

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 septembre 2025 par
Mme HOUDRE Marie**

**Ruptures médicamenteuses et tensions d'approvisionnement en
médicaments : quelles en sont les origines et comment les appréhender en
tant que pharmacien d'officine ?**

Membres du jury :

Président : Mr le Prof. DÉCAUDIN Bertrand, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier (PU-PH) en Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière, Faculté de Pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Mme le Dr. LEHMANN Hélène, Maître de conférences HDR en Droit pharmaceutique et de la santé, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mr le Dr. DUMORTIER Alain, Pharmacien titulaire d'officine à la Pharmacie Dumortier de Lillers et membre du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de la région Hauts-de-France

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 1/11

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

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
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - 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 de l'Administration et du Pilotage
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

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11

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 bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	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
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
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
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

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11

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.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

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	87
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

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
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
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
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	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11

M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/11

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
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement,

Madame le Dr. LEHMANN Hélène, Maître de conférences HDR en Droit pharmaceutique et de la santé.

En tant que directrice de thèse, vous m'avez encadrée tout au long de ce travail de rédaction. Vous m'avez fait confiance concernant le choix du sujet. Grâce à vous, j'ai pu travailler sur un thème qui me tenait à cœur. Merci de vous être autant investie, merci de votre disponibilité. Vos retours, toujours bienveillants et constructifs, m'ont aidée à structurer ce travail qui finalise mes six années d'études de pharmacie. Cela a été un plaisir de travailler ensemble et de pouvoir disposer de vos innombrables connaissances.

Monsieur le Prof. DÉCAUDIN Bertrand, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier (PU-PH) en Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Vous me faites l'honneur de présider le jury. Je vous remercie d'avoir pris de votre temps malgré vos fonctions administratives très prenantes et d'être présent lors de cette soutenance. J'espère que ce travail vous plaira de la même façon qu'il vous a intéressé.

Monsieur le Dr. DUMORTIER Alain, Pharmacien titulaire d'officine à la Pharmacie Dumortier de Lillers et membre du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de la région Hauts-de-France

Merci à vous de m'avoir soutenu durant toutes ces années. Vous m'avez donné l'amour du métier. Vous m'avez accueillie, ainsi que toute l'équipe officinale, à bras ouverts au sein de votre pharmacie. J'ai appris les bases du métier grâce à vous et j'aimerais suivre votre exemple pour la suite de ma carrière. Travailler les samedis et tous les étés avec vous a été un réel plaisir ! Je suis toujours venue travailler avec le sourire et dans la sérénité. Chaque venue à l'officine me rappelait pourquoi je me donnais tant de mal à poursuivre ce cursus. Ma reconnaissance envers vous est éternelle.

J'aimerais également remercier :

Toute l'équipe de la Pharmacie Dumortier à Lillers : **Claire, Marine, Jean-François, Herveline, Sylvie, Delphine, Lysiane**

Toutes ces années à travailler avec vous ont été un réel plaisir. Vous m'avez accompagnée et formée. J'ai tout appris grâce à vous. Vous avez toujours répondu à mes questions dans la bienveillance. J'ai pu progresser dans un cadre de travail très sain et toujours dans la bonne humeur.

Mes parents, sans vous je n'aurais jamais pu exercer ce métier. Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études et de mes remises en question. Que ce soit

dans les larmes ou dans la joie, vous avez toujours su trouver les mots justes. Votre soutien a été sans faille. Je vous en suis tellement reconnaissante.

Mon papy, qui a toujours cru en moi. Tu m'as appelée avant et après tous mes examens, tu m'as toujours témoignée ton soutien au moment des résultats. Je suis tellement fière de te compter parmi nous lors de cette soutenance.

Quentin, que dire... Notre rencontre a totalement chamboulé ma vie. Il y a eu un avant et un après. Grâce à ta présence, j'ai pu vivre mes années universitaires beaucoup plus sereinement. Grâce à toi, j'ai appris à lâcher prise. Tu m'as toujours soutenue dans les mauvais comme dans les bons moments. Tu as passé des heures à m'interroger sur des cours que tu ne comprenais pas vraiment juste pour me rassurer. Je ne compte plus les allers et retours que tu as fait pour venir me voir simplement parce que je n'étais pas épanouie à Lille. Tu as su me changer les idées, me divertir, soulager mes angoisses et me donner confiance en moi. Mille mercis. Je suis fière d'être ta fiancée et de partager ma vie avec quelqu'un de profondément gentil, sincère et courageux comme toi.

Ma famille et ma belle-famille, pour m'avoir témoignée votre soutien tout au long de mes études. Les moments de détente passés avec vous ont été très précieux.

Je dédie cette thèse :

A ma mamie, qui je l'espère, est fière de moi là-haut. Il n'y a pas un seul jour où je ne pense pas à toi. Tu auras toujours une place très spéciale dans mon cœur.

Table des matières

Liste des abréviations.....	17
Liste des figures.....	19
Liste des tableaux.....	19
Introduction.....	20
 PARTIE 1 : ORIGINE DES RUPTURES MEDICAMENTEUSES ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT.....	21
I- Pourquoi la situation s'est-elle tendue ces dernières années ? Rappel du contexte des ruptures médicamenteuses.....	21
II- Etat des lieux actuel de la situation en France.....	28
III- Les politiques gouvernementales mises en place pour pallier à la situation.....	31
IV- Comment est financé le médicament en France?.....	45
V- L'attitude des industries pharmaceutiques face à ces tensions.....	51
 PARTIE 2 : APPROVISIONNEMENT DES OFFICINES DANS CE CONTEXTE ET SOLUTIONS APPORTÉES AUX PATIENTS.....	52
I- L'approvisionnement des pharmacies d'officine.....	52
A) Généralités sur le circuit habituel d'approvisionnement en médicaments.....	52
B) Bouleversement de cet approvisionnement en cas de ruptures médicamenteuses.....	54
II- Les outils mis en place pour réguler la situation.....	55
A) Substitution par des traitements équivalents.....	55
B) Dispositif Vigirupture : concept, avantages et inconvénients.....	56
C) L'outil DP Ruptures : concept, avantages et inconvénients.....	56
D) Rôle des pharmacies à usage intérieur.....	59
E) Rôle de l'établissement pharmaceutique de L'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).....	61
G) L'alternative des préparations magistrales : conditions de réalisation.....	62
H) Les autorisations d'importation de médicaments de l'étranger vers la France.....	68
 PARTIE 3 : CONSÉQUENCES DES RUPTURES MÉDICAMENTEUSES ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT EN MÉDICAMENTS SUR LA POPULATION.....	70
I- Rupture thérapeutique et problèmes d'observance.....	70
II- Suivi des ruptures constatées lors de mon expérience professionnelle.....	74
A) Les analogues du GLP-1.....	74
B) Le misoprostol.....	77

C) Les antifongiques dans le traitement de la candidose buccale.....	78
D) L'Acarbose.....	79
E) Pylora.....	80
F) Les psychotropes.....	81
G) Les vaccins.....	84
CONCLUSION.....	86
BIBLIOGRAPHIE.....	88
SERMENT DE GALIEN.....	97

Liste des abréviations.....

ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
APHP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ARS	Agence Régionale de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CDS	Centres De Santé
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CIRUPT	Conséquences Iatrogènes des RUPTures de stock
CLCC	Centres de Lutte Contre le Cancer
CMM	Consommation Mensuelle Moyenne
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPCMS	Collège des Pharmaciens Conseillers et Maîtres de Stage
CPS	Carte de Professionnel de Santé
CPTS	Communauté Professionnelle Territoriale de Santé
CSP	Code de la Santé Publique
CT	Commission de Transparence
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDU	Demande de Dépannage d'Urgence
DGE	Direction Générale des Entreprises
DMP	Dossier Médical Partagé
DP	Dossier Pharmaceutique
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
EMA	European Medicines Agency
EP	Établissement Pharmaceutique
FDA	Food and Drug Administration
JORF	Journal Officiel de la République Française
HAS	Haute Autorité de Santé
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRSNA	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LF	Loi de Finances
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LGO	Logiciel de Gestion d'Officine

LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
MITM	Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur
MSIS	Médicaments Stratégiques sur les plans Industriels et Sanitaires
MSP	Maison de Santé Pluridisciplinaire
ONDAM	Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
ONP	Ordre National des Pharmaciens
PCA	Pharmacie Centrale des Armées
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxes
PFNR	Prix Fabricant Net de Remise
PGHT	Prix Grossiste Hors Taxes
PGP	Plan de Gestion des Pénuries
PIPAME	Pôle Interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations Économiques
PLFSS	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PPTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
SMR	Service Médical Rendu
SNPHPU	Syndicat National des Pharmaciens, des Praticiens Hospitaliers et Praticiens Hospitaliers Universitaires
TFR	Tarif Forfaitaire de Responsabilité
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TROD	Tests Rapides d'Orientation Diagnostiques
UE	Union européenne
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
UNPF	Union Nationale des Pharmacies de France
USPO	Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VZV	Virus de la Varicelle et du Zona

Liste des figures.....

Figure 1 : Répartition des fabricants de principes actifs pharmaceutiques dans le Monde entre 2000 et 2020 publiée dans la mission régulation des produits de santé d'Elisabeth Borne. (29)

Figure 2 : Projection de population réalisée par l'Insee en 2018 (29)

Figure 3 : Les dix classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures. (44)

Figure 4 : Les sources de ruptures d'approvisionnement en médicaments. (60)

Figure 5 : Projets de relocalisation ou d'augmentation de capacités de production de médicaments essentiels soutenus dans le cadre du projet France Relance. (20)

Figure 6 : Graphique représentant la quantité de substance active restante dans des spécialités périmés à base d'ibuprofène et de paracétamol (66)

Figure 7 : Evolution des enveloppes de dépenses totales pharmaceutiques nettes HT prises en charge par les systèmes de santé de différents pays européens sur la période 2017-2019. (29)

Figure 8 : Graphique publié par la LEEM illustrant l'accès aux médicaments ayant eu une AMM entre 2018 et 2021 dans différents pays européens. (29)

Figure 9 : Mesure de la capacité de réapprovisionner les pharmaciens dispensateurs. (25)

Figure 10 : Suivi du déploiement de DP-Ruptures en officine. (25)

Liste des tableaux.....

Tableau 1 : Tableau d'équivalence fourni par l'ANSM pour assurer l'équivalence des doses de quétiapine sous forme de préparation magistrale (63)

Tableau 2 : Point de situation réalisé par l'ANSM sur la remise à disposition et la cause des ruptures des médicaments psychotropes (76)

Introduction.....

En France, l'accès aux soins est un droit fondamental. Toute personne doit pouvoir avoir accès aux soins les plus adéquats sans aucune discrimination. C'est le principe de la justice sociale qui, selon les Nations Unies, correspond à l'égalité des droits pour tous les peuples et la possibilité pour tous les êtres humains sans discrimination de bénéficier du progrès économique et social partout dans le monde. La santé s'intègre dans ce progrès social.

Ce droit est illustré dans différents articles du Code de la Santé Publique.

L'article L1110-3 du CSP (1) nous illustre ce principe d'accès universel aux soins : *"Aucune personne ne peut faire l'objet de discriminations dans l'accès à la prévention ou aux soins"*.

On retrouve aussi dans le Code la Santé Publique cet extrait issu de l'article L1110-5 (2) *"Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées."*

Cependant, cet accès aux soins est bouleversé par l'augmentation exponentielle des ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments. Nous sommes face à un problème de santé publique qui constitue un danger pour l'accès aux soins en France.

Ce phénomène se répand également à l'échelle mondiale entraînant des conséquences à la fois sociales et économiques. Il est important de définir les termes pour différencier rupture médicamenteuse et tension d'approvisionnement.

On parle de tension d'approvisionnement lorsque les médicaments sont disponibles mais en quantité insuffisante pour répondre aux besoins de la population. Dans ce cas, les pharmacies peuvent être contingentées, elles ne reçoivent que quelques boîtes par jour ou par semaine ce qui ne suffit pas pour répondre aux besoins de tous les patients. Lorsque la tension d'approvisionnement est totale, on parlera de rupture.

Selon le Ministère de la Santé et de la Prévention (3), la rupture médicamenteuse se définit ainsi : *"Une rupture d'approvisionnement d'un médicament est définie comme une incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur d'un établissement (de santé ou médico-social) à dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures"*.

Les différents acteurs de la chaîne du médicament en France et le gouvernement déplorent cette situation alarmante et ne cessent de chercher des solutions pour assurer la continuité des soins en France.

Le pharmacien d'officine est un acteur clé qui fait face à ce manque de médicaments quotidiennement.

Dans une première partie, nous allons nous focaliser sur les origines de ces ruptures et tensions d'approvisionnement. Nous aborderons les facteurs qui ont mené à ce contexte au fil des années, l'état des lieux actuel de la situation puis les actions gouvernementales pour y remédier.

Ensuite, nous présenterons les solutions mises en place par les acteurs de la chaîne du médicament pour pallier aux pénuries, notamment ce qui est mis en place au sein des pharmacies d'officine.

Pour finir, nous verrons l'aspect social de cette conjoncture et les conséquences que cela peut entraîner sur les patients. Nous étudierons plus particulièrement la situation de 10 patients de l'officine dans laquelle j'exerce. Nous nous focaliserons sur les solutions qui leur ont été apportées pour mener à bien la continuité de leur traitement.

PARTIE 1 : ORIGINE DES RUPTURES MEDICAMENTEUSES ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT.....

I- Pourquoi la situation s'est-elle tendue ces dernières années ? Rappel du contexte des ruptures médicamenteuses.....

L'Académie nationale de pharmacie a été la première, il y a 10 ans déjà, à alerter sur la situation et à mettre en garde sur les ruptures fulgurantes que nous allons rencontrer ces prochaines années.

Pour comprendre l'origine du problème, il faut tout d'abord procéder à une projection dans le passé. Il faut prendre connaissance des premières alertes qui ont été lancées. L'Ordre National des Pharmaciens (ONP) publie sur son site internet, en 2012, un article intitulé "Ruptures d'approvisionnements : analyses et réflexions de l'Ordre National des pharmaciens" (5). L'ordre y détaille les différentes causes à l'origine de la situation.

Premièrement, le déplacement de l'offre. En effet, de nombreux laboratoires fabriquent des médicaments pour des territoires qui sont beaucoup plus grands qu'avant. Cela s'explique par l'émergence de pays comme le Brésil, la Russie, l'Inde, la Chine ou encore l'Afrique du Sud. La demande explose et certains laboratoires peinent à suivre le rythme. Ce phénomène porte un nom, le "Pharmerging" (60) et désigne l'émergence de pays sur le plan pharmaceutique. En Chine, l'offre des

médicaments éligibles au remboursement s'est élargie. Cela a bouleversé la demande mondiale.

Parfois, la fermeture d'une usine ou le ralentissement de sa production peut réellement perturber l'approvisionnement d'un médicament à l'échelle nationale voire mondiale. C'est le cas suite à l'arrêt partiel de la production de l'usine Pharmathen International située en Grèce. Suite à cela, on estime que 60% du marché de la quétiapine est impacté et 20% du marché pour la venlafaxine (76). Ce problème semble être causé par un défaut de qualité au sein de l'usine.

Rappelons que 60 à 80% des principes actifs (6) des médicaments distribués en France proviennent de Chine ou d'Inde selon la Direction générale des entreprises (DGE) et du Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques (PIPAME). Il y a 30 ans, seulement 20% des principes actifs provenaient d'Inde et de Chine. Nous sommes donc, désormais, fortement dépendants des autres pays en matière d'approvisionnement. En cas de problèmes sur ces sites lointains, les solutions sont extrêmement limitées.

Selon des données chiffrées de 2014 provenant de l'INSEE (60), seulement 22% des médicaments remboursés par la Sécurité sociale étaient fabriqués en France. Cela représentait 30% des génériques, 27% des vaccins et 3% des anticorps monoclonaux. Le Sénat, dans son rapport, déplore l'ancienneté de ces données. En effet, dix ans plus tard il serait intéressant d'avoir des chiffres plus récents pour analyser la situation.

Cette tendance est encore plus marquée sur les médicaments les plus récents. Sur 488 nouveaux médicaments autorisés en Europe entre 2016 et 2021, seulement 9% (60) sont produits en France.

Répartition des fabricants d'API dans le monde
(2000-2020, en unités)

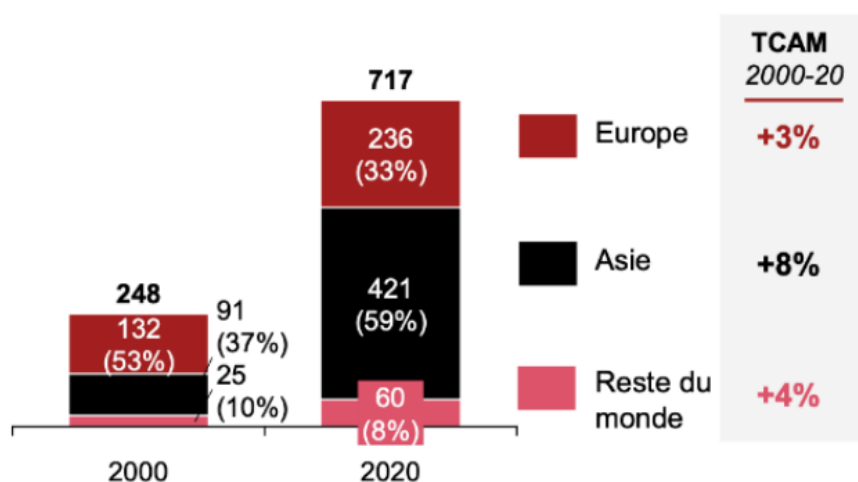


Figure 1 : répartition des fabricants de principes actifs pharmaceutiques dans le monde entre 2000 et 2020 publiée dans la mission "régulation des produits de santé" de la Première Ministre Elisabeth Borne. (29)

Cela fait 40 ans que l'on observe une désindustrialisation de la France. Selon les chiffres de l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France (LEEM), en 1980 on comptait 365 entreprises du médicament en France. En 2021, elles ne sont plus que 271.

La France était auparavant le premier producteur européen de médicaments, maintenant nous sommes à la cinquième place. De plus, le marché des médicaments est émergent en ce qui concerne les thérapies innovantes (7). Pourtant, la France n'est pas très attractive à ce sujet puisque très peu d'entreprises spécialisées dans ce domaine souhaitent s'installer en France.

De plus, pour financer des thérapies innovantes de plus en plus onéreuses, il a fallu baisser le prix de certains médicaments matures menant à leur rupture (60). Ainsi, la majeure partie des dépenses de santé sont maintenant concentrées sur les thérapies innovantes.

Dans ce contexte, le Sénat propose des directives (60) pour revaloriser les médicaments matures essentiels :

- Prendre en compte l'intérêt thérapeutique des médicaments matures lorsque l'on souhaite mettre en place un plan de baisse des prix.
- Favoriser la relocalisation de la production des médicaments matures en France.
- Favoriser la hausse des prix des médicaments matures essentiels pour que les industriels sécurisent leur approvisionnement.

Les laboratoires pharmaceutiques priorisent la recherche sur les thérapies innovantes dont la rentabilité est beaucoup plus conséquente au détriment des médicaments matures. Les chiffres parlent d'eux-mêmes. Selon un rapport émis en juillet 2023 par le Sénat (60), 70% des déclarations de rupture concernent des médicaments dont l'autorisation de mise sur le marché a été donnée il y a plus de 10 ans. Nous pouvons prendre l'exemple de la Josacine® (josamycine) qui est un antibiotique de la famille des macrolides, et dont l'arrêt de commercialisation a été prononcé en 2023 suite à une "décision du laboratoire" (60).

Aussi, la production à la fois des produits finis et des matières premières par une source unique est un facteur qui favorise grandement le risque de ruptures (5). On observe à la fois une extension des marchés vers des pays émergents et une extension de l'indication thérapeutique de certains produits. Ainsi, la demande mondiale s'accroît.

Les fabricants mentionnent également des nouvelles exigences réglementaires (5) et/ou de qualité qui sont difficiles à atteindre avec d'anciens processus de fabrication. Ne respectant plus les exigences réglementaires, des fabricants se voient arrêter la production de certains médicaments. Les industriels doivent respecter entre autres les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les normes concernant la stérilisation, l'environnement, la sécurité du personnel, l'emballage et l'étiquetage des médicaments et les normes environnementales (60). De plus, le renforcement des contrôles sanitaires tout comme la sérialisation a entraîné

l'invalidation de certains lots de médicaments ces dernières années. Rappelons que la sérialisation est un identifiant unique présent sur toutes les boîtes de médicaments nécessitant une prescription médicale.

De même, les méthodes analytiques de détection ne cessent de s'améliorer. Cela permet de détecter des quantités infimes de certaines substances. C'était l'occasion, pour l'Union européenne, de durcir les règles existantes sur la présence de certaines impuretés. Ainsi, il est plus courant de détecter des nitrosamines dans les produits finis ce qui mène à une non libération du lot car les nitrosamines sont potentiellement cancérigènes. Cette situation s'est produite pour la bêtahistine (60) qui, suite à cela, a connu un arrêt de sa production. Les patients ont constaté la rupture de ce médicament utilisé dans les vertiges pendant plusieurs mois. Aussi, certaines formes pharmaceutiques sont abandonnées car leur rentabilité n'est plus suffisante pour continuer la production.

Autre tendance, les industriels exportent beaucoup de médicaments. L'export représente actuellement la moitié du chiffre d'affaires des entreprises contre un cinquième du chiffre d'affaires en 1990. L'exportation des spécialités pharmaceutiques françaises a augmenté de 160,2% entre 2000 et 2018 selon les chiffres du Sénat (60). Dans ce même rapport du Sénat, il y a un passage consacré aux short-liners. Ils sont une cinquantaine sur environ 235 grossistes-répartiteurs autorisés. Les short-liners ne sont pas soumis aux mêmes obligations que les autres grossistes-répartiteurs. Ils ne proposent qu'un choix limité de références et ils exportent dans d'autres pays de l'Union européenne. Après exportation, les médicaments sont revendus plus chers afin d'en tirer un profit. Le phénomène pourrait être limité par l'augmentation du prix des médicaments en France mais cela ne constitue pas pour autant la solution miracle.

L'Ordre mentionne également, dans certains cas, une insuffisance de qualité et de quantité des matières premières (5). En effet, le même fournisseur peut approvisionner différents fabricants. Parfois une non-conformité de la matière première peut causer un arrêt de la production bloquant ainsi différents sites de production. Ce défaut de quantité peut parfois s'expliquer par des catastrophes naturelles qui rendent les denrées difficiles à trouver. Il y a des principes actifs qui ne sont fabriqués que sur un site unique de production au Monde.

S'ajoutent aussi des enjeux de décarbonisation car il y a une prise de conscience globale sur l'urgence climatique. Les produits de santé sont responsables d'une grande partie des émissions de CO₂. On observe une délocalisation des sites industriels en dehors de la France vers des pays où les normes environnementales sont moins strictes (29). Aussi, ces fortes exigences en matière d'environnement poussent les industriels à se concentrer sur une seule usine et donc un seul site de production pour répondre au mieux aux normes.

The Shift Project est une association loi 1901 dont le projet est de limiter les énergies fossiles à l'échelle française et européenne. Dans la mission portée par Élisabeth Borne, on retrouve des données à propos de l'émission de CO₂ par les industries pharmaceutiques. Le secteur de la santé représente environ 8% (29) de l'empreinte

carbone nationale. Cette pollution provient majoritairement de la chaîne de production et de la livraison de produits réfrigérés.

Les pratiques de distribution et d'accès (5) sont une cause de ruptures. On blâme les pharmaciens qui ont tendance à faire des réserves de certains médicaments. Cela crée un contexte de tension qui n'a pas forcément lieu d'être. Ces comportements sont majoritairement observés à l'annonce d'une possible pénurie ou lors d'une hausse de prix sur un produit donné.

Aussi, les pharmaciens ont la possibilité de commander directement aux laboratoires. C'est ce qu'on appelle "la vente directe". Cette pratique est commune. Cependant, il n'est possible de se procurer que les références proposées par le laboratoire en question. Les laboratoires ne peuvent évidemment pas proposer autant de références que les grossistes-répartiteurs. Les laboratoires ont l'habitude de proposer des remises mais ces dernières s'appliquent uniquement à partir d'un certain nombre d'unités commandées. Cela pousse à commander des grosses quantités et parfois même à sur-stocker. Une pratique qui n'est pas recommandée dans le cadre des pénuries de médicaments et qui, de plus, favorise les officines de grande taille. C'est ainsi qu'en mai 2023 (60), les représentants du groupe pharmaceutique Pierre Fabre ont annoncé la fin de la vente directe aux officines au profit d'un passage obligé par les grossistes répartiteurs et cela afin d'assurer "une distribution la plus homogène possible" (60).

Le Sénat dénonce également une pratique des entreprises pharmaceutiques (60), à savoir le modèle de production à flux tendu. Les industriels vont produire juste à temps. Cela limite le stockage des matières premières par les industriels ce qui les soulage de certains coûts de stockage supplémentaires. Cependant, ce mode de production ne permet pas d'assurer un stock suffisant dans le contexte d'une tension d'approvisionnement en matières premières.

Certains sites de production de matières premières sont aussi extrêmement vulnérables aux catastrophes naturelles ou encore au contexte politique (5). En effet, la situation sanitaire en Chine a complexifié les choses lors de la pandémie de COVID-19 car de nombreuses industries y sont situées. De plus, la production des vaccins de manière prioritaire a fortement retardé la production d'autres médicaments. La guerre en Ukraine a également impacté la production d'acier ce qui rend difficile l'approvisionnement en aiguilles indispensables pour certains médicaments injectables. On observe également une difficulté croissante pour se procurer de l'aluminium à l'heure où la majorité des médicaments sont conditionnés dans des blisters d'aluminium. Le manque de verre impacte la production de flacons et d'ampoules pour solutions injectables (8). Entre 2020 et 2022, le prix de la tonne d'aluminium a connu une hausse de 120% (29). D'autres composants ont vu leur prix flamber comme l'éthanol, les solvants ainsi que le papier et le carton qui sont utilisés pour les conditionnements. Il est plus compliqué de s'approvisionner en matières premières d'autant plus que les délais de livraison sont allongés. Dans un rapport du Sénat (60), des entreprises font part de leurs difficultés. Une entreprise explique qu'il

était complexe de se fournir en ampoules vides pour solutions buvables ou injectables. L'un des fournisseurs a stoppé la production tandis que le deuxième fournisseur n'avait pas la possibilité d'augmenter ses capacités de production. Ainsi, les délais de livraison peuvent atteindre 1 an. De plus, il n'est pas aisé de changer de fournisseur puisque chaque composant est inscrit dans le dossier d'AMM. Tout changement dans le dossier d'AMM peut prendre plusieurs mois en attente de sa validation et cela engendre des coûts financiers élevés.

Concernant l'AMM, a posteriori, il est possible qu'il y ait des modifications à ajouter par rapport au dossier initial. De ce fait, les modifications doivent être signalées par le titulaire de l'AMM. Depuis l'entrée en vigueur du règlement 2019/6 (71), les variations d'AMM de type IA, IB et II n'existent plus. Maintenant, on parle de "variations avec ou sans évaluation" (71).

La liste des variations sans évaluation est fixée par le Règlement d'exécution (UE) 2021/17. Ce sont les titulaires de l'AMM qui vont directement saisir les modifications dans la base de données dans un délai de 30 jours après l'application des modifications. En revanche, les autorités compétentes réalisent des contrôles et sont autorisées à rejeter les modifications effectuées. Cette nouveauté permet de faciliter les variations d'AMM car ce sont des procédures qui prenaient auparavant beaucoup de temps.

Les variations avec évaluation concernent toutes les modifications qui nécessitent une expertise scientifique.

De plus, les salaires ont augmenté comme pour à peu près toutes les industries. Cela génère des coûts financiers plus importants pour les industries pharmaceutiques.

A tout cela s'ajoute l'inflation, qui en touchant le secteur de l'énergie, augmente fortement les coûts de production.

Une mission intitulée "Régulation des produits de santé" (29) et portée par l'ancienne Première Ministre Elisabeth Borne aborde le vieillissement de la population et l'augmentation des maladies chroniques comme une cause de rupture. La mission s'appuie sur des données chiffrées. L'augmentation de l'espérance de vie augmente la proportion de personnes âgées en France. On considère que les personnes âgées d'au moins 65 ans représentent 20,5% de la population et leur part a progressé de 4,7 points en vingt ans. Notons que la France est le pays européen qui compte le plus de centenaires.

Pour illustrer l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques, la Fédération internationale du diabète (60), estime que le nombre de patients diabétiques passera de 537 à 783 millions entre 2021 et 2045 soit une augmentation de 46%.

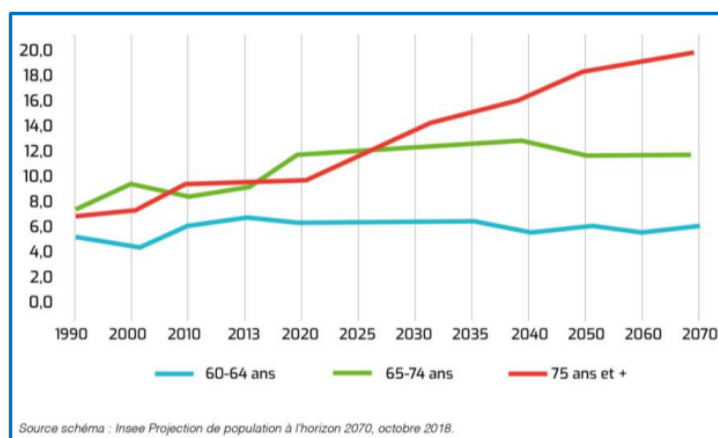


Figure 2 : Projection de population réalisée par l'Insee en 2018 (29)

Dans cette mission, on parle aussi du manque d'attractivité de la France par rapport aux autres pays européens. En effet, le prix du médicament en France est bas par rapport aux autres marchés européens.

La France reste l'un des pays où le mésusage du médicament persiste. Ce mésusage se traduit par une consommation excessive de certains médicaments. Selon les données de l'IQVIA, une multinationale spécialisée dans les données, notre pays est en septième position en matière de consommation de médicaments derrière le Brésil, l'Allemagne ou encore l'Italie (9). Nous avons plus facilement recours au paracétamol que d'autres pays en cas de fièvre ou de douleurs. La consommation d'antibiotiques est très élevée et parfois non justifiée. On retrouve aussi des détournements dans le domaine des médicaments antidiabétiques puisqu'ils sont utilisés à des fins de régime. D'autres détournements subsistent notamment le trafic de stupéfiants ou assimilés, de psychotropes et de codéine.

Il ne faut pas négliger le fait que certaines ruptures sont liées à une augmentation croissante de la consommation de certains médicaments. On peut notamment citer la sertraline (Zoloft®) qui connaît des tensions d'approvisionnement fortes suite à une demande élevée. Suite à cela, les industriels n'arrivent plus à suivre le rythme et à assurer une production suffisante pour satisfaire les besoins des patients. Cela pose question sur la santé mentale de la population générale. C'est un sujet qui mérite réflexion, peut-être que l'après confinement, le contexte géopolitique actuel ainsi que les questionnements sur le climat et l'écologie sont des causes de l'augmentation des cas de dépression. Cela est plutôt une question sociétale.

L'Ordre des pharmaciens publie régulièrement "*Les Cahiers thématiques*" et le n°22 de cette collection, paru en décembre 2023, était consacré aux ruptures médicamenteuses. Selon, les auteurs de cette publication, les ruptures découlent de causes multifactorielles. Une augmentation de la consommation mondiale de médicaments a été constatée. Entre 2012 et 2022, la consommation a augmenté de 36% (10). Une tendance à la hausse qui devrait se poursuivre ces prochaines années. L'Ordre explique cela par :

- Une dynamique démographique forte de 8 pays dans le Monde : Inde, Pakistan, Nigéria, République démocratique du Congo, Éthiopie, Indonésie, Egypte, Etats-Unis. Dans ces pays, on a un progrès considérable de l'accès à la santé et des dispositifs de protection sociale. En Chine également, la demande ne cesse de s'accroître.
- A l'échelle mondiale, on observe un vieillissement de la population. Cela entraîne une hausse des pathologies chroniques et donc de la demande.

Les systèmes d'appels d'offres publics augmentent la demande. En effet, l'émergence de structures d'achat en plus des hôpitaux ne font qu'accroître les commandes. De plus, en période de crise, ces structures participent à faire baisser les prix pour obtenir des prix attractifs pour satisfaire les besoins hospitaliers. Ainsi, on observe une désorganisation du marché.

Aussi, des modifications dans les habitudes de prescription peuvent bouleverser l'offre et la demande sur un médicament. Le groupement d'achat hospitalier UniHA (60) dénonce un manque de communication concernant les stratégies de prescription et les nouvelles recommandations. La daptomycine, un antibiotique injectable utilisé dans le milieu hospitalier a connu des ruptures en 2020 et en 2021. Cela s'expliquait par une "très forte progression des consommations des établissements" (60). Ce sont les nouvelles recommandations publiées qui ont entraîné un accroissement de la demande.

A cela s'ajoute une forte difficulté pour s'approvisionner en matières premières radio-pharmaceutiques dans un contexte où il y a une énorme remise en question sur l'utilisation du nucléaire dans notre société.

De plus en plus d'acteurs privés sont engagés dans notre système de soin. C'est ce que l'on nomme la financiarisation. La radiologie, les groupements de laboratoire, la téléconsultation et d'autres domaines sont prisés par les acteurs privés. La mission d'Elisabeth Borne propose de mieux contrôler ce phénomène pour conserver l'indépendance professionnelle et la qualité des soins.

II- Etat des lieux actuel de la situation en France.....

Les premiers travaux concernant les ruptures datent de 2011. En 2012, l'Ordre national des pharmaciens publiait ses premières recommandations. Le nombre de signalements a fortement augmenté sur les dix dernières années : il a été multiplié par 10 entre 2008 et 2014 (11). Sur les années 2015 et 2016, les chiffres se sont stabilisés. Finalement, un record a été établi en 2017 avec 530 déclarations relevées par l'ANSM, c'est 30% de plus qu'en 2016 (11). De nos jours, c'est une préoccupation majeure de santé publique en France. En 2023, 37% des Français (12) déclarent avoir été confrontés aux ruptures médicamenteuses.

L'Ordre national des pharmaciens publie dans sa revue de décembre 2023, les chiffres clés relatifs aux ruptures.

- 3751 (10). C'est le nombre de déclarations de rupture de stock ou de risques de rupture répertoriées par l'ANSM en 2022. Par comparaison, ce chiffre était de 871 en 2017.
- 2 mois (10). C'est la durée médiane des ruptures. La durée peut être de quelques heures à une durée indéterminée pour certaines spécialités.
- 1175 (10). C'est le nombre de ruptures en 2022 dues à une capacité de production insuffisante. Les causes sont variables : augmentation du volume des ventes, défaut d'approvisionnement en matières premières ou encore défaut d'approvisionnement en articles de conditionnement.
- 6,68 heures (10). Cela correspond au temps moyen par semaine consacré à la gestion des ruptures en officine. Par jour, cela représente en moyenne 1 heure de temps de travail consacré à gérer les pénuries. Selon le président du Syndicat national des pharmaciens, praticiens hospitaliers, et praticiens hospitaliers universitaires (SNPHPU), la gestion des médicaments manquant représente en moyenne un emploi de pharmacien à temps plein. Cela impacte aussi fortement les conditions de travail puisqu'en 2022, six agressions en officine étaient imputables à une pénurie de médicaments. En effet, ce contexte est susceptible de provoquer des tensions majeures avec la patientèle de l'officine. De plus, le grand public ne comprend pas toujours l'origine de ces ruptures jetant la faute sur les pharmaciens d'officine.

Toutes les gammes thérapeutiques sont touchées par les ruptures. Cependant, certaines sont plus concernées que d'autres. Dans cette même revue publiée par l'ONP, on retrouve un schéma des classes thérapeutiques les plus touchées.



Figure 3 : Les dix classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures. (10)

Trois classes thérapeutiques sont plus touchées par les ruptures que les autres classes thérapeutiques. Ce sont les anti-infectieux, les médicaments du système nerveux et les anticancéreux et immunomodulateurs.

De cette information, on peut en déduire que la fréquence des ruptures n'est pas corrélée aux parts de marché. Les anticancéreux ne représentent qu'une faible part du marché des médicaments. Pourtant, ils font partie des médicaments les plus souvent en rupture.

Depuis quelques années, la période hivernale est une période critique puisque les antibiotiques sont souvent "aux abonnés absents". En 2022-2023, on parlait de "crise hivernale". En effet, la triple épidémie associant grippe, COVID-19 et bronchiolite a largement impacté la disponibilité des médicaments antipyrétiques et anti-infectieux. Ainsi, il était difficile de se procurer du paracétamol et de l'amoxicilline.

Unicancer, le représentant des centres de lutte contre le cancer (CLCC) évoquait en 2022 devant les sénateurs que 27 molécules sur les 200 utilisées (13) dans les centres étaient concernées par des problèmes d'approvisionnement.

D'ailleurs, le Sénat a publié un graphique très intéressant qui représente les sources de ruptures d'approvisionnement à l'échelle de la France.

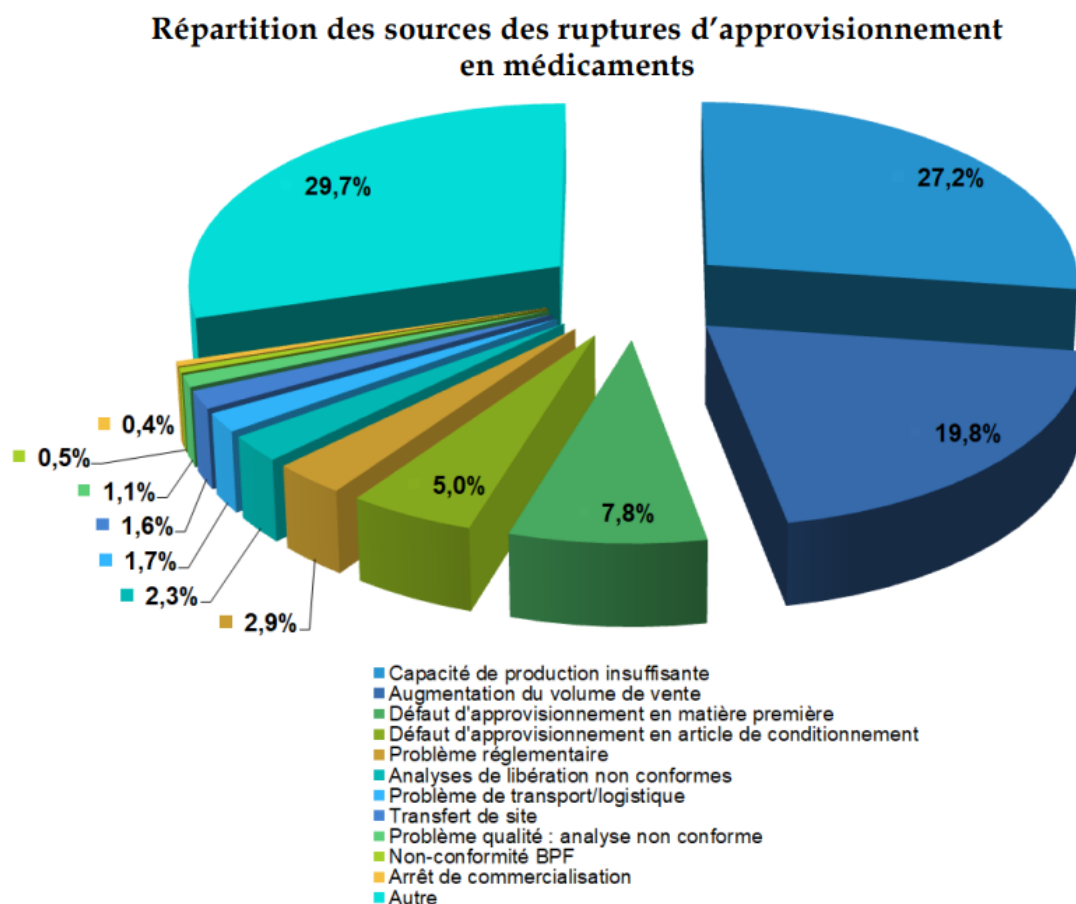


Figure 4 : Les sources de ruptures d'approvisionnement en médicaments établies selon des données de l'ANSM. (60)

III- Les politiques gouvernementales mises en place pour pallier à la situation.....

Pour comprendre l'économie du médicament en France, il faut aborder un point clé : la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS). C'est un incontournable pour comprendre le budget consacré au domaine de la santé. Historiquement, c'est l'Etat qui décide de mettre en place ce processus dans les années 90 pour maîtriser le budget et les dépenses suite à une augmentation rapide des coûts liés à l'assurance maladie. C'est l'ordonnance Juppé du 24 avril 1996 (14) qui a permis la mise en place du système de projet de loi de financement de la sécurité sociale suivi par la loi de financement de la sécurité sociale.

La sécurité sociale doit permettre de faire face aux "risques sociaux". Ces risques se divisent en quatre branches : maladie, vieillesse, famille, accidents de travail et maladies professionnelles.

La LFSS est une loi spécifique qui fait suite à la réforme constitutionnelle du 22 février 1996 et elle est votée chaque année par le Parlement. Elle vise à maîtriser les dépenses de santé et fixe les objectifs de dépenses ainsi que les prévisions de recettes. Dans l'article 34 de la Constitution du 4 octobre 1958 (15) on retrouve : *"Les lois de financement de la sécurité sociale déterminent les conditions générales de son équilibre financier et, compte tenu de leurs prévisions de recettes, fixent ses objectifs de dépenses, dans les conditions et sous les réserves prévues par une loi organique."*

Cette loi de financement de la sécurité sociale permet aussi de fixer chaque année l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM). C'est plutôt un indicateur puisque même si cet objectif est dépassé, l'assurance maladie continue de rembourser les prestations sociales.

La première étape est d'abord la proposition d'un projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS). A l'origine de ce PLFSS on retrouve, la direction de la Sécurité sociale (DSS) qui élabore le texte en étroite collaboration avec la direction du budget du ministère de l'économie et des finances. Parmi les participants, on retrouve également les directions du ministère des solidarités et de la santé ainsi que la commission des comptes de la sécurité sociale.

Pour mieux comprendre, le PLFSS se décompose en quatre parties (16) :

- La première partie approuve le dernier exercice clos. Cela correspond à l'année n-2. Par exemple pour le PLFSS 2024, le dernier exercice clos correspond à celui de l'année 2022.
- La deuxième partie se concentre sur l'exercice en cours. Cela correspond à l'année n-1.

- La troisième traite les prévisions de recettes.
- La quatrième partie permet de fixer les objectifs de dépenses par branche : maladie, retraites, famille, accidents de travail et maladies professionnelles. On va également fixer l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM).

Les acteurs concernés travaillent sur ce projet de mi-avril à mi-octobre de l'année en cours. Le projet doit ensuite être accepté en Conseil des ministres. Une fois accepté, le projet est proposé par le gouvernement au Parlement au plus tard le 15 octobre de chaque année. Rappelons que le Parlement se compose de l'Assemblée Nationale et du Sénat. Ensuite, le Parlement a un délai de 50 jours pour examiner le projet. Cette loi sera ensuite votée en même temps que la loi de finances (LF) qui détermine le budget de l'Etat. Une fois promulguée, il peut y avoir des modifications avec la publication d'une loi de financement de la sécurité sociale rectificative.

Des actions sont mises en place pour résoudre la problématique des ruptures médicamenteuses. Les premières mesures visant à pallier ce problème de ruptures multiples datent des années 2010.

Les MITM sont les médicaments "d'intérêt thérapeutique majeur". Ce terme date de 2013. Il est issu de l'article 36 du projet de loi de modernisation du système de santé rattaché à l'article L-5111-4 du Code de la santé publique (17). Cela désigne "*les médicaments ou classes pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital (...) ou représente une perte de chance importante pour les patients (...).*"

Selon un rapport du Sénat de 2023 (60), cette appellation MITM est trop vague. En effet, elle concerne pas moins de 6 000 médicaments, soit la moitié des spécialités existantes en France. De plus, cette liste n'est pas publiée donc difficile d'identifier les spécialités en question. Le Sénat aimerait que la liste soit diffusée et que l'ANSM soit en droit d'inclure ou d'exclure des spécialités.

Pour pallier cela, on a identifié 453 médicaments essentiels. Leur liste a été publiée par le Gouvernement en juin 2023. Le but est d'aboutir ensuite sur une liste de médicaments stratégiques sur les plans industriels et sanitaires (MSIS).

Ce sont les laboratoires pharmaceutiques et les exploitants qui choisissent quel médicament appartiendra à la classe des MITM. En les identifiant, cela permet de mettre en place un plan de gestion des pénuries (PGP).

Les plans de gestion des pénuries sont mis en place par les laboratoires pharmaceutiques et les exploitants dans l'intérêt des patients. Ces acteurs doivent déclarer la liste des médicaments pour lesquels ils mettent en place des plans de gestion des pénuries à l'ANSM selon l'article L-5121-31 (18) de la loi 2016-41.

Le PGP se compose (19) :

- Des informations générales sur le médicament concerné.
- Une appréciation des risques pouvant conduire à une rupture de stock.
- Les moyens de maîtrise prévus pour lutter contre ces risques.

- Les mesures de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture avérée.

Nous allons détailler plus précisément les informations attendues. Dans un premier temps, les informations générales sur le médicament seront détaillées. Nous retrouverons : la dénomination commune internationale (DCI) du produit concerné, la classe thérapeutique, l'/les indication(s) thérapeutique(s), les parts de marché, les canaux de distribution du laboratoire, l'impact patient en cas de ruptures, les alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché français, les alternatives thérapeutiques potentielles disponibles à l'étranger et les conditions de substitution.

Dans un second temps, il faudra énoncer les éléments de fragilité du produit concerné : des matières premières parmi lesquelles les substances actives concernées, les étapes critiques de fabrication et de sous-traitance, la fragmentation de la chaîne de production et les éléments du marché.

Ensuite, les mesures à mettre en place sont les suivantes :

- Il va falloir surveiller et prévenir les ruptures d'approvisionnement en communiquant le stock destiné au marché national, le seuil d'alerte de stock et le dispositif qui vise à surveiller les stocks.
- Pour pallier la rupture, il va falloir mettre en place des solutions comme le contingentement, la restriction d'usage, la remobilisation des stocks, le dépannage d'urgence et la mise en place de mesures de communication complémentaires.
- Il va falloir réfléchir à la mise en place d'alternatives thérapeutiques que ce soit en France ou potentiellement à l'étranger.
- Il faut également prévoir les modalités de remise à disposition sur le marché. Cela correspond au retour à la normale de la distribution.

Sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), on retrouve une liste actualisée des MTIM (20) qui font l'objet de difficultés d'approvisionnement et pour lesquels il n'y a pas assez d'alternatives thérapeutiques sur le marché français.

Cette liste est mise à jour de façon très régulière. On va y retrouver :

- Le statut, est-ce une rupture ou une tension d'approvisionnement?
- La spécialité manquante, son dosage ainsi que sa forme pharmaceutique
- La date de mise à jour des données.
- La date de remise à disposition dans les stocks si celle-ci est connue.

Le 16 janvier 2024, la députée membre du Parti Socialiste Valérie Rabault présente une proposition de loi à l'Assemblée Nationale (46) qui vise à lutter contre les ruptures.

Elle propose de modifier le décret du 30 mars 2021 qu'elle considère ne pas être assez strict par rapport à d'autres pays européens comme la Finlande.

Rappelons ce qui est proposé dans ce décret n°2021-349 du 30 mars 2021. Tout d'abord, les laboratoires pharmaceutiques doivent édifier un stock de sécurité minimal qui ne peut excéder 4 mois de couverture des besoins en médicament.

Ensuite, les durées s'adaptent selon la catégorie à laquelle appartient le médicament.

- Le stock de sécurité minimal pour les MTIM doit être de deux mois.
- Le stock de sécurité minimal pour les médicaments qui ne sont pas des MTIM mais qui sont prescrits dans le cadre d'une politique de santé publique doit être d'un mois minimum.
- Le stock de sécurité minimal pour les autres médicaments qui ne sont pas des MTIM doit être d'une semaine.

La députée Madame Valérie Rabault souligne que ce plafond de 4 mois est insuffisant. Elle prend l'exemple de la Finlande qui impose dix mois de stock pour certains médicaments.

Elle propose de doubler les obligations actuelles c'est-à-dire :

- Avoir un stock de 4 mois minimum pour les MTIM.
- Avoir un stock de 2 mois minimum pour tous les autres médicaments.

Elle suggère également de durcir les sanctions financières attribuées par l'ANSM aux laboratoires pharmaceutiques qui ne respectent pas la constitution des stocks de sécurité. Entre 2018 et 2022, seulement 8 sanctions financières ont été prises (46) pour un montant qui représente seulement 922 000 euros. De plus, aucune sanction n'a été infligée pour non-respect de la constitution des stocks de sécurité. Cela n'est pas assez dissuasif pour les laboratoires pharmaceutiques. La proposition serait d'inscrire une sanction financière équivalente à 50% du chiffre d'affaires réalisé sur le médicament concerné sans pouvoir dépasser 5 millions d'euros.

Au 20 avril 2024, l'Ordre annonce différentes mesures qui, selon eux, seraient utiles à mettre en place et facilitée par le dispositif DP Ruptures :

- Améliorer la transmission de l'information pour mieux connaître les procédures exceptionnelles de dépannage et les alternatives thérapeutiques.
- Mieux informer les professionnels des tensions d'approvisionnement ce qui leur permettrait de mieux adapter leurs prescriptions.
- Utiliser l'outil DP Ruptures pour diffuser de manière plus large la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.
- Publier des textes réglementaires qui permettront aux officines et aux PUI de préparer des préparations hospitalières et magistrales spéciales en cas de crise sanitaire ou de ruptures de stocks.
- Faciliter la prescription par les pharmaciens d'alternatives thérapeutiques adaptées

Le 13 juin 2023 lors d'un déplacement en Ardèche, le président de la République Emmanuel Macron annonce vouloir relocaliser la production de certains médicaments essentiels. La France, anciennement premier pays producteur de médicaments en Europe est descendue à la cinquième place. Il propose 8 grands projets de relocalisation et un investissement de plus de 160 millions d'euros (21). Le 13 juin 2023 est publié un dossier de presse intitulé "Relocalisation des médicaments essentiels" et pensé par François Braun et Roland Lescure. Ce sont deux ministres

français. François Braun a été ministre de la santé de juillet 2022 à juillet 2023. Roland Lescure est l'actuel ministre chargé de l'industrie en France.

Leur mission avec ce projet est de garantir un accès aux médicaments essentiels à tous les Français. Ils estiment que la crise du COVID-19 a permis de prendre conscience que la France était extrêmement dépendante d'autres pays en termes de production de médicaments. Il y a une cinquantaine de médicaments inscrits dans cette liste de médicaments essentiels. Ils souhaitent d'ici cinq ans, relocaliser et augmenter la production de ces médicaments sur le territoire national.

Nous allons décrire les projets qui ont été pensés par le gouvernement.

Premièrement, l'entreprise Euroapi est un producteur majeur de principes actifs pharmaceutiques à l'échelle européenne et qui possède deux sites en France : Vertolaye dans la région Auvergne-Rhône-Alpes et Saint-Aubin-lès-Elbeuf dans la région Normandie. On souhaite que cette entreprise couvre les besoins des Français pour plusieurs médicaments : antibiotiques (macrolides) et corticoïdes anti-inflammatoires notamment la méthylprednisolone.

L'entreprise Interior est une entreprise spécialisée dans la chimie fine organique et dans la production d'intermédiaires organiques destinés au marché pharmaceutique. Elle possède un site de production à Calais dans les Hauts-de-France. L'objectif serait que cette entreprise augmente sa production d'intermédiaires organiques dans les domaines de la cardiologie, l'oncologie et l'anesthésie-réanimation. Rappelons que les intermédiaires pharmaceutiques sont des éléments essentiels pour la production d'ingrédients pharmaceutiques actifs ou de produits pharmaceutiques finis. En produisant ces intermédiaires, on gagne en autonomie dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

L'entreprise Sequens est spécialisée dans le développement et la production de principes actifs et d'intermédiaires pharmaceutiques. L'entreprise possède trois sites français où elle souhaite augmenter ses productions pour couvrir les besoins de la France. Ainsi, sur son site d'Ile-de-France, les capacités de production en propofol, midazolam, rocuronium et cisatracurium seraient augmentées.

La filiale Francopia appartient au groupe Euroapi. On souhaite qu'elle augmente sa production en antalgiques morphiniques et en antagonistes morphiniques.

Aguettant est un laboratoire pharmaceutique centenaire français spécialisé dans la production de médicaments injectables pour le domaine hospitalier. C'est le site de Lyon qui va augmenter ses capacités de production.

L'entreprise Skyepharma est spécialisée dans la formulation, le développement et la production de formes pharmaceutiques orales complexes. Elle possède un site de production à Saint-Quentin-Fallavier dans la région

Auvergne-Rhône-Alpes qui prévoit de produire des médicaments anticancéreux considérés comme essentiels.

Ethypharm possède un site à Grand-Quevilly en Normandie. C'est un laboratoire qui se concentre sur les pathologies du système nerveux et sur les médicaments injectables utilisés à l'hôpital. On souhaite renforcer leur capacité de production en termes de médicaments morphiniques pour lutter contre la douleur.

Le laboratoire GSK est connu à l'échelle mondiale. Ce laboratoire possède un intérêt majeur dans le développement d'anti-infectieux. Sur son site de Mayenne dans les Pays de la Loire, GSK souhaite accroître sa production d'amoxicilline (seule ou associée à l'acide clavulanique) suite aux fortes tensions d'approvisionnement rencontrées ces derniers hivers.

Benta Lyon s'occupe de la production de médicaments génériques. L'entreprise souhaite élargir sa gamme de médicaments et permettre un meilleur accès des génériques aux Français. Pour cela, six nouveaux médicaments essentiels seront produits sur le site de Lyon dans le but d'alimenter les hôpitaux et les officines françaises.

Voici une carte qui résume les actions menées pour relocaliser la production de médicaments essentiels en France :

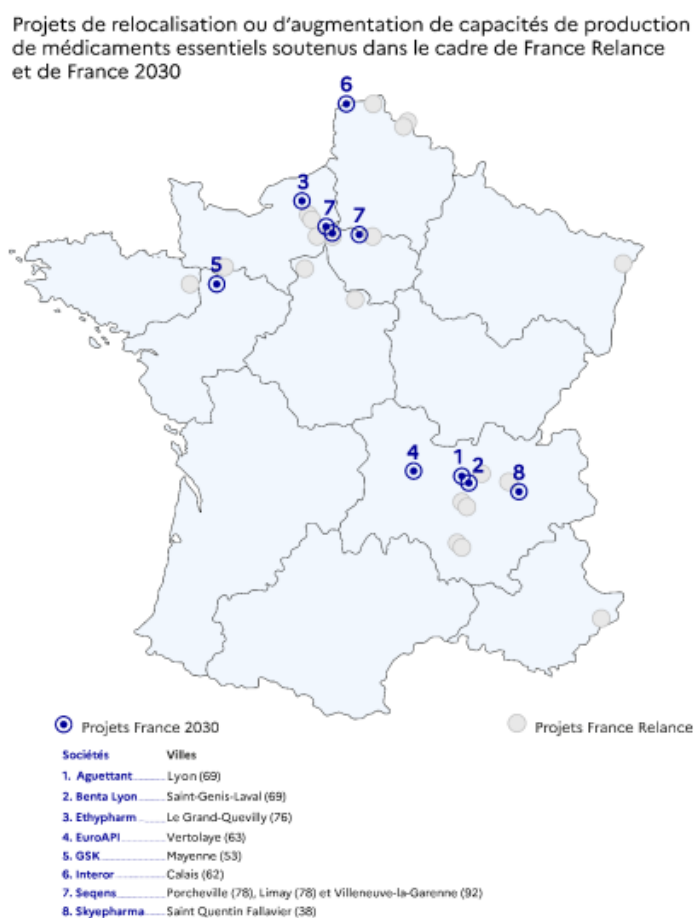


Figure 5 : Projets de relocalisation ou d'augmentation de capacités de production de médicaments essentiels soutenus dans le cadre du projet France Relance. (20)

Dans le dossier de presse (20), afin de synthétiser ces nombreuses informations, on retrouve une répertorisation des médicaments en cours de relocalisation ou en cours d'augmentation des capacités. On peut citer :

- Des antibiotiques comme la ciprofloxacine et l'amoxicilline.
- Le paracétamol, la morphine, le fentanyl, le propofol, le midazolam, le diazépam, le clonazépam, le rocuronium, le cisatracurium, le suxamethonium, l'adrénaline et la noradrénaline. Ce sont des médicaments qui sont largement utilisés dans le domaine de l'urgence et de la réanimation.
- Les molécules suivantes : méthylprednisolone, ésoméprazole, furosémide, clopidogrel, salbutamol. Ce sont des médicaments utilisés dans le cadre d'affections chroniques et qui sont utilisés par une large part de la population. En officine, on délivre ces molécules quotidiennement.
- Le topotécan, le melphalan, le busulfan, la fludarabine, le paclitaxel et l'oxaliplatine. Ce sont des molécules utilisées dans le domaine de la cancérologie.

L'Ordre avait réalisé, en 2012 (22), des propositions d'amélioration aux autorités compétentes :

- Une liste de médicaments essentiels qui doivent être impérativement surveillés.
- Un tableau de suivi actualisé des ruptures avec un délai prévisionnel de remise à disposition ainsi que la liste des spécialités pouvant se substituer à la spécialité manquante. A l'heure actuelle, l'Ordre publie chaque mois un tableau récapitulatif des ruptures médicamenteuses en cours.
- Un système d'alerte sur les ruptures pour prévenir les grossistes, les officinaux, les praticiens hospitaliers. Cela a été mis en place plus tard avec l'outil "DP Ruptures" que nous détaillerons.
- Les exploitants doivent être chargés de définir des indications prioritaires par rapport à d'autres sur un même médicament.
- La mise en place d'un centre d'appel d'urgences mis en place par les exploitants.

A l'issue de ces nouvelles mesures envisagées par l'Ordre national des pharmaciens, ils ajoutent, en fin d'article, les missions dédiées à chaque acteur de la chaîne du médicament (22).

Les exploitants doivent informer de façon anticipée une rupture potentielle en mentionnant : le délai de survenue, les stocks encore disponibles à l'instant t, les modalités de disponibilité, le délai prévisionnel de mise à disposition et les spécialités pharmaceutiques qui peuvent se substituer.

Il faudra également trouver différents fournisseurs pour une même matière première et réaliser une classification des causes de rupture qui serait diffusée par les grossistes. Cela assurerait plus de transparence.

Les distributeurs en gros ont également reçu des recommandations : avoir au moins 13 jours de stock minimum requis, mettre en place un stock de sécurité, la mise en

place d'un système de délivrance en urgence et maîtriser les opérations d'exportation pour couvrir les besoins de la France.

Les officinaux et praticiens hospitaliers s'engagent à : ne pas réaliser d'opérations d'export, se fournir auprès de plusieurs grossistes répartiteurs, instaurer une obligation de dispensation au détail, identifier les patients prioritaires et faire preuve de solidarité en se partageant les médicaments au sein de différentes officines.

Dans le PLFSS de 2024 (23) on retrouve certaines dispositions qui ont pour but de lutter contre les ruptures. Les voici :

- Il est possible, en cas d'arrêt de commercialisation, de réaliser des préparations hospitalières spéciales et de les dispenser à l'officine.
- Sur prescription médicale, il est possible de réaliser des préparations officinales spéciales à condition de respecter la monographie de l'ANSM pour les officines autorisées.
- En cas de rupture d'approvisionnement, il faut obligatoirement dispenser à l'unité.
- La dispensation conditionnelle obligatoire ainsi que l'interdiction des prescriptions d'antibiotiques en téléconsultation en cas de pénurie.
- Une disposition vise à soutenir le maintien sur le marché des médicaments matures. Si l'exploitation d'une AMM est abandonnée, des moyens doivent être mis en place le plus rapidement possible pour trouver un repreneur. Des pénalités financières sont possibles si l'industriel ne cherche pas de solutions pour trouver un repreneur (54).

Ces quelques mesures sont retrouvées dans les articles 32, 33 et 36 du projet de loi de financement de la sécurité sociale de 2024.

L'ancienne Première Ministre Elisabeth Borne a travaillé sur une mission intitulée "Régulation des produits de santé" (29) dont le but est d'assurer un accès égal et durable des produits de santé aux patients. Dans cette mission, des recommandations ont été énoncées pour lutter contre les pénuries. Les solutions proposées sont les suivantes :

- Pour éviter la disparition de certaines molécules, on propose que les officinaux offrent aux industriels une partie des marges liées à la vente des génériques. Cette perte d'argent pour les officinaux pourrait, selon les auteurs de la mission, être compensée par les rémunérations liées aux nouvelles missions du pharmacien. Cela reste tout de même contesté par les pharmaciens d'officine qui, lors de la manifestation du 30 mai 2024, revendiquent des honoraires plus élevés pour les missions demandées.
- On propose de limiter les exportations de produits à risque de pénurie. Cela concerne les grossistes-répartiteurs et les distributeurs en gros.

Des pénuries d'antibiotiques ont été constatées ces derniers hivers. Pour limiter les pénuries, on peut trouver des solutions qui permettent la juste prescription des antibiotiques. Pour les angines, il existe des tests rapides d'orientation diagnostique

(TROD) qui permettent de savoir si l'angine est bactérienne ou virale. En utilisant ces outils, cela permettrait de prescrire les antibiotiques à bon escient.

En France, chaque année, on compte environ 9 millions d'angines par an. Selon l'Assurance Maladie, il y a 6 millions d'antibiotiques prescrits chaque année pour traiter les angines. Sur ces 6 millions, seulement 2 millions de prescriptions sont justifiées (29).

Selon les chiffres du Ministère du travail, de la santé et des solidarités, plus de 80% des angines sont virales et ne nécessitent pas la prescription d'antibiotiques.

Le décret n°2024-550 du 17 juin 2024 (31) aborde la délivrance sans ordonnance de certains médicaments après réalisation d'un test rapide d'orientation diagnostique par les pharmaciens d'officine.

Cette activité est encadrée, la pharmacie doit respecter un certain cahier des charges, cela concerne uniquement quelques médicaments. Des restrictions d'âge et d'autres critères d'éligibilité chez les patients doivent être appliquées. En plus de sa formation initiale, le pharmacien doit réaliser une formation supplémentaire pour la réalisation de TROD.

Pour l'angine, les antibiotiques autorisés sont les suivants : amoxicilline, cefpodoxime, azithromycine, clarithromycine, josamycine. Pour l'adulte seulement, on peut également utiliser le céfuroxime. S'il y a une délivrance, une attestation doit être fournie au patient. On retrouvera la dénomination du médicament, le dosage et la durée de traitement. Toutes les informations liées à la délivrance doivent être retrouvées dans le DMP du patient mais aussi dans un registre prévu à cet effet tenu par le pharmacien.

Dans l'arrêté du 17 juin 2024 (32), il est expliqué au pharmacien les deux conduites à tenir selon la situation qui se présente. Soit le patient est orienté à la pharmacie par le médecin et dispose d'une ordonnance de dispensation conditionnelle soit le patient se présente spontanément à l'officine avec des symptômes qui sont semblables à ceux de l'angine. Dans le cas de la venue spontanée du patient, il faut que celui-ci soit âgé de plus de 10 ans.

La réalisation de TROD n'est pas envisageable chez les patients âgés de 3 ans et moins.

Toujours dans l'optique de favoriser le bon usage des médicaments, les représentants des pharmaciens (60) demandent aux laboratoires d'adapter les conditionnements des médicaments aux recommandations de la HAS notamment sur les antibiotiques. Cela limiterait également le gaspillage.

Prenons l'exemple de l'azithromycine qui est un antibiotique de la famille des macrolides. Il se lie à la sous-unité 50S du ribosome ce qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes. L'azithromycine est un antibiotique préconisé dans de nombreuses indications thérapeutiques, nous pouvons en citer certaines : bronchite aiguë bactérienne, infection de la peau et des tissus mous, infection stomatologique, surinfection de bronchite chronique.... La posologie standard de ce médicament est de 500 mg par jour en une prise pendant trois jours. L'azithromycine est commercialisée en dosage de 250 mg et conditionnée en boîte de 6 comprimés. Ainsi, si le médecin prescrit la posologie standard, le patient utilise la totalité de la boîte

sans jeter une seule unité. Si l'on prend l'exemple de l'angine bactérienne, il existe un schéma de posologie adapté qui correspond à 2 comprimés de 250 mg le premier jour puis 1 comprimé de 250 mg les 4 jours suivants. Là encore, la totalité de la boîte de 6 comprimés est utilisée.

Cet exemple illustre parfaitement le fait que l'adaptation des conditionnements aux recommandations de la HAS pourrait limiter le gaspillage, limiter les ruptures et favoriser le bon usage du médicament. Aussi, cela favoriserait le bon usage du médicament. Il serait plus facile pour les patients de savoir que le traitement se termine lorsque la boîte est totalement consommée. Cela empêcherait les patients de stocker des antibiotiques chez eux car souvent les patients ont tendance à stocker les antibiotiques s'il en reste encore dans le conditionnement. C'est un comportement néfaste, qui incite à l'automédication et qui favorise l'antibiorésistance.

D'ailleurs, l'antibiorésistance est un véritable enjeu. C'est pour cela que la plateforme Calypso a vu le jour. Les pharmaciens ont l'obligation de déclarer les antimicrobiens (antifongiques, antiviraux, antibiotiques et antiparasitaires internes) destinés à l'usage vétérinaire que ce soit des médicaments vétérinaires ou des médicaments humains destinés à un usage vétérinaire. Les déclarations sont à faire au moins tous les mois directement sur la plateforme. Le pharmacien s'y connecte par le biais d'une carte CPS ou e-CPS. Cela fait écho au programme One Health qui fait le lien entre la santé humaine, la santé animale et l'environnement pour répondre au mieux aux enjeux sanitaires de notre société.

Finalement, il serait judicieux de se demander si le fait de limiter le gaspillage ne serait pas une piste pour limiter les ruptures médicamenteuses.

Il pourrait être envisagé de prolonger les dates de péremption des médicaments. Cela peut s'avérer être une solution pour diminuer le gaspillage et ainsi prolonger l'utilisation des médicaments. Cette solution pourrait, à terme, diminuer les ruptures. Beaucoup de patients jettent leurs médicaments périmés par le biais de Cyclamed. C'est effectivement la procédure à suivre pour que les médicaments soient recyclés correctement. Cependant, l'UFC-Que Choisir qui correspond à l'Union fédérale des consommateurs a publié en septembre 2024 des résultats probants (66). En effet, les médicaments périmés seraient encore efficaces bien après leur date limite de consommation.

L'étude porte sur un échantillon de 30 médicaments et elle est réalisée par un laboratoire spécialisé dont le nom n'est pas cité. Cela concerne uniquement des médicaments qui contiennent du paracétamol ou de l'ibuprofène. L'échantillon comprenait 20 comprimés, gélules ou sachets de paracétamol et 10 comprimés d'ibuprofène tous périmés depuis plusieurs années allant de 1992 jusqu'à 2023.

Voici le graphique qui présente les résultats :

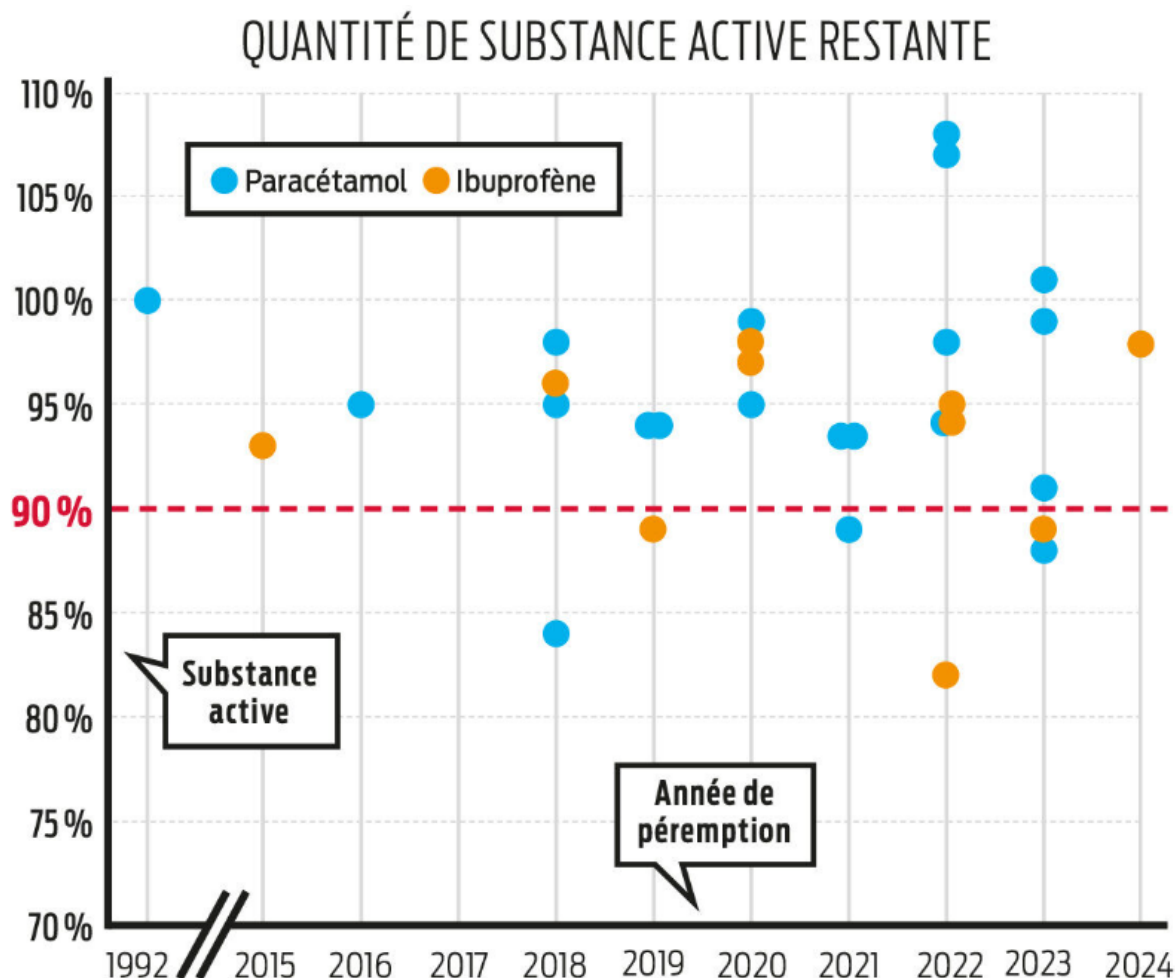


Figure 6 : Graphique représentant la quantité de substance active restante dans des spécialités périmés à base d'ibuprofène et de paracétamol (66)

Si l'on se concentre sur les 10 spécialités contenant de l'ibuprofène, 7 contiennent encore plus de 90% de principe actif (66). On constate qu'il n'y a pas de corrélation entre le temps depuis lequel le médicament est périmé et la concentration restante de principe actif. Le comprimé contenant le moins d'ibuprofène était composé de 82% de principe actif, sa date de péremption était fixée à 2022.

Si l'on se focalise sur les 20 spécialités contenant du paracétamol, 17 contiennent plus de 90% de principe actif (66). Là encore, il n'y a pas de corrélation entre la date de péremption et la concentration restante de principe actif. En effet, le médicament le plus ancien, périmé depuis 1992 contient encore 100% du principe actif, c'est-à-dire 100% de paracétamol malgré les années écoulées. Le comprimé contenant le moins de paracétamol était composé de 84% de principe actif, sa date de péremption était fixée à 2018.

Ce seuil de 90% de principe actif restant est un seuil appliqué par la Food and Drug Administration (FDA), une instance qui se charge de la sécurité des médicaments et des aliments aux Etats-Unis. En France et en Europe, la norme est plus stricte puisque l'ANSM exige que le médicament atteigne entre 95 et 105% de principe actif pendant toute sa durée de vie (66). La plupart du temps, les industriels fixent, pour les médicaments, une durée de vie de trois ans. On peut alors, de façon légitime, se demander si cela correspond à un choix économique ou si cela vise à protéger la santé des consommateurs. L'article cité indique que l'ANSM travaille en collaboration avec les industriels (66) pour retarder les dates de péremption de certains médicaments. Aussi, il faut également nuancer cette étude puisqu'elle concerne des formes sèches c'est-à-dire les comprimés, les gélules et les sachets. Il n'est pas question pour le moment de prolonger la date de péremption des médicaments injectables, des topiques, des collyres ou encore des sirops dont la conservation est plus délicate.

Cela pourrait éventuellement s'appliquer sur le paracétamol ou encore l'amoxicilline qui sont disponibles en sachets, comprimés et gélules et qui sont des molécules qui ont subi des tensions d'approvisionnement ces dernières années. De plus, le paracétamol est un médicament qui est stocké très facilement par les patients à leur domicile par précaution aux fins d'utilisation en cas de fièvre et/ou de douleurs. De nombreuses boîtes pourraient être utilisées au-delà de leur date de péremption. On peut imaginer également que des essais de stabilité devront être mis en place pour les principes actifs concernés.

Nous imaginons que les conditions de stockage ont également un impact sur l'intégrité des médicaments. On préconise de conserver les médicaments à l'abri de la lumière, à l'abri de l'humidité et à une température qui ne dépasse pas 25-30°C. Le stockage dans la salle de bains est déconseillé car c'est une pièce où l'humidité y est très présente.

Il faut prendre soin d'informer les patients sur l'aspect du médicament. Il faut surveiller une modification de la couleur habituelle, de la texture, de l'aspect d'un médicament ou encore une odeur inhabituelle. Si une ou plusieurs de ses caractéristiques sont présentes, on déconseille fortement la consommation du médicament. En respectant ces critères discriminants, le seul risque probable lors de la consommation d'un médicament périmé est d'observer une efficacité légèrement diminuée.

C'est aussi aux patients de jouer un rôle dans la lutte contre le gaspillage. Certains comportements favorisent le surstockage. La seule présence sur l'ordonnance d'une spécialité pharmaceutique ne doit pas systématiquement entraîner une délivrance. En ce qui concerne les antalgiques et les antipyrétiques, les patients pourraient tout à fait, avant de venir à la pharmacie, faire le point sur ce qu'ils ont déjà à la maison puisque ce sont des classes médicamenteuses que les patients stockent plus facilement.

Un travail pluridisciplinaire peut être mis en place. On peut notamment penser à la transmission des informations par le biais des infirmiers libéraux. En effet, certains

patients sont dans l'incapacité de se rendre à la pharmacie. Ce sont donc les infirmiers libéraux qui viennent chercher les traitements. Ainsi, cela pourrait être souhaitable que les infirmiers informent le pharmacien des médicaments que le patient possède déjà dans son armoire à pharmacie. L'idée n'est pas de limiter la délivrance des traitements chroniques, bien au contraire, mais d'être vigilant sur les médicaments qui sont délivrés en "si besoin" pour éviter le surstockage et de ce fait, le gaspillage. On pense notamment aux spécialités délivrées contre les douleurs, contre la fièvre, contre la constipation, contre les reflux gastro-œsophagiens et bien d'autres encore...

Une loi va dans ce sens, c'est la loi n°2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire (67). C'est notamment dans cette loi que l'on retrouve l'autorisation de dispenser à l'unité certaines spécialités pharmaceutiques.

Aussi, certaines mesures voient le jour et visent à limiter le gaspillage. Un arrêté en vigueur dès le premier avril 2025 concerne la délivrance des pansements inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Suite à la prescription initiale, à l'officine, la délivrance sera limitée à sept jours. Le renouvellement de la délivrance sera possible à la demande du patient et selon les conditions de la prescription. Cet exemple montre encore que les autorités cherchent à limiter le gaspillage tout en réduisant les dépenses de santé dans l'optique de favoriser le bon usage.

Au Journal Officiel de la République Française (JORF), une liste des compétences qui doivent être acquises par le pharmacien est énoncée :

- Le pharmacien doit connaître les facteurs d'exclusion et les signes de gravité.
- Il doit connaître et savoir interpréter le score de Mac Isaac qui est utilisé dans le diagnostic de l'angine.
- La réalisation du TROD doit être maîtrisée tout comme la traçabilité du test et son interprétation.
- Le pharmacien doit connaître les antibiotiques qu'il est en droit de délivrer, identifier les contre-indications et les risques d'allergie. Il délivrera les conseils associés lors de la délivrance.

La mise en place de ce TROD va inciter à la lutte contre l'antibiorésistance et permettre une utilisation efficace des antibiotiques. Cette solution permettrait de lutter contre les ruptures et de limiter la prescription des antibiotiques quand cela n'est pas nécessaire, notamment dans des contextes tendus comme lors de la période hivernale.

En plus du protocole pour l'angine, il existe également un protocole pour prendre en charge les cystites à l'officine.

Depuis juin 2024, tous les pharmaciens formés et volontaires sont autorisés à délivrer deux antibiotiques, au choix, en cas de bandelette urinaire positive aux leucocytes ou aux nitrites. Les antibiotiques concernés sont la fosfomycine et le

pivmecillinam. La formation des pharmaciens avant la réalisation de ce geste est obligatoire. Avant juin 2024, cette démarche était réservée aux pharmaciens exerçant en Communauté Professionnelle Territoriale de Santé (CPTS), en Maison de Santé Pluridisciplinaire (MSP) ou en Centre de Santé (CDS).

Il y a tout de même des critères d'exclusion chez les patientes. Si un de ces critères est présent, il faut rediriger la patiente vers son médecin traitant.

Voici par exemple, certains critères d'exclusion :

- Un âge inférieur à 16 ans ou supérieur à 65 ans.
- Une grossesse avérée ou non exclue.
- 3 épisodes de cystite (ou davantage) au cours de la dernière année.
- Une immunodépression avérée
- La prise de fluoroquinolones dans les trois derniers mois.
- Une antibiothérapie en cours dans une autre indication.

La patiente peut se rendre à l'officine sans avoir consulté son médecin au préalable. Si la bandelette urinaire est positive, le pharmacien délivre l'antibiotique adapté et les conseils associés. Au contraire, si la bandelette est négative, le pharmacien évite une prescription d'antibiotique inutile.

La patiente peut également se présenter avec une ordonnance conditionnelle. Cela signifie qu'elle a déjà eu rendez-vous avec un médecin ou avec une sage-femme au préalable. Après réalisation de la bandelette urinaire, les antibiotiques adaptés seront délivrés uniquement si la bandelette est positive.

Une traçabilité doit être réalisée. Le pharmacien doit rentrer dans le DMP les informations concernant la délivrance pour en informer les autres professionnels de santé.

Encore une fois, ce protocole permet de limiter les ruptures en favorisant le bon usage des antibiotiques.

Le Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique a publié en février 2024 une feuille de route pour garantir la disponibilité des médicaments et assurer à plus long terme une souveraineté industrielle (54). Pour faciliter la substitution de traitements manquants par des équivalents, on discute de la mise en place d'un tableau d'équivalence qui sera élaboré par l'ANSM. Cela va permettre aux pharmaciens de pouvoir substituer sans forcément contacter le prescripteur. Cela représentera un gain de temps pour le pharmacien. Ce tableau sera élaboré en accord avec les pratiques des sociétés savantes sous la forme d'un arbre décisionnel. Le but serait également d'alimenter les logiciels informatiques de ce tableau d'équivalence pour faciliter la dispensation.

Il est fréquent que les prescripteurs ne soient pas au courant des pénuries. La plupart du temps, c'est le pharmacien qui lors de la dispensation doit contacter le prescripteur pour l'informer et trouver une alternative. Dans la feuille de route du Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique (54), on souhaite trouver des solutions pour informer efficacement les prescripteurs. Ainsi, il est prévu d'intégrer des notifications de ruptures dans les logiciels d'aide à la prescription. De plus, lorsque cette mesure sera effective, on souhaiterait intégrer

des alternatives thérapeutiques qui seront proposées aux prescripteurs dans le logiciel. Une phase pilote a été mise en place à partir du premier trimestre de 2024 et pour quelques éditeurs volontaires. (63)

Aussi, on cherche à limiter l'exportation vers d'autres pays européens par les grossistes-répartiteurs et en particulier les short-liners. Il est envisagé de durcir les autorisations d'ouverture pour ceux qui se destinent à devenir des grossistes-répartiteurs pour s'assurer du "respect des obligations de service public" (60).

Dernièrement, le 11 mars 2025 (72), la Commission européenne a présenté un projet dont le but est de sécuriser l'approvisionnement des médicaments critiques d'un point de vue thérapeutique. Ce sont les médicaments qui sont indispensables pour le bon fonctionnement du système de soins français. Une liste des médicaments critiques existe déjà. Elle appartient au "Paquet pharmaceutique" qui est un nom donné au remaniement des textes européens qui encadre le médicament. Les médicaments sont classés selon les organes qu'ils ciblent. On va retrouver : les vaccins, les insulines, les médicaments de l'hémostase, les antiarythmiques, les corticoïdes, les antibiotiques, les antiviraux... La liste est longue, il est possible de la trouver en intégralité sur le site de l'European Medicines Agency (EMA) (73).

D'autres mesures accompagnent cette liste établie de médicaments critiques :

- Favoriser le financement et la production de médicaments critiques au sein de l'Union européenne et en faire bénéficier l'Union européenne en premier lieu en évitant l'exportation.
- Favoriser des partenaires internationaux stratégiques.

Ce texte serait mis en œuvre au cours de l'année 2026.

IV- Comment est financé le médicament en France?.....

En France, pour qu'un médicament soit remboursé, le laboratoire pharmaceutique doit faire une demande auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS). C'est ensuite la Commission de Transparence (CT) qui va évaluer le dossier et l'apport de données scientifiques. La CT se charge donc d'évaluer les médicaments dans le but de les inscrire ou non sur la liste des médicaments remboursables.

La CT va évaluer le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Il existe 4 niveaux de SMR : important, modéré, faible ou insuffisant. Pour évaluer cela, on prend en compte le caractère curatif ou préventif du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, les effets indésirables potentiels ou encore la gravité de la pathologie concernée par le traitement.

Il existe 5 niveaux d'ASMR : majeur, important, modéré, faible ou insuffisant. L'évaluation de l'ASMR repose essentiellement sur les bénéfices apportés par rapport à un médicament déjà existant. L'ASMR va permettre d'établir un prix.

L'étude du médicament réalisée post-AMM par la Commission de Transparence va ensuite être transmise au Comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

Finalement, le prix sera fixé par le CEPS selon différents critères comme l'ASMR, le tarif des autres médicaments utilisés pour les mêmes indications thérapeutiques, les prix pratiqués dans d'autres pays étrangers.

L'UNCAM va décider du remboursement ou non de la spécialité selon le SMR. Si le SMR est jugé insuffisant, le médicament ne sera pas remboursé. Un SMR important dans une pathologie considérée comme sérieuse assure un remboursement à 65% de la spécialité.

Rappelons qu'il existe différents pourcentages de remboursement, 100%, 65%, 30% et 15%. Avant le 1er juillet 2014, les médicaments possédaient des vignettes de couleur selon leur taux de remboursement. Le code couleur était le suivant :

- Une vignette blanche et rayée pour les médicaments remboursés à 100%.
- Une vignette blanche pour les médicaments remboursés à 65%.
- Une vignette bleue pour les médicaments remboursés à 30%.
- Une vignette orange pour les médicaments remboursés à 15%.

Lorsque le médicament n'est pas remboursable, le prix est libre. Les patients ont la possibilité de comparer les prix d'une officine à une autre.

En France, on utilise différentes désignations pour parler du prix des médicaments remboursables. (29)

Le Prix Fabricant Hors Taxes (PFHT) est aussi appelé "prix facial". C'est le prix qui a été décidé par le biais d'un accord entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire pharmaceutique. Il est principalement fixé en lien avec l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), du prix des médicaments à même visée thérapeutique et selon les remises mises en place par le CEPS et le laboratoire pour réduire la note payée par l'Assurance Maladie.

Le Prix Fabricant Net de Remise (PFNR) correspond à la rémunération qu'obtient le laboratoire après la vente de son médicament.

Le Prix Grossiste Hors Taxes (PGHT) est le prix qu'appliquent les grossistes pour la vente de leurs médicaments aux officines. Il est le résultat du PFHT auquel on ajoute une marge nécessaire pour la rémunération du grossiste répartiteur.

Le Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC) est le prix final auquel le médicament est vendu aux consommateurs. Il correspond au PGHT auquel on ajoute une marge pour assurer une juste rémunération des pharmaciens et les taxes qui s'appliquent aux médicaments.

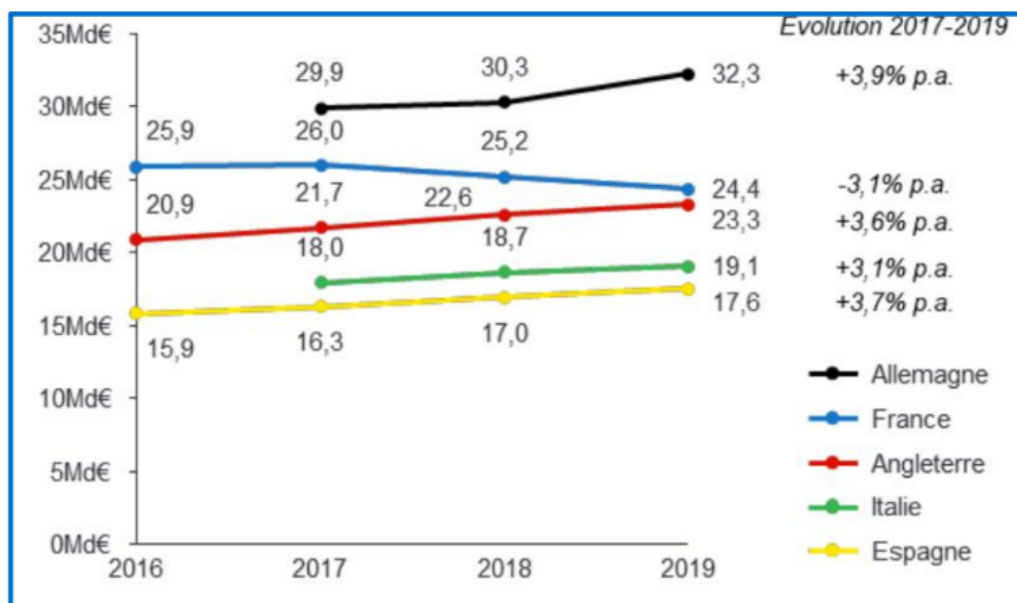


Figure 7 : évolution des enveloppes de dépenses totales pharmaceutiques nettes HT prises en charge par les systèmes de santé de différents pays européens sur la période 2017-2019. (29)

Ces données chiffrées nous permettent de constater que l'enveloppe des dépenses française est décroissante par rapport à d'autres pays européens. Cela montre une diminution de l'attractivité de la France à ce propos.

L'arrivée des biothérapies, des thérapies géniques et des thérapies cellulaires en France depuis plusieurs années inquiète le CEPS car ce sont des médicaments très onéreux. On constate des traitements qui coûtent des milliers d'euros et parfois, qui dépassent le million d'euros. En raison de ces prix élevés, il y a un délai d'attente pour se procurer ces produits puisque les délais de négociations sont longs entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques.

Une donnée intéressante à prendre en compte est qu'un tiers des médicaments ayant reçu une AMM européenne entre 2018 et 2021 ne sont toujours pas disponibles en France. Par comparaison, ces médicaments représentent 13% du total des médicaments à AMM européenne disponibles en Allemagne. Cela a été publié par le LEEM "Les entreprises du médicament" qui est un syndicat français du milieu pharmaceutique.

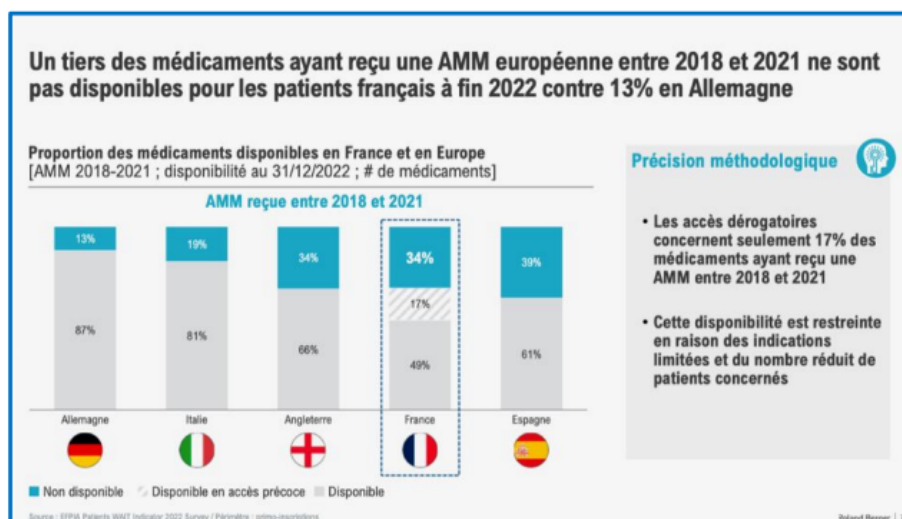


Figure 8 : graphique publié par le LEEM illustrant l'accès aux médicaments ayant eu une AMM entre 2018 et 2021 dans différents pays européens. (29)

Le reste à charge des dépenses pharmaceutiques pour les Français est d'environ 13%. En effet, l'Assurance maladie prend en charge environ 80% des dépenses et les organismes complémentaires environ 7% (29).

En ce mois de juin 2025, une information a été responsable d'une vague de colère chez les pharmaciens. Il s'agit de la baisse des remises sur les médicaments génériques, les médicaments hybrides et les biosimilaires. Cette mesure devait prendre effet le 1^{er} juillet 2025 mais suite à la colère des pharmaciens et aux négociations en cours, elle est pour le moment repoussée au 1^{er} août 2025. Les syndicats souhaitent tout simplement abroger cette décision.

Pour contextualiser les choses, il faut d'abord faire un point sur la mise en place des médicaments génériques en France. Le sociologue Etienne Nouguez a étudié l'introduction des médicaments génériques dans notre société et a rédigé un article intéressant à ce sujet (80).

Les médicaments génériques ont vu le jour en France au cours des années 1990. C'est une initiative de l'Etat qui cherchait à réduire les dépenses de santé. En effet, un médicament générique contient le même principe actif qu'une spécialité de référence (aussi appelée médicament *princeps*) dont le brevet est tombé dans le domaine public. Le brevet devient public après 10 ans d'utilisation du médicament *princeps*. Cependant, les fabricants peuvent avoir recours au certificat complémentaire de protection (CCP) pour prolonger l'exclusivité et amortir les investissements réalisés. Les CCP peuvent avoir une durée maximale de 5 ans mais en moyenne, dans l'Union européenne, la durée est de 3,5 ans (82).

Le médicament générique doit démontrer son efficacité thérapeutique, avoir la même forme galénique ainsi que la même biodisponibilité que le médicament princeps. Le générique est moins cher car il ne faut pas financer les étapes de recherche et de développement. Le médicament générique est environ 50% moins cher que le

princeps. La seule différence est que le médicament générique peut contenir des excipients différents par rapport à la spécialité de référence.

Au cours des années 2000, le Comité économique des produits de santé (CEPS) s'est donné la mission de réduire les prix des médicaments génériques. En 1994, le prix du médicament générique représentait 80% du prix des princeps contre environ 40% de nos jours (80). L'Assurance maladie a réalisé des économies qui ont permis de financer des médicaments innovants plus chers et de réduire les dépenses liées à notre système de santé.

Du point de vue des patients, l'acceptation des génériques a été complexe. On pourrait croire que les citoyens ont plus facilement accepté ce changement mais en réalité, ce ne fut pas vraiment le cas (et c'est même l'inverse qui s'est produit). En campagne, les patients ont plus facilement toléré les génériques qu'en ville. Dans les métropoles, certains patients ont préféré payer la différence de prix entre le générique et le princeps. D'autres ont également préféré faire l'avance des frais c'est-à-dire renoncer au tiers-payant pour avoir le médicament princeps. Le générique était stigmatisé comme un médicament bas de gamme, moins efficace que la spécialité de référence. Pendant longtemps, les génériques ont été considérés comme des médicaments à destination "des pauvres qui ne peuvent pas accéder au vrai médicament prescrit par le vrai médecin et produit par le vrai laboratoire" (80) cite Etienne Nouguez. Ces idées reçues ont persisté quelques années mais à l'heure actuelle, le médicament générique est tout de même très bien accepté en général par la population.

Tout au long des années 1990-2000, des décisions ont été prises par les autorités pour encourager la mise en place des génériques. Le droit de substitution d'un médicament princeps par un générique a été accordé aux pharmaciens en 1999. Cela a été une lourde tâche car il a fallu convaincre les patients et répondre à leurs nombreuses questions car certains avaient peur pour leur santé. Ensuite, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a mis en place des "contrats d'objectifs" (80) avec des primes versées aux médecins et aux pharmaciens qui réalisaient la substitution par des génériques. On a constaté que les médecins spécialistes remplissaient moins ces objectifs que leurs confrères pharmaciens et médecins généralistes.

Plus tard, toujours pour inciter à la consommation des génériques, le refus de substitution par un générique a donné lieu à un reste à charge pour le patient. De nos jours, cela fonctionne toujours de cette manière. Soit le patient règle la différence entre le prix du médicament générique et le prix du princeps, c'est ce qu'on appelle le Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) soit le patient se voit refuser le tiers-payant et doit procéder à l'avance des frais. Pour se faire rembourser de l'avance des frais, le pharmacien édite une feuille de soins qui est à envoyer à l'Assurance maladie. Dans certains cas, le médecin peut noter la mention "non substituable" en toutes lettres. Cela est justifié pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (comme le Lévothyrox®) ou encore lors d'une allergie à un excipient présent dans le générique mais pas dans le médicament *princeps*.

Finalement, on constate que le pharmacien a eu un rôle majeur dans l'introduction des médicaments génériques au sein de la société. Pour favoriser cette substitution, des remises intéressantes ont été accordées aux pharmaciens. Cela a permis aux pharmaciens d'obtenir une meilleure marge sur les médicaments génériques et cela a également servi l'Assurance maladie qui a réalisé des économies majeures sur les dépenses de santé. Ainsi, la baisse des remises accordées aux médicaments génériques est perçue comme un coup de poignard par les pharmaciens.

Actuellement, on estime que les pharmaciens ont environ 40% de remises sur le prix des médicaments génériques. L'Etat souhaite diminuer le pourcentage de ces remises et accorder environ 20 à 25% de remises maximum sur le prix des génériques aux pharmaciens. La différence servirait ainsi à l'Etat pour négocier le prix des médicaments auprès des laboratoires génériqueurs. L'idée est que si les laboratoires proposent des remises moins intéressantes aux pharmaciens alors ils pourraient proposer des prix plus bas à la Sécurité Sociale.

Il est évident que cette mesure va affaiblir le maillage officinal car de nombreuses pharmacies ont besoin de ce profit pour subvenir aux différentes charges et payer leurs salariés. Cela va engendrer des problèmes de trésorerie pour les pharmacies qui présentent déjà certaines difficultés financières. Les pharmacies rurales seront les plus touchées et les patients risquent de faire face à des déserts pharmaceutiques dans quelques années. A travers cette mesure, c'est l'accès aux soins des Français qui va être directement impacté. De plus, les fermetures de pharmacie ainsi que les licenciements vont se multiplier...

Pour se justifier, l'Etat annonce une compensation des pertes liées aux génériques sur les biosimilaires. Cependant, l'utilisation des biosimilaires est concentrée autour des établissements hospitaliers et de nombreuses officines en campagne ne délivrent pas ou peu de biosimilaires. Ces pharmacies ne pourront donc pas compenser les pertes financières par les biosimilaires ce qui les fragilise d'autant plus. De plus, l'USPO ajoute que les pharmacies ne bénéficient plus des revenus liés à la pandémie de COVID-19 qui a eu lieu il y a cinq ans. En effet, les tests antigéniques ne sont plus remboursés et les distributions de masques n'ont plus lieu. Cela fragilise les pharmacies qui avaient investi l'argent de la pandémie dans l'embauche ou dans d'autres financements.

L'USPO dénonce, suite à la mise en place du plafond sur les remises des génériques, des tensions d'approvisionnement qui vont aggraver les ruptures médicamenteuses existantes (81). En effet, jusqu'au 1^{er} août, les pharmaciens bénéficient toujours des 40% de remises. De nombreux pharmaciens auront tendance à sur-stocker pour bénéficier des remises et nous savons d'emblée que ce comportement génère des tensions d'approvisionnement sur les médicaments.

Aussi, si l'Etat souhaite acheter les médicaments génériques moins chers encore aux laboratoires qu'actuellement, un problème se pose. Les laboratoires risquent de vendre leurs médicaments aux pays les plus offrants ce qui réduirait encore l'accès aux médicaments en France. Ainsi, les ruptures médicamenteuses pourraient encore s'aggraver également.

V- L'attitude des industries pharmaceutiques face à ces tensions.....

Le LEEM pour "Les entreprises du médicament" est l'organisation professionnelle qui représente les entreprises du médicament en France. Elle est l'auteure d'un document qui vise à réduire les pénuries de médicaments à l'échelle nationale (65). Elle dénonce la présence de huit taxes et redevances sectorielles imposées aux industriels du médicament. De plus, par rapport à une étude incluant sept pays, le taux d'impôt français est le plus important. Parmi ces pays, on retrouve la France, l'Angleterre, l'Allemagne, la Suisse, l'Italie, l'Irlande et l'Espagne. De plus, selon l'organisme, la complexité de la fiscalité française freine les industriels étrangers à s'implanter en France. Le LEEM demande une baisse de 25% de l'impôt sur les sociétés.

Les laboratoires pharmaceutiques énoncent depuis longtemps que la hausse du prix des médicaments serait une solution pour assurer un meilleur approvisionnement. Selon eux, c'est une possibilité d'assurer des stocks suffisants face à un "marché international concurrentiel" (59). En effet, le prix des médicaments est plus élevé dans de nombreux pays.

Les sénateurs français ne sont pas contre une augmentation des prix mais pensent que des garanties doivent être mises en place. Les sénateurs dénoncent également un désintérêt de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis des médicaments matures au profit des médicaments innovants dont les prix sont bien plus attractifs.

Aussi, il arrive que les industriels refusent d'entrer sur le marché français car selon eux, le prix proposé par le CEPS n'est pas suffisamment attractif. Les laboratoires, pour justifier les prix onéreux des médicaments, donnent l'argument de l'étape de recherche et développement qui est longue et compliquée à financer du fait de ses coûts élevés. De plus, les industriels ont le soutien des associations de patients qui souhaitent absolument voir apparaître sur le marché de nouvelles thérapies.

Prenons l'exemple du Sofosbuvir commercialisé sous le nom Sovaldi® et qui est un médicament indiqué dans le traitement curatif de l'hépatite virale C chronique active. Il a été mis sur le marché en 2014 et il a représenté un grand tournant dans le domaine des médicaments innovants car le coût d'une cure de 3 mois s'élevait à 41 000 euros (60). L'argument du laboratoire Gilead a été de penser que le financement de ce médicament permettrait de faire des économies sur le long terme car les patients, une fois guéris, n'auront plus besoin d'une greffe et verront leur espérance de vie s'allonger. Cet argument ne semble pas vérifié car on observe des cas de cancers du foie chez des patients guéris d'une hépatite B ou C il y a une dizaine ou une vingtaine d'années.

Deux médicaments innovants ne seront pas représentés sur le marché français à cause de leur coût (60). Premièrement, un médicament utilisé en dernier recours dans le traitement du VIH. Le CEPS se défend en expliquant qu'ils ont pourtant

proposé un prix attractif qui correspond au prix net du médicament concurrent d'ASMR supérieur. L'industriel, malgré cela, n'a pas souhaité donner suite. Le deuxième médicament était indiqué dans le traitement de la bêta-thalassémie chez des patientes entre 12 et 35 ans.

Les laboratoires, dans le cadre de ces deux cas, ont préféré se concentrer sur le marché américain bien plus lucratif privant ainsi les patients français et européens de nouveaux traitements de qualité, efficaces et sûrs. L'AFM Téléthon a fait part de son désarroi (60) car la recherche concernant ce médicament contre la bêta-thalassémie avait bénéficié de dons. Les laboratoires décident quels sont les pays qui vont bénéficier de leur innovation selon la rentabilité.

PARTIE 2 : APPROVISIONNEMENT DES OFFICINES DANS CE CONTEXTE ET SOLUTIONS APPORTÉES AUX PATIENTS.....

I- L'approvisionnement des pharmacies d'officine.....

A) Généralités sur le circuit habituel d'approvisionnement en médicaments.....

L'approvisionnement en médicaments de l'officine est un enjeu clé. En effet, la pharmacie doit assurer une permanence des soins. Cela implique de savoir gérer son stock pour pouvoir satisfaire les besoins des patients. De plus, les ruptures sont parfois liées à une erreur de commande.

Il faudra identifier les mouvements de stock c'est-à-dire les entrées et les sorties. Il est nécessaire de connaître le niveau théorique des stocks à l'instant t . Il faudra planifier et réaliser correctement les commandes tout en déterminant les pertes.

Pour organiser sa gestion de stock, le pharmacien doit définir :

- La consommation mensuelle moyenne (CMM)
- Le stock de roulement
- Le stock de sécurité
- Le stock d'alerte

Pour déterminer la consommation mensuelle moyenne (CMM), il faudra additionner les sorties sur plusieurs mois et diviser le nombre obtenu par le nombre de mois pris en compte pour obtenir la CMM.

Le stock de roulement correspond à la quantité de médicaments consommés entre deux approvisionnements (34). Si par exemple l'approvisionnement se fait tous les deux mois, le stock de roulement correspondra à la CMM multipliée par deux.

Le stock de sécurité est calculé en fonction du délai de livraison des commandes. Si le délai de livraison est d'un mois, le stock de sécurité doit correspondre à la quantité moyenne de médicaments consommés sur deux semaines. Il sert à anticiper les retards de livraison ou une augmentation de la demande. Ce stock de sécurité doit également prendre en compte les difficultés d'approvisionnement de certaines

spécialités. Pour autant, le surstockage n'est pas recommandé puisqu'il augmente de façon exponentielle la tension d'approvisionnement d'un produit.

Le stock d'alerte est celui qui va déclencher la commande pour faire le réapprovisionnement.

Pour gérer au mieux son stock, on retrouve souvent la méthode ABC de l'économiste italien Vilfredo Pareto qui s'applique parfaitement à l'économie de l'officine. Cette méthode est détaillée par le Collège des Pharmaciens Conseillers et Maîtres de stage (CPCMS) (35).

On divise les produits en 3 groupes :

- Les produits A : ils correspondent à 15 à 20% des produits de l'officine et représentent 80% du chiffre d'affaires. Ce sont des produits que l'on dispense au moins une à deux fois par jour. Nous devons assurer un stock permanent de ces produits. Il faut éviter leurs ruptures car cela impacterait directement le chiffre d'affaires de l'officine. En effet, ils constituent une part de marché très importante de l'officine. Il semble capital d'avoir ces produits essentiels pour satisfaire les besoins de la patientèle.
- Les produits B : ils correspondent à 20 à 40% des articles de l'officine et représentent 15% du chiffre d'affaires. On l'appelle parfois "le stock de prestige". Ce ne sont pas des produits qui sont fortement demandés mais ils sont utiles pour satisfaire une clientèle cible. Ils permettent de fidéliser une clientèle particulière qui viendra à l'officine pour se procurer ce produit plus spécifique.
- Les produits C : ils correspondent à 40 à 65% des articles et représentent 5% du chiffre d'affaires. Le pharmacien n'a pas forcément d'intérêt à avoir ces produits en stock. En effet, le délai rapide de livraison des grossistes répartiteurs suffit pour satisfaire la demande du patient.

Les produits qui doivent respecter la chaîne du froid sont gérés de manière individuelle. De par leur conservation et l'impossibilité de les retourner aux grossistes, on préférera faire une commande individuelle pour chaque patient qui aurait besoin du produit.

Le pharmacien dispose de plusieurs interlocuteurs pour pouvoir approvisionner l'officine. On citera : les dépositaires, les laboratoires fabricants, les grossistes-répartiteurs et les groupements.

Les grossistes répartiteurs achètent les médicaments aux laboratoires fabricants. Ils sont ensuite chargés de les distribuer aux pharmacies d'officine et aux pharmacies à usage intérieur sur un territoire bien défini par le directeur de l'ANSM. Leur activité est réglementée par le Code de la Santé Publique. Les grossistes-répartiteurs doivent répondre à des obligations notamment celle de livrer les médicaments de leur stock en vingt-quatre heures aux officines. Ils doivent détenir 90% des médicaments commercialisés en France (60) et leur stock doit correspondre au minimum à 2 semaines de consommation habituelle sur le territoire qu'ils desservent.

80% des officines (36) se fournissent au sein des grossistes répartiteurs. Pour les pharmacies à usage intérieur (PUI), les grossistes répartiteurs ne sont pas les fournisseurs majoritaires.

Les laboratoires peuvent vendre, en direct aux pharmacies, les médicaments qu'ils fabriquent. Les laboratoires ne sont pas soumis aux mêmes obligations que les grossistes-répartiteurs. Les livraisons par les laboratoires ne représentent que les médicaments qui sont fabriqués par ce même laboratoire. Cela restreint les possibilités. De plus, pour commander, les laboratoires imposent la plupart du temps des volumes d'achats minimum. En effet, les laboratoires vont proposer des remises mais il y a des conditions d'achats pour pouvoir en bénéficier. Cette méthode pousse d'ailleurs à sur-stocker ce qui est vivement déconseillé dans le contexte actuel des pénuries de médicaments. Aussi, les livraisons par les laboratoires ne sont pas aussi rapides que les livraisons effectuées par les grossistes-répartiteurs.

Les dépositaires sont mandatés par les laboratoires fabricants pour stocker et distribuer leurs médicaments. Cependant, les dépositaires ne sont pas propriétaires du stock contrairement aux grossistes répartiteurs. Ils garantissent une distribution au niveau régional, national ou mondial.

Les groupements constituent un réseau de pharmaciens. Les pharmaciens qui font partie d'un groupement peuvent espérer bénéficier de remises sur les médicaments qu'ils commandent. En effet, le pouvoir de négociation est plus important lorsque l'on réunit plusieurs acteurs. Les groupements permettent également une possibilité d'entraide. Si un pharmacien est en rupture de stock d'un médicament en particulier, il peut plus facilement demander un dépannage aux autres officines appartenant à ce même groupement.

B) Bouleversement de cet approvisionnement en cas de ruptures médicamenteuses.....

Lorsqu'un médicament est en rupture, il faut trouver des solutions alternatives. Les pharmacies d'officines peuvent être livrées par un ou plusieurs grossistes-répartiteurs. Il est plus facile de s'approvisionner en ayant plusieurs grossistes-répartiteurs afin d'augmenter les chances d'obtenir plus facilement les médicaments.

Parfois, aucun grossiste-répartiteur n'est en mesure de nous livrer le produit manquant.

Il arrive que les laboratoires pharmaceutiques effectuent des dépannages. Il suffit de contacter le laboratoire par téléphone et de demander un dépannage d'une spécialité. La livraison sera alors plus longue qu'avec le grossiste-répartiteur mais cela permet tout de même de satisfaire la patientèle. D'après le Sénat (60), il faut réglementer la vente directe des laboratoires vers les pharmacies car cette procédure favoriserait les pharmacies avec un gros chiffre d'affaires au détriment des plus petites pharmacies rurales.

Certains laboratoires, dépassés par le nombre de demandes, ont décidé de suspendre les dépannages laboratoires. C'est le cas du laboratoire Lilly qui

commercialise le Trulicity® et ses différents dosages. En septembre 2023, le laboratoire avait décidé de suspendre momentanément les dépannages aux officines (58).

Les grossistes-répartiteurs, parfois, peuvent contacter les pharmacies d'officines pour leur proposer des unités disponibles. Ainsi, parfois, ils nous proposent quelques boîtes par semaine que nous devons partager avec tous les patients de l'officine. C'est ce qu'on appelle le contingentement. Il faut ensuite assurer une répartition équitable à l'ensemble des patients. Si plusieurs patients prennent la même spécialité, nous notons la date de dernière délivrance de la spécialité à chaque patient. Les patients qui bénéficieront des quelques boîtes de façon prioritaire seront ceux qui ne les ont pas eues depuis longtemps.

Aussi, il n'est pas rare que nous contactons les pharmacies aux alentours pour espérer un dépannage. Cependant, lorsque la rupture est totale, les autres pharmacies ne possèdent pas le médicament en stock non plus. De plus, certaines pharmacies qui ont encore du stock préfèrent ne pas partager pour que leur propre patientèle puisse bénéficier du médicament manquant.

II- Les outils mis en place pour réguler la situation.....

A) Substitution par des traitements équivalents.....

A l'officine et dans le cadre des pénuries, il est fréquent que le pharmacien délivre un traitement de substitution équivalent. Rappelons-le, l'ANSM doit mettre à disposition des tableaux d'équivalence pour faciliter la substitution des médicaments par les pharmaciens sans devoir contacter le prescripteur systématiquement.

Les tableaux d'équivalence n'étant pas disponibles, les pharmaciens ont pris l'habitude au quotidien de contacter les prescripteurs pour trouver des alternatives. C'est souvent le pharmacien qui, suite à son appel, propose un traitement de substitution dans un but de gain de temps pour le prescripteur qui doit approuver ou refuser la modification.

Pendant plusieurs mois, une pénurie a été constatée sur la crème Locapred® 0,1%. C'est un dermocorticoïde à base de désonide dont les indications principales sont l'eczéma de contact et la dermatite atopique. Ce traitement va avoir un effet anti-inflammatoire, il a une action vasoconstrictrice ce qui va inhiber la multiplication cellulaire.

Dans l'officine dans laquelle j'effectue mon stage de fin d'études, les prescripteurs avaient approuvé notre proposition de substitution. En remplacement, nous avons délivré à plusieurs reprises Tridesonit® 0,05% crème. C'est une crème à base de désonide également dont les indications principales sont l'eczéma de contact, la dermatite atopique, le psoriasis, les piqûres d'insectes et le psoriasis.

Cependant, la concentration en désonide moins importante pour la crème Tridesonit®. Face à cette rupture, nous avons délivré un traitement moins concentré donc sans doute moins efficace que le traitement initial. Nous avons pris soin d'expliquer au patient que c'était une solution alternative suite à la rupture de leur

traitement et que le traitement de remplacement était moins dosé. Suite à l'information éclairée des patients, nous leur avons laissé le choix de décider s'ils étaient d'accord ou non pour la dispensation de la spécialité de remplacement.

B) Dispositif Vigirupture : concept, avantages et inconvénients.....

Vigirupture (24) est un réseau constitué de pharmaciens qui collaborent ensemble. L'inscription est gratuite et réservée aux professionnels de santé. En tant que particulier, il n'est pas possible d'accéder aux données. La connexion à Vigirupture permet de localiser une pharmacie qui dispose du médicament que l'on recherche. C'est donc un service basé sur l'entraide. Les pharmaciens peuvent envoyer un patient dans une autre pharmacie qui possède le médicament recherché. C'est un logiciel qui s'utilise sur la plupart des logiciels de gestion d'officine. Les données sont mises à jour de façon quotidienne.

Dans le cadre de mon expérience professionnelle au sein d'une pharmacie, j'ai pu constater qu'il s'agit là de l'outil que l'on utilise le plus afin de rediriger les patients. Cependant, nous prenons toujours soin de téléphoner à l'autre pharmacie au préalable pour s'assurer que les stocks sont à jour et que le patient ne se déplace pas inutilement. De plus, il est préférable d'informer le confrère que nous allons lui rediriger un patient vers son officine. Cela permet également de transmettre des informations qui pourront être essentielles lors de la dispensation comme des allergies ou encore des contre-indications strictes.

Comme je l'ai souligné plus haut, j'ai beaucoup utilisé cet outil au cours de mes études. Cela reste tout de même la solution la plus efficace pour résoudre le problème du patient. Les ruptures ont créé un climat anxiogène pour les patients et le fait de leur trouver une solution quasi immédiate les a beaucoup soulagés.

Malgré la praticité de cet outil, on observe tout de même certaines limites. En effet, les pharmacies ont la possibilité de masquer leur stock sur les produits qu'elles souhaitent garder pour leur propre clientèle. Parfois en effet, les pharmaciens souhaitent aussi conserver le peu d'unités qu'ils possèdent pour leur clientèle fidèle. Une démarche qui semble injuste mais que l'on peut également comprendre en tant que confrère pharmacien.

C) L'outil DP Ruptures : concept, avantages et inconvénients.....

Le Dossier Pharmaceutique (25) (DP) est un outil informatique qui fonctionne comme un historique médicamenteux multi-pharmacies. Ce dispositif a été créé par le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens et se généralise sur l'ensemble du territoire depuis 2013. L'accès se fait via le logiciel de gestion d'officine (LGO). Il sert à améliorer l'observance, le suivi des traitements chroniques, limiter l'iatrogénie et la redondance des traitements. De plus, il facilite la diffusion d'alertes sanitaires.

A l'origine, le DP était réservé aux officines. Cependant, à la demande des pharmaciens de la section H, les pharmaciens hospitaliers qui le souhaitent ont

obtenu la possibilité de raccorder leurs PUI au DP. Pour que le DP fonctionne, cela nécessite d'avoir la carte vitale du patient et la carte de professionnel de santé (CPS).

Le DP permet de consulter :

- L'historique médicaments des 12 derniers mois.
- L'historique des médicaments biologiques sur les 5 dernières années.
- L'historique des vaccins depuis 23 ans.

Le DP s'est diversifié et plusieurs déclinaisons du DP ont vu le jour. Ici, c'est l'outil "DP Ruptures" qui nous intéresse. Il facilite le partage d'informations en cas de ruptures. On y retrouvera :

- Les déclarations anticipées de rupture par les exploitants aux autorités de santé en indiquant, quand cela est possible, les délais de rétablissement des stocks.
- Les déclarations aux dispensateurs.
- Les réponses des exploitants aux déclarants en indiquant les dates de réapprovisionnement quand celles-ci sont disponibles.

Les pharmaciens, qu'ils soient officinaux ou hospitaliers, auront la possibilité de déclarer les ruptures médicamenteuses aux laboratoires exploitants mais aussi aux autorités sanitaires notamment l'ANSM et l'ARS concernée. En retour, ils accèdent à différentes informations : date de retour en stock, cause de la rupture, alternatives thérapeutiques. Les grossistes répartiteurs, depuis la signature d'une convention avec l'ONP, ont accès à la liste des ruptures via un accès personnalisé et sécurisé.

Depuis le mois de mars 2023, une convention a été signée entre l'ONP et l'ANSM permettant à l'ANSM d'avoir accès en direct aux données du dispositif DP-Ruptures. Ainsi, l'ANSM peut suivre de près le suivi des médicaments en tension.

Par le biais de ce dispositif, une fonction demande de dépannage d'urgence (DDU) a été mise en place. Cela concerne les MITM et cela permet aux officinaux de solliciter le laboratoire exploitant pour un dépannage urgent afin de continuer le traitement d'un patient.

L'Ordre national des pharmaciens publie fin janvier 2023, quelques figures et chiffres à propos de DP Ruptures.

Indicateur 2 : Mesure la capacité de réapprovisionner les Pharmaciens dispensateurs

Chiffres au 31 janvier 2023

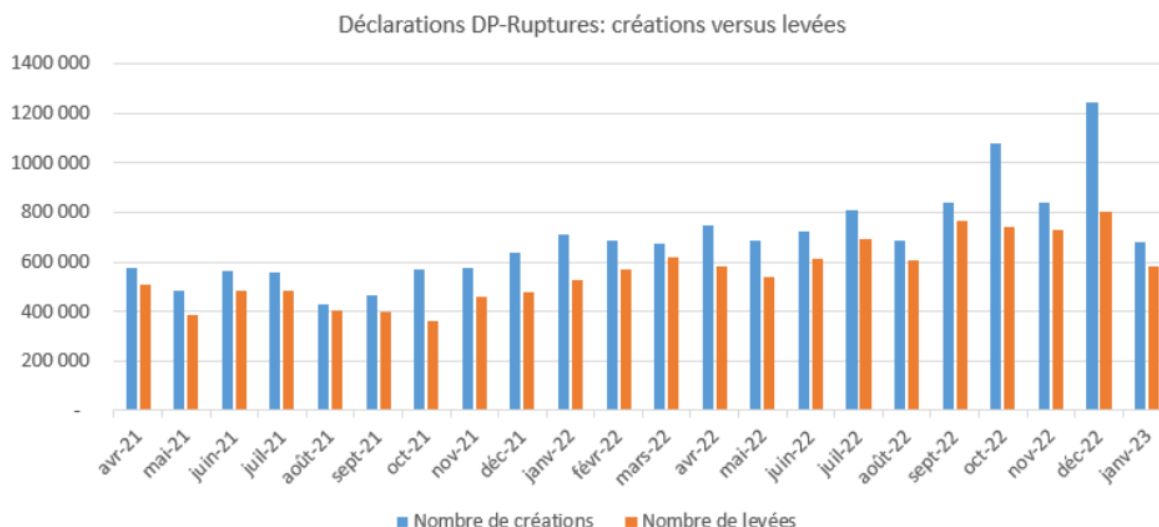


Figure 9 : Mesure de la capacité de réapprovisionner les pharmaciens dispensateurs. (25)

Avec le nombre de créations d'alertes de rupture par rapport au nombre de levées, on peut mesurer la capacité de réapprovisionner les pharmaciens dispensateurs. Sur certains mois, les déclarations DP Ruptures sont bien plus élevées que les levées ce qui montre une difficulté de réapprovisionnement forte.

Aussi, c'est un outil qui a su trouver sa place en officine. Selon les chiffres du Sénat (26), au 14 février 2023, 93 % des officines sont raccordées à DP Ruptures. Le seuil des 95% a été atteint au printemps 2023. Cela montre aussi l'intérêt de l'outil Dossier Pharmaceutique par les officinaux dans sa globalité.

Au 14 février 2023, 85 laboratoires pharmaceutiques sont rattachés à DP Ruptures ce qui représente 84% des médicaments délivrés en officine (53). On compte également 10 grossistes-répartiteurs qui à eux seuls représentent 98% du marché (53). Même si les PUI ont accès à cet outil, en réalité, il est encore peu utilisé au sein des hôpitaux. Le Sénat propose, dans son rapport de juin 2023 (60), une adhésion obligatoire à DP Ruptures pour tous les acteurs de la chaîne et également les hospitaliers.

Par contre, les utilisateurs de DP Ruptures déplorent le fait que les dates de retour des médicaments sont souvent très approximatives voire inexactes et/ou absentes. Pourtant, c'est la donnée la plus importante à la fois pour les pharmaciens et pour les patients.

Indicateur 4 : Suivi du déploiement du service DP-Ruptures en officine

Chiffres au 31 janvier 2023

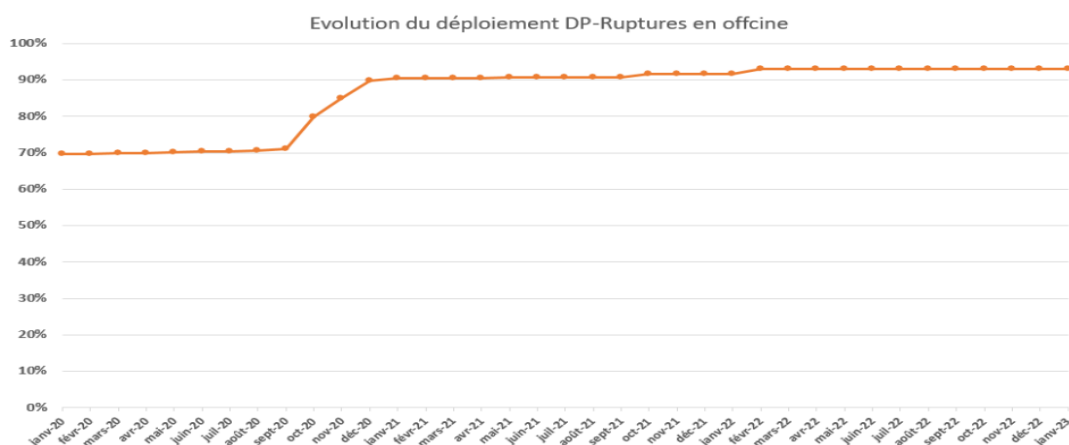


Figure 10 : Suivi du déploiement de DP-Ruptures en officine. (25)

Au 20 avril 2024, l'Ordre annonce différentes mesures (27) qui, selon eux, seraient utiles à mettre en place avec facilité par le biais du dispositif DP Ruptures :

- Améliorer la transmission de l'information pour mieux connaître les procédures exceptionnelles de dépannage et les alternatives thérapeutiques.
- Mieux informer les professionnels des tensions d'approvisionnement ce qui leur permettrait de mieux adapter leurs prescriptions.
- Utiliser l'outil DP Ruptures pour diffuser de manière plus large la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.
- Publier des textes réglementaires qui permettraient aux officines et aux PUI de préparer des préparations hospitalières et magistrales spéciales en cas de crise sanitaire ou de ruptures de stocks.
- Faciliter la prescription par les pharmaciens d'alternatives thérapeutiques adaptées.

Certes, les officines sont raccordées à l'outil DP Ruptures. Cependant, j'ai pu constater dans les deux officines dans lesquelles j'ai exercé que cet outil n'était pas exploité. Cela prouve que nous avons encore des axes d'amélioration sur la gestion des pénuries. Nous pouvons ainsi nous demander pourquoi ce logiciel n'est pas davantage utilisé. Le logiciel n'est-il peut-être pas assez intuitif? Le personnel ne connaît-il pas son existence? Le logiciel est-il difficile d'accès sur le LGO? Ce sont des questions que l'on peut se poser.

D) Rôle des pharmacies à usage intérieur.....

D'après le Ministère de la santé, les pharmacies à usage intérieur (PUI) se définissent de la manière suivante. Elles "répondent aux besoins pharmaceutiques de personnes prises en charge au sein des établissements de santé, de certains établissements médico-sociaux ou encore par les services d'incendie et de secours" (68). Au sein du territoire français, on compte 2 500 PUI. Elles jouent un rôle

important également dans la matériovigilance et la pharmacovigilance. Les PUI ont une activité de rétrocession, elles dispensent des médicaments qui ne sont pas accessibles en pharmacie de ville ou qui sont disponibles en double-circuit ville-hôpital. Ces médicaments sont inscrits sur une liste des médicaments rétrocédables. Accompagnés de leur prescription, les patients ont la possibilité de venir récupérer leur traitement au sein de l'établissement de santé. Les médicaments rétrocédables sont, la plupart du temps : des médicaments dérivés du sang, des antibiotiques, des antifongiques, des traitements contre l'hépatite B et C, des anticancéreux...

Les antibiotiques concernés sont souvent des antibiotiques injectables et qui ne sont pas utilisés en première intention mais plutôt en troisième ou en quatrième intention dans la stratégie thérapeutique et/ou pour des infections sévères.

Le médecin prescripteur doit absolument informer le patient que le médicament ne sera pas disponible en officine de ville. Il doit faire part au patient de l'établissement de santé le plus proche où son traitement sera disponible.

Les PUI ont déjà pu démontrer leur utilité dans le cadre des ruptures de médicaments. En effet, certains médicaments qui ne sont pas disponibles en ville à cause des tensions d'approvisionnement sont parfois rétrocédables en PUI pour permettre au patient de pouvoir tout de même bénéficier du traitement adapté.

Pour illustrer ce propos, prenons l'exemple de l'Augmentin® 1g / 200 mg poudre pour solution injectable / pour perfusion (IV). L'Augmentin® est l'association de l'amoxicilline avec l'acide clavulanique. L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des pénicillines qui va inhiber la formation du peptidoglycane indispensable à la synthèse de la paroi bactérienne. L'acide clavulanique est un inhibiteur de bêta-lactamase qui permet d'éviter la diminution du spectre de l'amoxicilline par les bactéries résistantes. Ainsi, il renforce l'activité de l'antibiotique.

En ville, cette spécialité existe sous forme de flacon unitaire. En milieu hospitalier, cette même spécialité est conditionnée en boîte de 10 flacons. Au cours de l'année 2022, il y a eu une forte tension d'approvisionnement sur la forme unitaire disponible en ville. Cette tension ne concernait pas le milieu hospitalier. Le 7 février 2022, les laboratoires Delbert publient un communiqué dans lequel ils annoncent que la spécialité sera disponible en PUI par le biais de la rétrocession à titre "exceptionnel et transitoire" (69). Cela est décidé en accord avec l'ANSM et dans le but d'assurer la continuité des soins. Mais, ils avertissent qu'il faut tout d'abord envisager une substitution par la forme orale de l'Augmentin® lorsque "l'état de santé du patient le permet" (69) afin de conserver les formes injectables pour les situations qui le nécessitent vraiment.

Les préparations hospitalières se définissent de la manière suivante. Elles sont (60) "comme tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparés selon les indications de la Pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques de préparation par une pharmacie à usage intérieur (PUI) ou un établissement pharmaceutique." Elles peuvent être réalisées à l'avance et en petites séries. Elles sont utilisées lorsqu'il n'existe pas de spécialité disponible ou adaptée

disposant d'une AMM, d'une autorisation d'accès précoce, d'un cadre de prescription compassionnelle ou d'une autorisation d'importation. Comme exemple, on peut citer la solution stérile de céfuroxime à 10 mg/mL pour injection intracaméculaire utilisée lors des chirurgies de la cataracte. C'est une préparation hospitalière réservée à l'usage hospitalier et qui figure au Formulaire national de la Pharmacopée française.

E) Rôle de l'établissement pharmaceutique de L'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).....

L'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) est un établissement de santé français et public qui représente le centre hospitalier universitaire pour Paris et l'Île-de-France. Au sein de l'AP-HP on retrouve l'établissement pharmaceutique (EP) de l'AP-HP qui est le seul établissement pharmaceutique public en France.

L'établissement pharmaceutique a un rôle crucial puisqu'il permet la fabrication de médicaments qui sont indispensables pour les patients mais non disponibles chez les industriels pharmaceutiques privés (54). Il permet aussi de produire des molécules dont la commercialisation a été stoppée par les industries. L'EP porte une attention toute particulière pour les molécules qui concernent la pédiatrie et les maladies rares.

L'EP a réussi à relancer la production de cisatracurium, un curare, à très grande échelle lorsque cela a été nécessaire (54). Au niveau des chiffres, ce sont tout de même 4 lots de 200 000 ampoules qui ont été libérés en juillet 2021 et 4 lots de 200 000 ampoules qui ont été libérés en 2022 (60). Des quantités qui sont loin d'être négligeables dans ce contexte.

Lorsqu'une molécule n'est plus commercialisée, l'établissement pharmaceutique a la possibilité de reprendre la fabrication et l'exploitation de cette molécule pour une durée de deux ans reconductible.

Dans un rapport du Sénat (60), il est mentionné qu'il faut stopper le démantèlement des capacités de production de la pharmacie centrale de l'AP-HP et de limiter les réductions d'emploi. En effet, l'établissement pharmaceutique permet une autonomie de production de l'Etat Français dans le contexte des pénuries.

F) Rôle de la Pharmacie Centrale des Armées (PCA).....

Nous pouvons également aborder la Pharmacie Centrale des Armées (PCA). Elle se situe au site militaire du Chateau dans la campagne d'Orléans. Elle permet de fournir les forces armées en médicaments permettant de lutter contre les risques biologiques, radiologiques, chimiques ou les attaques nucléaires (57). Elle produit également des dispositifs de médecine d'urgence pour les militaires et des médicaments améliorant leur éveil et leur vigilance.

La PCA est tout à fait particulière, c'est un site unique qui fait de l'Armée française la mieux équipée dans le domaine pharmaceutique (57). Les autres gouvernements se fournissent dans des laboratoires privés. Il faut produire rapidement pour assurer des stocks suffisants et en quantité c'est-à-dire jusqu'à plusieurs millions de boîtes de médicaments chaque année.

En 2005, l'innovation de la PCA leur permet de gagner le prix Galien de la recherche pharmaceutique qui a été attribué à l'Ineurop® (atropine, pralidoxime, avizafone) (57). C'est un antidote qui s'utilise en auto-injection par les militaires et qui permet de se protéger en cas d'attaque chimique aux organo-phosphorés comme le gaz Sarin, Soman, Tabun et VX.

La PCA libère chaque année un grand nombre de comprimés d'iodure de potassium. A la fin de l'année 2022, la PCA produisait plusieurs centaines de milliers de comprimés d'iodure de potassium par jour. L'iodure de potassium permet de se protéger en cas d'attaque nucléaire. Le mécanisme est simple : l'iodure de potassium va venir saturer la thyroïde en iode stable non radioactif. Ainsi, l'iode radioactif n'est pas fixé par la thyroïde. Les comprimés, pour être efficaces, doivent être administrés soit moins de 24 heures avant l'exposition à l'iode radioactif soit maximum 2 heures après le début de l'exposition à l'iode radioactif.

En 2011, un séisme est survenu au Japon créant un tsunami qui a provoqué l'accident nucléaire de la centrale de Fukushima. C'est un accident nucléaire de niveau 7 qui a provoqué de nombreux dégâts. A cette époque, la PCA a fourni des comprimés d'iodure de potassium aux Français des équipes de sécurité civile présents sur les lieux. Quelques jours après l'incident, le principal producteur de comprimés d'iodure de potassium, un laboratoire américain, annonçait une rupture majeure. Cela démontre l'intérêt de produire à l'échelle nationale pour pouvoir être autonome en cas d'accidents nucléaires majeurs.

EDF, le géant de l'énergie passe commande à la PCA pour se fournir en comprimés d'iodure de potassium. Il distribue ces comprimés aux civils qui résident à proximité immédiate des centrales nucléaires françaises sous l'ordre des autorités compétentes quand sont réalisés des plans particuliers d'intervention.

La PCA possède un laboratoire de recherche et se tient très informée des épidémies qui menacent de se propager. De plus, les militaires français en mission peuvent être confrontés à ces épidémies. Ainsi, la PCA met tout en œuvre pour axer la recherche sur des traitements éventuels.

La PCA joue aussi un rôle dans les ruptures médicamenteuses. Elle est capable de prendre le relais des laboratoires privés lorsqu'ils ne peuvent pas assurer les stocks lors d'une menace virale. Cela a été le cas en 2009 quand le virus grippal H5N1 était très virulent. Elle a permis la production de comprimés d'oseltamivir (Tamiflu®) pour lutter contre le virus (57).

G) L'alternative des préparations magistrales : conditions de réalisation.....

La préparation magistrale est, rappelons-le, une préparation extemporanée réalisée pour un patient déterminé et selon une prescription médicale en l'absence de spécialités disponibles ou adaptées.

Elles sont réalisées en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) pour assurer une qualité irréprochable. La confection de préparations fait partie intégrante du métier de pharmacien. Malheureusement, ces dernières années, il y a eu un déclin de la préparation magistrale. Certaines officines profitent alors du

contexte des ruptures médicamenteuses pour mettre de nouveau en lumière l'art de la préparation magistrale.

De nombreuses officines sous-traitent l'exécution des préparations magistrales. Cela signifie que l'officine qui reçoit la prescription confie la réalisation de la préparation à une autre officine par le biais d'un contrat écrit de sous-traitance. Certaines préparations nécessitent une autorisation préalable d'exécution notamment les préparations pédiatriques, de sorte que les officines non autorisées à les exécuter sont alors contraintes de les sous-traiter. D'autres causes peuvent obliger l'officine à sous-traiter une préparation : préparatoire qui ne correspond pas aux normes, personnel en nombre insuffisant, principes actifs et excipients qui ne sont pas disponibles dans le stock de l'officine...

Pourtant, dans le contexte actuel des ruptures médicamenteuses, la préparation magistrale semble être une solution tout à fait intéressante. Cela permet au patient d'obtenir une alternative thérapeutique dans un délai court et avec un dosage adapté. L'Union Nationale des pharmacies de France (UNPF), qui est une organisation syndicale, souligne également que cela permet de réaliser le nombre exact d'unités permettant ainsi de favoriser l'observance (47). Pour pouvoir réaliser ces préparations, il faut tout de même posséder les matières premières nécessaires. Ainsi l'UNPF demande au Ministère que les laboratoires pharmaceutiques fournissent les matières premières aux officines quand cela est possible.

Le Sénat propose de mettre en place un statut de préparation officinale spéciale (60) lorsqu'il y a une rupture ou une tension d'approvisionnement.

Lors de mes recherches, j'ai découvert le site internet EasyPrep Rupture (48). Ce site nous met en garde sur quelques points, les données présentes sur le site ne sont pas validées par les autorités de santé. De plus, cela ne remplace pas les sources officielles. Les posologies présentées sur ce site internet ne sont pas adaptées chez les patients qui présentent une insuffisance rénale et/ou hépatique. Il se présente comme un outil à destination des pharmaciens. Le but est simple : à partir d'un principe actif en rupture ou en tension d'approvisionnement, le site propose une formule de préparation magistrale pour remplacer la spécialité manquante. Il y a tout de même une limite puisqu'il faut posséder la matière première pour pouvoir réaliser la préparation.

Pendant l'hiver 2022-2023, une forte pénurie d'antibiotiques a été constatée. Les tensions d'approvisionnement touchaient l'amoxicilline et l'association amoxicilline / acide clavulanique. Les laboratoires expliquent cela par une demande croissante en antibiotiques, bien supérieure aux années précédentes et des difficultés sur la chaîne de production (49). En effet, l'efficacité de la production a été grandement impactée par la pandémie de la COVID-19. Les ruptures concernaient principalement les formes pédiatriques mais touchaient aussi les formes destinées aux adultes.

Certaines mesures sont mises en place pour limiter les ruptures : l'interdiction d'exportation à l'étranger, l'utilisation des antibiotiques à bon escient et si possible après réalisation d'un TROD et l'importation de spécialités provenant de l'étranger.

En ville à l'officine, des préparations magistrales sont réalisées pour combler ces ruptures persistantes. Les pharmacies qui réalisent cette mission sont des pharmacies volontaires qui sont autorisées par l'Agence Régionale de Santé (ARS) et l'ANSM à réaliser des préparations magistrales.

Les pharmacies autorisées à réaliser des gélules d'amoxicilline à visée pédiatrique pour remplacer les poudres pour suspension buvable qui ne sont pas disponibles sont essentielles pour notre production médicamenteuse. Cette activité est encadrée par l'ANSM qui publie des monographies pour aiguiller les officinaux. L'ANSM réalise également des fiches d'information destinées aux patients.

Prenons l'exemple de la fiche d'utilisation des gélules d'amoxicilline 250 mg (50). L'ANSM rappelle que c'est un antibiotique de la famille des pénicillines et que ce médicament est destiné aux enfants de moins de 12 ans. Les pénicillines sont une famille d'antibiotiques qui peuvent provoquer des allergies. Ainsi, l'ANSM met en garde et prévient qu'il peut y avoir des réactions cutanées. Les réactions cutanées ne sont pas propres aux préparations magistrales, elles peuvent survenir quelque soit la forme galénique. Il faudra se rapprocher de son médecin traitant. Ce sont des gélules mais cela est destiné aux enfants qui ne parviennent pas à avaler des médicaments. Il y a donc tout un mode d'emploi pour favoriser le bon usage. Il faut ouvrir la gélule et la mélanger avec de l'eau, du yaourt ou de la compote. Une date de péremption est indiquée sur le conditionnement des gélules. Il faut les conserver à température ambiante dans un endroit propre, sec et à l'abri de la lumière.

Le développement des gélules d'amoxicilline dans le contexte des ruptures médicamenteuses montre tout l'intérêt de la réalisation des préparations magistrales puisque des enfants ont pu bénéficier d'un traitement antibiotique grâce à cela.

La Caisse nationale d'assurance maladie avait tout de même mentionné que cela représentait un réel surcoût de financer des préparations magistrales (60). Cependant, elle souligne également que cela était nécessaire pour le bien des patients.

La préparation magistrale a démontré son intérêt suite à des tensions d'approvisionnement en quétiapine à la fin du mois de janvier 2025. Pour rappel, la quétiapine est un neuroleptique atypique indiqué dans :

- Le traitement de la schizophrénie
- Le traitement des troubles bipolaires que ce soit dans les épisodes maniaques ou dans les épisodes dépressifs
- Le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur et n'ayant pas été soulagé par un antidépresseur en monothérapie

C'est un traitement qui est absolument indispensable pour un bon nombre de patients français. Il a donc fallu trouver des alternatives et des solutions pour éviter une rupture thérapeutique chez les patients habituellement traités.

Tout d'abord, les médecins doivent prescrire une alternative thérapeutique à l'initiation du traitement et chez les patients déjà traités par quétiapine lorsque cela est possible. Une seule indication justifie le traitement par quétiapine, c'est l'épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'un trouble bipolaire (62).

De plus, les pharmaciens ont l'obligation de dispenser à l'unité les comprimés de quétiapine LP 50 mg. La dispensation à l'unité est également possible pour les dosages 300 mg LP et 400 mg LP. Les pharmacies autorisées à réaliser de la sous-traitance par l'ARS peuvent substituer la quétiapine initialement prescrite par des préparations magistrales de quétiapine à libération immédiate en gélules de 50 mg, 100 mg et de 150 mg. En effet, par le biais des préparations magistrales, il n'est pas possible de réaliser une libération prolongée. Aussi, il faut prévenir le prescripteur du changement effectué. Une mention sera également écrite par le pharmacien sur l'ordonnance. L'ANSM assure que la même dose quotidienne administrée sous forme libération immédiate a démontré son efficacité et sa tolérance. Pour faciliter la substitution, un tableau d'équivalences a été mis en place par l'ANSM :

Dose habituelle de quétiapine à libération prolongée (LP)	Equivalence Quétiapine à libération immédiate (LI)
Un comprimé de 50mg LP 1 fois/j	Une gélule de 50mg LI le soir au coucher
Deux comprimés de 50mg LP (100mg) 1 fois/j	Une gélule de 100mg LI le soir au coucher
Trois comprimés de 50mg LP (150mg) 1 fois/j	Une gélule de 150mg LI le soir au coucher
Quatre comprimés de 50mg LP (200mg) 1 fois/j	Deux gélules de 100mg LI le soir au coucher
Cinq comprimés de 50mg LP (250mg) 1fois/j	Une gélule de 100mg LI et une gélule de 150mg LI le soir au coucher
Un comprimé de 300mg LP 1 fois/j	Deux gélules de 150mg LI le soir au coucher
Un comprimé de 400mg LP 1 fois/j	Deux gélules 100mg LI le matin et deux gélules de 100mg LI le soir au coucher
Deux comprimés de 300mg LP (600mg) 1 fois/j	Deux gélules de 150mg LI le matin et deux gélules de 150mg LI le soir au coucher
Deux comprimés de 400mg LP (800mg) 1 fois/j	Quatre gélules de 100mg LI le matin et quatre gélules de 100mg LI le soir au coucher

Tableau 1 : Tableau d'équivalences fourni par l'ANSM pour assurer l'équivalence des doses de quétiapine sous forme de préparation magistrale (63)

Pour assurer une dispensation efficace et avec tous les conseils annexes associés, le pharmacien se doit de donner quelques précisions (63) :

- La première dose de quétiapine à libération immédiate doit être prise au moins 24h après la dernière prise de quétiapine sous forme libération prolongée.
- Il informe le patient que cette forme à libération immédiate a démontré son efficacité et sa tolérance auprès des patients.

- Tout effet indésirable inhabituel doit être signalé à un professionnel de santé, de préférence au médecin traitant.
- Le pharmacien doit noter sur l'ordonnance l'équivalent posologique de la forme libération à immédiate pour assurer la compréhension du patient.

Lorsque la dose de quétiapine à libération immédiate est prise en deux fois, il faut signaler au patient les indications suivantes :

- Il est possible, après la prise matinale, de ressentir une somnolence. Le patient doit ainsi éviter la conduite automobile.
- Il y a un risque d'hypotension qui doit être pris en compte notamment chez la personne âgée et chez les patients prenant par ailleurs des traitements qui agissent sur le système cardiovasculaire.
- La quétiapine à libération immédiate peut être prise au cours du repas ou en dehors des repas selon la préférence du patient.
- Il faut respecter un intervalle de 8h minimum entre les prises de quétiapine à libération immédiate.

Concernant la quétiapine, d'autres mesures ont été mises en place. Les grossistes-répartiteurs ont l'interdiction d'exporter cette spécialité et un contingentement a été appliqué (62).

L'alternative de la préparation magistrale a été choisie également pour solutionner les tensions d'approvisionnement en sertraline (Zoloft®) au cours de l'année 2025. La sertraline est un médicament utilisé dans le traitement de la dépression, des troubles paniques, des TOC chez l'adulte ou encore dans les états de stress post-traumatique. C'est une molécule qui appartient à la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Elle permet d'augmenter le taux de sérotonine dans la fente synaptique. Deux dosages sont commercialisés en France, 25 et 50 milligrammes. On préconise une prise le matin pendant le repas.

Les ruptures ont été constatées pour les deux dosages de ce traitement. Cela s'explique, selon les laboratoires, par une demande croissante. Les sites de production ne sont pas en mesure de répondre à la demande qui est de plus en plus importante. Outre les préparations magistrales, d'autres mesures ont également été prises. On peut citer l'interdiction d'exporter pour les grossistes-répartiteurs et la limitation stricte des initiations à certaines indications. L'initiation reste autorisée uniquement pour les femmes en période périnatale et pour les troubles obsessionnels compulsifs chez l'enfant et l'adolescent.

Les pharmaciens ont l'autorisation de remplacer le traitement initial par une préparation magistrale sans que le patient présente une nouvelle ordonnance. Le pharmacien doit tout de même informer le prescripteur qu'il va délivrer une préparation magistrale. Bien évidemment, les pharmaciens ont un tableau d'équivalence pour assurer un dosage équivalent de la préparation magistrale (74). Les pharmaciens peuvent alors sous-traiter la préparation à une pharmacie sous-traitante qui possède une autorisation de l'ARS pour réaliser ces préparations.

Au cours de la dispensation, le pharmacien se doit de noter le numéro d'ordonnancier de la préparation magistrale sur l'ordonnance et d'indiquer le remplacement de la spécialité initiale prescrite par une préparation magistrale. Il informe le patient que les modalités de prise sont les mêmes qu'avec son traitement habituel. La substitution par une préparation magistrale n'entraîne pas de variation sur le plan clinique. Toutefois, si le patient observe des effets indésirables inhabituels, il faut l'orienter vers son médecin traitant.

Le but de cette mesure est d'éviter la rupture thérapeutique chez les patients traités par sertraline. De plus, cette molécule fait partie des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. On peut aisément imaginer la détresse des patients lorsqu'ils apprennent que leur traitement n'est pas disponible. Leur qualité de vie est grandement impactée et cela ne fait que renforcer leur mal-être.

Au cours de mon stage de fin d'études, au comptoir, j'ai pu constater à quel point il était difficile de se procurer cette spécialité. Certains patients prenaient connaissance de cette rupture alors même qu'il n'avait plus de médicaments restants chez eux. Dans ces situations et en sachant que la préparation magistrale n'est pas disponible dans l'immédiat, j'ai préféré rediriger les patients vers des pharmacies qui avaient encore du stock en utilisant Vigirupture. Dans ce cadre, je prends toujours soin de contacter la pharmacie au préalable pour m'assurer que son stock est à jour et pour la prévenir de la venue de mon patient.

Ajoutons également que dans ce contexte particulier des ruptures médicamenteuses, on pourrait suggérer aux patients de venir quelques jours plus tôt lors du renouvellement afin d'anticiper la délivrance et d'éviter une rupture thérapeutique par manque de médicaments. Si le patient se présente trois semaines après la date de délivrance, cela correspond au délai toléré par l'Assurance maladie pour le renouvellement et nous avons une semaine pour nous procurer le médicament manquant.

L'essor de la préparation magistrale dans le cadre des ruptures médicamenteuses s'illustre très bien avec la mise en place de l'EDSForm qui correspond au projet de Formulaire européen pour pénuries de médicaments. C'est un projet de l'EDQM, la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé à l'initiative de l'ANSM (79). Un groupe de travail a été formé fin novembre 2023 à ce sujet.

Cela a donné naissance à deux projets. Le premier consiste à sélectionner les médicaments qui sont les plus à risque de pénuries. Le deuxième projet consiste à mettre en place un Formulaire européen pour pénuries de médicaments.

Dans ce Formulaire européen, l'objectif est d'y trouver des monographies de préparations officinales spéciales et de préparations hospitalières spéciales ainsi que des monographies décrivant l'analyse pharmaceutique des préparations réalisées. Le but est de standardiser les préparations pour assurer une qualité optimale et équivalente quel que soit l'opérateur qui a réalisé la préparation magistrale.

L'intérêt est aussi d'anticiper les pénuries à venir pour que des monographies soient prêtes à l'emploi une fois la rupture médicamenteuse avérée. A terme, des formules de préparations magistrales seront prêtes à l'emploi pour remplacer une spécialité initiale prescrite manquante.

Deux exemples concrets sur lesquels le groupe de travail a travaillé peuvent être cités. Il s'agit des formes pédiatriques de l'amoxicilline et de l'aprèpitant.

H) Les autorisations d'importation de médicaments de l'étranger vers la France.....

Nous allons aborder le cas des spécialités à base de lévothyroxine c'est-à-dire le Lévothyrox ainsi que ses génériques. Le 8 août 2013, l'Ordre des pharmaciens publie un communiqué de presse. Des tensions d'approvisionnement concernant la spécialité Lévothyroxine persistent depuis plusieurs semaines. La direction de Merck donne des explications sur cette rupture. Selon elle, l'arrêt de production de lévothyroxine par les laboratoires Téva et Biogaran en est la cause. Cette situation aurait mis en difficulté l'usine de Darmstadt en Allemagne qui ne pouvait plus répondre à l'augmentation de la demande. (37)

L'ANSM et le laboratoire Merck Serono (38) s'engagent à mettre en place un dispositif d'urgence pour assurer la continuité des soins :

- La spécialité comporte 8 présentations. On propose alors aux patients de combiner différents dosages, dans la mesure du possible, pour pouvoir continuer leur traitement.
- En cas de pénurie, un autre médicament pourra être dispensé même si la mention "non substituable" figure sur l'ordonnance.
- Si besoin, les pharmaciens s'engagent à rediriger le patient vers le prescripteur pour changer de spécialité et assurer l'équilibre du traitement.
-

Ce communiqué insiste sur le rôle prépondérant du pharmacien d'officine pour répondre aux interrogations des patients à ce sujet. En effet, il fallait prendre en compte les inquiétudes des patients et leur offrir la disponibilité du personnel pour gérer au mieux la tension d'approvisionnement.

Le 14 août 2013, l'Ordre des pharmaciens annonce que le laboratoire Merck va mettre à disposition une spécialité équivalente provenant d'Italie. Il s'agit de l'Eutirox. L'Eutirox a bénéficié d'une autorisation d'importation, à titre exceptionnel et transitoire, en accord avec l'ANSM. Cela signifie que la mise à disposition de l'Eutirox devra prendre fin lorsque l'ensemble des dosages de Lévothyrox seront de nouveau disponibles. Cette spécialité est rétrocédée par les pharmacies hospitalières aux patients ambulatoires. La composition de l'Eutirox est la même que la composition du Lévothyrox, même les excipients sont identiques.

A cette période, il existait un numéro vert Lévothyrox (39) pour répondre aux interrogations des patients. Il y avait un délai de distribution de 48h minimum après la demande pour pouvoir se fournir en Eutirox en PUI.

Le pharmacien se tenait d'informer les patients sur le remplacement du Lévothyrox par l'Eutirox, la notice française du Lévothyrox était donnée lors de la dispensation des boîtes d'Eutirox.

Cette solution temporaire a permis d'assurer la disponibilité de la lévothyroxine pour les patients français.

Un autre exemple d'autorisation d'importation a vu le jour lors de l'hiver 2022-2023 avec la pénurie d'amoxicilline et d'amoxicilline / acide clavulanique. Cela a principalement impacté les poudres pour suspension buvable qui sont utilisées pour les formes pédiatriques.

Une spécialité importée d'Allemagne à titre exceptionnel et transitoire est arrivée en France. Il s'agit de l'Amoxicilline 500 mg / 5 mL des laboratoires allemands Micro Labs poudre pour suspension orale. Trois lots de cette spécialité ont été importés. La pharmacienne responsable des laboratoires Biogaran a adressé une lettre destinée aux pharmaciens d'officine (51). Pour chaque boîte commandée, les pharmaciens recevaient une notice traduite en français ainsi qu'une fiche d'information destinée aux patients. La lettre mentionnait également toutes les différences entre la spécialité française et la spécialité allemande. La spécialité française possède une cuillère mesure tandis que la spécialité allemande s'utilise avec une seringue graduée. Les saveurs sont différentes. Une fois reconstituée, la spécialité française se conserve à température ambiante tandis que la spécialité allemande se conserve au frigo. Les excipients sont différents également.

Toutes ces informations doivent être données aux patients pour favoriser le bon usage de cette nouvelle spécialité présente sur le marché français. Les erreurs d'administration et de conversation doivent être absolument évitées.

A la fin de l'année 2023, des tensions d'approvisionnement ont été remarquées sur l'Oracilline® qui est une spécialité contenant de la phénoxyméthylpénicilline. La phénoxyméthylpénicilline est un antibiotique de la famille des pénicillines. Leur mécanisme d'action est le suivant : ils inhibent la formation du peptidoglycane qui est un élément majeur pour la synthèse de la paroi bactérienne. Afin de pallier cette rupture, les laboratoires TEOFARMA ont mis à disposition des boîtes de phénoxyméthylpénicilline venues tout droit du Royaume-Uni. L'autorisation d'importation a été accordée par l'ANSM (70). Les laboratoires souhaitent informer les professionnels de santé et les patients qu'il existait tout de même des différences entre les deux spécialités. Les voici (70):

- Les comprimés n'ont pas le même dosage. Ainsi, les patients ne prennent pas le même nombre de comprimés dans la journée. 1 comprimé d'Oracilline® 1 000 000 UI correspond à 2,5 comprimés de 250 mg de la spécialité importée. Les dosages sont renseignés par le médecin prescripteur et/ou le pharmacien qui se chargera de la dispensation du traitement.
- Le nombre de comprimés présents dans la boîte est différent selon les spécialités. L'Oracilline® 1 000 000 UI se présente en boîte de 12 comprimés tandis que la phénoxyméthylpénicilline importée est proposée en boîte de 28 comprimés.
- Les excipients ne sont pas les mêmes non plus. L'Oracilline® ne contient pas d'excipient à effet notoire. Contrairement à cela, la spécialité importée contient

tout de même 28 mg de potassium par comprimé. Un détail qui est loin d'être négligeable notamment chez les patients ayant des comorbidités au niveau cardiovasculaire ou au niveau rénal. Cette alternative est donc à oublier chez les patients qui présentent des risques en cas d'hyperkaliémie.

- La prise d'Oracilline® n'est pas influencée par sa proximité avec les repas. Cet antibiotique peut être pris pendant ou en dehors des repas. La phénoxy méthylpénicilline doit être prise préférentiellement 30 minutes avant les repas. Une contrainte supplémentaire que les patients n'auraient pas rencontrée si la spécialité initiale était disponible.
- De plus, concernant la conservation, la spécialité importée doit être gardée à une température inférieure à 25°C. Cette caractéristique n'était pas signalée pour la spécialité Oracilline® qui ne comporte pas de condition de conservation particulière.

Une notice avec la traduction française est présente dans la boîte de l'antibiotique pour que les patients bénéficient de toutes les informations nécessaires. Comme nous pouvons le constater, l'alternative de la spécialité importée est une solution envisageable mais à plusieurs conditions. La première solution est de prendre en compte la posologie. La seconde est de s'informer des contre-indications et/ou des contraintes supplémentaires.

PARTIE 3 : CONSEQUENCES DES RUPTURES MEDICAMENTEUSES ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENTS SUR LA POPULATION

I- Rupture thérapeutique et problèmes d'observance.....

Selon l'ONP, les ruptures médicamenteuses représentent une menace pour la santé publique. En 2023, 37% des Français déclarent avoir été confrontés à cela. Les répercussions sont multiples : retards de prise en charge, interruptions plus ou moins longues des traitements chroniques, hospitalisations prolongées, anxiété, stress, mésusage face à des produits dosés différemment, augmentation potentielle des accidents iatrogènes ou encore augmentation des risques mettant en jeu le pronostic vital.

L'Ordre résume les conséquences à court et long terme (28) que peuvent avoir ces ruptures sur les patients :

- Décès
- Hospitalisation ou report d'intervention chirurgicale
- Progression d'une maladie en cours
- Développement de nouveaux problèmes de santé associés
- Complications liées à la thérapie alternative
- Perte de confiance entre le patient et le pharmacien car le pharmacien ne parvient pas à fournir les médicaments correctement
- Risques de recours à des alternatives thérapeutiques qui proviennent de circuits détournés et/ou constituent des contrefaçons. De plus, on ignore

parfois l'origine des médicaments qui sont achetés en ligne. Parfois, ils ne respectent pas les normes et les conditions de stockage ne sont pas optimales ce qui diminue drastiquement la qualité du principe actif et entraîne des risques pour la santé du consommateur.

- Cela peut poser des problèmes éthiques puisque cela peut inciter à prioriser certains patients dont le traitement a déjà débuté au détriment de patients qui n'ont pas encore commencé le traitement.

En ville, le patient s'attend à repartir de l'officine avec son traitement. En cas de rupture, la situation se complexifie. Le patient attend que le pharmacien trouve une solution. Parfois, la solution préconisée consiste à rediriger le patient vers une pharmacie qui possède le médicament recherché en stock. On imagine bien qu'en milieu rural, les distances parcourues pour aller d'une officine à une autre peuvent être très grandes. Cela constitue donc un frein pour l'accès au soin chez certains patients parfois non véhiculés.

Les pénuries peuvent concerner également les vaccins. Cependant, dans le cadre des vaccins, le risque n'est pas immédiat car on peut reporter l'injection si nécessaire. Le risque est à considérer si le vaccin est manquant de façon récurrente. En 2018 (44), une pénurie de vaccins contre la grippe a été observée alors même que la campagne vaccinale n'était pas encore commencée.

Entre 2008 et 2011 (44), des pénuries fréquentes du vaccin contre la rougeole ont entraîné une hausse des cas de rougeole. Cette pénurie concernait à la fois la ville et l'hôpital. 21 000 cas ont été déclarés pendant la période 2008-2011 ce qui a causé dix décès. La France était ainsi le pays de l'Europe de l'Ouest le plus touché par la rougeole.

Le domaine de la cancérologie est également très touché par les ruptures. En 2017, 22% (44) des traitements manquants concernent la cancérologie selon l'ANSM. Cela mène à une perte de chance pour les patients et les traitements de substitution comportent parfois beaucoup d'effets indésirables.

De plus, les professionnels de santé indiquent être mal renseignés pour choisir les traitements de substitution des patients. Il y a un manque d'informations à ce sujet.

La Ligue contre le cancer a réalisé une étude (45) sur l'impact des pénuries pour les patients en cancérologie et la perte de chance que cela peut représenter. L'étude a été réalisée auprès de 1358 personnes qui sont actuellement en cours de traitement ou dont le traitement était terminé depuis une durée inférieure à 10 ans. L'étude s'est tournée également vers 500 professionnels de santé qu'ils soient médecins généralistes, oncologues, pharmaciens officinaux ou hospitaliers. Il est mentionné que les participants ne touchent aucune rémunération pour assurer la totale fiabilité des informations recueillies.

Parmi les professionnels de santé, 3 professionnels sur 4 (45) ont déjà été confrontés à une pénurie qui concerne un médicament indiqué en cancérologie. La pénurie concerne à la fois les médicaments utilisés pour soigner le cancer et les médicaments utilisés pour limiter les effets indésirables des anticancéreux.

Globalement, dans cette étude, un manque de renseignements est mentionné par les professionnels de santé et les patients. Les professionnels ignorent les raisons des pénuries, ils ne connaissent pas la durée d'indisponibilité des traitements. Souvent, les patients ne sont pas informés des pénuries qui les concernent. Les patients se tournent alors vers des associations de patients pour trouver des informations concrètes.

Dans 70% des cas, ce sont les pharmaciens d'officine en bout de chaîne qui annoncent aux patients l'indisponibilité de leur traitement.

Toute une partie de l'étude menée par la Ligue contre le cancer sur la perte de chances liée aux ruptures (44) est focalisée sur le ressenti des patients suite à l'annonce de la pénurie du traitement. L'annonce de l'indisponibilité est considérée comme un choc qui génère des sentiments négatifs comme de la colère et de l'inquiétude. Certains patients s'estiment choqués de constater qu'il est possible de ne pas être soigné correctement en France suite à des pénuries de médicaments.

Les patients évoquent une certaine méfiance à propos des traitements de substitution qui sont proposés. En effet, rares sont les études qui comparent l'efficacité des traitements de substitution par rapport au traitement prescrit. 52% des oncologues pensent que les traitements de substitution sont moins efficaces.

Nous pouvons prendre exemple sur l'utilisation du Bacille de Calmette et Guérin (BCG) dans le traitement du cancer de la vessie. C'est le traitement de choix pour cette pathologie. On a démontré que les risques de récurrence sont plus importants chez les patients qui reçoivent un autre traitement que le BCG. De plus, l'alternative proposée en cas de pénurie est une ablation totale de la vessie qui complique fortement le quotidien des patients avec des conséquences qui sont relativement lourdes.

CIRUPT (55) est une étude qui a été réalisée dans le but d'étudier les conséquences des ruptures de stock de médicaments. L'acronyme signifie "Conséquences iatrogènes des RUPTures de stock". Elle se concentre sur 462 cas rétrospectifs d'effets indésirables enregistrés entre 1985 et 2019 dans la base française de pharmacovigilance (55). Ces cas sont issus des 31 centres régionaux de pharmacovigilance français. Le but est d'illustrer le fait que les ruptures médicamenteuses sont des sources d'effets indésirables chez les patients. Elles sont responsables également d'arrêts de traitements et/ou de modifications de traitements.

92.8% des cas (55) ont été signalés par des professionnels de santé, les autres cas ont été rapportés par des patients. En moyenne, l'âge médian des patients est de 61 ans et 51.5% sont des femmes.

Dans 95.7% des cas (55), le médicament manquant a été remplacé par un médicament de remplacement. Dans 93% des cas (55), le médicament de remplacement est un médicament de la même classe ATC. La classification ATC est un acronyme pour anatomique - thérapeutique - chimique. C'est une classification internationale qui regroupe les substances actives selon l'organe ou le système sur

lequel elles agissent et selon leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. Dans 41.2% des cas (55), un principe actif différent était présent dans le médicament de remplacement par rapport au médicament initialement prescrit. 86,4% des effets indésirables sont liés au médicament de remplacement. Une aggravation de la maladie a été observée dans 15.9% des cas suite à un manque d'efficacité du médicament de remplacement.

Les principaux effets indésirables sont respectivement : des troubles du système nerveux, des troubles cutanés et sous-cutanés, des troubles généraux et des troubles gastro-intestinaux.

La majorité des erreurs médicamenteuses ont lieu au moment de l'administration et sont liées à des facteurs humains. La plupart du temps, ce sont des erreurs de dosage à l'administration.

On peut aborder le cas de la pénurie de lomustine. C'est un médicament utilisé en chimiothérapie. La spécialité française contenant de la lomustine est conditionnée dans une boîte de 5 comprimés. Le médicament de remplacement est une spécialité allemande qui a été mise sur le marché dans un conditionnement de 20 comprimés. Ce changement a été à l'origine d'une confusion et d'un surdosage chez un patient qui est décédé (56).

Dans cette étude, sur les 462 cas, 9 décès ont été signalés et 18 situations ont mis en danger la vie des patients.

Il faut analyser et détailler certaines situations rencontrées lors de l'étude avec la molécule de remplacement qui a été choisie et les potentiels effets indésirables observés suite à ce remplacement.

49 cas étudiés relèvent de la rupture de l'acide valproïque, de ses dérivés et de la phénytoïne (55) qui sont des anti-épileptiques. Dans 59% des cas, la molécule de remplacement a causé une toxicité avec l'apparition de troubles neurologiques. Dans un tiers des cas, le médicament de remplacement a été inefficace.

L'épilepsie est une pathologie complexe et les médicaments qui la traite sont souvent à marge thérapeutique étroite. Dans la pratique courante, on évite même la substitution du princeps au générique ou inversement si le patient l'a bien supportée car le moindre changement de traitement peut facilement déséquilibrer la pathologie. On imagine alors que le remplacement par un tout autre médicament peut entraîner une toxicité ou une inefficacité du traitement.

38 cas étudiés sont liés à une pénurie d'antihistaminiques (55). La molécule manquante était la dexchlorphéniramine par voie intraveineuse. Pour 37 patients, la molécule a été remplacée par de la prométhazine. On a observé des troubles neurologiques et un syndrome anticholinergique. En effet, la prométhazine est un antihistaminique H1 sédatif, anticholinergique, alpha-bloquant et anti dopaminergique. Là encore, la molécule de remplacement a causé des effets indésirables.

32 cas concernent la pénurie de médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et majoritairement le valsartan (55). Suite au remplacement de cette molécule, on a pu observer des hypotensions, des

hypertensions, des troubles gastro-intestinaux. Dans 22% des cas, le médicament de remplacement a été jugé inefficace. De plus, nous savons qu'une tension artérielle mal équilibrée peut être la cause de troubles cardiaques graves.

23 cas touchent la rupture de certains agents antinéoplasiques (55). Aucune inefficacité n'a été démontrée. Cependant, on compte tout de même 4 décès.

18 cas sont en lien avec une pénurie d'antibiotiques (55). Aucune inefficacité n'a été démontrée même si on rapporte des effets indésirables cutanés.

16 cas touchent la pénurie de médicaments anti-parkinsoniens (55). Dans 75% des cas, on a observé des effets indésirables liés à la molécule de remplacement. Dans 25% des cas, la molécule de remplacement a été inefficace par rapport à la molécule de départ. Encore une fois, les patients contraints de changer de molécule sont touchés par une perte de chances de guérison.

Les pénuries de nadolol (n=1), de carmustine (n=1), de paclitaxel (n=1) et de danaparoïdes (n=1) ont entraîné respectivement un arrêt cardiaque, un syndrome de Lyell, une aplasie et des complications hémorragiques (55).

L'étude rapporte qu'à l'échelle mondiale, les médicaments essentiels et les médicaments d'urgence sont plus susceptibles d'être touchés par les pénuries.

En conclusion, l'étude souhaite qu'on accentue la clarté des informations destinées aux patients et aux professionnels de santé. Il faut insister, si un médicament de remplacement est désigné, sur le changement d'emballage, la posologie et les effets indésirables potentiels. Les professionnels de santé doivent assurer une délivrance sécurisée en vérifiant les dosages et sont tenus d'assurer une surveillance. De plus, les autorités sanitaires doivent être en mesure d'assurer la disponibilité des médicaments pour limiter les situations à risque.

Les rédacteurs de l'étude insistent sur le fait qu'il y a une sous-déclaration des cas aux centres de pharmacovigilance. Cette étude est donc un petit échantillon de ce que l'on peut observer à plus grande échelle. Ainsi, les études doivent être poursuivies pour mettre en lumière ce phénomène dangereux pour les patients.

II- Suivi des ruptures constatées lors de mon expérience professionnelle.....

Dans cette partie, je souhaitais mettre l'accent sur les ruptures les plus marquantes que j'ai pu constater dans mon exercice professionnel. Pour certaines, je vais mettre en avant les solutions qui ont été exposées aux patients.

A) Les analogues du GLP-1.....

Concernant les ruptures médicamenteuses, aborder les analogues du GLP-1 est un sujet incontournable. Les analogues du GLP-1 sont utilisés dans le diabète de type 2. La sécrétion d'insuline est contrôlée par des hormones intestinales qu'on appelle les incrétines. Parmi ces hormones, on retrouve le GLP-1. Les incrétines vont permettre la libération d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé.

Les analogues du GLP-1 sont administrés par voie sous-cutanée. Ce sont des molécules très proches du GLP-1 qui vont empêcher la dégradation du GLP-1 par la dipeptidylpeptidase.

Parmi les spécialités et molécules utilisées, on retrouve l'Ozempic® (Sémaglutide), le Trulicity® (Dulaglutide) et le Victoza® (Liraglutide). Malheureusement, depuis la fin de l'année 2022, on constate des tensions d'approvisionnement marquées pour ces molécules. Sur l'année 2024, les tensions sont toujours présentes et le retour à la normale risque d'être encore très long. Ils sont prescrits en monothérapie quand l'usage de la metformine est contre-indiqué ou alors en association avec d'autres antidiabétiques si l'objectif glycémique n'est pas atteint.

Parmi les causes de ces ruptures d'approvisionnement, les laboratoires justifient cela par une forte hausse de la demande mondiale. On parle aussi d'un usage détourné, notamment de l'Ozempic®, pour une visée amaigrissante.

En France, selon les données de l'ANSM, le mésusage de l'Ozempic® est estimé à 1% (51). Les chiffres sont les suivants : 2 185 personnes (51) déclarées comme non diabétiques par l'Assurance maladie ont bénéficié d'un remboursement du traitement Ozempic sur 215 000 bénéficiaires au total. Ces données ont été collectées sur la période du 1er octobre 2021 au 30 septembre 2022.

Cet usage détourné est pratiqué au niveau mondial. De plus, des personnes influentes sur les réseaux sociaux encouragent l'utilisation de l'Ozempic® pour perdre du poids facilement.

Ce médicament agit en provoquant une diminution de l'appétit qui entraîne une perte de poids et une réduction de la masse grasse.

En revanche, certains analogues du GLP-1 possèdent une AMM dans le traitement de l'obésité. On peut citer le Wegovy® (sémaglutide) commercialisé en France et dont le prix est fixé librement par le laboratoire. Ce médicament n'est pas remboursé par l'Assurance maladie. Depuis novembre 2024, on retrouve également la spécialité Mounjaro® (tirzépatide) mise sur le marché sans remboursement possible par l'Assurance maladie.

Malheureusement, ce mésusage entraîne des difficultés pour se procurer le traitement et de fortes inquiétudes chez les personnes diabétiques. De plus, quand l'usage n'est pas justifié, cela peut causer des effets indésirables graves comme des pancréatites ou encore des hypoglycémies marquées.

Pour favoriser le bon usage de l'Ozempic®, les médecins sont invités à prescrire uniquement dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché. La prescription aura lieu seulement chez les patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé après un régime adapté et une activité physique régulière. Depuis le 1^{er} février 2025, le prescripteur doit remplir un formulaire qui justifie que les analogues du GLP-1 prescrits le sont dans le cadre de l'AMM pour assurer le remboursement du médicament. Cela concerne les molécules suivantes : Sémaglutide (Ozempic®), Dulaglutide (Trulicity®), Liraglutide (Victoza®) et Exenatide (Byetta®). Ce formulaire est transmis au patient qui doit le présenter au pharmacien lors de la dispensation du traitement. Il est conseillé de le présenter à chaque dispensation mais, en pratique, le pharmacien a la possibilité de scanner le document pour l'archiver pour les prochaines dispensations. Sans ce formulaire, le pharmacien n'est pas en capacité

de facturer le traitement à l'Assurance maladie et le patient doit régler la totalité du prix du médicament. Cette mesure a été mise en place en réponse aux nombreuses tensions d'approvisionnement. Aussi, de nombreuses prescriptions ne correspondaient pas aux indications de l'AMM car l'usage de ce médicament a été détourné à visée amaigrissante.

De plus, les pharmaciens doivent renforcer leur vigilance sur les ordonnances falsifiées. En cas de doute, le pharmacien doit signaler l'ordonnance suspecte au centre de pharmacovigilance. Certains critères doivent nous interpeller en tant que pharmacien : absence d'ALD, absence de carte vitale, prescription hors AMM ou encore absence d'historique dans le logiciel (51). Si possible, en cas de prescription hors AMM, il est demandé de contacter le prescripteur à l'origine de l'ordonnance.

Selon l'ANSM (52), l'initiation de traitement par Ozempic®, Trulicity® ou Victoza® ne doit plus être faite.

Le laboratoire Novo Nordisk commercialise l'Ozempic®. Selon l'ANSM, le laboratoire a annoncé début décembre 2023 (52) suspendre la production d'Ozempic® 0.25 mg qui correspond à la dose d'initiation du traitement. Cette mesure permet de renforcer l'arrêt de l'initiation d'Ozempic® afin de réserver la molécule seulement aux patients qui sont déjà sous traitement. Le laboratoire Novo Nordisk annonce aussi une réduction de l'approvisionnement en Victoza® pour augmenter la capacité de production de l'Ozempic® (52) au moins jusqu'au 2ème trimestre de 2024 et sûrement sur toute l'année 2024. Le laboratoire Lilly chargé de la production de Trulicity® annonce que l'approvisionnement sera compliqué jusqu'à la fin de l'année 2024 (52).

En avril 2024, l'ANSM publie un article qui indique les nouvelles recommandations de prescription concernant les analogues du GLP-1 (53).

De nouvelles recommandations seront appliquées lorsque l'approvisionnement en Ozempic® 0.25 mg et en Victoza® 6 mg / mL reviendra à la normale. Selon le laboratoire Novo Nordisk chargé de la production, cela interviendra dans les prochains mois mais il n'y a pas de date plus précise. Cependant, le laboratoire Lilly, confirme que les tensions d'approvisionnement en Trulicity® perdureront jusqu'à la fin de l'année 2024.

Les nouvelles recommandations seront les suivantes (53) :

- L'initiation de traitement avec les analogues de GLP-1 sera réservée aux patients diabétiques de type 2 présentant une maladie athéromateuse avérée. Cela concerne les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, une amputation en lien avec une ischémie, une sténose de plus de 50% sur une coronaire, une carotide ou une artère des membres inférieurs ou encore un angor instable.
- Pour les patients sans antécédent cardiovasculaire ischémique, on va privilégier une autre classe d'antidiabétique notamment les inhibiteurs de la DDP4 ou les inhibiteurs de SGLT2.

Si le traitement est indisponible pour les patients présentant une maladie athéromateuse avérée ou une lésion athéromateuse significative, il faudra se

rapprocher de leur médecin traitant. Il peut décider, selon les recommandations de la Société Francophone du Diabète, de prescrire des inhibiteurs de SGLT2.

- L'initiation de traitement par Trulicity® n'est toujours pas possible pour assurer la continuité des soins des patients déjà traités par cette molécule.

L'ANSM insiste fortement sur le fait que ces nouvelles recommandations s'appliqueront une fois que l'Ozempic® faiblement dosé et le Victoza® seront plus fluides au niveau de leur approvisionnement. Pour le moment, il n'est toujours pas question d'initier de nouveaux traitements par analogues du GLP-1.

B) Le misoprostol.....

Nous pouvons citer le cas particulier du misoprostol (60). C'est une molécule indispensable dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse. Rappelons que 76% des IVG sont réalisées par voie médicamenteuse (61). En 2020, des tensions courtes ont été constatées. Finalement, au cours de l'année 2023, la pénurie s'est installée pendant plusieurs mois.

C'est Nordic Pharma qui a le monopole sur cette molécule. Ainsi, il n'existe pas de générique et aucune autre alternative possible en Europe. Cela a fortement menacé la santé des femmes. Une pénurie de quelques semaines peut paraître anodine mais dans l'interruption volontaire de grossesse, le temps est un facteur clé. Les conséquences peuvent être dramatiques pour les femmes qui ne souhaitent pas arriver au terme de la grossesse. On ne peut qu'imaginer le sentiment d'angoisse ressenti par ces femmes concernées. Les pénuries ont particulièrement touché certaines régions notamment l'Ile-de-France, le Nord et l'Occitanie.

Le 27 avril 2023, le planning familial publie un communiqué de presse à ce sujet (61) pour alerter sur les pénuries de pilules abortives. L'ancien Ministre de la Santé Monsieur François Braun avait annoncé un retour à la normale à la fin du mois d'avril 2023. Pourtant, les différentes antennes du planning familial dénoncent le fait que les autorités sanitaires n'ont pas respecté les délais promis. Le planning familial souhaite qu'une production de misoprostol soit mise en place au niveau national ou européen pour assurer l'approvisionnement. Dans le communiqué de presse, il est possible de signer une pétition pour soutenir cette cause.

Ce cas précis nous montre que les ruptures médicamenteuses ont porté atteinte à un droit inscrit dans le Constitution de la Ve République depuis le 8 mars 2024 : la liberté de recourir à l'IVG.

C) Les antifongiques dans le traitement de la candidose buccale.....

On constate une pénurie de tous les médicaments qui visent à traiter la candidose buccale et digestive. En juillet 2024, on constate une pénurie de trois médicaments majeurs dans ces indications :

- La Mycostatine (nystatine) 100 000 UI/mL est déclarée en rupture de stock sur le site de l'ANSM. Il n'y a pas de date précisée pour la remise à disposition. La posologie varie selon l'âge mais oscille entre 1 à 6 mL 4 à 6 fois par jour. Le traitement est à maintenir jusqu'à 48h après la disparition des symptômes.

Ainsi, cela demande un nombre important de boîtes pour pouvoir réaliser toute la durée du traitement.

- Le Fungizone (amphotéricine B) 10% qu'elle soit destinée aux adultes ou aux enfants est en tension d'approvisionnement. Cependant, à l'officine, le personnel n'arrive pas à s'en procurer. Le traitement, pour être efficace, doit être réalisé pendant 15 à 21 jours. Encore une fois, il faut délivrer un nombre important de boîtes pour que le traitement soit pleinement efficace.
- Miconazole sous la forme Daktarin gel buccal n'est pas mentionné comme étant en rupture sur le site de l'ANSM. Pourtant, il n'est pas possible de s'en procurer en officine depuis plusieurs mois. Le traitement doit être réalisé pendant 7 à 15 jours.

On constate, pour que l'efficacité soit assurée, qu'il faut un traitement de longue durée pour la disparition totale des symptômes. Cependant, les ruptures et tensions d'approvisionnement ne nous permettent pas de délivrer la durée totale du traitement. Cela est un véritable problème car la candidose, n'étant pas totalement traitée, finit par récidiver. Ce n'est donc pas du tout optimal pour le patient. De plus, ne délivrer que pendant 2-3 jours le traitement s'avère totalement inefficace.

Aussi, quand les patients se présentent à l'officine pour une mycose buccale, la plupart des patients restent sans solution.

Voici l'exemple d'un patient que j'ai rencontré à l'officine :

Monsieur B est un patient habituel de l'officine. Il vient tous les mois chercher son traitement chronique, c'est un patient âgé qui préfère les conditionnements mensuels pour s'y retrouver plus facilement.

Début juillet 2024, Monsieur B se présente à l'officine, il ne sait pas comment cela est arrivé mais il se trouve qu'il souffre d'une mycose buccale. Il revient de chez son médecin traitant avec une ordonnance pour de la Fungizone. Malheureusement, à cette période, la pharmacie était en rupture de Fungizone. Face aux ruptures simultanées de Fungizone, Mycostatine et de Miconazole, nous étions sans solution. Notre patient est reparti à son domicile sans traitement et nous nous étions engagés de le contacter dès l'approvisionnement. Malheureusement, aucune date de retour ne nous a été communiquée.

Fin juillet 2024, notre patient se rend à l'officine bien dérangé par sa mycose buccale qui ne s'est pas améliorée. Il mentionne un vrai désagrément au quotidien puisque cela l'empêche de manger. Il trouve cela très pesant et il a perdu du poids. Son médecin traitant a rédigé une nouvelle ordonnance pour que l'on lui délivre de la Mycostatine. Malheureusement, le médecin n'est pas au courant de la rupture actuelle et nous n'avons pas non plus de Mycostatine à disposition. Cette fois, nous décidons d'appeler le médecin traitant pour trouver une solution ensemble. Au téléphone, nous discutons de la problématique et le médecin propose du fluconazole, un antifongique triazolé, 50 mg à raison d'un comprimé matin et soir pendant 14 jours. Cependant, un problème se pose. Le fluconazole est un inhibiteur enzymatique puissant du cytochrome 2C19 et un inhibiteur modéré des cytochromes 2C9 et 3A4. Cela induit un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de certains médicaments. Le patient est sous Eliquis, une molécule anticoagulante.

L'association avec le fluconazole peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques en Eliquis ce qui peut conduire à des phénomènes de surdosage qui se manifestent par une augmentation des risques de saignement. Chez un patient âgé, cela n'est pas négligeable. Cependant, il fallait prendre en compte la balance bénéfice-risque. La mycose impactait énormément le quotidien de notre patient. Il a été décidé, en accord avec le médecin traitant, de prendre le risque d'initier le traitement malgré ce risque.

Lors de la délivrance, nous avons donné quelques conseils à notre patient. Il doit surveiller plus que d'habitude l'apparition d'ecchymoses sur le corps et éviter les conduites à risques. Étant un bon jardinier, nous lui avons conseillé de porter des gants lors du jardinage pour éviter tout risque de coupures.

L'argument en faveur de l'initiation était que ce traitement par fluconazole allait être de courte durée.

Finalement, notre patient est revenu à l'officine en nous expliquant que tout allait beaucoup mieux. Il a repris le goût de manger, il peut de nouveau avaler sans douleur et il a repris un peu de poids.

Ce cas nous montre que les ruptures médicamenteuses nous mènent parfois à une prise de risques chez les patients car les alternatives sont parfois plus dangereuses que le traitement de choix.

D) L'Acarbose.....

Monsieur A est un patient de l'officine qui, depuis plusieurs années, prend de l'Acarbose 50 mg dans le traitement de son diabète non-insulinodépendant. Il se rend à l'officine pour son renouvellement mensuel mais malheureusement, cela fait plusieurs semaines que le médicament est en rupture médicamenteuse. J'ai rencontré ce patient au mois de juillet 2024. Le patient, jusqu'à ce jour, possédait un stock d'Acarbose à son domicile. Le jour de sa venue à l'officine, il était très inquiet car il n'en avait plus. De plus, il avait prévu de partir en vacances le lendemain de sorte que la situation devenait plus urgente. Après consultation des stocks des différents fournisseurs, il n'était pas possible de fournir cette molécule. Sur le site de l'ANSM (40), le médicament est déclaré en rupture de stock à partir du 6 juin 2024. En concertation avec le pharmacien d'officine, il a fallu trouver une solution. Il existe des formes sécables d'Acarbose 100 mg mais nous n'en avons pas à l'officine. Il était possible de le commander mais du fait du départ en vacances imminent de notre patient, nous ne l'aurions pas eu à temps.

Pour ce patient, la posologie était d'un comprimé d'Acarbose 50 mg matin, midi et soir. Nous avons ainsi décidé de lui délivrer de l'Acarbose 100 mg et d'en prendre une fois le midi. Ce choix thérapeutique n'est pas optimal car le patient est en sous-dosage par rapport à son habitude. Il n'est pas non plus possible de prendre deux comprimés par jour d'Acarbose 100 mg puisque cela représente un surdosage par rapport à la posologie habituelle. Le patient a accepté n'étant pas certain de trouver une alternative dans une pharmacie proche de son lieu de vacances. Il m'indique que, pour lui, ce traitement est essentiel pour l'équilibre de son diabète.

Le 24 juin 2024, les laboratoires Viatris, Zentiva, Biogaran et Arrow publient un communiqué (41) destiné aux pharmaciens d'officines dans un article de l'ANSM sur la conduite à tenir face à la rupture de l'Acarbose 50 mg. Ils préconisent de délivrer ce médicament au dosage de 100 mg qu'il s'agisse de comprimés sécables ou non sécables. Bien sûr, les comprimés sécables sont bien plus pratiques pour les patients. Ensuite, deux recommandations sont énoncées. Premièrement, il faut réserver la délivrance d'Acarbose aux patients déjà traités par ce médicament. Deuxièmement, il ne faut pas initier de nouveaux traitements par Acarbose tant que la rupture subsiste. Les laboratoires annoncent que le marché global devrait s'améliorer à partir de juillet 2024.

E) Pylera.....

Le Pylera® est un médicament classé en tension d'approvisionnement sur le site de l'ANSM depuis 2023 (21). C'est une association de bismuth avec un antiparasitaire et antibiotique de la famille des imidazolés, le métronidazole (Flagyl®) et un antibiotique de la famille des cyclines, la tétracycline (Tétralysal®). Il est indiqué dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*, une bactérie impliquée dans de nombreux ulcères gastroduodénaux et de cancers gastriques. Il est également prescrit pour éviter les récurrences d'ulcères gastroduodénaux liés à *Helicobacter pylori*. Souvent, ce traitement est associé à un inhibiteur de la pompe à protons comme l'Oméprazole et l'Ésoméprazole.

Une fois la présence d'*Helicobacter pylori* confirmée, il faut commencer le traitement dans les plus brefs délais. La posologie standard de ce médicament est de trois gélules quatre fois par jour pendant dix jours.

Suite aux difficultés d'approvisionnement de ce médicament, certaines pharmacies, dont la pharmacie dans laquelle j'ai effectué mon stage de fin d'études, ont décidé de donner les différentes molécules séparément. Seul bémol, il n'existe pas de spécialité contenant uniquement du sous-citrate de bismuth comme dans la spécialité Pylera®. Ainsi, après appel téléphonique au médecin traitant et accord de celui-ci, la pharmacie délivrait les spécialités individuellement. Le traitement délivré par la pharmacie correspond au traitement probabiliste de première intention dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez l'adulte en l'absence d'étude de la sensibilité aux antibiotiques (75). C'est un traitement qui suit les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et qui a été validé par son Collège le 15 juillet 2021.

Ainsi, voici le traitement qui était délivré aux patients. C'est une quadrithérapie à prendre pendant quatorze jours :

- Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à prendre matin et soir au cours du repas. Les IPP concernés sont : l'ésoméprazole 20 mg (Inexium®), l'oméprazole 20 mg (Mopral®), le lansoprazole 30 mg (Lanzor®), le pantoprazole 40 mg (Inipomp®), le rabéprazole 20 mg (Pariet®). Ces médicaments sont à prendre au cours du repas dans cette indication mais à distance des autres traitements d'au moins 2h. En effet, en modifiant la

sécrétion d'acide gastrique, ils modifient l'absorption des autres médicaments pris de façon concomitante.

- De l'amoxicilline (Clamoxyl®) à raison de 50mg/kg/jour en 3 ou 4 prises par jour. Bien évidemment, il faut s'assurer de l'absence de contre-indication et vérifier que le patient n'est pas allergique aux pénicillines. L'antibiotique est à prendre en mangeant pour limiter la survenue des troubles digestifs notamment des diarrhées.
- De la clarithromycine (Zeclar®) à raison de 500 mg matin et soir. La prise de clarithromycine aura lieu pendant les repas pour éviter la survenue de troubles digestifs.
- Du métronidazole (Flagyl®) à raison de 500 mg matin et soir. Au comptoir, on préviendra le patient que ce médicament peut provoquer des troubles du goût réversibles à l'arrêt du traitement. Aussi, la consommation d'alcool est vivement déconseillée au cours du traitement car il y a un effet antabuse qui se met en place et potentialise les effets de l'alcool. Si le patient souhaite consommer de l'alcool, il faudra attendre au moins 48h après la fin du traitement pour s'assurer de l'élimination complète du métronidazole.

Finalement, cela a permis d'éviter une rupture thérapeutique et de permettre aux patients de se soigner. Il fallait prendre le temps d'expliquer ce changement aux patients puisqu'il y avait 4 spécialités à prendre alors que le Pylera® réunit 3 spécialités en 1 gélule. Par conséquent, cela complique la prise pour les patients, les risques d'oublis sont plus importants et il est plus difficile d'être observant en prenant davantage de médicaments. De plus, les effets indésirables sont plus importants qu'avec la spécialité Pylera®.

Cet exemple montre à quel point les ruptures médicamenteuses compliquent le quotidien des patients.

F) Les psychotropes.....

L'année 2025 a été marquée par de nombreuses ruptures en médicaments psychotropes. Nous pouvons citer : la quétiapine (Xeroquel®), l'olanzapine (Zyprexa® et Zypadhera®), le carbonate de lithium (Téralithe®), la venlafaxine (Effexor®) et la sertraline (Zoloft®) qui sont les plus significatives.

L'ANSM a fait le point sur la situation dans un article publié le 10 juin 2025 qui énonce également les raisons de ces ruptures, le nombre de patients concernés et les principales mesures mises en place (76).

240 000 patients en France sont traités par quétiapine. La quétiapine appartient à la famille des antipsychotiques de deuxième génération. Son mécanisme d'action repose sur un double antagonisme à la fois sur les récepteurs D2 et les récepteurs 5HT2 de manière plus sélective. Cette sélectivité sur les récepteurs 5HT2 permet de diminuer les effets indésirables notamment les effets extra-pyramidaux et les effets tubéro-infundibulaires. Les indications majeures de la quétiapine sont les troubles bipolaires et le traitement de la schizophrénie.

La rupture est causée en majeure partie par l'arrêt partiel de la production par l'usine grecque Pharmathen International qui représente 60% du marché. Pour disposer de stocks nécessaires, des importations ont eu lieu. La mise en place de préparations magistrales a également soulagé les patients.

90 000 patients en France sont traités par carbonate de lithium. C'est le traitement de première intention dans les troubles bipolaires. Le lithium est un normothymique. Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé mais on suppose qu'il remplace le sodium au niveau du système nerveux central ce qui diminue la sensibilité des cellules aux différents neurotransmetteurs.

Sa rupture est liée principalement à un défaut de conformité de la matière première. Une distribution plafonnée permet aux pharmacies de bénéficier de quelques boîtes de manière équitable.

L'olanzapine est un médicament dont bénéficient 3 000 patients en France. C'est une molécule qui appartient à la famille des antipsychotiques atypiques. Son mécanisme d'action repose sur un double antagonisme à la fois sur les récepteurs D2 et les récepteurs 5HT2 de manière plus sélective. Comme pour la quétiapine, son mécanisme d'action diminue les effets indésirables liés à la prise de neuroleptiques. La rupture est liée principalement à un défaut de qualité des produits finis. Encore une fois, une distribution plafonnée a vu le jour. 2 500 importations ont pu également soulager les patients.

Concernant la venlafaxine et la sertraline, le contexte est tout de même différent. Premièrement, la venlafaxine est également produite en partie par l'usine grecque Pharmathen International. Ainsi, 20% du marché est impacté suite à l'arrêt partiel de la production. Pour rappel, la venlafaxine est un inhibiteur de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSNA) ce qui augmente le taux de ces neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central.

Ces deux molécules sont surtout concernées par un accroissement très fort de la demande ces dernières années. Pour la venlafaxine, le besoin a augmenté de 35% depuis 2019. Au sujet de la sertraline, les chiffres sont saisissants puisque la demande a augmenté de 125% depuis 2019.

De plus, la sertraline est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui présente un profil pharmacocinétique intéressant et des effets indésirables moins forts que les autres ISRS (77). Sa substitution par une autre molécule de la même famille pourrait entraîner des effets indésirables plus importants dégradant le quotidien des patients.

Voici le tableau qui illustre mes propos :

Classes thérapeutiques	Nom du médicament	Nombre de patients* en 2024	Formes et dosage (mis sur le marché FR)	Causes des tensions	Principales mesures mobilisées (unité : équivalents traitements mensuels)	Prévisionnel d'approvisionnement selon les laboratoires****
Antipsychotique	Quétiapine (Xeroquel LP et génériques)	240 000	Orale - LP** : 50, 300 et 400 mg	Arrêt partiel de l'activité de l'usine Pharmathen International (60% du marché impacté)	• Importations (29 000) • Préparations magistrales (64 000) • Dispensation à l'unité (4 300) • Conduite à tenir à l'attention des professionnels de santé et des patients	- 50 mg LP** : couverture besoins habituels assurée - 300 mg et 400 mg LP : Inconnue
	Carbonate de lithium (Teralithe)	90 000	Orale - LP** : 400 mg - LI*** : 250 mg	• Non-conformité sur la matière première • Monopole pharmaceutique • Reports de prescription	• Distribution plafonnée • Stock de dépannage • Conduite à tenir à l'attention des professionnels de santé et des patients	Juin 2025
	Olanzapine injectable (Zypadhera)	3 000	Injectable intramusculaire - 210 mg, 300 mg et 405 mg	• Retards d'approvisionnement • Défauts qualité de produits finis	• Distribution plafonnée • Importations (2 500)	Septembre 2025
Antidépresseur	Venlafaxine (Effexor et génériques)	960 000	Orale LP** : 37,5 mg et 75 mg	• Arrêt partiel de l'activité de l'usine Pharmathen International (20% du marché impacté) • Augmentation de la demande (+ 35 % vs 2019)	• Distribution plafonnée • Dispositif importation de solidarité européen en cours de discussion (900 000)	Juillet 2025
	Sertraline (Zoloft et génériques)	800 000	Orale LI*** : 25 mg et 50 mg	• Augmentation de la demande (+ 125 % vs 2019)	• Distribution plafonnée • Préparations magistrales (15 525) • Conduite à tenir à l'attention des professionnels de santé et des patients	Juin 2025

Tableau 2 : Point de situation réalisé par l'ANSM sur la remise à disposition et la cause des ruptures des médicaments psychotropes (76)

Une date prévisionnelle d'approvisionnement est proposée pour chaque spécialité par l'ANSM. Cependant, cela est discutable puisqu'au moment de la rédaction de cette partie mi-juin 2025, il est quasi impossible de recevoir de la sertraline en quantité suffisante pour satisfaire les besoins des patients.

Cette situation peut nous questionner sur les conséquences pour les patients. En effet, l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) cite une pénurie de 14 médicaments psychotropes et dénonce "une situation intenable et qui s'accroît" (77) à l'heure où la santé mentale doit être une priorité et ne doit pas être négligée. Selon l'USPO, les conséquences seront les suivantes :

- Des perturbations cliniques fortes qui peuvent s'aggraver allant jusqu'à l'hospitalisation. Une patiente a été hospitalisée suite à la substitution de quétiapine à libération prolongée par une forme à libération immédiate ce qui est pourtant préconisé par les autorités dans le cadre des ruptures.
- Un problème de taille se pose également. Le lithium, pourtant le traitement de référence des troubles bipolaires est difficile à se procurer et il est difficile de le remplacer.
- Concernant l'olanzapine injectable, cette spécialité est préconisée à raison d'une injection mensuelle chez des patients qui ne sont pas en mesure d'être observants avec un traitement par voie orale. Les injections ont lieu à l'hôpital et faute de traitement, les rendez-vous sont reportés le temps de se procurer la spécialité. Les patients viennent parfois de loin et les difficultés liées à l'organisation pourraient entraîner des annulations de rendez-vous avec un risque accru de rechute clinique.

- Les antidépresseurs sont difficiles à se procurer et on craint un syndrome de discontinuation chez les patients. Normalement, un antidépresseur doit être stoppé de manière progressive pour éviter certains symptômes physiques et psychologiques. A cause des ruptures, certains patients arrêtent brutalement leur traitement et des effets indésirables importants peuvent survenir. Ces symptômes peuvent apparaître dans la semaine qui suit l'arrêt de l'antidépresseur et une résolution progressive a lieu dans les trois semaines après l'arrêt de l'antidépresseur. On peut citer : des vertiges, des maux de tête, des insomnies, des nausées, de l'anxiété, des tremblements ou encore des troubles de la marche. Au comptoir, si nous rencontrons un patient qui présente ce type de symptômes après un arrêt brutal de son antidépresseur, nous devons le rediriger vers un médecin traitant afin qu'il soit pris en charge.
- De plus, cette difficulté à accéder aux traitements crée un climat anxiogène chez des patients qui sont déjà sensibles à l'anxiété. Les patients parcourent de nombreux kilomètres et essayent de nombreuses pharmacies pour parfois n'obtenir qu'une boîte qui ne leur permettra pas de tenir tout le mois.
- Cette situation surcharge le système de santé puisque les rendez-vous urgents se multiplient face aux nombreuses rechutes des patients. L'USPO (77) cite les pharmaciens mais également les infirmiers et les psychiatres qui se retrouvent la plupart du temps démunis face à ce contexte.

Les données chiffrées ne sont pas assez nombreuses pour le moment car nous manquons de recul mais il serait intéressant d'avoir un bilan chiffré concret des rechutes et des cas d'hospitalisation liés à la rupture de psychotropes.

G) Les vaccins.....

L'année 2025 a été une année particulièrement mouvementée par des changements concernant les recommandations vaccinales. Certains vaccins sont obligatoires depuis le 1^{er} janvier 2025. Les changements les plus marquants du calendrier vaccinal sont les suivants :

- La vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y est obligatoire chez les nourrissons tout comme la vaccination contre le méningocoque B. Concernant les méningocoques A, C, W et Y, le vaccin prescrit est le Nimenrix® avec une dose à l'âge de six mois et une dose à un an. La vaccination contre le méningocoque B se déroule à trois mois, cinq mois et un an avec le vaccin Bexsero®.
- Chez les adolescents et les jeunes adultes, un rattrapage vaccinal peut avoir lieu concernant les vaccins contre les différents types de méningocoques. Cela est pris en charge par la sécurité sociale. On réalise une injection unique de Nimenrix® entre 11 et 24 ans révolus. A propos du méningocoque B, le rattrapage a lieu entre 15 et 24 ans avec une dose de Bexsero® à J0 puis un rappel deux mois plus tard.
- Pour limiter les infections à pneumocoques qui sont susceptibles d'être mortelles, le vaccin Prevenar 20® est préconisé chez les patients de 65 ans et plus et chez les patients à risque de développer une infection liée aux

pneumocoques. Il protège contre vingt souches différentes de pneumocoques. On peut citer les patients asthmatiques, les patients atteints de BPCO, les patients diabétiques, les patients insuffisants cardiaques ou encore les patients immunodéprimés. Le schéma vaccinal est d'une dose unique de Prevenar 20®. Cet hiver d'autant plus, il faut inciter les pharmaciens à proposer la vaccination anti-pneumococcique en même temps que la vaccination contre la grippe et contre la COVID-19 pour assurer une couverture vaccinale suffisante au sein de la population.

- La commercialisation du vaccin Zostavax® a pris fin en août 2024. C'est le vaccin Shingrix® qui a pris le relai pour lutter contre le zona qui provoquent des douleurs post-zostériennes extrêmement handicapantes. Ce nouveau vaccin s'annonce encore plus efficace que le Zostavax® (78). Il est recommandé chez les personnes de 65 ans et plus et pris en charge par l'Assurance maladie. De plus, contrairement au Zostavax®, le vaccin Shingrix® n'est pas un vaccin vivant atténué ce qui permet de vacciner un plus grand nombre de patients sans se soucier des contre-indications propres aux vaccins vivants atténués. La couverture vaccinale ne peut qu'être améliorée.

Cependant, ces nouvelles recommandations vaccinales ont grandement accéléré la demande. On constate des difficultés d'approvisionnement pour les vaccins Shingrix®, Nimenrix® et Bexsero®. Pourtant, sur le site officiel de l'ANSM au cours du mois de juin 2025, seul le Shingrix® apparaît en tension d'approvisionnement (21). Nous constatons ces tensions d'approvisionnement au quotidien à l'officine pourtant, il n'y a pas de données statistiques disponibles à ce sujet pour le moment.

Si les tensions d'approvisionnement persistent dans le temps, on pourrait imaginer que les patients renonceront à se faire vacciner. De plus, les vaccins font partie de la prévention primaire et les patients ont tendance à oublier de faire leurs rappels de vaccin. On peut facilement imaginer que l'injection soit oubliée si un professionnel de santé n'insiste pas sur le sujet. Si le vaccin n'est pas disponible à l'instant où le patient souhaite qu'on le lui délivre, il est fort probable que la vaccination soit délaissée par la suite.

Par chance, il est possible d'effectuer une vaccination même plusieurs années après la date prévue mais cela reste tout de même recommandé de suivre les consignes du calendrier vaccinal.

A propos du zona, il convient de préciser que ce dernier est causé par la réactivation du virus de la varicelle (VZV). Le vaccin est recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) (78) chez les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les personnes immunodéprimées de plus de 18 ans. La complication principale de ce virus est la persistance de douleurs chroniques dites "post-zostériennes" qui sont des douleurs chroniques particulièrement handicapantes. Ce sont des douleurs neuropathiques qui se présentent sous la forme de décharges électriques, de sensation de brûlures, avec des démangeaisons, des picotements et des fourmillements. Le zona est responsable de 2 600 hospitalisations chaque année (78). Comme mentionné

précédemment, la vaccination est réalisée avec le vaccin Shingrix® qui prévient l'apparition du zona chez 79,3% des personnes vaccinées (78). Pour le Zostavax® qui n'est plus commercialisé, l'efficacité s'élevait à 45,9% (78). Ainsi, le Shingrix® est un atout majeur dans l'arsenal vaccinal d'autant plus qu'il est plus efficace également pour lutter contre les douleurs post-zostériennes. Il est tout à fait possible de se faire vacciner en ayant déjà contracté un zona. Dans cette situation, on attend au moins 1 an après la déclaration du zona pour se faire vacciner.

C'est notre rôle en tant que pharmacien de proposer cette vaccination aux patients concernés. Malheureusement, si le vaccin n'est pas disponible en quantité suffisante cela va entraîner une perte de chances pour endiguer le zona et de possibles complications chez les patients les plus fragiles alors que tout cela pourrait être évité grâce au vaccin.

CONCLUSION.....

Il était important pour moi de consacrer mon travail de thèse à un sujet d'actualité. Les ruptures médicamenteuses sont, comme je l'ai exposé, un véritable enjeu qui regroupe à la fois des contraintes économiques, éthiques et médicales. A l'heure actuelle, nous constatons que cela peut entraver l'accès aux soins des Français.

Le pharmacien d'officine a un rôle clé dans la gestion des pénuries notamment pour son rôle d'accompagnement auprès des patients. Il est un professionnel de santé de proximité et de confiance, disponible sans rendez-vous ce qui lui confère une accessibilité chère aux patients. Il joue un rôle crucial dans la prévention, la promotion de la santé publique et garantit la qualité des soins pharmaceutiques. Il explique, rassure et met en place des solutions pour satisfaire les patients et éviter les ruptures thérapeutiques.

La gestion des ruptures demande du temps aux pharmaciens d'officine et nous espérons que les outils mis à leur disposition vont s'améliorer à l'avenir. Une communication plus claire avec les industries notamment concernant les dates de retour en stock pourrait grandement faciliter les échanges entre les pharmaciens et les patients. Ajoutons également qu'informer les prescripteurs des ruptures actuelles serait essentiel. Encore une fois, la coopération inter-professionnelle pourrait d'autant plus être mise en avant dans un seul et même but : satisfaire le patient et assurer la continuité des soins.

BIBLIOGRAPHIE.....

1. Code de la santé publique - Article L1110-3 | Legifrance [Internet]. [cité le 22 mars 2024]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950426#:~:text=Toute%20personne%20qui%20s'estime,saisine%20vaut%20d%C3%A9p%C3%B4t%20de%20plainte.
2. Code de la santé publique - Article L1110-5 | Legifrance [Internet]. [cité le 22 mars 2024]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031972245#:~:text=Les%20actes%20de%20pr%C3%A9vention%2C%20d,par%20rapport%20au%20b%C3%A9n%C3%A9fice%20escompt%C3%A9.
3. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. Rupture d'approvisionnement d'un médicament - Ministère du travail, de la santé et des solidarités ; [cité le 22 mars 2024]. Disponible : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/rupture-d-approvisionnement-d-un-medicament#:~:text=Une%20rupture%20d'approvisionnement%20d,un%20d%C3%A9lai%20de%2072%20heures.>
4. Académie Nationale de Pharmacie - Actualités [Internet] ; [cité le 22 mars 2024]. Disponible : https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stock_s_et_appro_VF_2013.04.24.pdf
5. Ordre National des Pharmaciens | CNOP [Internet]. [cité le 22 mars 2024]. Disponible : https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stock_s_et_appro_VF_2013.04.24.pdf
6. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_-_relocalisations_de_medicaments_essentiels.pdf
7. Sénat - Travaux parlementaires, sénateurs, Parlement | Sénat [Internet]. [cité le 22 mars 2024]. Disponible : <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1-syn.pdf>
8. Académie Nationale de Pharmacie - Actualités [Internet]. [cité le 27 mars 2024]. Disponible : https://www.acadpharm.org/dos_public/ALERTE_PENURIES_VF_2022.05.19.PDF
9. La Croix [Internet]. Santé : la consommation de médicaments en France en trois chiffres ; [cité le 27 mars 2024]. Disponible : <https://www.la-croix.com/France/Sante-consommation-medicaments-France-trois-chiffres-2023-06-07-1201270485>
10. Calameo.com [Internet]. CNOP Cahier thématique n°22 : Ruptures d'approvisionnement des produits de santé ; [cité le 27 mars 2024]. Disponible : <https://www.calameo.com/read/002449395bddf6af6ab4b>

11. Sénat [Internet]. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament - Sénat ; [cité le 27 mars 2024]. Disponible : <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7374.html>
12. Sénat [Internet]. Rapport fait au nom de la commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française - Sénat ; [cité le 19 juillet 2024].
Disponible : <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-11.pdf>
13. Sénat [Internet]. Pénurie de médicaments : trouver d'urgence le bon remède - Sénat ; [cité le 19 juillet 2024].
Disponible : <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-115.html>
14. Légifrance [Internet]. Ordonnance 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins - Légifrance ; [cité le 19 juillet 2024].
Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000192992/>
15. Légifrance [Internet]. Article 34 de la Constitution du 4 octobre 1958 - Légifrance ; [cité le 19 juillet 2024].
Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000019241018/2019-07-01
16. Economie.gouv.fr [Internet]. Le projet de loi de financement de la sécurité sociale : comment ça marche? - [cité le 19 juillet 2024].
Disponible : <https://www.economie.gouv.fr/actualites/le-projet-de-loi-de-financement-de-la-securite-sociale-plfss-comment-ca-marche>
17. Légifrance [Internet]. Article L5111-4 du Code de la Santé Publique - Légifrance ; [cité le 19 juillet 2024]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850
18. Légifrance [Internet]. Article L5121-31 du Code de la Santé publique - Légifrance ; [cité le 19 juillet 2024].
Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703291
19. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé [Internet]. L'ANSM publie les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries - ANSM ; [cité le 19 juillet 2024].
20. Disponible : <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-lansm-publie-le-s-lignes-directrices-pour-lelaboration-des-plans-de-gestion-des-penuries>
21. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé [Internet]. Disponibilité des produits de santé - ANSM ; [cité le 19 juillet 2024].
Disponible : <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>
22. Site officiel du gouvernement français [Internet]. Relocalisations de médicaments essentiels - [cité le 19 juillet 2024] Disponible : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_-_relocalisations_de_medicaments_essentiels.pdf

23. Ordre national des Pharmaciens [Internet]. Ruptures d'approvisionnement : analyse et réflexions de l'ordre national des pharmaciens - ONP ; [cité le 19 juillet 2024]. Disponible : <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-autres-publications/prise-ancien-site/analyse-et-reflexions-de-l-ordre-national-des-pharmaciens-ruptures-d-approvisionnement>
24. Assemblée nationale [Internet]. Projet de loi de financement de la sécurité sociale n°1682 ; [cité le 19 juillet 2024]. Disponible : https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/l16b1682_projet-loi
25. Vigirupture [Internet] ; [cité le 19 juillet 2024]. Disponible : <https://www.vigirupture.fr/>
26. Ordre national des Pharmaciens [Internet]. Les services du DP - ONP ; [cité le 19 juillet 2024]. Disponible : <https://www.ordre.pharmacien.fr/le-dossier-pharmaceutique/les-services-du-dp2>
27. Sénat [Internet]. Pénurie de médicaments : trouver d'urgence le bon remède - Sénat ; [cité le 19 juillet 2024]. Disponible : <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-127.html#:~:text=Comme%20%C3%A9voqu%C3%A9%20pr%C3%A9c%C3%A9demment%2C%20le%20d%C3%A9ploiement,plus%20de%2019%20000%20officines.>
28. Ordre national des Pharmaciens [Internet]. Lutte contre les ruptures de médicaments : l'Ordre force de proposition auprès des pouvoirs publics - ONP ; [cité le 19 juillet 2024]. Disponible : <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/lutte-contre-les-ruptures-de-medicaments-l-ordre-force-de-proposition-aupres-des-pouvoirs-publics>
29. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. Mission régulation des produits de santé ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/mission-regulation-des-produits-de-sante-rapport-aout-2023.pdf>
30. Légifrance [Internet]. Décret n°2024-550 du 17 juin 2024 publié au Journal Officiel n°0142 du 18 juin 2024 ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049734265>
31. Légifrance [Internet]. Journal officiel électronique n°0142 du 18 juin 2024 ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=h7l1TzvraCn51ScD7rQl-EY0JMRNZGyVDKF_N-r7shY=
32. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. La fixation des prix et des taux de remboursement ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
33. Médecins sans frontières [Internet]. Organisation et gestion d'une pharmacie ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://medicalguidelines.msf.org/fr/viewport/EssDr/francais/organisation-et-gestion-d-une-pharmacie-16689290.html#section-target-14>

34. Collèges des pharmaciens conseillers et maîtres de stage [Internet]. Les achats à l'officine ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-achats-a-lofficine/#la-gestion-du-stock>
35. POD [Internet]. Tout savoir sur l'approvisionnement d'une pharmacie ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://www.pod.fr/acheter-vendre-officine-pharmacie/comment-s-approvisionne-une-pharmacie/#:~:text=Leurs%20activit%C3%A9s%20sont%20r%C3%A8glement%C3%A9es%20par,fournissent%20chez%20les%20grossistes%2Dr%C3%A9partiteurs>
36. Sénat [Internet]. Risque de ruptures de stock de certains traitements ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://www.senat.fr/questions/base/2013/qSEQ131109359.html>
37. Ordre National des Pharmaciens [Internet]. Rupture d'approvisionnement de Levothyroxine : les pharmaciens, toujours au côté des patients ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/communiqués-de-pressé/contenus-importés/591253_cp_levothyrox.pdf
38. Vidal [Internet]. Levothyrox et rupture de stock : des solutions alternatives pour assurer la continuité des traitements ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://www.vidal.fr/actualites/13232-levothyrox-et-rupture-de-stock-des-solutions-alternatives-pour-assurer-la-continuite-des-traitements.html>
39. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé [Internet]. Disponibilité de la spécialité Acarbose 50 mg ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/acarbose-50-mg-specialites-a-base-d>
40. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé [Internet]. Information conjointe des laboratoires Arrow, Biogaran, Viatrix et Zentiva destinée aux pharmaciens d'officines en France ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/24/20240624-rs-acarbose-communication-aux-officines.pdf>
41. Assurance Maladie [Internet]. Dépistage des cystites simples à l'officine ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://www.ameli.fr/atois/pharmacien/sante-prevention/depistage-cystite-officine-pharmacie>
42. Assurance Maladie [Internet]. Prise en charge à l'officine de la femme présentant une gêne fonctionnelle urinaire ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/memo_bandelettes_urinaires-pharmacien.pdf
43. Haut Conseil de la Santé Publique [Internet]. Impact des pénuries de médicaments sur la santé ; [cité le 11 août 2024]. Disponible : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad1193538.pdf>

44. La ligue contre le cancer [Internet]. Pénurie de médicaments : une perte de chance pour toutes les personnes malades ; [cité le 11 août 2024]. Disponible :
https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/docs/penurie-medicaments_focus-cancer_synthese-.pdf
45. Assemblée Nationale [Internet]. Proposition de loi visant à lutter contre les pénuries de médicaments ; [cité le 11 août 2024]. Disponible :
https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/l16b2062_proposition-loi.pdf
46. Union Nationale des Pharmacies de France [Internet]. L'officine à la rescousse des ruptures ; [cité le 11 août 2024]. Disponible :
<https://www.unpf.eu/actualites/actualites/lofficine-a-la-rescousse-des-ruptures->
47. EasyPrep Ruptures [Internet] ; [cité le 11 août 2024]. Disponible :
<https://www.easypreprupture.fr/legislation-2/>
48. Vidal [Internet]. Tensions d'approvisionnement ; amoxicilline et autres antibiotiques ; [cité le 11 août 2024]. Disponible :
<https://www.vidal.fr/actualites/30043-tensions-d-approvisionnement-amoxicilline-et-autres-antibiotiques.html>
49. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Fiche d'utilisation de préparation magistrale : amoxicilline 250 mg gélule ; [cité le 11 août 2024]. Disponible :
<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/12/26/20231226-amoxicilline-250mg-gelule-fiche-preparation-magistrale.pdf>
50. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Lettre des laboratoires Biogaran destinée aux pharmaciens d'officines ; [cité le 11 août 2024]. Disponible :
<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/28/20230228-rs-amoxicilline-lettre-information-officine.pdf>
51. Vidal [Internet]. Usage détourné d'Ozempic, la France renforce la surveillance ; [cité le 12 août 2024].
Disponible: :
<https://www.vidal.fr/actualites/30111-usage-detourne-d-ozempic-semaglutide-l-a-france-renforce-la-surveillance.html>
52. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP-1 ; [cité le 12 août 2024].
Disponible: :
<https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-d-approvisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>
53. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement en a-GLP1 : perspectives d'évolution de la situation et des recommandations ; [cité le 12 août 2024].
Disponible: :
<https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-d-approvisionnement-en-a-glp1-perspectives-devolution-de-la-situation-et-des-recommandations-1>

54. Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique [Internet]. Garantir la disponibilité des médicaments et assurer à plus long terme une souveraineté industrielle ; [cité le 19 août 2024]. Disponible :
<https://presse.economie.gouv.fr/garantir-la-disponibilite-des-medicaments-et-assurer-a-plus-long-terme-une-souverainete-industrielle/#:~:text=Feuille%20de%20route%20me%CC%81dicaments%20%2D%20fe%CC%81vrier%202024%2Dpdf>
55. British Journal of Clinical Pharmacology [Internet]. Adverse drug reaction related to drug shortage : A retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database ; [cité le 20 août 2024]. Disponible :
<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.15550>
56. Vidal [Internet]. Rupture de stock de Belustine : risque d'erreurs médicamenteuses avec CECENU importé en remplacement ; [cité le 20 août 2024]. Disponible : [Rupture de stock de BELUSTINE : risque d'erreurs médicamenteuses avec CECENU importé en remplacement \(vidal.fr\)](#)
57. Esprit défense n°6 - hiver 2023 [Internet]. La pharmacie centrale des armées, fabrique à antidotes ; [cité le 23 août 2024]. Disponible :
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi-u82J4oqlAxXzaqQEHZg7Om8QFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.defense.gouv.fr%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fministere-armees%2Fesprit-defense-numero-6-hiver-2023-contrechamp-la-pharmacie-centrale-des-armees-fabrique-a-antidotes-des-armees-ssa.pdf&usg=AOvVaw1_r4MhQfY4Xdr9kZ3tuX5s&opi=89978449
58. Le Moniteur des pharmacies [Internet]. Trulicity : fini le dépannage direct par le laboratoire ; [cité le 27 août 2024]. Disponible :
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/trulicity-fini-le-depannage-direct-par-le-laboratoire.html>
59. Le Point [Internet]. Pénurie de médicaments : le rapport sévère des sénateurs ; [cité le 27 août 2024]. Disponible :
https://www.lepoint.fr/sante/penurie-de-medicaments-le-rapport-severe-des-senateurs-06-07-2023-2527648_40.php#11
60. Sénat [Internet]. Rapport fait au nom de la commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française. Rapport émis le 4 juillet 2023 ; [cité le 28 août 2024]. Disponible :
<https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-11.pdf>
61. Planning familial [Internet] Communiqué de presse du 27 avril 2023 ; [cité le 30 août 2024]. Disponible :
https://www.planning-familial.org/sites/default/files/2023-04/CP%20P%C3%A9nurie%20pilules%20abortives%2027042023_0.pdf
62. ANSM [Internet] Conduites à tenir face aux tensions d'approvisionnement en quétiapine et xeroquel ; [cité le 18 mars 2025]. Disponible :
<https://ansm.sante.fr/actualites/fortes-tensions-dapprovisionnement-en-quetiapine-xeroquel-lp-et-generiques-premieres-conduites-a-tenir>

63. ANSM [Internet] Recommandations à mettre en place suite à la rupture de quétiapine ; [cité le 18 mars 2025]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/03/10/20250306-quetiapine-recommandati on.pdf>
64. Ministère de la santé et de l'accès aux soins [Internet] Feuille de route 2024-2027 pour garantir la disponibilité des médicaments ; [cité le 18 mars 2025]. Disponible : <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille-de-route-medicaments-fevrier-2024.pdf>
65. Leem [Internet] Pénuries de médicaments : comment les réduire ? ; [cité le 18 mars 2025]. Disponible : <https://www.leem.org/sites/default/files/questionpdf/le-medicament-secteur-str ategique.pdf>
66. UFC Que choisir [Internet] Enquête sur la durée dans le temps des médicaments périmés ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://www.quechoisir.org/enquete-medicaments-perimes-encore-actifs-longte mps-apres-n131086/>
67. Légifrance [Internet] Loi n°2020 - 105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041553759>
68. Ministère de la santé et de l'accès aux soins [Internet] Définition de la pharmacie à usage intérieur ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/ pharmacie-a-usage-interieur-pui/article/pharmacie-a-usage-interieur-pui#:~:tex t=Les%20pharmacies%20%C3%A0%20usage%20int%C3%A9rieur,d'incendie %20et%20de%20secours>
69. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé [Internet] Rupture de stock Augmentin 1g / 200 mg ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/09/20220209-rs-augmentin-1g-200-mg. pdf>
70. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé [Internet] Note d'information à destination des patients ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/12/15/20231215-rs-oracilline-information-p our-les-patients.pdf>
71. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet] Post AMM ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/content/post-amm>
72. Ordre national de l'ordre des pharmaciens [Internet] Sécurité d'approvisionnement : un projet de règlement européen sur les médicaments critiques ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/s ecurite-d-approvisionnement-un-projet-de-reglement-europeen-sur-les-medica ments-critiques>

73. Agence européenne des médicaments [Internet] Liste des médicaments critiques ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/medicine-shortages-availability-issues/availability-medicines-during-crises/unio-n-list-critical-medicines>
74. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé [Internet] Recommandations aux pharmaciens concernant le remplacement de la sertraline ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/05/13/20250513-sertraline-reco-remplacement.pdf>
75. Haute autorité de santé [Internet] Recommandation concernant le traitement probabiliste de l'infection à Helicobacter pylori ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_helicobacter_probabiliste_durees_antibiotherapies.pdf
76. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé [Internet] Point de situation sur l'approvisionnement des médicaments psychotropes en France ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-lapprovisionnement-en-medicaments-psychotropes-en-france>
77. Union de syndicats de pharmaciens d'officine [Internet] Pénurie de 14 médicaments en psychiatrie depuis le 1er janvier 2025 ; [cité le 17 juin 2025]. Disponible : <https://uspo.fr/penuries-de-14-medicaments-en-psychiatrie-depuis-le-1er-janvier-2025-une-situation-intenable-et-qui-saccentue/>
78. Haute Autorité de Santé [Internet] La HAS actualise la stratégie de vaccination contre le zona ; [cité le 24 juin 2025]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3499761/en/la-has-actualise-la-strategie-de-vaccination-contre-le-zona
79. Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé [Internet] Pénurie de médicaments essentiels : processus rapide et phase d'essai sur deux pénuries en cours ; [cité le 7 juillet 2025]. Disponible : <https://www.edqm.eu/fr/w/critical-medicine-shortages-immediate-workflow-and-trial-phase-with-two-ongoing-shortages>
80. Sciences Po [Internet] Ce que les médicaments génériques ont changé dans notre système de santé ; [cité le 7 juillet 2025]. Disponible : <https://www.sciencespo.fr/research/cogito/home/ce-que-les-medicaments-genériques-ont-change-dans-notre-systeme-de-sante/>
81. Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine [Internet] Régulation des dépenses : ne sacrifions pas l'officine pour masquer les vraies dérives ; [cité le 7 juillet 2025]. Disponible : <https://uspo.fr/regulation-des-depenses-ne-sacrifions-pas-lofficine-pour-masquer-les-vraies-derives/>
82. Commission européenne [Internet] Certificat complémentaire de protection pour les médicaments : questions fréquemment posées ; [cité le 8 juillet 2025]

Disponible

:

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/memo_18_3908

SERMENT DE GALIEN.....

SERMENT DE GALIEN



En 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.

Que 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

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : HOUDRE

Prénom : Marie

Titre de la thèse :

Ruptures médicamenteuses et tensions d'approvisionnement en médicaments : quelles en sont les origines et comment les appréhender en tant que pharmacien d'officine ?

Mots-clés : Ruptures médicamenteuses, Tensions d'approvisionnement, Accès aux soins, Impact sur les patients

Résumé : En France, ces dix dernières années, une augmentation exponentielle des ruptures médicamenteuses a été constatée. Les causes en sont multifactorielles : la croissance des pays émergents, une augmentation de la demande en médicaments, des matières premières manquantes, des contrôles de qualité toujours plus exigeants et des usines vieillissantes qui font parfois face à des catastrophes naturelles. Des solutions sont mises en place mais le constat est saisissant : l'accès aux médicaments en France se complexifie avec un impact fort sur la santé tant physique que mentale des patients. Nous verrons comment le pharmacien d'officine fait face à ces difficultés pour assurer la continuité des soins.

Membres du jury :

Président : Mr le Prof. DÉCAUDIN Bertrand, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier (PU-PH) en Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière, Faculté de Pharmacie de Lille

Directrice de thèse : Mme le Dr. LEHMANN Hélène, Maître de conférences HDR en Droit pharmaceutique et de la santé, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mr le Dr. DUMORTIER Alain, Pharmacien titulaire d'officine à la Pharmacie Dumortier de Lillers et membre du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de la région Hauts-de-France