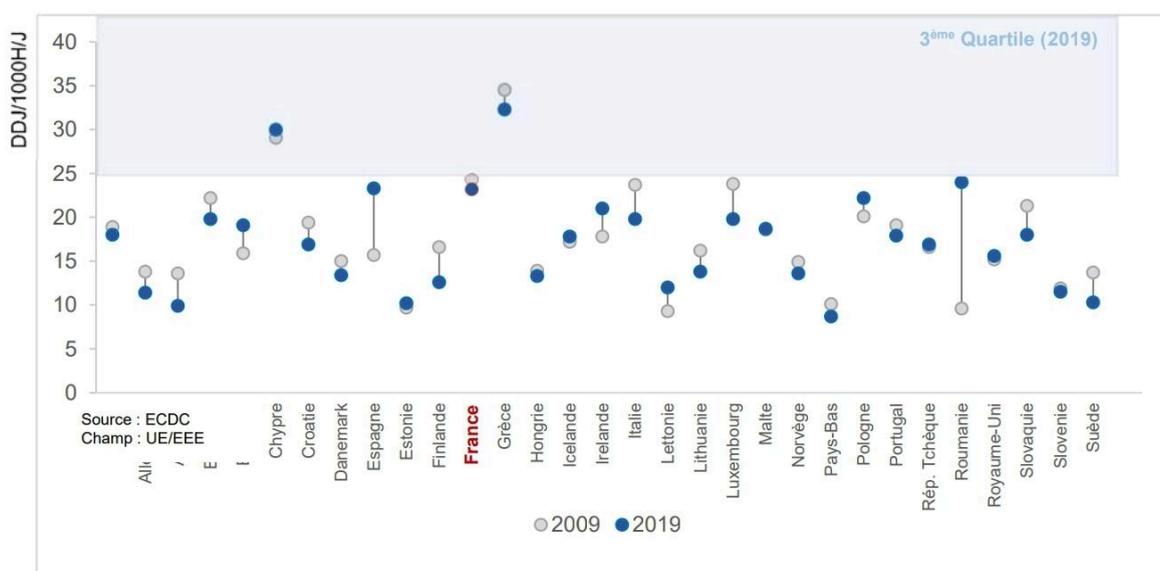
La consommation a baissé dans quasiment toutes les classes d'antibiotiques entre 2000 et 2019. Seules deux classes n'enregistrent pas de baisse aux termes des dix années présentées. Il s'agit d'une part des pénicillines à large spectre, qui reste la classe la plus prescrite à l'heure actuelle - avec une consommation en quasi constante évolution. Et d'autre part les sulfamides et le triméthoprime qui sont notamment prescrits dans les cystites simples chez la femme.

Il est important de noter que parmi la diminution de 8,5% depuis 2016, les trois classes d'antibiotiques considérées comme critiques (particulièrement générateur de résistances bactériennes), deux des trois ont vu leur consommation diminuer : les céphalosporines de 3ème génération de moins soixante douze pourcent, et les fluoroquinolone de moins quarante deux pourcent. A l'inverse, la consommation d'Augmentin et de ses génériques, ont progressé de dix huit pourcent.

### b. Utilisation des antibiotiques en Europe

Malgré tous les efforts fournis par les différentes instances, la consommation française reste tout de même au-dessus de la consommation moyenne européenne, et nous sommes parmi les consommateurs d'antibiotiques les plus importants.

**FIGURE 6 | ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN EUROPE DANS LE SECTEUR OFFICINAL (EVALUEE EN DDJ/1000H/J) ENTRE 2009 ET 2019**

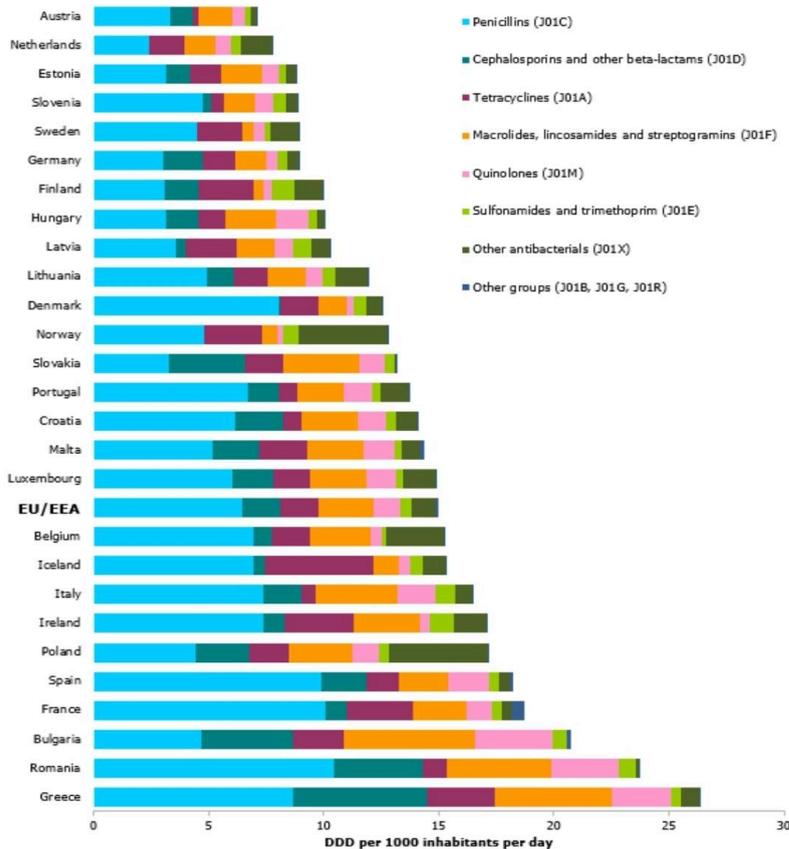


**Figure 11**

La consommation européenne tourne quant à elle autour de 18 DDJ/1000H/J, plaçant la France dans le quartile supérieur, en 5ème position. Les Pays-Bas étant les moins consommateurs avec 9,5 pourcent et la Grèce à 34,1 pourcent. On remarque que les pays au Nord-Est sont moins consommateurs que ceux situés dans le Sud-Ouest.

De même au cours des dix dernières années, tous ont vu leur consommation diminuer à l'exception de la Bulgarie et de Chypre, pour lesquels elle a légèrement augmenté (respectivement +2,4% et +0,8%) (25). Cependant, globalement, l'ensemble des mesures pour garantir une gestion plus appropriée de l'utilisation des antimicrobiens, l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques à large spectre et la surveillance des résistances, semble porter ses fruits dans la majorité des pays, bien que l'amélioration des pratiques doive se poursuivre.

**Figure 2. Community consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC group level 3, by country, EU/EEA, 2020 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)**



EU/EEA refers to the corresponding population-weighted mean consumption based on the reported community data for 2020 (27 countries).

Enfin, concernant les classes d'antibiotiques, la tendance semble rester la même qu'en France : les pénicillines restent la classe la plus utilisée (comme nous pouvons le remarquer sur le graphique qui suit).

Cela peut se justifier du fait d'une moindre utilisation des autres classes d'antibiotiques (peut-être à spectre plus réduit) et de fait du report vers les pénicillines, qui voient elles leur consommation légèrement augmenter.

**Figure 12**

## **2. Solutions et application en pharmacie d'officine**

Plusieurs dispositions déjà mises en place ont été ré-utilisées et ré-affirmées pour contribuer à la lutte contre les pénuries, comme notamment dans le plan hivernal 2023-2024. Nous parlerons ici des Streptotest<sup>®</sup>, des bandelettes urinaires et de la délivrance à l'unité des médicaments.

### **a. Streptotest<sup>®</sup>**

Le Streptotest<sup>®</sup> - qui constitue un Test Rapide d'Orientation Diagnostique TROD - est un test permettant de mettre en évidence ou non, la présence de la bactérie Streptocoque bêta hémolytique du groupe A au niveau de l'oropharynx. Il permet ainsi de déterminer si l'angine du patient est virale ou bactérienne, et donc, si elle nécessite un traitement par antibiotique ou non. A l'inverse, si le test est négatif, le traitement sera uniquement symptomatique: fébrifuge, pastilles antiseptiques, phytothérapie etc.

A l'origine, ce test a été mis en place dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, afin de préserver l'efficacité des antibiotiques et d'éviter des prescriptions inutiles. En effet, on retrouve dans la feuille de route interministérielle de lutte contre l'antibiorésistance de 2016 (26), des mesures phares, introduisant cette notion de TROD :

- Mesure 3 - action 7 : “ Encourager le recours aux tests de diagnostic rapide contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance, en ville et à l'hôpital (...)”
- Mesure 4 - action 9 : “(...) mettre en place une ordonnance dédiée à la prescription des antibiotiques, en y liant des TROD pour les infections rhinopharyngées (...)”.

Suite à ces propositions, les médecins, puis les pharmaciens, se sont vu confier d'une part, depuis le 1er juillet 2021, l'utilisation de ces tests afin d'orienter au mieux les diagnostics. Et d'autre part, certains pharmaciens (qui coopèrent avec un médecin dans le cadre d'une structure pluriprofessionnelle) se sont vu autoriser la délivrance d'un antibiotique conditionnée par la réalisation de ce test.

Ce qui nous intéresse ici cependant, réside dans leur utilisation dans le cadre de la pénurie de médicaments à laquelle nous faisons face.

Ainsi, les autorités de santé ont repris cet outil, et l'ont chaudement recommandé auprès des médecins et pharmaciens, afin d'éviter un recours systématique aux antibiotiques en cas d'angine, en ces temps de fortes tensions (27). L'utilisation a également été rappelée dans le plan hivernal 2023-2024 (28): "Renforcement de l'utilisation des TROD selon les recommandations nationales de prise en charge des maladies infectieuses".

Pour la réalisation des tests, plusieurs conditions sont à remplir, notamment (29):

- la présence de locaux avec un espace de confidentialité et des équipements adaptés pour installer la personne, un point d'eau ou de solution hydro-alcoolique, le matériel nécessaire pour la réalisation des tests, ainsi qu'une boîte DASRI pour l'élimination des déchets.
- De même, une liste de non-éligibilité à la réalisation des tests a été fixée (30):

Encadré - Critères de non-éligibilité à la réalisation d'un TROD angine à l'officine, sans consultation médicale préalable

- Enfant de moins de 10 ans
- Tableau évocateur de rhino-pharyngite (rhume)
- Patient à risque d'immunodépression (patient vivant avec le VIH, patient sous traitement immunosuppresseur, dont corticothérapie au long cours et cancer sous chimiothérapie)
- Patiente enceinte fébrile (température > 38 °C)
- Patient > 70 ans avec température > 38 °C
- Épisode similaire de mal de gorge traité par antibiotique dans le mois précédent, sur la base du déclaratif patient
- Altération de l'état général avec asthénie importante, anorexie
- Fièvre élevée (température > 39 °C) ou fièvre (température > 38°) d'une durée > 3 jours
- Difficulté pour respirer ou parler
- Douleur limitant les mouvements de la tête et du cou
- Douleur strictement ou principalement unilatérale
- Limitation d'ouverture buccale
- Peau rouge ou tuméfiée au niveau du cou, du thorax ou du visage

*Figure 13*

- Enfin, initialement le pharmacien devait justifier d'une formation dispensée par un organisme de formation indépendant des entreprises fabriquant ou

distribuant des produits de santé, selon l'article 4 de l'arrêté du 29 juin 2021 (31). Cependant, pour **faciliter l'usage, et accroître l'utilisation des tests**, les modalités ont été assouplies. Depuis le 7 novembre 2023 (32), les pharmaciens désireux de pratiquer cette mission, peuvent être formés directement par leurs pairs, déjà formés à la réalisation du test. Suite à ce même arrêté, les pharmaciens peuvent désormais pratiquer le test sur des enfants à partir de **trois ans** (et non plus dix ans et plus), à partir du moment où le patient **se présente avec une ordonnance, orienté par son médecin**. En cas de présentation spontanée, l'âge minimal fixé reste de dix ans (33).

Concernant la facturation de l'acte - avec le code TRD dans le logiciel informatique - plusieurs conditions peuvent se présenter :

- Si le patient se présente spontanément à l'officine (que le résultat est positif ou négatif), ou que le patient est orienté par son médecin (avec une ordonnance conditionnelle) et que le test se révèle positif : le test sera facturé 6 euros (6,30 pour les DROM);
- Si le patient est orienté par son médecin et que le test est négatif (avec présentation d'une ordonnance conditionnelle) : le test sera facturé 7 euros (7,30 dans les DROM)

L'ordonnance doit être présentée dans les 7 jours uniquement, avant d'être caduque.

Un point doit cependant être souligné. Plusieurs enquêtes montrent que son utilisation est encore très **peu répandue**. Selon le CRAtb IDF - Centre régional en antibiothérapie Ile de France (34), dans sa lettre d'information n°4 : seuls 40 % des médecins généralistes qui peuvent commander gratuitement les tests auprès de la sécurité sociale ont commandé au moins une boîte en 2022. De même du côté des pharmacies, selon les données de facturation des TROD, seule une pharmacie sur dix en Ile de France disposait de ces tests. Malgré ces informations, de nombreuses officines ont répondu à une enquête faite par le CRAtb, montrant l'intérêt porté à ce dispositif.

Cet outil reste donc essentiel à plusieurs niveaux : dans la **lutte contre l'antibiorésistance**, mais aussi pour la **limitation des prescriptions dans le cadre**

**de la pénurie** d'antibiotiques. Elle doit continuer à être encouragée au vu des bienfaits potentiels qui pourraient être observés d'ici quelques années.

b. Bandelettes urinaires

Sur le même principe que pour les Streptotest<sup>®</sup>, l'arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaire d'officine et l'assurance maladie (35), autorise le pharmacien à la réalisation d'une bandelette urinaire dans le cadre d'une suspicion de cystite aiguë simple de la femme, avant toute prescription d'antibiotique (fosfomycine et pivmécillinam selon le protocole de prescription). Cette autorisation a été accordée dans le cadre d'une politique de lutte contre l'antibiorésistance, et dans le but de faciliter le parcours de soin de la femme ayant une cystite. Également, dans un contexte de pénuries, il permet de limiter la consommation d'antibiotiques en tension, et leur utilisation inutile.

En effet, les cystites sont un des premiers motifs de consultation en médecine générale et aux urgences, et sont responsables du plus grand nombre de prescriptions en France (36). La prise en charge initiale en ville est donc un bon moyen de limiter l'afflux systématique vers les urgences ou l'engorgement au sein des salles d'attente.

Cependant, tout le monde ne peut être concerné par le dépistage par bandelette urinaire. Il existe, une fois encore, des critères d'inclusion et d'exclusion, permettant d'éviter tout retard de diagnostic. Les critères d'inclusion (concernant les femmes - les hommes étant plus sujet aux prostatites) sont donc (37) : l'apparition récente des signes fonctionnels urinaires, un âge compris entre 16 et 65 ans et des symptômes tels que brûlures à la miction, dysurie, pollakiurie, mictions impétueuses. De même, parmi les signes d'exclusion devant conduire la patiente à consulter, on retrouve la fièvre supérieure à 38°C, hypothermie, signes suggérant une pyélonéphrite (douleurs des fosses lombaires, vomissement, diarrhées...).

Comme le TROD angine, deux cas de figure peuvent survenir :

- D'une part, la **présentation spontanée de la patiente à l'officine** : Le pharmacien réalise l'anamnèse de la patiente, et s'il le juge nécessaire, délivre une bandelette urinaire avant de l'interpréter.
  - Si la bandelette revient positive, le pharmacien dispensateur orientera la patiente vers son médecin généraliste ou sa sage femme afin qu'ils puissent prendre en charge la suite des soins.
  - Si la bandelette revient négative (une cystalgie non infectieuse), il adaptera les conseils à la patiente.
- D'autre part, l'accueil d'une patiente **orientée** par son médecin ou sa sage femme **avec une ordonnance de délivrance conditionnelle**. Comme avec le TROD angine, la délivrance de l'antibiotique prescrit par le professionnel de santé est ainsi conditionnée par la réalisation de la bandelette urinaire. Le pharmacien délivre la bandelette urinaire, l'analyse, et en cas de positivité de la bandelette, délivre les antibiotiques prescrits.

A noter que, quel que soit le résultat du test réalisé au sein de l'officine, le pharmacien dispensateur est tenu d'informer via une messagerie sécurisée le médecin généraliste.

Concernant la *facturation du test* (38), un code traceur a été mis en place : le code PEE. Il est facturé six euros en métropole (6 euros 30 dans les DOM) et est remboursé à 70% par l'assurance maladie.

Un autre arrêté, celui du 5 mai 2021, permet non plus simplement la délivrance conditionnelle des antibiotiques, mais prévoit leur prescription par le pharmacien : la "dispensation de médicaments soumis à prescription obligatoire pour des pathologies bénignes en lien avec le médecin traitant" (39). A noter qu'il a ensuite été remplacé par l'arrêté du 9 mars 2023, qui implique en plus une déclaration auprès de l'ARS correspondante, de chaque membre de l'équipe officinale qui souhaite participer à cette mission.

Ainsi, cette mesure **ne concerne pas tous les pharmaciens** mais ceux inclus au sein de **structures pluridisciplinaires** - c'est à dire en lien avec d'autres professionnels de santé, dont des médecins généralistes. On retrouve parmi ces structures les CPTS - les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé. En lien avec elles, les pharmaciens sont autorisés à délivrer des antibiotiques fixés sur

une liste définie (40). Suite à l'anamnèse et la délivrance d'une bandelette urinaire qui revient positive, le pharmacien peut dispenser, associés à des conseils appropriés, un des deux antibiotiques fixés sur la liste: le fosfomycine trométamol ou le pivmecillinam.

Plusieurs problèmes peuvent également être remontés. En premier lieu, du fait de la législation encore très contraignante (appartenance à une CPTS notamment), en France et à l'étranger, la littérature est encore très limitée, et les impacts de la mise en place de cette mission est donc encore compliquée à évaluer. Dans un second temps, l'utilisation de bandelettes nécessite une certaine mise en place au sein de l'officine. Elle sous entend la mise à disposition d'un lieu de confidentialité accessible avec accès à des toilettes, ainsi que la mise à disposition de flacons à urine. De même, l'ensemble des étapes qui précèdent l'analyse du test nécessite de prendre un certain temps avec la patiente et une organisation différente, auquel il faut penser en amont.

### c. Délivrance à l'unité

Un autre outil a également été recité à plusieurs reprises dans le contexte de crise sanitaire et de pénurie de médicaments, c'est la dispensation à l'unité des médicaments, en particulier des antibiotiques.

Cette nouvelle forme de dispensation, initiée par Marisol Touraine (ancienne ministre de la santé), parue par un décret publié au Journal Officiel de la république française, le 16 septembre 2014 (41) et généralisé par la loi n°2020-105 du 10 février 2020 (42), autorise la dispensation à l'unité des médicaments. Cette activité vise à donner aux patients le nombre exact de comprimés dont il a besoin, après les avoir déconditionnés de son emballage initial et reconditionnés dans un nouveau.

La dispensation des formes (comprimés, gélules, sachets...) à l'unité peut potentiellement comporter différents bénéfices. On peut citer: une meilleure observance et de ce fait une diminution du rejet des médicaments dans l'environnement, une diminution de l'automédication avec les comprimés supplémentaires présents dans la boîte, une diminution de la consommation excessive de certains médicaments (corticoïdes, anti inflammatoires, antalgiques de

palier II...), etc... Et concernant les pénuries, une distribution de comprimés plus conforme aux prescriptions.

Or, un certain nombre de freins empêchent la mission de s'implanter aux sein des officines. Dans son rapport du 13 avril 2021 sur **La dispensation à l'unité des médicaments** (43), l'Académie nationale de pharmacie indique que seules deux cents cinquante pharmacies se seraient lancées dans ce service. Un trop faible nombre, qui pourrait traduire des contraintes trop importantes dans les conditions actuelles de dispensation.

Nous allons ainsi lister quelques points négatifs relatifs à la dispensation à l'unité, provenant en partie de différents retours d'expérience comme:

- L' "expérimentation antibiotique" 2014-1017 suite à la parution de la loi de financement de la sécurité sociale. Expérimentation qui a concerné cent pharmacies dans quatre régions de France, 1183 patients, et qui s'est étalée sur trois périodes d'un mois. A l'issue de cette expérimentation, un certain nombre d'inconvénients ont été relevés. Cependant les données analysées qui en sont ressorties, semblaient plutôt en faveur de la mise en place de cette mission au sein d'un plus grand nombre de pharmacie,
- L'utilisation du déconditionnement au sein des officines, pour certains médicaments tels que les médicaments stupéfiants et assimilés stupéfiants,
- La présence de la dispensation à l'unité déjà installée au sein des hôpitaux,
- Ainsi que de l'expérience de différents pays la pratiquant déjà depuis un certain nombre d'années.

- En premier lieu, d'un **point de vue réglementaire**:

A l'heure actuelle, l'industriel doit se conformer à certains articles de loi pouvant être contradictoires avec la mise en place de la dispensation à l'unité. En effet, l'article R5121-138 (44) énumère les différentes mentions que doit comporter le conditionnement primaire et/ou secondaire. Jusqu'à vingt mentions peuvent y figurer. Cela pose donc un problème technique quant au déconditionnement de ces formes industrielles, où ces mentions ne sont plus immédiatement visibles par le patient. L'USPO entre autres, rajoute même dans une interview (45), l'inquiétude face à la disparition des pictogrammes

de sécurité dans ce cadre ci. A noter cependant, que toutes ces informations pourront être transmises par le pharmacien dispensateur - impliquant par ailleurs d'autres contraintes que nous verrons ci-dessous.

De même, depuis 2011 (et de façon obligatoire depuis février 2019), le législateur a mis en place la sérialisation, afin de lutter contre les contrefaçons ou les falsifications. La sérialisation permet la traçabilité de la boîte. D'après l'article R5121-138-2 du CSP (46): "le conditionnement primaire des médicaments porte des dispositifs de sécurité consistant en un identifiant unique et un dispositif anti effraction" - c'est le Data Matrix. Ainsi, au moment de la délivrance d'une boîte sur laquelle est apposé le data matrix, ce dernier est désactivé et les données concernant la boîte envoyées au EMVO (*European medicines verification organization*), qui valide l'identifiant unique. Avec le déconditionnement, une deuxième délivrance pour un autre patient au sein de la même boîte semble compliquée, au vu de ces nouvelles obligations.

En conséquence, le déconditionnement pourrait conduire à un service dégradé (au niveau de la sérialisation, de la traçabilité...), alors même qu'elle est bien installée réglementairement ces dernières années.

- Dans un second temps, d'un **point de vue économique et industriel**:

Nous avons vu dans le premier chapitre, qu'une des causes majeures de pénurie provient en partie de problématiques liées à différents niveaux de la chaîne de production. Cela entraîne des retards voire des arrêts de la chaîne, et conduit au fur et à mesure à l'impossibilité de fournir les boîtes de médicaments concernées. Pour une délivrance à l'unité, l'idéal serait de présenter des formes avec des blisters pré-découpés permettant, comme à l'hôpital, l'apposition des mentions essentielles pour identifier le comprimé. Or, la généralisation du conditionnement unitaire pourrait avoir de fortes répercussions sur la chaîne de production déjà en tension et peut renforcer - du moins pendant un temps - les pénuries de médicaments.

Par ailleurs, les conditionnements tels que présentés aujourd'hui comportent plusieurs avantages garantissant la sécurité d'utilisation:

- le **conditionnement primaire**, c'est à dire le conditionnement au contact direct des comprimés / gélules, garantie par l'industriel (grâce à

différentes études faites au sein du laboratoire pharmaceutique), une protection contre les chocs, la lumière, les écarts de températures etc.

- Tandis que le **conditionnement secondaire**, soit l'emballage (souvent cartonné), est un support essentiel, permettant l'inscription de l'ensemble des informations légales.

Une fois encore, un déconditionnement supprime ces notions citées et peut engager à la fois la responsabilité de l'industriel et du pharmacien dispensateur. A noter que d'un point de vue stabilité, certains médicaments ne pourront être éligible à la dispensation à l'unité.

- **D'un point de vue écologique et environnemental:**

Le premier impact qui peut être cité est la génération de déchets suite au re-conditionnement sous forme de sachets ou flacons. Une boîte pourrait a minima être utilisée pour deux patients, générant ainsi un à deux nouveaux conditionnements, en plus du conditionnement initial. De même, la réalisation de blisters pré-découpés génère d'autres déchets, ce qui est contradictoire avec les objectifs de protection de l'environnement.

Le second impact qui peut être évoqué, est celui du recyclage des comprimés. Actuellement, de nombreuses campagnes de publicité invitent les patients à rapporter leurs médicaments non utilisés au sein des pharmacies pour limiter le rejet des comprimés dans l'environnement, et ce, grâce à l'organisation Cyclamed qui s'occupe de les récupérer et les recycler. L'Académie nationale de pharmacie fait état de 258 grammes par habitant et par an de médicaments non utilisés. En 2021, Cyclamed en récolte 158 grammes, soit 62% des médicaments non utilisés. Toutefois, le devenir des médicaments délivrés à l'unité n'a pu être clairement identifié à travers l'expérimentation de 2014-2017, sur la dispensation à l'unité. Il n'y a, à l'heure actuelle, pas d'étude claire qui permette d'identifier le parcours final de ces médicaments, et de dire si cette mission présente réellement une diminution sur l'impact écologique.

- Enfin, un des points importants revient à **l'officine**, un des principaux acteurs pour la mise en place de cette mission. Un certain nombre de points qui vont suivre, contraignent la mise en place de cette pratique.

- Premièrement la réalisation technique. A l'heure où la plupart des officines se dotent d'un robot, permettant un stockage à la boîte, le déconditionnement contrarie ce stockage et nécessite une nouvelle organisation et un gain de place au sein de la pharmacie. Cette robotisation n'est pas en faveur de la délivrance à l'unité. Seules quelques pharmacies spécialisées dans la préparation des doses à administrer sont dotées d'un tel robot permettant un déconditionnement et une délivrance à la semaine.
- De même, nous pouvons étudier les conséquences du déconditionnement d'un point de vue économique. En dehors des frais engendrés par le reconditionnement (robotisation ou nouveaux contenants, étiquettes etc...), la facturation reste majoritairement, à l'heure actuelle, une facturation à la boîte, et non à l'unité. La sécurité sociale propose une rémunération d'un euros TTC, et dans la limite de 500 euros TTC, pour le déconditionnement. Le versement se fait uniquement annuellement.
- Un autre point essentiel est la charge de travail supplémentaire qui découle de cette mission. Actuellement sont pratiquées au sein des pharmacies la délivrance à l'unité pour les stupéfiants et certains les assimilés aux stupéfiants. Cette délivrance est toujours contraignante en termes de temps. En effet, un temps doit être pris pour le déconditionnement, le reconditionnement, ainsi que l'inscription de toutes les mentions non immédiatement disponibles du fait du retrait de la boîte. Parmi elles: le numéro de lot, la date de péremption, la DCI, la durée de traitement, la posologie, le nom du patient etc.
- On garde aussi en tête le risque hygiénique lié au déconditionnement. La manipulation des gélules ou comprimés doit se faire dans des conditions d'hygiène strictes, dans un environnement propre. La responsabilité du pharmacien et de l'industriel est d'autant plus engagée.
- Enfin, un certain nombre de boîtes sont conçues avec un nombre de comprimés précis, correspondant à des posologies précises. Pendant les ruptures d'amoxicilline, nous avons vu passer les différentes recommandations de la HAS (Haute autorité de santé), rappelant les

posologies minimum adéquates pour la plupart des pathologies bénignes. Malgré ces directives, un grand nombre de prescriptions n'en ont pas tenu compte. Régulièrement, la délivrance à la boîte contraint de dispenser une boîte d'antibiotiques supplémentaire pour seulement un ou deux comprimés, engendrant un gâchis important. Il paraît donc essentiel de renforcer et de continuer la diffusion de ces recommandations, afin de limiter la prescription de comprimés inutiles et la délivrance de boîtes supplémentaires, non essentielles à la guérison du patient.

Aujourd'hui, la mise en place de la délivrance à l'unité comme solution de lutte contre les pénuries reste compliquée. Au long court, elle pourrait avoir des bénéfices non négligeables. Toutefois, le fait de l'implanter comme solution rapide de réduction des pénuries, semble peu adaptée. Cette délivrance pourrait éventuellement concerner un nombre restreint de médicaments, clairement identifié par les autorités, mais elle mériterait également des études plus approfondies et une littérature plus large, notamment sur les 250 pharmacies citées ayant instaurées au sein de leur officine la délivrance à l'unité.

Il est cependant essentiel de connaître et de travailler en amont sur une réflexion pour l'adaptation de la dispensation à l'unité, car cette forme de délivrance pourrait malgré tout être rendue obligatoire d'après le plan de financement de la sécurité sociale 2023, selon l'article 33 (47) : "la délivrance à l'unité sera rendue obligatoire pour des médicaments en situation de pénuries, quand la forme galénique est appropriée". Dans ce cas précis, cela pourrait accélérer et généraliser la dispensation à l'unité, et permettre d'observer réellement les bienfaits en termes d'écologie, d'économie, de tensions d'approvisionnement et de lutte contre l'antibiorésistance.

#### d) Recours aux des préparations magistrales

Cette solution est présentée en détail dans la troisième partie de la présente thèse

### **Partie 3 : Utilisation du préparatoire comme solution aux pénuries d'Amoxicilline**

#### **1. Les raisons de cette nouvelle mission**

Comme vu précédemment, les antibiotiques font partie des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (selon le Code de la santé publique: L.5111-4 (48) ), en raison des risques encourus face à un retard de traitements.

Dès le début du mois de novembre 2022, des recommandations de diverses instances de santé commencent à être publiées. Un premier message DGS-Urgent émanant du Ministère de la santé et de la prévention, est publié le 21 novembre 2022 (49).

Le DGS-Urgent est un système mis en place en 2016, avec la loi de modernisation du système de santé n°2016-41, du 26 janvier 2016. Ce dispositif permet aux professionnels de santé, inscrits sur la liste de diffusion des informations de sécurité sanitaire, de recevoir les alertes émises par les autorités de santé (50). Les professionnels inscrits sur la liste reçoivent donc toutes les informations d'urgence sanitaire, ainsi que différentes recommandations, comme les campagnes de vaccination (grippe, Covid), les tensions d'approvisionnement de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les recrudescences de maladies etc.

Ainsi, le 21 novembre 2022, les officines reçoivent un DGS-URGENT faisant part des difficultés d'approvisionnement de différentes spécialités contenant de l'amoxicilline, seule ou en association avec de l'acide clavulanique. En fin d'année 2022, la forme la plus touchée par ces tensions concerne principalement les suspensions buvables, prescrites chez les nourrissons et les enfants. Différentes causes à ces ruptures sont mises en avant par le Ministère de la santé.

Une des causes principales réside dans les difficultés rencontrées, du fait de la pandémie Covid. En effet, le confinement, la baisse de consultations et donc de prescriptions et les mesures d'hygiène strictes mises en place ont entraîné une chute drastique de la consommation d'antibiotiques en ville. Face à ce constat, les industriels ont réduit, voire fermé certaines lignes de production.

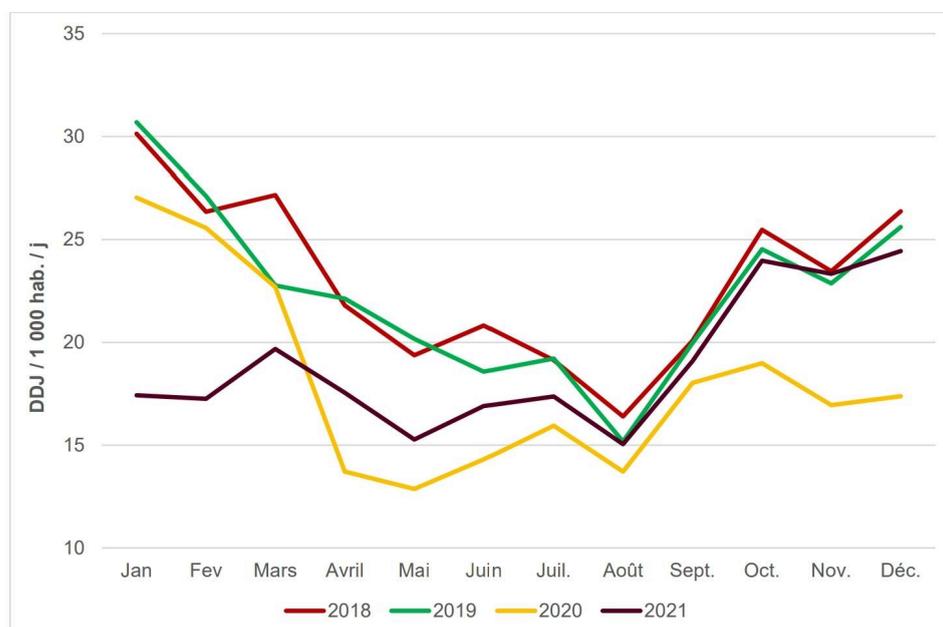
Cependant, courant 2021/2022, la consommation a repris, notamment liée à des périodes de confinement plus courtes, des règles et mesures de protection, dans un certain nombre de lieux publics, plus souples, mais surtout le retour des pathologies hivernales. Les laboratoires n'ont a priori pas prévu et devancé cette nette augmentation, et n'ont pu ré-augmenter leur production suffisamment longtemps en avance. La forte demande a, au début du moins, concerné en particulier les enfants de 0 à 4 ans, pour ensuite se généraliser à l'ensemble des formes d'amoxicilline, adultes et enfants confondus.

Sur le graphique qui suit (51), on peut apercevoir cette chute de consommation d'antibiotiques en 2021, en particulier pendant les mois d'hiver 2020, une saison où la consommation est habituellement plus élevée. Ainsi, en 2020, l'utilisation a été relativement faible en comparaison avec les années précédentes : on passe d'une consommation au mois d'octobre (pic de consommation) de presque 25 DDJ/1000 habitants en 2019, à 17,5 en 2020.

*A savoir, DDJ signifie doses définies journalières et correspond à une "posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule".*

Néanmoins, en 2021, après une année où la consommation a tourné aux alentours de 17 DDJ/1000 habitants, elle ré-augmente brusquement et passe à un niveau de consommation équivalent aux années précédents le Covid.

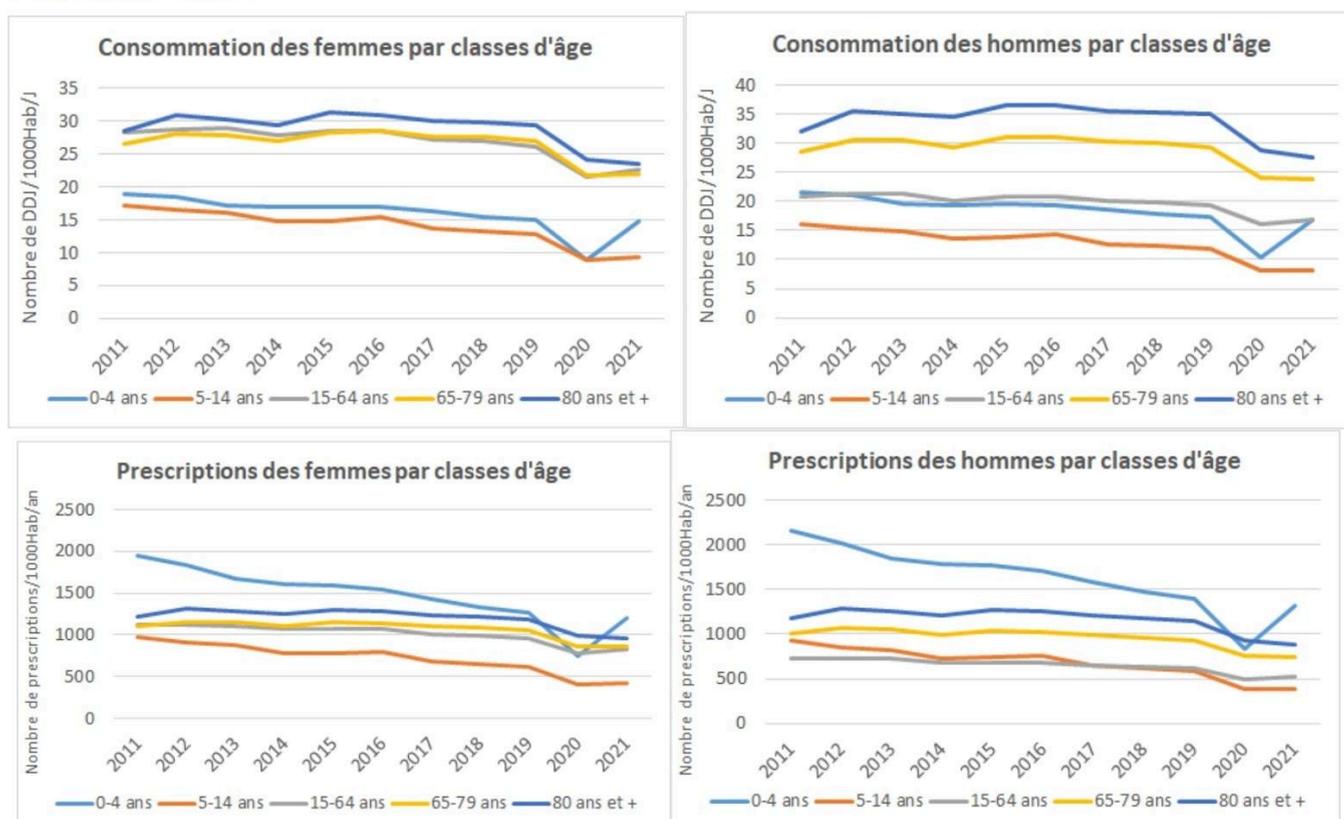
Figure 2. Évolution mensuelle des consommations d'antibiotiques. France, 2018-2021



*Figure 14*

De même, nous avons évoqué le fait que les premières ruptures apparues concernaient les formes buvables pédiatriques. Cela est également retranscrit sur le graphique suivant. Le rebond d'utilisation des antibiotiques semble toucher début 2021, principalement la classe d'âge zéro/quatre ans. On remarque une petite diminution dans les différentes classes d'âge, hommes et femmes confondus, mais une variation beaucoup plus nette dans la classe d'âge zéro/quatre ans (ligne bleu clair).

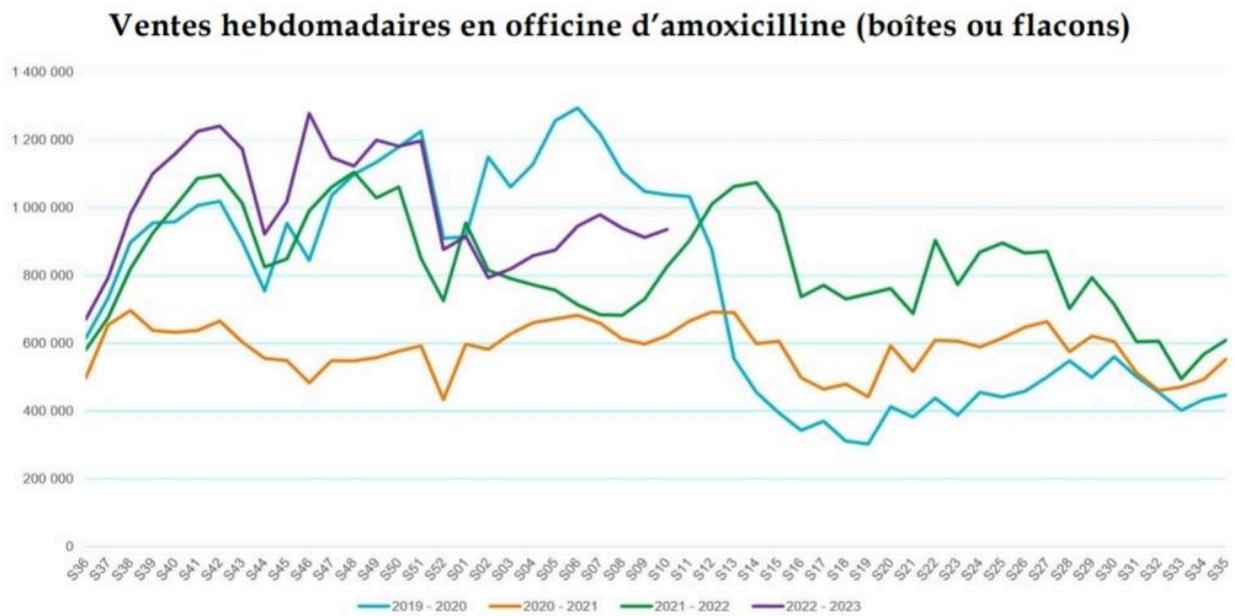
**Figure 3. Consommation et prescription d'antibiotiques par sexe et par classes d'âge. France, 2011-2021**



*Figure 15*

De même, les deux graphiques suivants, permettent de mettre en lumière les ventes accrues en particulier de paracétamol et d'amoxicilline, en comparaison aux années

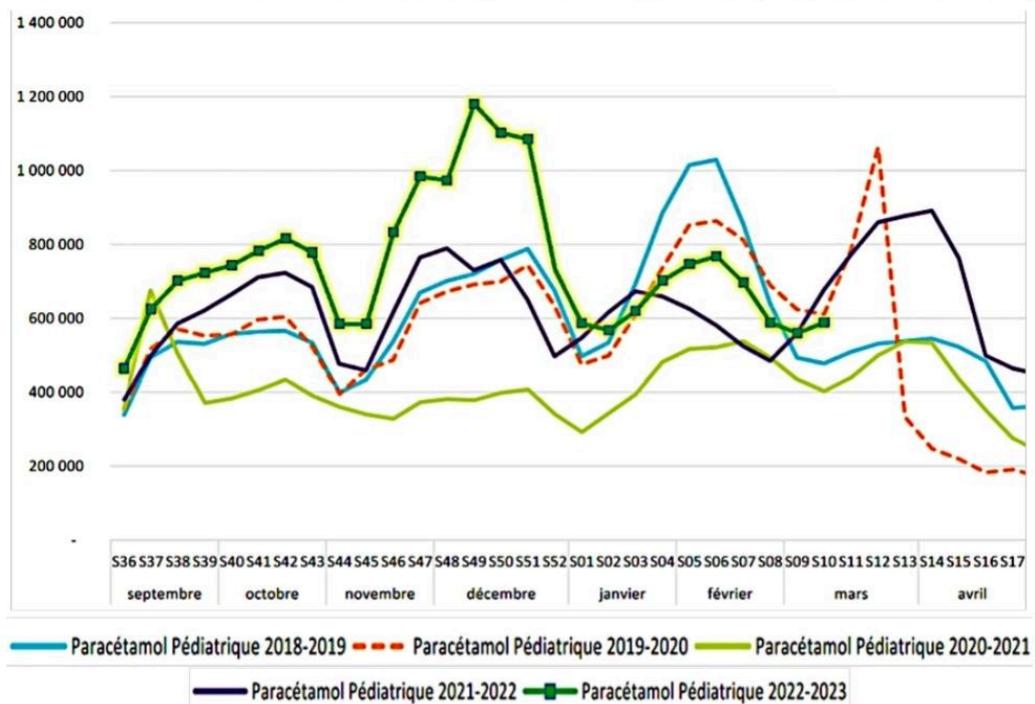
précédentes : les délivrances sont très tôt bien plus élevées et inhabituelles que les trois années précédentes.



Source : ANSM, d'après des données Openhealth

Figure 16

### Ventes hebdomadaires en officine de paracétamol pédiatrique (boîtes ou flacons)



Source : ANSM, d'après des données Openhealth

Figure 17

Le premier DGS-Urgent avait émis un ensemble de recommandations :

- Pour les médecins : limiter la prescription aux patients qui en ont réellement besoin (pas de prescription en cas d'infection virale par exemple), limitation de la durée de traitement à 5 jours
- Pour les pharmaciens : réalisation des TROD, priorisation de la dispensation à l'unité dans des conditionnements adaptés et une durée de traitement de 5 jours.

Un deuxième DGS-Urgent (52) concernant les tensions d'approvisionnements en Amoxicilline est reçu le **12 décembre 2020**, soit moins d'un mois après le premier. Cette information rappelle les recommandations précédemment citées, en insistant sur la dispensation à l'unité des antibiotiques, mais nous fournit en complément un tableau proposé par le Groupe de Pathologie Infectieuse de la Société Française de Pédiatrie, de l'association Française de Pédiatrie ambulatoire et de la Société Française de Pathologie infectieuse de Langue Française. Il retranscrit les posologies adéquates efficaces les plus adaptées dans un contexte de tensions d'approvisionnement, le meilleur choix d'antibiotiques en fonction de la pathologie concernée, ainsi qu'une solution de remplacement pour le médecin en cas de rupture du premier traitement prescrit.

Malgré tout, rapidement un autre problème surgit : la tension d'approvisionnement commence à toucher à la fois l'ensemble des formes orales d'amoxicilline (autres que pédiatriques), mais également la majorité des antibiotiques sur le marché. Cela peut s'expliquer du fait du transfert du choix de l'amoxicilline vers d'autres antibiotiques. Ainsi, l'utilisation plus importante et inhabituelle d'autres molécules, a provoqué, comme pour l'amoxicilline, une diminution rapide des stocks de ces antibiotiques, qui commencent eux aussi à manquer. Le problème s'étend donc, avec un effet domino, à l'ensemble des formes pédiatriques et adultes.

En complément de cet ensemble de mesures, une dernière a été publiée pour cette année 2022: la préparation magistrale d'Amoxicilline en gélule à usage pédiatrique, à l'officine (53). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des

produits de santé, l'autorise "à titre exceptionnel et temporaire (...) adaptées pour les enfants de moins de 12 ans si le médicament prescrit n'est pas disponible".

Nous verrons donc dans la partie qui va suivre, la réglementation qui encadre cette mission.

## **2. Réglementation de la mission**

D'après le Code de la santé publique (54), une préparation magistrale est définie comme telle: "tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible (...ou) dans le cadre d'une rupture de stock de médicament". Ainsi, en cas de pénurie, la loi autorise les pharmacies à préparer et dispenser des préparations aux patients de la pharmacie.

Le 29 décembre 2022, les pharmaciens peuvent donc, à titre exceptionnel et temporaire, délivrer des préparations de gélules d'amoxicilline à destination des enfants de moins de 12 ans, en cas de pénuries (et non aux plus de 12 ans, les formes suspensions buvables étant destinés aux enfant et non aux adultes, pour qui le choix d'une autre molécule peut éventuellement se faire). Il est important de noter cependant, que toutes les pharmacies ne seront pas autorisées à les réaliser.

En effet, toute officine peut réaliser des préparations magistrales mais toutes les substances ne sont pas d'office autorisées. L'arrêté du 14 novembre 2014 (55) mentionne ces préparations qui doivent nécessiter une autorisation préalable:

- Les préparations stériles, sous toutes formes
- Les préparations composées de certaines substances pouvant présenter un risque CMR; soit cancérogène, mutagène ou reprotoxique chez l'Homme, quel que soit le niveau de risque, qu'il soit avéré ou possible.
- Ainsi que les préparations destinées aux enfants de moins de 12 ans, contenant des substances vénéneuses, c'est-à-dire, des stupéfiants, des substances psychotropes, ainsi que des substances listés (liste I et liste II) pouvant présenter un danger direct ou indirect pour la santé (sauf les préparations destinées à être appliquées sur la peau).

Ainsi, deux problèmes se posent: l'amoxicilline est un produit toxique, listé, qui comporte des risques (que nous verrons dans la partie suivante), et elle doit être manipulée dans des conditions strictes. D'autre part, la loi autorise ces gélules d'amoxicilline chez les enfants de moins de 12 ans. Hors, l'arrêté du 14 novembre précise que les préparations pédiatriques doivent également être soumises à autorisation.

Ces autorisations préalables sont dispensées par le directeur général de l'ARS - l'agence régionale de santé - de la région correspondante. Le pharmacien titulaire monte un dossier dont l'ensemble des informations nécessaires sont décrites dans le Code de la santé publique, à l'article R5125-33-1 (56). Ci-dessus, nous allons énumérer les points essentiels à la réalisation de ce dossier.

- Une photocopie de la carte professionnelle de l'année en cours
- La liste des formes ou catégories de préparations envisagées
- Un plan des locaux de l'officine où seront exécutées les préparations, avec indications des différentes zones et leurs superficies
- Le nombre et la qualification des personnels affectés à l'exécution des préparations
- Les matériels, équipements et installations de préparation
- La description des systèmes informatisés dédiés à l'activité
- Une notice d'information décrivant l'organisation générale, les moyens et procédures mises en oeuvre pour respecter les bonnes pratiques de préparation
- Une évaluation quantitative du nombre de préparations réalisées ou projetées par formes pharmaceutiques

Ainsi, à réception du dossier, le directeur a un délai de quatre mois pour donner sa réponse - après enquête s'assurant du respect des bonnes pratiques de préparation au sein de l'officine, par un inspecteur de l'ARS.

Enfin, pour les pharmacies ne pouvant ou n'ayant pas reçu d'autorisation préalables, deux choix s'offrent à elles: **la sous-traitance** ou les **recommandations faites par**

**les différentes sociétés savantes** (Groupe de Pathologie Infectieuse de la Société Française de Pédiatrie, de l'Association Française de Pédiatrie ambulatoire et de la Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Français).

Si on s'intéresse en premier lieu à ces propositions faites par les sociétés savantes, elles ont pour but de pallier à l'absence de spécialités pédiatriques, par l'utilisation de formes adultes diluées. L'avantage des dilutions proposées par ces sociétés, est qu'elles concernent à la fois les molécules d'amoxicilline seule et celles composant l'Augmentin (soit l'amoxicilline et l'acide clavulanique). L'Augmentin, du fait de la présence d'acide clavulanique, ne peut quant à elle être préparée au sein du préparatoire, comme nous le faisons pour l'amoxicilline seule.

Pour aider à la prescription et la délivrance de ces formes adultes, les sociétés ont réalisé des ordonnances standardisées en fonction du poids et des molécules prescrites.

- Pour l'amoxicilline: comme pour les préparations magistrales, la posologie recommandée et fixée est d'une prise deux fois par jour pendant 5 jours. Le comprimé ou sachet de 1g est délayé dans 10 millilitres d'eau, et la solution ainsi réalisée doit être prélevée à l'aide d'une seringue graduée. Pour le calcul des dilutions, les sociétés savantes se sont basées sur une posologie de 100 mg/kg/jour.

Poids de l'enfant	Posologie 100 mg/kg/j d'amoxicilline (hors angine)	
	Dose unitaire	
13-16kg	750 mg = 7,5 mL	
17-20kg	1000 mg = 10 mL	
Poids de l'enfant	Posologie 100 mg/kg/j d'amoxicilline (hors angine)	
	Dose unitaire	
20-29 kg	1250 mg = 1 comprimé et 1 quart de comprimé	
> 30 kg	1500 mg = 1 comprimé et demi	
Poids de l'enfant	Posologie 80 mg/kg/j d'amoxicilline	
	Dose unitaire si 3 prises /j	Dose unitaire si 2 prises /j
7 kg	200 mg = 2 mL	250 mg = 2.5 mL
8 kg	200 mg = 2 mL	300 mg = 3 mL
9 kg	250 mg = 2.5 mL	350 mg = 3.5 mL
10 kg	300 mg = 3 mL	400 mg = 4 mL
11 kg	300 mg = 3 mL	500 mg = 5 mL
12-13 kg	350 mg = 3.5 mL	500 mg = 5 mL
14-15 kg	400 mg = 4 mL	500 mg = 5 mL
16 kg	450 mg = 4.5 mL	700 mg = 7 mL
17 kg	500 mg = 5 mL	700 mg = 7 mL
18-20 kg	500 mg = 5 mL	800 mg = 8 mL
> 20 kg	700 mg = 7 mL	1000 mg = 1 sachet ou 2 comprimés à 500 mg
>37 kg	1000 mg	1500 mg= 1 sachet entier et 5 ml de la solution de 1000 mg amoxicilline / 125 mg acide clavulanique diluée dans 10 ml d'eau)

Dilution des comprimés d'amoxicilline 1g dispersibles en l'absence des formes buvables  
Enfant > 12 kg



Prélever 10 mL d'eau

Mettre un comprimé d'amoxicilline 1g dans un verre et y ajouter les 10 mL d'eau

Bien mélanger jusqu'à ce que le médicament soit complètement dissout



Prélever ..... mL du mélange, soit ..... mg et donner le contenu de la seringue à votre enfant

Jeter le reste du mélange dans la poubelle et rincer la seringue et le verre utilisé à l'eau chaude

- Pour l'Augmentin cette fois, le principe reste le même, les prescriptions sont toujours prescrites pour cinq jours, mais le choix est laissé au médecin pour le nombre de prises par jour (soit 2 à 3 fois par jour). Contrairement à l'amoxicilline seule, la dose journalière fixée est de 80 mg/kg/jour d'amoxicilline et la dilution se fait dans 20 millilitres si le poids de l'enfant est inférieure à 7 kilogrammes, et dans 10 millilitres si le poids est supérieur de 7 kilos ou plus.

Ainsi toutes les pharmacies peuvent se référer à ces dilutions en cas d'indisponibilité de la forme pédiatrique et de disponibilité de la forme adulte. En raison des formes adultes également manquantes, cela a été peu répandu, mais cette solution peut se révéler très utile en cas de disponibilité.

L'autre solution pour les pharmacies ne pouvant réaliser les préparations magistrales, c'est le choix de la sous traitance. Les pharmacies ayant obtenu les autorisations nécessaires pour pratiquer des préparations peuvent en demander une supplémentaire auprès du directeur général de l'ARS, pour sous traiter ses préparations. Le dossier ressemble en de nombreux points au dossier précédemment évoqué. Le titulaire est simplement tenu d'envoyer annuellement: "les contrats de sous traitance indiquant les coordonnées des donneurs d'ordre, le nombre de préparations sous traitées, les formes pharmaceutiques des préparations sous traités, les substances actives qu'elles contiennent, et le cas échéant, les catégories de préparations pour lesquelles l'autorisation est délivrée" (57).

Une fois obtenue, toute pharmacie désireuse de passer commande, procède à un contrat écrit avec la pharmacie sous traitante. Pour les règles de sous traitance dans le cas de l'amoxicilline, elles seront évoquées ci dessous.

### **3. Organisation du préparatoire**

#### **a) Préambule**

Le préparatoire s'est ainsi organisé pour mettre en place cette nouvelle mission.

Nous avons donc vu que la solution trouvée par l'ANSM pour remédier à ces problèmes de dispensation, était la préparation de gélules d'Amoxicilline à destination des nourrissons et enfants, en remplacement des suspensions buvables habituellement commercialisées.

Les préparations sont destinées, d'une part, aux officines demandeuses. D'autre part, aux besoins des patients de la pharmacie.

En effet, la Grande Pharmacie de France est une pharmacie sous traitante. Les autres officines passent leurs commandes auprès du préparatoire, en fonction de leurs demandes et des prescriptions reçues. Et d'autre part, la préparation de lots pour l'usage des patients de la pharmacie en cas d'indisponibilité du traitement prescrit.

Concernant les pharmacies qui souhaitent recevoir des lots d'amoxicilline, afin de faciliter les échanges et permettre une uniformisation pour toutes les officines, une fiche récapitulatif des points essentiels pour la sous-traitance d'Amoxicilline a été créée, et envoyée aux officines demandeuses.

INFOS: Délivrance Amoxicilline

- Nous sommes en mesure de fabriquer des gélules en 125 mg, 250 mg, et 500 mg
- Limite de **5 lots par pharmacie** et par dosage (**10 de manière exceptionnelle en cas de garde**)
- Ces informations sont communes à l'ensemble des préparatoires de France (PreF) et soumises à évolution
- **Le talon étiquette vous est exceptionnellement remis avec les champs Prescripteur et Patient libres afin que vous puissiez les compléter à la demande et assurer un suivi rigoureux**
- Une **notice** est à délivrer à **chaque patient**
- Le prix public conseillé à ce jour est de 23 euros (max 25) en attendant le décret

- Dans un souci d'organisation et de traçabilité, nous ne pourrions vous reprendre un lot commandé. Merci d'anticiper vos besoins dans la mesure du possible (**ATTENTION, DLU 1 MOIS**)

**IMPORTANT : A la demande de l'ANSM**, merci de bien vouloir nous faire suivre vos prescriptions d'Amoxicilline afin d'assurer la traçabilité complète de la préparation en précisant sur l'ordonnance la **mention "ORDO DE REGULARISATION"**, **LE NUMERO DU LOT DÉLIVRE (figurant sur les pillulier que vous avez reçu) ET VOTRE NUMERO D'ORDONNANCIER**

**Merci d'avance pour votre participation**

La feuille d'information a été modifiée en fonction des nouvelles informations disponibles.

- Concernant le 1er point: initialement les dosages autorisés étaient de 125 et 250 mg. Le fait de pouvoir fabriquer des gélules de 500 mg n'a été rajouté que plus tard, suite aux nouvelles recommandations et à la difficulté de traiter les enfants avec un poids nécessitant des doses d'Amoxicilline plus élevées.
- Une limite de 5 lots par pharmacie, par dosage, a été fixée. Cela permettait essentiellement d'éviter les stocks inutiles au sein des pharmacies. La DLU (date limite d'utilisation) est de 1 mois à compter du jour de fabrication. C'est la DLU habituelle pour les préparations magistrales.  
Ainsi, des commandes trop importantes pourraient conduire à un stockage et à une inutilisation des lots, du fait de la courte DLU, et donc à une perte de produit, d'un médicament déjà en rupture. Du côté du préparatoire, cela permet une uniformisation, une meilleure organisation et d'éviter également des ruptures en son sein.
- En cas de sous traitance, lors de la libération, un talon étiquette est remis sur le flacon avec différentes informations: nom du patient, du prescripteur, de la pharmacie dispensatrice, la posologie, la composition etc... Cependant, dans ce cas précis, les lots d'Amoxicilline pouvant être commandés en avance par

une pharmacie, avant même la présentation d'une ordonnance, les talons étiquettes ont été exceptionnellement délivrés avec des champs vides. De ce fait, cela laisse le soin aux pharmacies de remplir ces informations suite à la présentation d'une ordonnance, en évitant un retard de traitement.

Cependant, pour permettre notre propre traçabilité au sein du préparatoire, il a été demandé aux officines de nous envoyer les ordonnances ayant conduit à la délivrance d'un lot d'amoxicilline.

En annexe (2), une feuille de préparation à contrôler, destinée à une pharmacie, avec le talon étiquette vierge.

- Enfin, chaque patient doit avoir accès à l'ensemble des informations concernant son médicament afin de garantir sa sécurité. Tout comme la délivrance à l'unité des médicaments, qui consiste en un déconditionnement et donc l'absence de notice d'utilisation pour une partie des comprimés / gélules délivrés, la préparation n'étant pas une forme industrielle, il est essentiel de pouvoir garantir ce droit au patient. Plusieurs solutions s'offrent à la pharmacie: la délivrance de la notice figurant sur la base de données des médicaments de la spécialité équivalente. Ou, la délivrance de la "Fiche d'utilisation de préparation magistrale - Amoxicilline", disponible sur le site de l'ANSM, que nous verrons ci-après. Cette fiche d'utilisation renferme les données essentielles à connaître par le patient, ainsi qu'un QR code renvoyant à cette notice disponible sur la base de données des médicaments.

#### b) Mise en place de la réalisation des préparations

Après avoir reçu l'autorisation de fabrication des gélules d'Amoxicilline, la réalisation peut commencer. Selon les monographies publiées par l'ANSM, faites selon la Pharmacopée Européenne en vigueur (11ème édition) et les bonnes pratiques de préparation, deux manières de fabriquer des gélules sont possibles (58).

Soit à partir de comprimés d'Amoxicilline de 1g dispersibles, disponibles sur le marché. Soit, à partir de matière première à usage pharmaceutique d'Amoxicilline trihydratée. En raison de l'indisponibilité progressive des comprimés d'Amoxicilline,

le choix s'est tout de suite tourné vers la seconde option. En effet, nous avons pu voir dans notre première partie, que les problèmes d'approvisionnement avaient différentes causes mais n'étaient, en majorité, pas liés à une absence de matière première. Ainsi, en fonction des besoins et demandes de sous traitance, le préparatoire s'est procuré de la poudre d'Amoxicilline afin de pouvoir commencer.

En raison de soucis techniques et organisationnels, la réalisation des préparations est faite en début d'après-midi.

Selon les protocoles habituels (réalisés et validés par le préparatoire), pour une préparation "classique", le gélulier doit être décontaminé à l'aide de l'alcool à 90°C entre chaque préparation. Cependant, l'Amoxicilline possède des propriétés particulières; la poudre revêt un caractère collant et volatil. De ce fait, à la différence d'autres réalisations, et pour éviter les contaminations croisées, le gélulier doit, en plus de l'alcool à 90°C, être lavé à l'eau et au savon avant la préparation d'autres types de gélules.

Ainsi, pour éviter l'attente liée au séchage du matériel, et un retard pour les autres préparations de gélules, celles nécessitant l'usage du gélulier sont réalisées le matin, le matériel est lavé à l'alcool à 90°C (qui sèche quasiment instantanément), et l'Amoxicilline l'après-midi, afin que la décontamination soit faite en fin de journée.

#### Concernant la réalisation en elle-même:

**La première étape pour toute préparation, est la saisie** à l'ordinateur de la demande. Elle se fait par une personne différente de celle qui va réaliser la préparation, et se déroule dans la salle de saisie du préparatoire. Il a été convenu au début de cette nouvelle mission, qu'un maximum de cent six gélules pourraient être passées par saisie. Ce chiffre correspond alors à sept séries de quinze gélules, soit cent cinq gélules, avec une supplémentaire pour l'échantillothèque. Cette saisie fait suite à une ou plusieurs commandes passées pour la ou les pharmacies demandeuses. Début octobre 2023, le préparatoire a décidé de réaliser des séries de 76 gélules, soit cinq séries de quinze gélules (plus une pour l'échantillothèque).

Cependant un point important est à noter: dans ce contexte de tensions, il a été déterminé par l'ANSM que la posologie recommandée pour les pathologies

courantes était de trois gélules par jour pendant cinq jours (soit quinze), d'où les sept séries de quinze gélules. Par conséquent, même si une prescription d'amoxicilline indique un nombre de gélules à l'unité plus important, les lots réalisées et délivrées resteront de quinze gélules, basés sur cette recommandation (Amoxicilline : des recommandations pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients (59) )

Concernant l'échantillon cité plus haut; Le préparatoire est soumis aux règles de bonnes pratiques de préparation. Un paragraphe sur l'échantillonnage y est donc dédié, page 39 de ce guide (60).

Selon ces bonnes pratiques en vigueur, revues et applicables depuis septembre 2023 : "Pour les préparations dont le lot est destiné à moins de 10 patients, cette échantillothèque n'est pas obligatoire". A la différence des bonnes pratiques publiées en 2007 qui informent qu'un échantillon doit être prélevé sauf s'il n'est destiné qu'à un seul patient (sauf exception).

Concernant l'Amoxicilline, nous avons évoqué le fait que nous réalisons 7 séries de quinze gélules, soit destinées à maximum sept patients. Depuis septembre 2023, il n'est donc plus obligatoire de conserver un échantillon dans ce cadre ci. Cependant, au vu du caractère temporaire de la préparation, et de l'autorisation exceptionnelle, il a été décidé, à la pharmacie, de tout de même conserver un échantillon de chaque lot réalisé.

Cet échantillon doit être maintenu dans l'échantillothèque pour une "durée au moins égale à leur date de péremption augmentée d'un an". Les récipients les contenant, doivent être clairement identifiés avec au minimum: numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date de péremption, le numéro d'enregistrement, ainsi que la mention "ne pas dispenser".

L'étape qui suit la saisie, est **l'étape de contrôle**, effectuée par un pharmacien. Elle se déroule, pour sa part, dans la salle de libération, sur un ordinateur dédié au contrôle. Cette étape, nécessaire pour l'ensemble des préparations, permet, avant la réalisation, de contrôler l'ensemble des informations légales sur l'ordonnance, ainsi que la saisie. Elle permet également de valider l'intérêt et la faisabilité de la préparation.

Une fois validée, la feuille de préparation avec l'ordonnance, peut partir pour **leur réalisation**.

Avant de débiter la réalisation, un des points cruciaux à vérifier, est le potentiel danger de la matière première, et donc les potentielles précautions qui doivent être mises en place pour sa manipulation. Plus haut, nous avons évoqué le fait que l'Amoxicilline possédait des propriétés particulières. Elle possède également des risques pour la santé, pour la personne amenée à la manipuler.

Ces risques s'appellent risques CMR, ce qui veut dire risques cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques. Ils sont présentés sous la forme d'une classification, et possèdent un étiquetage avec un pictogramme particulier, représentant la classe et le risque concerné. Cette classification est une classification réglementaire européenne des produits chimiques, composée de cinq catégories: 1A, 1B, 2 et 3, ainsi qu'une spécifique pour les produits pouvant se retrouver en quantité suffisante dans le lait maternel pour menacer la santé du nourrisson (61).

Effets des expositions uniques		Exemples d'effets sur la santé	
	<b>La cancérogénicité (C)</b> Propriété d'une substance à pouvoir provoquer ou augmenter la fréquence de survenue de cancer.		• Cancers d'organes, de tissus, de cellules...
	<b>Les mutations du patrimoine génétique héréditaire (M) :</b> Modifications irréversibles des caractères génétiques des cellules germinales (ovules et spermatozoïdes) qui sont transmissibles à la descendance.		• Suspicion de maladies génétiques ou de prédispositions à certaines maladies chez la descendance
	<b>La toxicité sur la reproduction (R) :</b> Effets néfastes sur les fonctions ou capacités reproductives des hommes et des femmes adultes, ainsi que les effets indésirables sur le développement de leurs descendants.		• Infertilité, difficulté de conception, • Défaits de croissance, déficience mentale, • Intoxication du nourrisson via l'allaitement...

**Tableau 3** Effets sur la santé suite à une exposition aux CMR

Catégories de danger	
	<b>Catégorie 1A</b> Effets avérés chez l'humain s'appuyant sur des données humaines.
	<b>Catégorie 1B</b> Effets présumés chez l'humain s'appuyant principalement sur des données animales.
	<b>Catégorie 2</b> Effets suspectés chez l'humain car les données humaines ou animales sont insuffisamment convaincantes.
	<b>Catégorie supplémentaire pour les effets sur ou via l'allaitement.</b>

**Tableau 4** Catégories de danger CMR

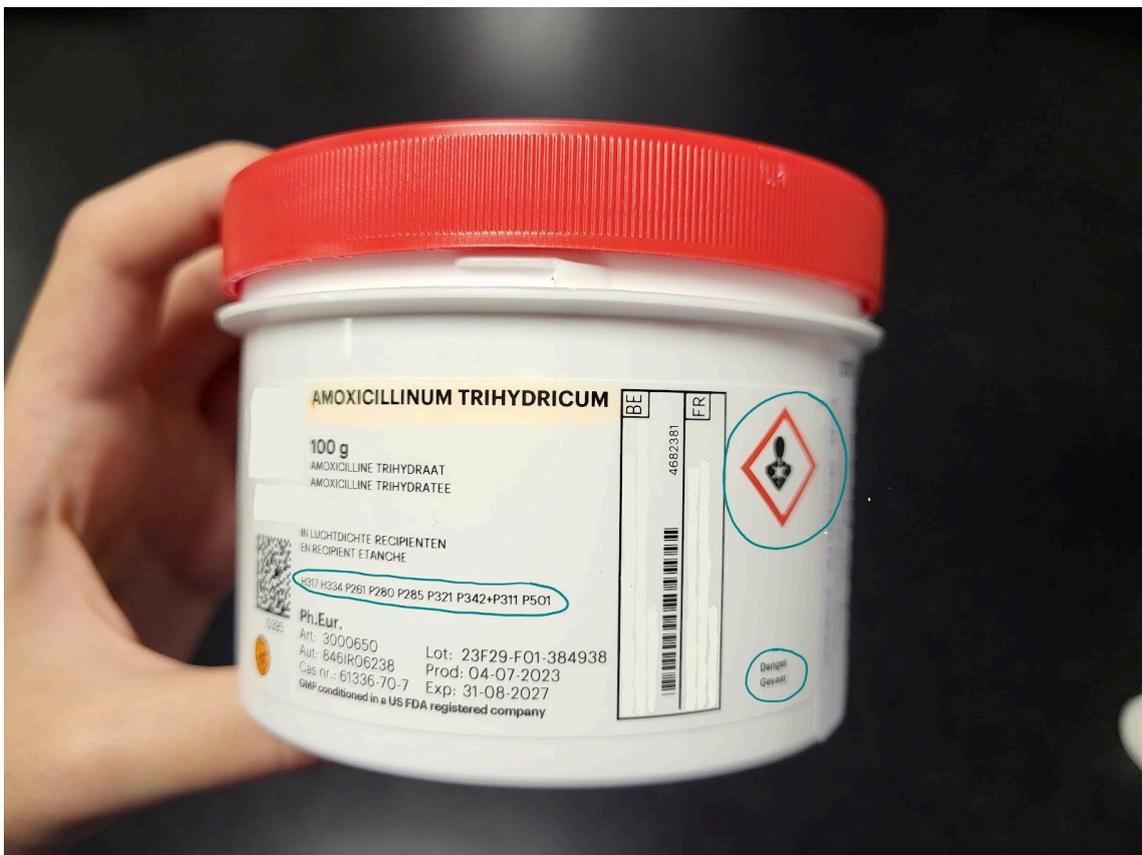
**Figure 18**

Le tableau ci-dessus permet d'illustrer et de comprendre ce à quoi correspondent les catégories précitées. Puis, après avoir identifié la catégorie de risque, nous pouvons le caractériser plus précisément, notamment grâce au mémo des éléments d'étiquetage du règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging), issu des fiches du CNRS (62), ainsi que des mentions de danger qui y sont associées. Nous retrouvons ces tableaux en annexe (3).

La mention de danger correspondant à la nature du danger et à leurs conditions de survenue. Elles sont codifiées par la lettre H suivie de 3 chiffres:

- H2 - - : Dangers physiques
- H3 - - : Dangers pour la santé
- H4 - - : Dangers pour l'environnement

Si l'on s'intéresse maintenant à notre poudre d'Amoxicilline, le pot de matière première reçu par notre fournisseur possède l'étiquetage suivant:



*Figure 19*

- En premier lieu, le logo dans un encadré rouge. Si nous nous référons à l'annexe 2, il est associé à un risque pour la santé. On y retrouve également la mention: H317 et H334.

Selon le tableau Classification et étiquetage selon le règlement CLP, publié par l'Ineris, il s'agit donc d'une molécule à risque de sensibilisation respiratoire et

cutanée, de catégorie 1A ou 1B, soit des faits avérés chez l'Homme, ou présumés s'appuyant sur des données animales.

Sensibilisation respiratoire/ cutanée	Sensibilisants respiratoires Catégorie 1 et sous-catégories 1A et 1B	Resp. Sens. 1 1A ou 1B	 GHS 08	Danger	H334	Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation
	Sensibilisants cutanés Catégorie 1 et sous-catégories 1A et 1B	Skin. Sens. 1 1A ou 1B	 GHS 07	Attention	H317	Peut provoquer une allergie cutanée

*Figure 20*

- Le danger H334 peut être responsable de symptômes allergiques, asthme, ou difficultés respiratoires par inhalation.
- Celui H317, peut être responsable d'une allergie cutanée. Les effets de sensibilisations (respiratoire et cutanée) lors de la manipulation peuvent être expliqués notamment par la volatilité de la poudre d'Amoxicilline évoquée plus haut.

A noter que l'ensemble de ces informations se retrouvent également dans la monographie publiée par l'ANSM, pour la réalisation des préparations.

En raison de ces risques, et de la dangerosité possible pour le manipulateur, des précautions doivent être envisagées. Ces mentions sont cette fois représentées par la lettre P suivie également par 3 chiffres. Sur le flacon d'amoxicilline, nous retrouvons donc six précautions. D'après le Guide Risques Chimiques du CNRS, elles correspondent à:

- Mesures de prévention:
  - P261 : Éviter de respirer les poussières / fumées / gaz / brouillards / vapeurs / aérosols
  - P280 : Porter des gants de protection / vêtements de protection / un équipement de protection des yeux / du visage

- P285 : Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire
- Intervention en cas d'exposition:
  - P321 : Traitement spécifique (voir... sur étiquette)
  - P342 + P331 : En cas de symptômes respiratoires: appeler un CENTRE ANTIPOISON / un médecin / ...
- Elimination:
  - P501 : Eliminer le contenu / récipient dans...

A noter que la monographie éditée par l'ANSM ajoute d'autres précautions d'emploi:

- P302 / P352 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: Laver abondamment à l'eau
- P304 / P340 / P312 : EN CAS D'INHALATION: transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. Appeler un CENTRE ANTIPOISON/ un médecin en cas de malaise

De ce fait, elle recommande l'usage d'une **hotte chimique ou équivalent**. Le port d'une charlotte, d'une blouse et de sur chaussures, ainsi que d'un masque FFP2 et de gants adaptés au risque. De plus, la préparation doit être réalisée dans des locaux spécifiques, avec un équipement qui lui est dédié.

Toutes ces précautions sont indispensables pour garantir la santé et la sécurité du manipulateur.

### c) Réalisation technique

Une dernière salle se trouve au sein du préparatoire pour la réalisation des préparations sensibles, notamment les préparations incluant des produits CMR, dont l'Amoxicilline. Au sein de cette pièce, se trouve une hotte aspirante à flux laminaire, présentée ci contre.

La hotte a plusieurs intérêts. D'une part, elle permet d'éviter toute contamination de l'environnement grâce à un traitement spécifique de l'air qui empêche la diffusion de particules au sein du préparatoire. D'autre part, de protéger

le manipulateur de substances potentiellement toxiques pour lui ou son environnement. Enfin, l'environnement étant contrôlé, il permet la préparation de gélules dans un environnement stérile.

Il a été décidé au sein de notre préparatoire l'usage de la hotte à flux laminaire plutôt qu'une hotte aspirante, plus efficace pour limiter la contamination de l'environnement et permettant au manipulateur une meilleure protection.



Figure 21

Concernant la réalisation en elle même:

La première étape est le calibrage de la balance, afin de réaliser des pesées les plus précises. Cela permet également de remettre à zéro la balance pour débiter l'enregistrement des mesures sur l'ordinateur, et pour garantir une meilleure traçabilité de la préparation. Chaque pesée sera validée manuellement sur

l'ordinateur. Pour ce même souci de traçabilité, le manipulateur retranscrit le numéro de la préparation qui va être préparée, les numéros de lot des gélules utilisées, ainsi que celui des matières premières avant de débiter la réalisation.

Pour éviter tous risques de confusion, un code couleur de gélule a été choisie (arbitrairement par le préparatoire) pour chaque dose d'Amoxicilline :

- Une gélule **verte** de taille 4 correspond à une gélule de 125 mg d'Amoxicilline
- Une gélule **bleu** de taille 1 pour 250 mg
- Et une gélule **rouge** de taille 00 pour 500 mg d'Amoxicilline.

A savoir, que la taille des gélules correspond au volume de remplissage de la poudre: taille 4 pour 0,2 mL, 1 pour 0,5 mL et 00 pour 0,9 mL.

Leur contenant possède lui aussi un bouchon de la couleur de la gélule correspondante, comme nous pouvons le voir ci - dessous



Figure 22

Ensuite, l'ensemble des cent six ou soixante seize gélules sera placé au sein d'un gélulier semi automatique. Ce type de gélulier permet un gain de temps par rapport au gélulier manuel. En effet, grâce à un mécanisme de plaques superposées, le gélulier ouvre les gélules et les place de manière automatique dans chacune des auréoles.

Le gélulier utilisé possède un plateau de 120 gélules. Ayant besoin uniquement de soixante-seize ou cent six gélules, les trous excédentaires sont recouverts afin de ne pas perdre de matière. La réalisation se fait selon la monographie (Préparation magistrale Amoxicilline de décembre 2022 - Version 1) et les bonnes pratiques de préparation. En annexe 4, on retrouve les différentes étapes à suivre selon la monographie pour la réalisation technique.

Ci-dessous, les photos prises lors d'une des réalisations.



Photo 1 à 6

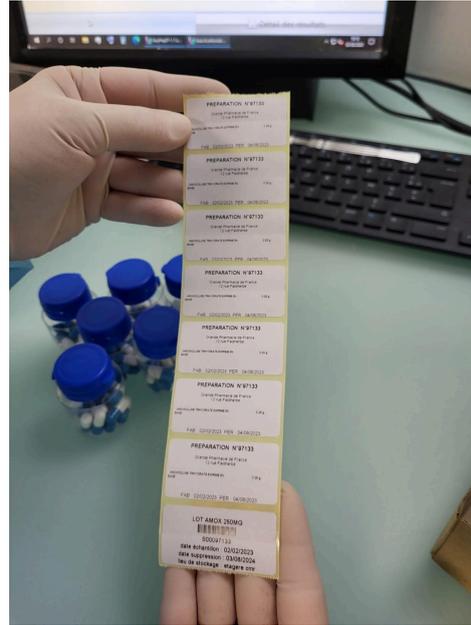


Photo 7 et 8

(1 et 2 - Mise en place des gélules dans le gélulier semi automatique, 3 et 4 - pesée de la matière première, 5 - réalisation des gélules, 6 - uniformité de masse, 7 - mise en flacon des gélules, 8 - pose des étiquettes)

Mise en forme pour la délivrance:

Une fois la préparation finie, un essai d'uniformité de masse est effectué par le préparateur. A la page 39 des Bonnes pratiques de Préparations, on retrouve la mention: "Pour les formes pharmaceutiques unitaires, une uniformité de masse est réalisée selon les normes de la Pharmacopée (...)".

L'uniformité de masse est un contrôle demandé pour les préparations unidoses, afin de tester de manière aléatoire la masse moyenne d'un nombre défini de gélules prélevées. Cela permet de garantir une teneur adéquate au sein de chaque gélule, et de garantir ainsi une homogénéité des lots et une sécurité d'usage pour le patient.

Pour ce faire, 20 gélules sont prélevées au hasard (parmi les cent six ou soixante seize gélules) avant d'être placées dans leur conditionnement final.

Si la préparation est faite pour un patient, soit quinze gélules, l'uniformité de masse n'est pas obligatoire. Cependant, au préparatoire, pour les préparations étant destinées à des enfants, cette dernière est faite systématiquement.

Pour finir, les lots de 15 gélules sont conditionnés dans des petits pots transparents avec un couvercle ayant la couleur correspondante à la couleur de la gélule. La dernière gélule est mise à part dans un pot identifiable: une étiquette échantillon y est apposé avec la mention "ne pas utiliser", puis déposée dans l'échantillothèque de la pharmacie.

Selon la monographie, une uniformité de teneur est à réaliser. Les bonnes pratiques de préparations indiquent : "Pour les préparations destinées à être stockées, ou lorsqu'un lot de préparations est destiné à plus de 10 patients, une uniformité de teneur est réalisée" (35). Le choix à la Grande Pharmacie de France a été de faire réaliser cette uniformité par un préparatoire extérieur. Une fois réalisée, il nous renvoie un rapport détaillé sur la méthode utilisée, les calculs utilisés et enfin si le lot est conforme aux spécifications de la Pharmacopée.

Enfin, la dernière étape pour le manipulateur consiste ensuite à **apposer une étiquette permettant d'identifier clairement la préparation.**

Pour ce faire, un certain nombre d'informations légales doivent être indiquées.

Chaque préparation doit être clairement identifiée, et un certain nombre d'informations légales doit y être apposé. L'ensemble des informations se retrouve dans les logigrammes publiés par l'ANSM (63). Selon la même monographie, le modèle d'étiquette à suivre est le **modèle A12 du logigramme A** correspondant aux préparations étant directement délivrés aux patients, sous forme non liquide, soit par voie orale, sublinguale ou perlinguale.

On peut apercevoir sur le modèle ci dessous, disponible dans la monographie, ces différentes informations: nom de la préparation avec le dosage et la forme pharmaceutique, la composition qualitative et quantitative en substance active, s'il y a ou non des excipients à effet notoire, ainsi que la voie d'administration et le mode d'administration si nécessaire. D'autres informations essentielles doivent figurer sur l'étiquette comme le numéro de lot, la date limite d'utilisation, le numéro

d'enregistrement attribué lors de la dispensation de la préparation, ainsi que le nom et l'adresse de la pharmacie l'ayant réalisée, puis celle ayant dispensé la préparation (si différente). Enfin, pour les préparations contenant des substances vénéneuses, la mention "respecter les doses prescrites" et "uniquement sur ordonnance" doit être visible.

<p><b>Gélule d'amoxicilline 500 mg</b></p> <p><b>Gélule – Voie orale</b></p> <p>Amoxicilline (sous forme trihydratée 573,9 mg)..... 500 mg</p> <p><u>Boite de X gélules</u></p>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
<p>A conserver à température ambiante</p>		
<p><b>RESPECTER LES DOSES PRESCRITES</b></p>		
<p><b>Uniquement sur ordonnance</b></p>		

**Figure 23**



**Figure 24**

**d) Délivrance de la préparation**

La délivrance de la préparation sera légèrement différente de la délivrance d'une ordonnance d'Amoxicilline simple, sous le statut de spécialité pharmaceutique.

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser à la **délivrance d'Amoxicilline à un patient de la pharmacie.**

Nous avons vu dans les paragraphes précédents, que la posologie recommandée était de cinq gélules trois fois par jour, soit des lots de quinze gélules. Il sera donc important d'expliquer cela au patient et de retranscrire cette posologie sur l'ordonnance afin d'éviter toute interrogation du patient. Une fois cela fait, il conviendra également de contacter le médecin, pour l'informer de la substitution du médicament industriel prescrit par une préparation magistrale.

Outre la posologie, les gélules ne peuvent pas être utilisées telles quelles par les enfants de moins de 6 ans. Il conviendra donc d'expliquer aux parents la **reconstitution du traitement**. Pour ce faire, l'ANSM a mis en ligne des notices d'utilisation à destination des parents (64), pour faciliter cette reconstitution.

Ainsi, dans le tableau ci-après (visible également en annexe 5), deux modes de reconstitution sont possibles: la gélule ne doit pas être ingérée mais ouverte, et son contenu mélangé à un aliment semi-liquide ou, dissous dans un liquide avant ingestion. Voici ci-dessous, les parties faisant référence à la prise.

En premier lieu, prise avec **l'alimentation**:

- **Prise du médicament avec un peu d'alimentation (privilégiez un aliment sucré, comme une compote)**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ouvrir la gélule</li> <li>- Verser <b>tout le contenu de la gélule</b> dans un bol</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajouter un peu d'alimentation sucrée (compote, yaourt) dans le bol avec le contenu de la gélule, afin d'atténuer le goût un peu amer du médicament</li> <li>- Bien remuer le mélange jusqu'à ce qu'il soit homogène</li> <li>- Faire avaler à l'enfant <b>tout de suite le mélange</b> alimentation/médicament</li> <li>- S'assurer que l'enfant a <b>tout avalé</b>.</li> </ul>

- **Prise du médicament sous forme liquide**

Le pharmacien remet **en même temps** que ce médicament une **seringue doseuse pour administration orale graduée en ml**.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ouvrir la gélule</li> <li>- Verser <b>tout le contenu de la gélule</b> dans un verre</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajouter dans le verre <b>une cuillère à café d'eau</b>, ou pour atténuer le goût du médicament <b>une cuillère à café d'une boisson comme de l'eau sucrée</b> (l'équivalent de 5 ml)</li> <li>- Bien remuer jusqu'à ce que le mélange soit homogène</li> <li>- Se préparer à <b>administrer immédiatement</b> le mélange</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utiliser la <b>seringue doseuse pour administration orale</b></li> <li>- Prélever la <b>totalité du mélange contenu dans le verre</b> avec la seringue doseuse pour administration orale</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mettre l'enfant en position assise</li> <li>- Mettre la <b>seringue doseuse dans la bouche de l'enfant</b>, en positionnant son extrémité vers l'intérieur de la joue de l'enfant.</li> <li>- Appuyer <b>lentement sur le piston</b>, en laissant à l'enfant le temps d'avalier. Ne pas appuyer trop fort, ne pas faire gicler le liquide au fond de la gorge de l'enfant pour ne pas l'étouffer et faire une fausse route.</li> <li>- Administrer à l'enfant la <b>totalité de la dose</b> contenue dans la seringue.</li> <li>- Laver la seringue soigneusement à l'eau potable et à la main. Laisser sécher complètement avant toute nouvelle utilisation. Ne pas l'utiliser pour l'administration d'un autre médicament.</li> </ul>

En seconde lieu, prise **sous forme liquide**:

**Figure 25**

**Répéter** ces étapes plusieurs fois dans la journée si nécessaire, selon la prescription médicale. Par exemple, pour deux prises par jour, une gélule le matin et une autre le soir.

Nous avons évoqué également plus haut, qu'un QR Code a été inséré dans la notice afin de permettre l'accès à l'ensemble des informations du traitement, et garantir la sécurité d'utilisation. Ce QR code renvoie donc directement à la fiche de l'Amoxicilline (Clamoxyl en l'occurrence) dans la base de données des médicaments du ministère de la Santé.

Dans un second temps, **concernant la sous-traitance**;

Nous avons vu que les demandes de lots peuvent être commandées en amont. Le nombre de lots demandés est envoyé à la pharmacie, avec les talons étiquettes semi remplis, laissant le soin aux pharmacies de remplir elle-même les informations relative aux patients et aux prescripteurs, suite à la présentation d'une ordonnance. Cette ordonnance en question, devra ensuite être communiquée au préparatoire dans les plus brefs délais afin de garantir la traçabilité. Chaque préparation listée devant être justifiée par la présence d'une ordonnance.

A l'inverse de la plupart des préparations prescrites, faites en raison de l'absence de produits commercialisés équivalent, et devant donc obligatoirement comporter la mention "prescription en l'absence de spécialité disponible équivalente", les préparations d'amoxicilline faisant suite à une substitution, cette mention n'est pas obligatoirement retrouvée.

Cependant, afin de garantir la meilleure traçabilité au sein du préparatoire, chaque libération de lots par une pharmacie, doit être envoyée au préparatoire avec la mention "ordonnance de régularisation".

De plus, chaque pharmacien se chargera de fournir au patient les informations essentielles à la bonne utilisation de la préparation.

Consultations tous les jours sur rendez-vous  
de 8h30 à 12h00 et de 15h00 à 19h00 le samedi matin de 8h30 à 12h00 fermé le vendredi après midi

Dr [redacted]  
MÉDECIN GÉNÉRALISTE

N° AM :



N° RPPS :



Le 31 janv. 2023

Prénom de naissance / Nom de naissance : [redacted]

Né(e) le : [redacted] - Sexe : F

PARACETAMOL 1 g cp (DAFALGAN)

1 cp le matin le midi et le soir pendant 5 jours SI DOULEURS OU FIEVRE

AMOXICILLINE 500 mg gél (CLAMOXYL)

2 gélules le matin le midi et le soir pendant 5 jours

ACETYLCYSTEINE 600 mg cp efferv (MUCODRILL Ss sucre)

1 cp par jour pendant 5 jours

FLUTICASONE FUROATE 92 µg/dose + VILANTEROL (trifénatate) 22 µg/dose pdr p inhal en récip  
unidose (RELVAR ELLIPTA Unidose)

1 bouffée le matin pendant 8 jours SE RINCER LA BOUCHE APRES

Prescription libérée le 31/01/2023



prep n° 8208  
le 31/01/23

ordos de régularisation  
avec de lot n° 96801 (chez vous)

Membre d'une association de gestion agréée. Le règlement des honoraires par chèque  
ou carte bancaire est accepté. En cas d'urgence, contacter le 15.

Fax : 09 70 06 40 58 - apicrypt : frederic.montjean@medica59.apicrypt.org



1/1

CERP LILLE



31/01/2023 18:24:47 1/1



Figure 26

## Annexe 1

### Niveau de criticité

		Gravité de rupture médicamenteuse			
		Faible	Limitée	Importante	Vitale
Fréquence Utilisation		1	2	3	4
Très fréquent	4	4	8	12	16
Fréquent	3	3	6	9	12
Occasionnel	2	2	4	6	8
Rare	1	1	2	3	4

Les définitions choisies pour les *fréquences d'utilisation* et la *gravité de rupture médicamenteuses* sont listées ci-dessous.

Fréquence	
4	Plusieurs fois par jour
3	Plusieurs fois par semaine
2	Une fois par semaine
1	Moins d'une fois par semaine

Gravité	
4	Absence d'alternative, mise en jeu du pronostic vital si absent
3	Conséquence importante -Recommandation forte - Modification importante de la prise en charge
2	Conséquence limitée = retard, équivalence avec d'autres molécules
1	Conséquence faible

À partir de ce choix, la criticité de la rupture apparait en multipliant la *fréquence* par la *gravité* pour obtenir au final quatre niveaux : faible, modérée, importante ou majeure.

Criticité de la rupture médicamenteuse		
<4	Faible	1
≥4 et <8	Modérée	2
≥8 et <12	Importante	3
≥12	Majeure	4

## Annexe 2

CELLULOSE MICROCRISTALLINE	LACTOSE (EEN)	TIXOSIL	
CARMIN	NE PAS OUVRIR LA GELULE		
 <p>GRANDE PHARMACIE DE FRANCE 59001 LILLE CEDEX Pa: - Enfant 1x106 GELULES PEDIATRIQUES N°97133 Voie orale Fab le : 02/02/2023 Pér : 04/06/2023 par : Grande Pharmacie de France 59000 Lille UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE</p>	<p>1x106 GELULES PEDIATRIQUES - Voie orale N°97133 AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRI 0.25 g</p>	 <p>GRANDE PHARMACIE DE FRANCE 59001 LILLE CEDEX N°97133</p> 	 <p>GRANDE PHARMACIE DE FRANCE 59001 LILLE CEDEX N°97133</p> 
<p>GRANDE PHARMACIE DE FRANCE 12, rue Faidherbe BP149 59001 LILLE CEDEX</p>  <p>Pr: Pa: - Enfant Poso:</p> <p>Voie orale 1x106 GELULES PEDIATRIQUES N°97133 Fab le : 02/02/2023 Pér : 04/06/2023 par : Grande Pharmacie de France 59000 Lille UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE</p> <p>PPIC : 47.10 €</p>	<p>GRANDE PHARMACIE DE FRANCE 12, rue Faidherbe BP149 59001 LILLE CEDEX</p>  <p>Pr: Pa: - Enfant Poso:</p> <p>Voie orale 1x106 GELULES PEDIATRIQUES N°97133 Fab le : 02/02/2023 Pér : 04/06/2023 par : Grande Pharmacie de France 59000 Lille UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE</p> <p>CONSERVER AU SEC</p>	<p>1x106 GELULES PEDIATRIQUES N°97133 Voie orale AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRI 0.25 g</p>	<p>1x106 GELULES PEDIATRIQUES N°97133 Voie orale AMOXICILLINE TRIHYDRATE EXPRI 0.25 g</p>
		RESPECTER LES DOSES PRESCRITES	RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

## Annexe 3 :

### CLASSIFICATION ET ÉTIQUETAGE SELON LE RÈGLEMENT CLP

CLASSIFICATION			ÉTIQUETAGE			
Danger	Catégorie	Abréviations (sans mention H)	Pictogramme + code*	Mention d'avertissement	Mention de danger	
					Code*	Texte
Toxicité aiguë	Catégorie 1	Acute Tox. 1	 GHS 06	Danger	H300	Mortel en cas d'ingestion
	Catégorie 2	Acute Tox. 2			H310	Mortel par contact cutané
	Catégorie 3	Acute Tox. 3			H330	Mortel par inhalation
	Catégorie 4	Acute Tox. 4	 GHS 07	Attention	H301	Toxique en cas d'ingestion
					H311	Toxique par contact cutané
					H331	Toxique par inhalation
Corrosion / Irritation cutanée	Catégorie 1A	Skin Corr. 1A	 GHS 05	Danger	H314	Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves
	Catégorie 1B	Skin Corr. 1B				
	Catégorie 1C	Skin Corr. 1C				
	Catégorie 2	Skin Corr. 2	 GHS 07	Attention	H315	Provoque une irritation cutanée
Lésions oculaires graves/ irritation oculaire	Catégorie 1	Eye Dam. 1	 GHS 05	Danger	H318	Provoque des lésions oculaires graves
	Catégorie 2	Eye Dam. 2	 GHS 07	Attention	H319	Provoque une sévère irritation des yeux
Sensibilisation respiratoire/ cutanée	Sensibilisants respiratoires Catégorie 1 et sous- catégories 1A et 1B	Resp. Sens. 1 1A ou 1B	 GHS 08	Danger	H334	Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation
	Sensibilisants cutanés Catégorie 1 et sous- catégories 1A et 1B	Skin. Sens. 1 1A ou 1B	 GHS 07	Attention	H317	Peut provoquer une allergie cutanée
Mutagénicité sur les cellules germinales	Catégorie 1 et sous- catégories 1A et 1B	Muta. 1, 1A ou 1B	 GHS 08	Danger	H340	Peut induire des anomalies génétiques <sup>(3)</sup>
	Catégorie 2	Muta. 2		Attention	H341	Susceptible d'induire des anomalies génétiques <sup>(3)</sup>
Cancerogénicité	Catégorie 1 et sous- catégories 1A et 1B	Carc. 1, 1A ou 1B	 GHS 08	Danger	H350 H350i	Peut provoquer le cancer <sup>(3)</sup> Peut provoquer le cancer en cas d'inhalation
	Catégorie 2	Carc. 2		Attention	H351	Susceptible de provoquer le cancer <sup>(3)</sup>
<sup>(3)</sup> = (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conclut au même danger)						

## CLASSIFICATION ET ÉTIQUETAGE SELON LE RÈGLEMENT CLP

CLASSIFICATION			ÉTIQUETAGE			
Danger		Abréviation (sans mention H)	Pictogramme + code*	Mention d'avertissement	Mention de danger	
	Catégorie				Code*	Texte
Toxicité pour la reproduction	Catégorie 1 et sous-catégories 1A et 1B	Repr. 1, 1A ou 1B	 GHS 08	Danger	H360 <sup>(4)</sup> H360F <sup>(5)</sup> H360D <sup>(5)</sup> H360FD <sup>(5)</sup> H360Fd <sup>(5)</sup> H360Df <sup>(5)</sup>	Peut nuire à la fertilité ou au fœtus Peut nuire à la fertilité Peut nuire au fœtus Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus. Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus. Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité.
	Catégorie 2	Repr. 2			Attention	H361 <sup>(4)</sup> H361f <sup>(5)</sup> H361d <sup>(5)</sup> H361fd <sup>(5)</sup>
	Catégorie suppl. de danger pour les effets sur ou via l'allaitement	Lact.	Pas de pictogramme	-		H362
<sup>(4)</sup> = (indiquer l'effet s'il est connu)(indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conclut au même danger) <sup>(5)</sup> F = Fertilité, D= Développement (lettre minuscule f, d = effet suspecté)						
Toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique)	Catégorie 1	STOT SE 1	 GHS 08	Danger	H370	Risque avéré d'effets graves pour les organes <sup>(6, 7)</sup>
	Catégorie 2	STOT SE 2		Attention	H371	Risque présumé d'effets graves pour les organes <sup>(6, 7)</sup>
	Catégorie 3	STOT SE 3	 GHS 07	Attention	H335	Peut irriter les voies respiratoires
		H336			Peut provoquer somnolence ou vertiges	
Toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée)	Catégorie 1	STOT RE 1	 GHS 08	Danger	H372	Risque avéré d'effets graves pour les organes <sup>(6)</sup> à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée <sup>(7)</sup>
	Catégorie 2	STOT RE 2		Attention	H373	Risque présumé d'effets graves pour les organes <sup>(6)</sup> à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée <sup>(7)</sup>
<sup>(6)</sup> = (indiquer les organes affectés, s'ils sont connus) <sup>(7)</sup> = (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conclut au même danger)						
Danger par aspiration	Catégorie 1	Asp. Tox. 1	 GHS 08	Danger	H304	Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires

## **Annexe 4 :**

### **Mode Opérateur**

Les différentes étapes de fabrication doivent être réalisées au plus sur deux jours consécutifs et de préférence par le même préparateur/pharmacien.

Les étapes sont les suivantes :

1. Respecter les règles d'habillage, d'hygiène et de protection
2. Travailler sous hotte chimique ou équivalent
3. Préparer le poste de travail, en tenant compte du matériel à utiliser
4. Vérifier la propreté du matériel et le désinfecter avec un produit prévu à cet effet
5. Définir le nombre de gélules à réaliser
5. Monter le gélulier et disposer les gélules vides

### Préparation magistrale

Amoxicilline 125 mg et 250 mg, gélules réalisées à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée

	Monographie Préparation magistrale Amoxicilline 125 mg et 250 mg, gélules réalisées à partir de MPUP d'Amoxicilline trihydratée	Date de création Décembre 2022
		Version 1
		Page 5 sur 9

6. Peser l'amoxicilline trihydratée sur une balance adaptée et qualifiée dans un contenant approprié
7. Triturer la poudre jusqu'à option d'une poudre fine
8. Verser la poudre dans un contenant approprié
9. Remplir les gélules par arasage. La poudre remplit uniformément les gélules. Fermer les gélules
10. Vérifier le nombre, la propreté et l'homogénéité des gélules
11. Contrôler l'uniformité de masse selon un essai adapté de la Pharmacopée Européenne en vigueur
12. Procéder au conditionnement extérieur de la préparation dans un contenant adapté
13. Etiqueter le conditionnement.

L'ensemble de ces étapes sont effectuées dans le respect des règles générales d'hygiène, de qualité et de traçabilité applicables au préparatoire en accord avec les BPP en vigueur.

## Annexe 5 :

Prise du médicament avec un peu d'alimentation	
Se préparer à administrer le médicament immédiatement après le mélange dans l'alimentation	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Ouvrir la gélule</li> <li>◆ Verser <b>tout le contenu de la gélule</b> dans un bol</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Ajouter un peu d'alimentation de préférence sucrée (compote ou yaourt sucré) dans le bol avec le contenu de la gélule, afin d'atténuer le goût un peu amer du médicament</li> <li>◆ Bien remuer le mélange jusqu'à ce qu'il soit homogène</li> <li>◆ S'assurer que l'enfant a <b>tout avalé</b></li> </ul>
Prise du médicament sous forme liquide	
Le pharmacien remet en même temps que ce médicament une seringue doseuse pour administration orale, graduée en ml	
Se préparer à administrer le médicament immédiatement après la reconstitution	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Ouvrir la gélule</li> <li>◆ Verser <b>tout le contenu de la gélule</b> dans un verre</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Ajouter dans le verre <b>une cuillère à café d'eau</b> (l'équivalent de 5 ml), ou pour atténuer le goût du médicament <b>une cuillère à café d'une boisson comme de l'eau sucrée</b></li> <li>◆ Bien remuer jusqu'à ce que le mélange soit homogène</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Prendre la <b>seringue doseuse pour administration orale</b> qui a été remise avec ce médicament</li> <li>◆ Prélever la <b>totalité du mélange contenu dans le verre</b> avec la seringue doseuse</li> </ul>
Suivez-nous sur :  @ansm  <a href="http://ansm.sante.fr">ansm.sante.fr</a> <span style="float: right;">Décembre 23 - 2 -</span>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <b>Asseoir l'enfant</b></li> <li>◆ <b>Mettre la seringue doseuse dans la bouche de l'enfant</b>, en positionnant son extrémité vers l'intérieur de la joue de l'enfant</li> <li>◆ <b>Appuyer lentement sur le piston</b>, en laissant à l'enfant le temps d'avaler. Ne pas appuyer trop fort, ne pas faire gicler le liquide au fond de la gorge de l'enfant pour éviter une fausse route</li> <li>◆ <b>Administrer à l'enfant la totalité de la dose</b> de médicament contenue dans la seringue</li> <li>◆ <b>Laver</b> la seringue soigneusement, à l'eau potable et à la main. Laisser sécher complètement avant toute nouvelle utilisation</li> <li>◆ Ne pas utiliser la seringue pour l'administration d'un autre médicament</li> </ul>
--	--

## **Conclusion**

Une amélioration de la gestion des pénuries et des décisions prises au niveau des autorités s'est accrues ces dernières années. Bien que globalement, dans tous les secteurs, et au niveau mondial, le sentiment commun reste celui d'une aggravation de la situation. Malgré ces mesures, tous les efforts doivent être poursuivis et une réflexion plus globale, et sur le long court, doit être engagée. Parmi les mesures fortes prévues dans la loi, certaines perdent tout leur intérêt dissuasif, du fait qu'elles ne sont pas ou non correctement appliquées. Un renforcement global de ces mesures, permettant une action plus forte et plus efficace serait essentiel pour endiguer les pénuries.

De même, les solutions au niveau de l'officine permettent de limiter l'ampleur des tensions. Cependant, malgré l'intérêt porté à ces mesures, certaines restent difficiles à mettre en place, du fait des contraintes financières ou contraintes internes, liées à l'organisation de la pharmacie d'officine. Une réflexion officinale, permettant de travailler sur ces points de difficulté, permettrait peut-être d'implanter plus facilement ces nouvelles missions au sein des pharmacies.

Également, la fabrication des préparations magistrales en remplacement des traitements manquants, semble une bonne mesure de remplacement. Une liste claire et actualisée des préparations pouvant être réalisée en cas de tension serait intéressante, en association avec des monographies réalisées avec les sociétés savantes et éventuellement supervisée par l'AP-HP au niveau officinale et hospitalier.

Enfin, les ruptures et difficultés d'approvisionnements en médicaments, étant un sujet et une préoccupation mondiale, il est essentiel de continuer à inclure la réflexion, déjà engagée au niveau territorial, dans une réflexion Européenne, grâce notamment à des actions coordonnées, et des relocalisations ciblées. Quelles stratégies européennes pourraient, dans les années à venir, permettre un maintien durable et serein des médicaments sur le sol Européen?

## **Bibliographie**

- (1) Legifrance. Décret 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. 20/07/2016
- (2) LEEM, les entreprises du médicament. Le Replay "tensions d'approvisionnement et pénuries de médicaments" - conférence de presse. 11/05/2023
- (3) Rapport au premier ministre - Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels. Jacques Biot. 18/06/2018. Disponible sur: <https://www.documentation-administrative.gouv.fr/adm-01859089>
- (4) Ministère de la santé et de la prévention. Feuille de route - Garantir la disponibilité des médicaments et assurer à plus long terme une souveraineté industrielle. 2024
- (5) Ministère de la santé et de la prévention. Feuille de route pénuries - Liste des médicaments essentiels. Juin 2023
- (6) GPUE. Medicine Shortages, PGEU Survey 2022 Results. 2022. Disponible sur :  
<https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2023/01/Medicine-Shortages-PGEU-Survey-2022-Results-1.pdf>
- (7) LEEM, Les entreprises du médicament. Pénurie de médicaments: le plan d'action du LEEM. 19/02/2029
- (8) Ordre national des pharmaciens. Cahier thématique n°22 : Ruptures d'approvisionnement des produits de santé. 12/12/2023
- (9) Sénat. Rapport fait au nom de la commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française. 04/07/2023
- (10) Légifrance. Article L162-16-4 du code de la santé publique. 23/12/2021. Article 65
- (11) RFCRPV. CIRUPT, une étude sur les conséquences des ruptures de stock de médicaments. 29/09/2022. Etude
- (12) ANSM, Agence nationale du médicaments et des produits de santé. Médicament à base de losartan (seul ou en association) : conduite à tenir dans un contexte de tensions d'approvisionnement. Mis à jour le 01/08/2022. Disponible sur :  
<https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-losartan-seul-ou-en-a>

ssociation-conduite-a-tenir-dans-un-contexte-de-tensions-dapprovisionnement  
t

- (13) Chambre syndicale de la Répartition Pharmaceutique. Communiqué de presse du 12/12/2023 : La chambre syndicale de la Répartition Pharmaceutique annonce le lancement de l'Observation de la disponibilité des médicaments. Communauté de presse Paris du 12/12/2023. Disponible sur :  
<https://www.csrp.fr/presse/communique-de-presse-du-12122023-la-chambre-syndicale-de-la-repartition-pharmaceutique-csrp>
- (14) ANSM, Agence nationale du médicaments et des produits de santé. Disponibilité des médicaments : l'ANSM publie les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries. Mis à jour le 07/03/2022. Disponible sur :  
<https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-lansm-publie-les-lignes-directrices-pour-lelaboration-des-plans-de-gestion-des-penuries>
- (15) ANSM, Agence nationale du médicaments et des produits de santé. Disponibilité des médicaments : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent désormais disposer d'un stock de sécurité de deux mois. 02/09/2021. Disponible sur :  
<https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-les-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-doivent-desormais-disposer-dun-stock-de-securite-de-deux-mois#:~:text=A%20partir%20du%201er%20septembre,MITM>
- (16) Legifrance. Article R5124-49-4. 01/09/2021
- (17) Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique. France 2030 : un plan d'investissement pour la France. 13/10/2023
- (18) Légifrance. Article L5423-9. 28/12/2023
- (19) ANSM, Agence nationale du médicaments et des produits de santé. Ruptures de stock de médicaments : l'ANSM actualise ses lignes directrices relatives aux sanctions financières. 08/08/2022. Disponible sur :  
<https://ansm.sante.fr/actualites/ruptures-de-stock-de-medicaments-lansm-actualise-ses-lignes-directrices-relatives-aux-sanctions-financieres>

- (20) ANSM, Agence nationale du médicaments et des produits de santé. Annexe 3 des lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières. Août 2022.
- (21) Delsol Avocats. Ruptures de stock de médicaments - Publication par l'ANSM de trois décisions de sanction financière. 08/12/2022. Disponible sur : <https://www.delsolavocats.com/Ruptures-de-stock-de-medicaments-Publication-par-l-ANSM-de-trois-decisions-de-sanction-financiere>
- (22) ANSM, Agence nationale du médicaments et des produits de santé. Nouvelles modalités de dépôt des plans de gestion des pénuries (PGP). 01/12/2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declarer-un-plan-de-gestion-de-s-penuries-pgp#:~:text=Les%20plans%20de%20gestion%20des,forme%20d%27un%20dossier%20ZIP.>
- (23) Séminaire SPILF "Bon usage antibiotique". Consommation antibiotique et Plan national Antibiotiques. F-Xavier Lescure. Octobre 2017
- (24) Santé publique france. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en france 2012-2022. Novembre 2023
- (25) ECDC, European centre for disease prevention and control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA - Annual epidemiological report for 2020. 18/11/2021.
- (26) Comité interministériel pour la santé. 1ère réunion du comité interministériel pour la santé, maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 17 novembre 2016. Mesure 3 et 4
- (27) ANSM, Agence nationale du médicaments et des produits de santé. Amoxicilline : des recommandations pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients [en ligne]. 18/11/2022 [mise à jour le 28/12/2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>
- (28) ANSM, Agence nationale du médicament et des produits de santé. PLAN HIVERNAL, plan de sécurisation de la couverture des besoins en produits de santé au cours des pathologies hivernales. 03/10/2023. Annexe 3
- (29) Ordre national des pharmaciens. TROD angine à l'officine : quelles modalités à respecter? [en ligne]. 19/07/2021. Disponible sur :

<https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/trod-angine-a-l-officine-quelles-modalites-a-respecter>

- (30) Vidal. TROD angine à l'officine : modification de l'âge d'éligibilité chez l'enfant [en ligne]. 09/11/2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/30491-trod-angine-a-l-officine-modification-de-l-age-d-eligibilite-chez-l-enfant.html#:~:text=L'âge%20minimum%20requis%20pour,lieu%20de%2010%20ans%20précédemment>.
- (31) Legifrance. Arrêté du 29 juin 2021 fixant les conditions de réalisation des tests rapides oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A par les pharmaciens. 29/06/2021. Article 4
- (32) Le pharmacien de France. Hélène Bry. TROD angine à l'officine: les conditions s'assouplissent [en ligne]. 10/11/2023. Disponible sur : <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/trod-angine-a-lofficine-les-conditions-sassouplissent>
- (33) Ordre national des pharmaciens. TROD angine à l'officine: quelles modalités à respecter? [en ligne]. 09/07/2021. Disponible sur : [https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/trod-angine-a-l-officine-quelles-modalites-a-respecter#:~:text=Le%20pharmacien%20d%27officine%20doit%20%3A&text=disposer%20d%27un%20point%20d,Dasri\)%20produits%20dans%20ce%20cadre](https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/trod-angine-a-l-officine-quelles-modalites-a-respecter#:~:text=Le%20pharmacien%20d%27officine%20doit%20%3A&text=disposer%20d%27un%20point%20d,Dasri)%20produits%20dans%20ce%20cadre).
- (34) CRA**tb**, Centre régional en antibiothérapie île de France. Lettre d'information n°4 - septembre/octobre 2023. Un test déjà bien connu mais toujours peu utilisé : le TROD angine. Septembre 2023.
- (35) Légifrance. Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. 31/03/2022. Article IV partie III.
- (36) Imane Badran, Justine Clarenne, Fany Reffuveille, Amélie Lestrille, Léa Aubert, Julien Gravoulet et al. Contribution des pharmaciens d'officine au traitement des cystites simples (chez la femme): une étude de la portée.
- (37) Vidal. Infection urinaire simple : ordonnance conditionnelle et dépistage par bandelette urinaire à l'officine [en ligne]. 07/12/2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/30537-infection-urinaire-simple-ordonnance-conditionnelle-et-depistage-par-bandelette-urinaire-a-l-officine.html>

- (38) Ameli. Les honoraires et actes des pharmaciens [en ligne]. 26/12/2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/exercice-professionnel/remunerations/honoraires-actes-pharmaciens>
- (39) Legifrance. Arrêté du 5 mai 2021 fixant la liste des pathologies et des médicaments pouvant faire l'objet d'une délivrance par les pharmaciens d'officine telle que prévue à l'article L.5125-1-1 A du code de santé publique. Article 1.
- (40) Legifrance. Arrêté du 28 novembre 2023 fixant la liste des médicaments pour lesquels il peut être recouru à une ordonnance de dispensation conditionnelle et les mentions à faire figurer sur cette ordonnance. Annexe
- (41) Vidal. Dispensation d'antibiotiques à l'unité : les textes officiels sont parus, l'expérimentation peut commencer [en ligne]. 16/09/2014. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/14072-dispensation-d-antibiotiques-a-l-unite-les-textes-officiels-sont-parus-l-experimentation-peut-commencer.html>
- (42) Legifrance. Loi n°2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire. Article 40
- (43) Académie nationale de Pharmacie. La dispensation des médicaments à l'unité à l'officine. Rapport du 13 avril 2021
- (44) Legifrance. Article R5121-138 [en ligne]. 01/01/2022. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044944581](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044944581)
- (45) USPO, union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine. Dispensation à l'unité - la position de l'USPO [en ligne]. 25/09/2023. Disponible sur : <https://uspo.fr/dispensation-a-lunite-la-position-de-luspo/>
- (46) Legifrance. Article R5121-1-38-2 [en ligne]. 17/06/2019. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038636748#:~:text=%2DLe%20conditionnement%20ext%C3%A9rieur%20ou%2C%20%C3%A0%20,5121%2D138%2D3.](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038636748#:~:text=%2DLe%20conditionnement%20ext%C3%A9rieur%20ou%2C%20%C3%A0%20,5121%2D138%2D3.)
- (47) Assemblée nationale. Elisabeth Borne, Bruno Le Maire, Aurélien Rousseau, Thomas Cazenave. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2024. 27/09/2023. Article 33
- (48) Légifrance. Article L5111-4 [en ligne]. 28/01/2016. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031920850](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850)

- (49) Ministère de la santé et de la prévention. DGS - Urgent N°2022\_82, Tensions d'approvisionnement en Amoxicilline: recommandations. 21/11/2022.
- (50) Ministère de la santé et de la prévention. DGS - urgent [en ligne]. 19/02/2023. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent>
- (51) Santé publique France. Données de surveillance, consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021. Novembre 2022
- (52) Ministère de la santé et de la prévention. DGS - Urgent N°2022\_82, Reply - tensions d'approvisionnement en amoxicilline : recommandations. 12/12/2022.
- (53) Vidal. Tensions en amoxicilline : préparations magistrales autorisées pour les moins de 12 ans [en ligne]. 05/01/2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/30012-tensions-en-amoxicilline-des-preparations-magistrales-autorisees-pour-les-moins-de-12-ans.html>
- (54) Legifrance. Article L5121-1 [en ligne]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000029719721/2012-11-28#:~:text=On%20entend%20par%20%3A,ou%20%3A%20%27article%20L](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-11-28#:~:text=On%20entend%20par%20%3A,ou%20%3A%20%27article%20L).
- (55) Legifrance. Arrêté du 14 novembre 2014 fixant la liste des préparations pouvant présenter un risque pour la santé mentionnées à l'article L. 5125-1-1 du code de la santé publique [en ligne]. 28/01/2024. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029762675/>
- (56) Legifrance. Code de la santé publique : Sous section 9 : Dispositions relatives à l'exécution de préparations pouvant présenter un risque pour la santé [en ligne]. 01/08/2018. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037269786](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037269786)
- (57) Legifrance. Code de la santé publique : sous section 10 : Dispositions relatives à l'activité de sous-traitance de l'exécution de préparations [en ligne]. 01/08/2018. Article R5125-33-2. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037269772](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037269772)
- (58) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation de l'amoxicilline [en ligne]. 26/12/2023. Disponible sur :

[https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation#preparations\\_pharmaceutiques](https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation#preparations_pharmaceutiques)

- (59) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Amoxicilline : des recommandations pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients [en ligne]. 28/12/2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>
- (60) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation. 2023. Page 39
- (61) CNRS, centre national de la recherche scientifique. Risques chimiques - Les cahiers de prévention. Octobre 2022
- (62) CNRS, centre national de la recherche scientifique. Les éléments d'étiquetage [en ligne]. Disponible sur : <https://www.prc.cnrs.fr/outils/les-elements-detiquetage/>
- (63) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Modèle d'étiquettes [en ligne]. 26/12/2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
- (64) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Fiche d'utilisation de préparation magistrale. 26/12/2023

# 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



Version validée par la conférence des Doyens des Facultés de Pharmacie le 7 février 2018

UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom** : DUHAMEL

**Prénom** : Sarah

**Titre de la thèse** : LES PÉNURIES DE MÉDICAMENTS : ETUDE DES CAUSES ET SOLUTIONS APPORTÉES - CAS PARTICULIER DE L'AMOXICILLINE

**Mots-clés** : Rupture de traitement, pénurie de médicament, tensions d'approvisionnement, solutions officinales, préparations magistrales d'amoxicilline

---

**Résumé** : L'hiver 2022/2023 a été marqué par de fortes tensions d'approvisionnements au sein des officines et des hôpitaux. Frappés par des pénuries de plus en plus importantes et longues, les pharmaciens ont dû réfléchir et agir à différents niveaux afin de lutter et tenter d'endiguer un maximum ces pénuries. Afin de mieux comprendre la situation actuelle, il faut en premier lieu s'intéresser à l'état des lieux des pénuries au niveau des pays ou des différents secteurs, aux causes qui pourraient expliquer ces ruptures, afin de pouvoir apporter les solutions les plus justes et efficaces.

De même, au sein de l'officine, différentes mesures ont été proposées comme la pratique des Streptotest® et des bandelettes urinaires, la délivrance des antibiotiques à l'unité, ou encore la confection de préparations magistrales (notamment d'amoxicilline) en alternatives aux spécialités en ruptures. L'ensemble de ces mesures sont-elles utilisées, efficaces, et constituent elles une solution pour l'avenir de la pharmacie d'officine ?

---

**Membres du jury** :

**Président** : Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités en droit pharmaceutique et de la santé, Faculté de Pharmacie de LILLE

**Directeur, conseiller de thèse et assesseur** : Madame le Docteur Hélène

LEHMANN, Maître de conférences, HDR des universités en droit pharmaceutique et de la santé – Faculté de pharmacie de LILLE

**Membre(s) extérieur(s)** : Madame le Docteur Hélène PAUCHET, pharmacien adjoint de la Grande Pharmacie de France à LILLE