

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 octobre 2023

Par

Ahamada, Nasfati

Née le 06 juin 1998 à Aix-les-Bains

Pénuries de médicaments en France : étude des facteurs existant impactant l'approvisionnement et mise en place de stratégies de gestion pour garantir la disponibilité des traitements

Thèse dirigée par Mme Karine Beaubrun-Giry et M. Yassen Maach

Examineurs :

Mme. Marylène Viana, PU, Pharmacie Galénique, Université de Limoges, Présidente du jury

Mme Karine Beaubrun-Giry, MCU, Pharmacie galénique Université de Limoges, Directrice de thèse

M. Yassen Maach, Pharmacien Qualité Produits, Novartis Pharma SAS, Co-directeur de thèse

Mme Delphine Dumas-Civardi, Senior Director pharmaceuticals affairs Gene Therapy, Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 octobre 2023

Par Ahamada, Nasfati

Née le 06 juin 1998 à Aix-les-Bains

Pénuries de médicaments en France : étude des facteurs existant impactant l'approvisionnement et mise en place de stratégies de gestion pour garantir la disponibilité des traitements

Thèse dirigée par Mme. Karine BEAUBRUN-GIRY et M. Yassen MAACH

Examineurs :

Mme. Marylène Viana, PU, Pharmacie galénique, Université de Limoges, Présidente de Jury

Mme. Karine Beaubrun-Giry, MCU, Pharmacie galénique, Université de Limoges, Directrice de thèse

M. Yassen Maach, Pharmacien qualité produit, Novartis Pharma SAS, co-directeur de thèse

Mme Delphine Dumas-Civardi, Senior Director pharmaceuticals affairs Gene Therapy, Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hémato- logie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie cli- nique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie cli- nique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l’Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie cli- nique
------------------------------	--

Attachés Temporaires d’Enseignement et de Recherche

Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique
M. NASSER Mohamad	Pharmacognosie, botanique et mycologie

Enseignants d’anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Au terme de ce travail, il est important d'exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

Tout d'abord, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Mme Karine GIRY et mon co-directeur Mr Yassen MAACH, pour leur guidance, leur soutien, et leurs précieux conseils tout au long de ce parcours. Leurs passions et leurs expertises ont été une source d'inspiration et d'encouragements constants.

Mes remerciements vont également à l'ensemble du comité de thèse, Mme Marylène VIANA présidente du jury et Mme Delphine DUMAS, membre du jury pour avoir consacré leurs temps à la lecture de cette thèse et d'avoir accepté de faire partie de ce comité.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance envers mes collègues de l'entreprise Novartis PHARMA SAS, Elisabeth BOURG, Alban POMMIER, Nathalie GARCIA, Alexandre CETTE pour leur collaboration, leurs échanges stimulants et leur soutien mutuel. Leurs idées et leurs perspectives ont contribué à élargir mes horizons de recherche.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des professeurs de la Faculté de Limoges pour leur dévouement, leur expertise et leur enseignement tout au long de mon parcours universitaire.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers mes parents Saïd et Aminata, mes sœurs Salma et Mounia et mon petit frère Saïd pour leur soutien indéfectible tout au long de ce parcours académique. Leur amour, leur encouragement et leur compréhension ont été des sources de motivation inépuisables. Je tiens à exprimer également ma profonde gratitude à l'ensemble de ma grande famille.

Une très grande pensée à mon autre petit frère Soifwane, qui nous a quitté, cette thèse t'est entièrement dédiée. Sa présence lumineuse et sa personnalité exceptionnelle ont laissé une empreinte indélébile dans nos vies.

Je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de partager de précieux moments avec toi, de rire ensemble, de surmonter les obstacles et de grandir côte à côte. La perte de mon frère laisse un vide immense dans nos cœurs, mais je suis reconnaissant pour chaque instant que nous avons passé ensemble.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon conjoint, Roland AGBODJAN-DOS-SOU pour son soutien incondicional tout au long de mon parcours. Je suis reconnaissante pour son soutien émotionnel, ses encouragements constants et sa confiance en mes capacités. Sa patience, sa compréhension et son écoute attentive ont été des piliers essentiels dans les moments de doute et de peur. Il a été présent pour écouter mes inquiétudes, mes frustrations et mes doutes et a toujours su trouver les mots justes pour me remonter le moral. Merci Roland pour tout ce que tu as fait pour moi.

Je suis également reconnaissant envers tous mes amis, et en particulier ma meilleure amie Adeline RICHAND, pour son soutien, son humour et son amitié inconditionnelle. Adeline, a été une source de divertissement mais a également été un soutien sur le plan émotionnel. Merci Adeline pour avoir apporté une dose précieuse de rire et de légèreté dans cette aventure académique.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARS : Agence Régionale de Santé
ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain
CEPS : Comité économique des produits de santé
CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie
CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CPP : Comité de protection des personnes
CSP : Code de la Santé Publique
DCI : Dénomination Commune Internationale
DROM : Département et région d'outre-mer
EMA : European Medicines Agency
FSPF : Fédération des syndicats pharmaceutique de France
GEMME : Générique même médicament
HAS : Haute autorité de santé
IGAS : Inspection générale des affaires sociales
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LEMI : Laboratoires des médicaments d'importation parallèle
LFSS : Loi de financement de la sécurité sociale
MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur
OMS : Organisation mondiale de la santé
PGP : Plan de Gestion des Pénuries
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
UE : Union Européenne
USPO : Union des syndicats de pharmaciens d'officine

Table des matières

Introduction.....	14
I. Le circuit du médicament au centre de la santé publique	15
I.1. Le médicament, un indispensable pour préserver la santé des populations	15
I.1.1. Les médicaments essentiels de l'OMS	15
I.1.2. Les médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM)	16
I.2. Le circuit pharmaceutique du médicament en France.....	18
I.2.1. Le cycle de vie du médicament.....	18
I.2.1.1. Recherche et développement.....	19
I.2.1.2. Autorisation de Mise sur le Marché	19
I.2.1.3. Production	19
I.2.1.4. Distribution.....	21
I.2.1.5. Dispensation.....	21
I.2.2. Les établissements pharmaceutiques.....	21
I.2.2.1. Les fabricants	21
I.2.2.2. Les importateurs.....	21
I.2.2.3. Les exploitants.....	22
I.2.2.4. Les Dépositaires.....	22
I.2.2.5. Les Grossistes – Répartiteurs	22
I.2.2.6. Les Centrales d'achats pharmaceutiques	23
I.3. Le circuit d'achat et d'approvisionnement de médicament en France.....	23
I.3.1. Le circuit en ville	23
I.3.2. Le circuit à l'hôpital	23
II. Pénuries de médicaments en France, facteurs influençant l'approvisionnement et la disponibilité des médicaments.	25
II.1. Le contexte des ruptures de médicaments.....	25
II.1.1. Définition	25
II.1.2. Exploration des différentes formes d'indisponibilité des médicaments.....	25
II.1.3. Phénomène d'augmentation des ruptures de médicaments.....	27
II.2. Les ruptures de médicaments : des causes multifactorielles	30
II.2.1. Cause industrielle	30
II.2.2. Cause économique	34
II.2.3. Une croissance exponentielle de la demande des médicaments à l'échelle planétaire	37
II.2.4. Délocalisation des sites pharmaceutiques.....	38
II.2.5. La crise Covid-19 et ses conséquences	39
II.2.5.1. Exemples pratiques : la pénurie de paracétamol et de l'antibiotique	39
III. Tendances actuelles et perspectives pour l'avenir.....	43
III.1. Evolution de la législation et de la réglementation des ruptures de médicaments	43
III.1.1. Une première initiative de l'AFSSAPS	43
III.1.2. Début de réflexion pendant le scandale du Médiateur.....	43
III.1.2.1. La loi Bertrand du 29 décembre 2011	44
III.1.2.2. Décret d'application 2012-1096 du 28 septembre 2012.....	45
III.1.3. La loi 2016-241 du 26 janvier 2016 : de nouvelles responsabilités pour les entreprises	47

III.2. Les mesures mises en place visant à prévenir et gérer les ruptures au sein d'un laboratoire exploitant	48
III.2.1. Les différents moyens de communication disponibles pour les entreprises	48
III.2.1.1. Plateforme de déclaration TrustMed	48
III.2.1.2. DP-ruptures	49
III.2.1.3. TRACStocks	51
III.2.2. Les plans de gestion de pénuries (PGP)	52
III.2.3. Procédure de contingentement	53
III.2.4. Stock de sécurité	54
III.2.5. Sanctions financières	56
III.2.5.1. Exemples pratiques de sanctions financières	57
III.3. Solutions envisageables pour un avenir serein	58
III.3.1. La relocalisation des sites pharmaceutiques	58
III.3.2. Renforcement de l'ANSM	60
III.3.2.1. Le rôle de l'ANSM dans la gestion des ruptures de médicaments	61
III.3.2.2. Un outil pour l'avenir	61
III.3.3. Importation à l'étranger	62
III.3.3.1. Exemples pratiques d'importation à l'étranger : Amoxicilline et Sandimmun	63
Conclusion.....	64
Références bibliographiques.....	66
Annexes	75
Serment De Galien.....	92

Table des illustrations

Figure 1 : MITM et PGP : définitions et critères d'éligibilité [8].....	17
Figure 2 : Cycle de vie d'un médicament [11]	18
Figure 3 : Les grandes étapes de la fabrication d'un médicament [16].....	20
Figure 4 : Volumes distribués par chacun des acteurs de la chaîne de distribution [24]	24
Figure 5 : Définition des différentes formes d'indisponibilité de médicament [30].....	26
Figure 6 : Nombre de signalement de ruptures de stock ou risque de rupture de stock [2008 – 2020] [33]	28
Figure 7 : Nombre de signalement de ruptures de stock ou risque de rupture de stock [2016 – 2022] [35]	29
Figure 8 : Répartition en pourcentage des causes de ruptures de médicaments [38].....	30
Figure 9 : Les causes des pénuries déclarées par les industriels du médicament [35].....	31
Figure 10 : Les points de ruptures existant tout au long de la chaîne de médicament [38]...	32
Figure 11 : Système d'importation parallèle	33
Figure 12 : Évolution des prix de médicaments de 1999 à 2016 [24]	35
Figure 13 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2021 [44].....	38
Figure 14 : Le fonctionnement de DP-rupture [65].....	51

Table des tableaux

Tableau 1 : Conformité de la préparation magistrale à base d'amoxicilline	42
---	----

Introduction

La disponibilité des médicaments est une préoccupation majeure pour les systèmes de santé du monde entier, car les pénuries de médicaments peuvent avoir des conséquences dramatiques sur les patients. En effet, les interruptions d'approvisionnement peuvent entraîner des retards dans les traitements, des changements de médicaments ou même des arrêts de traitement, avec des conséquences graves pour les patients qui en dépendent. Les pénuries de médicaments ont pour conséquence des coûts supplémentaires pour les hôpitaux et les systèmes de santé, ainsi qu'une pression accrue sur le personnel médical pour trouver des alternatives aux traitements manquants. Cette situation peut également affecter la confiance du public dans le système de la santé. Il est essentiel de souligner que la disponibilité des médicaments est une question qui concerne directement la santé et le bien être des patients. Les pénuries de médicaments peuvent avoir des conséquences graves notamment en retardant ou en compromettant les traitements essentiels.

Face à cette situation préoccupante, il est primordial de comprendre les facteurs qui contribuent aux pénuries de médicament en France. Ainsi, comprendre ces facteurs qui influencent l'approvisionnement en médicament et développer des stratégies de gestion efficace pour garantir la disponibilité des traitements, est crucial pour assurer des soins de qualité pour les patients et maintenir la confiance du public dans les systèmes de santé.

Il est donc nécessaire que les laboratoires pharmaceutiques, les exploitants de médicaments ou les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) trouvent des solutions pérennes pour garantir un approvisionnement suffisant sur le marché français sans interrompre la prise en charge des patients.

L'entreprise pharmaceutique exploitante, située au centre entre la chaîne de production et le canal de distribution, joue un rôle important dans la mise en œuvre de ces solutions. Ils doivent notamment élaborer des plans de gestion des pénuries de médicaments pour les médicaments de leur portefeuille de spécialités pharmaceutiques qui répondent à la définition d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

L'objectif principal de cette thèse est d'analyser les différents éléments qui peuvent contribuer aux pénuries de médicaments. Il convient d'examiner les facteurs liés à la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique. De plus il est crucial d'explorer les aspects économiques politiques et organisationnels qui peuvent influencer la disponibilité des médicaments sur le marché français.

Une fois ces facteurs identifiés et analysés, la thèse se concentrera sur l'élaboration de stratégies de gestion appropriés pour atténuer les pénuries de médicaments. Ces stratégies peuvent inclure notamment des mesures préventives. En outre, des solutions collaboratives entre les acteurs du secteur de la santé, y compris les laboratoires pharmaceutiques, les autorités réglementaires et les professionnels de santé, pourraient être envisagées afin de favoriser une gestion proactive des pénuries.

Cette thèse se positionne donc comme une contribution importante à la compréhension dans le domaine des pénuries de médicaments en France. En examinant les facteurs existants qui impactent l'approvisionnement et en analysant les stratégies de gestion apportées, elle offre un aperçu complet de la situation actuelle des pénuries de médicaments.

I. Le circuit du médicament au centre de la santé publique

I.1. Le médicament, un indispensable pour préserver la santé des populations

L'article L.511-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme étant une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » [1].

Il est difficile de déterminer le caractère indispensable d'un médicament car cela dépend de son utilité d'un point de vue scientifique, technique et de santé publique. Comme les besoins et les perceptions de santé varient d'une région à l'autre du monde, il est donc compliqué d'établir une liste fixe de Dénomination commune internationale (DCI) et de forme pharmaceutique qui seraient absolument nécessaires pour protéger et améliorer la santé humaine [2].

Cependant plusieurs définitions sont apparues, dont celles des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en premier lieu.

I.1.1. Les médicaments essentiels de l'OMS

L'OMS définit les médicaments essentiels comme les médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Il s'agit des médicaments qui doivent être disponibles en permanence dans un système de santé qui fonctionne bien, sous une forme galénique approprié, avec une qualité garantie et à un prix abordable au niveau individuel comme pour la communauté [3].

Actuellement, plus de 150 pays se réfèrent à la liste de l'OMS pour identifier les médicaments qui répondent le mieux à leur besoin de santé et à leurs priorités, afin de créer leurs propres listes nationales de médicaments essentiels.

Depuis 1977, un groupe d'expert révisé la liste OMS des médicaments essentiels, qui est ensuite publiée sous forme papier ou PDF. Cette liste fournit des informations sur les dosages et les formes galéniques, des prescriptions relatives au destinataire du médicaments, des indications sur les affections que le médicament peut traiter, les modes d'administration recommandés, ainsi que des précisions sur les données cliniques à l'appui des recommandations formulées. La dernière révision a été effectuée en 2023 [4].

Depuis 2020, une nouvelle version numérique facilement accessible de la Liste modèle des médicaments essentiels a été introduite par l'OMS. Cette mise à jour va changer radicalement la façon dont cet outil de référence crucial est utilisé.

La nouvelle version électronique permet à la liste OMS des médicaments essentiels offre un accès facile via un smartphone et écrans d'ordinateurs, sous forme d'une base de données en ligne complète et gratuite. La version électronique de la liste est la dernière initiative de l'OMS visant à exploiter les technologies numériques pour améliorer la santé publique mondiale et progresser vers une couverture sanitaire universelle [5].

La disponibilité des médicaments est un enjeu vital pour assurer les soins de santé optimaux à la population. Dans cette optique, l'OMS joue un rôle essentiel en identifiant et en recommandant une liste de médicaments essentiels qui sont considérés comme fondamentaux pour répondre aux besoins de santé prioritaire au niveau mondial. Cependant il est également

crucial de reconnaître l'importance des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, qui englobent des traitements novateurs et spécialités nécessaires pour lutter contre des maladies spécifiques. Leur disponibilité peut représenter un espoir pour les patients confrontés à des conditions médicales complexes et difficiles à traiter.

I.1.2. Les médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM)

En raison des pénuries de médicaments, les autorités sanitaires françaises ont décidé de définir des spécialités dites MITM. Cette notion est définie dans l'article L.5111-4 du code de la santé publique : « On entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie » [6].

Un arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur est mentionné à l'article L.5121- 31 du code de la santé publique.

Ce texte arrête la liste des classes thérapeutiques contenant des MITM pour lesquels les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitantes des médicaments identifient la DCI concerné par rapport à sa définition [7].

Suite à cette parution, il convient aux exploitants d'identifier les MITM parmi leur portefeuille, en fonction des caractéristiques de ces médicaments précisés par décret et de leur appartenance aux classes thérapeutiques définies par arrêté du ministre chargé de la santé. La liste spécifique de MITM établie par chaque entreprise n'est pas accessible au public. Chaque année, cette liste est communiquée à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [8].

Le décret 2016-993 du 20 juillet 2016 renforce considérablement l'arsenal juridique de lutte contre les ruptures d'approvisionnement. Concernant ces MITM, les entreprises pharmaceutiques sont tenues de garantir un approvisionnement adéquat et ininterrompu sur le marché. Les stocks de tous ces médicaments font l'objet d'une surveillance renforcée, et en cas de pénurie, un signalement précoce doit être effectué à l'ANSM.

Le décret spécifie clairement que les exploitants ont l'obligation de transmettre immédiatement certaines informations à l'ANSM. Ces informations comprennent les délais estimés de la pénurie, les quantités de médicaments disponible, les délais prévisionnels de remise à disposition, ainsi que l'identification de spécialités alternatives pouvant substituer la spécialité pharmaceutique en défaut. Enfin le décret énonce que ces MITM doivent fait l'objet d'un plan de gestion de pénurie (PGP) qui sera présenté ultérieurement [9].

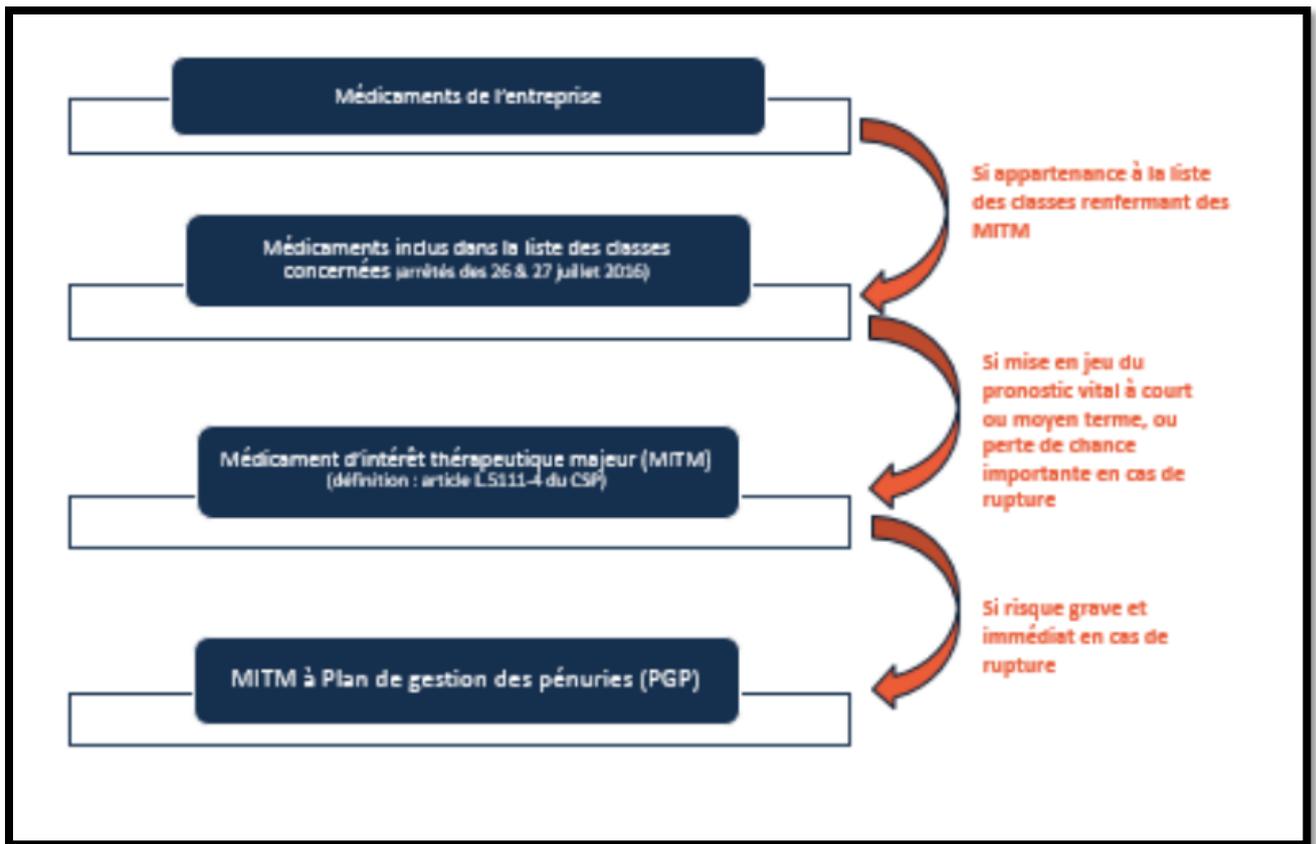


Figure 1 : MITM et PGP : définitions et critères d'éligibilité [8]

Au fil du temps, grâce aux efforts internationaux (OMS, ANSM etc ...), l'industrie pharmaceutique s'est progressivement organisée pour répondre aux enjeux garantissant de l'accès à des traitements de qualité sûrs et efficaces.

Ayant établi l'importance des médicaments, il est essentiel de comprendre le circuit pharmaceutique qui régit leurs parcours depuis leur conception jusqu'à leur distribution aux patients. L'analyse approfondie du circuit pharmaceutique permettra d'examiner les étapes clés et les parties prenantes impliquées telles que les laboratoires de recherche, les organisations internationales, les fabricants, les distributeurs et les pharmacies. En explorant cette chaîne d'approvisionnement, de réglementation, de fabrication, de commercialisation et de dispensation, il sera possible d'identifier les défis, les lacunes et les opportunités d'amélioration afin de garantir un accès équitable et efficace aux médicaments tout en assurant leur qualité. Cette analyse contribuera à l'amélioration globale de la disponibilité et de l'efficacité des médicaments pour répondre aux besoins de santé de manière durable.

I.2. Le circuit pharmaceutique du médicament en France

Les produits pharmaceutiques suivent un cycle spécifique impliquant de nombreuses étapes allant de la fabrication à l'administration aux patients. Il est important que tout ce circuit fonctionne correctement pour que les patients puissent bénéficier d'un traitement lorsque nécessaire.

I.2.1. Le cycle de vie du médicament

Derrière chaque médicament existe une ou plusieurs molécules actives qui mettent 10 à 15 ans avant de devenir un traitement. Ce processus est long, très réglementé et très encadré et ne permet que la sélection de molécules bien tolérées et efficaces [10].

Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM), tout nouveau médicament doit passer avec succès les essais cliniques au cours desquels il pourra être testé, son efficacité évaluée par le rapport bénéfice/risque et, en particulier, les éventuels effets secondaires identifiés [11]. La figure 2 présente les différentes étapes du parcours d'un médicament.

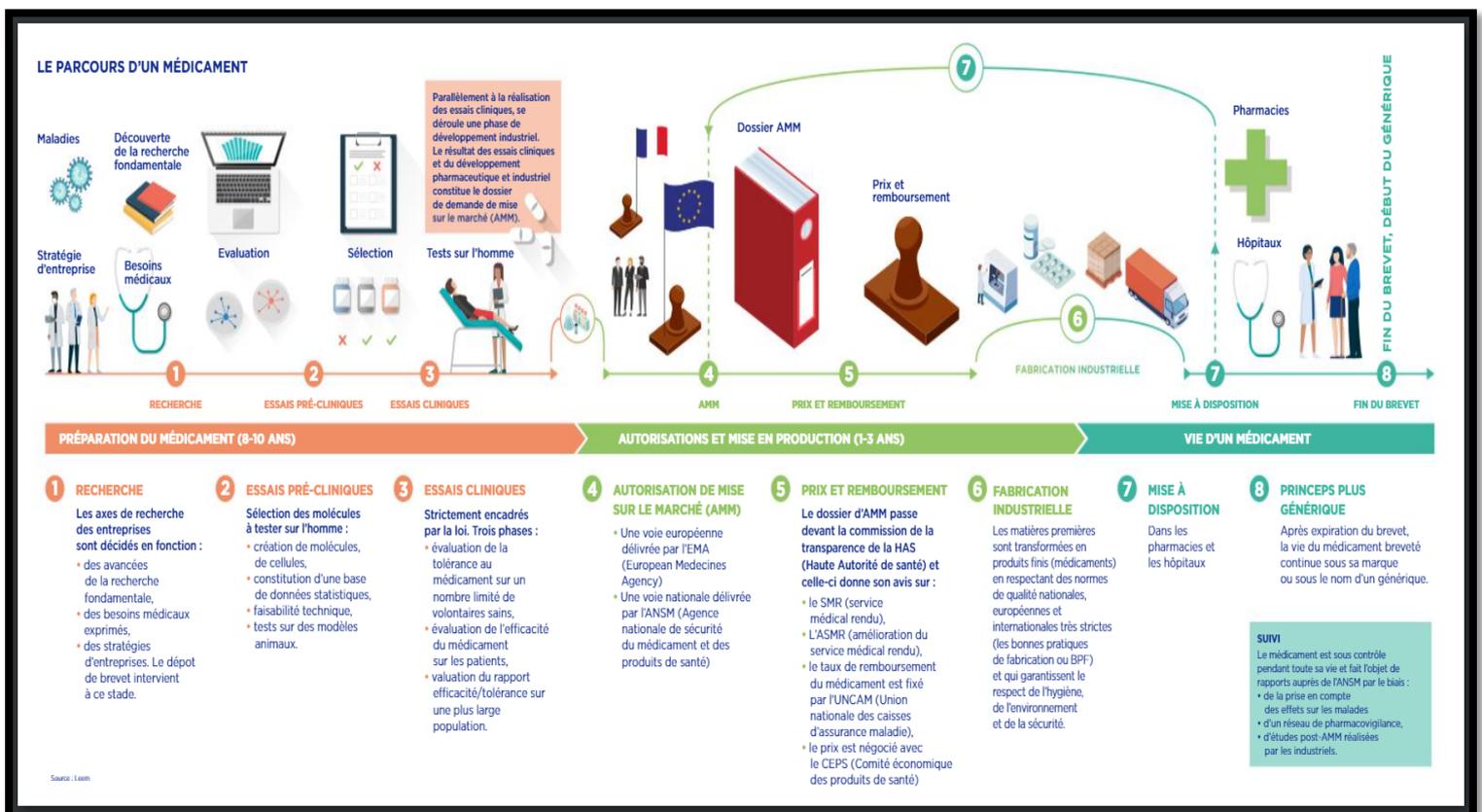


Figure 2 : Cycle de vie d'un médicament [11]

Depuis l'étape de recherche et développement jusqu'à la mise sur le marché et à l'information qui en est donnée, en passant par sa fabrication, de nombreuses réglementations régissent toutes les étapes de sa vie. En France, l'application de ces réglementations est de la responsabilité des autorités de santé, de l'ANSM [12]. Chaque étape comporte des risques et des imprévus qui pourraient empêcher ou retarder l'accès aux médicaments.

I.2.1.1. Recherche et développement

La première étape du cycle de vie d'un médicament est la phase de recherche et développement, qui consiste en la recherche de nouveaux composés chimiques ou biotechnologiques ayant des propriétés thérapeutiques [13].

Les entreprises de médicament se basent sur la recherche fondamentale, les besoins médicaux et une stratégie d'entreprise. Les essais précliniques testent les molécules prometteuses sur des cellules en culture pour étudier leur mécanisme d'action et leur toxicité.

Les essais cliniques quant à elle comprennent 4 phases :

- Phase I : étude de l'évolution de la molécule dans l'organisme et analyse de sa toxicité sur des volontaires sains.
- Phase II : administration à des patients pour déterminer la dose efficace et les effets secondaires
- Phase III : comparaison de l'efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence (lorsqu'il existe) et/ou à un placebo (lorsqu'aucun traitement n'existe)
- Phase IV : suivis réalisés après la commercialisation du médicament pour évaluer sa tolérance à grande échelle et détecter d'éventuels effets indésirables.

Les essais cliniques nécessitent l'approbation du Comité de protection des personnes (CPP) et une autorisation de l'ANSM.

Une fois que le médicament a passé les étapes de recherche, de développement et d'essais cliniques avec succès, il peut être soumis à une demande d'AMM [14].

I.2.1.2. Autorisation de Mise sur le Marché

Pour qu'un médicament puisse être commercialisé en France, il est nécessaire d'obtenir une AMM délivrée par l'ANSM ou par l'Agence européenne du médicament (EMA) qui a l'autorité d'accorder des AMM valables dans tous les pays de l'Union européenne y compris la France.

Pour obtenir cette autorisation, les entreprises pharmaceutiques doivent soumettre un dossier qui évalue le rapport bénéfice/risque du médicament, son efficacité pour les indications prévues, les effets indésirables potentiels, ainsi que la qualité du médicament et de sa fabrication. Une fois que l'autorisation est accordée, elle a une durée initiale de 5 ans renouvelable. A partir de ce moment, les phases de production et de commercialisation du médicament peuvent débuter [14].

I.2.1.3. Production

La production pharmaceutique englobe toutes les étapes de transformation des matières premières en produits finis tels que les médicaments. Ces processus doivent se conformer à des normes de qualité rigoureuses au niveau national, européens et international, notamment les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'objectif est de garantir le respect des normes d'hygiène, de protection de l'environnement et de sécurité, afin d'assurer aux patients un niveau de qualité exceptionnellement élevé dans leurs traitements.

Un médicament est composé d'un ou plusieurs principes actifs, qui sont des substances ayant un effet thérapeutique, combinées avec des excipients. Ce médicament peut être de nature chimique ou biologique [15].

Les étapes de fabrication d'un médicament sont présentées en figure 3.

49 LES GRANDES ÉTAPES DE FABRICATION D'UN MÉDICAMENT

(forme sèche)

Source : Leem

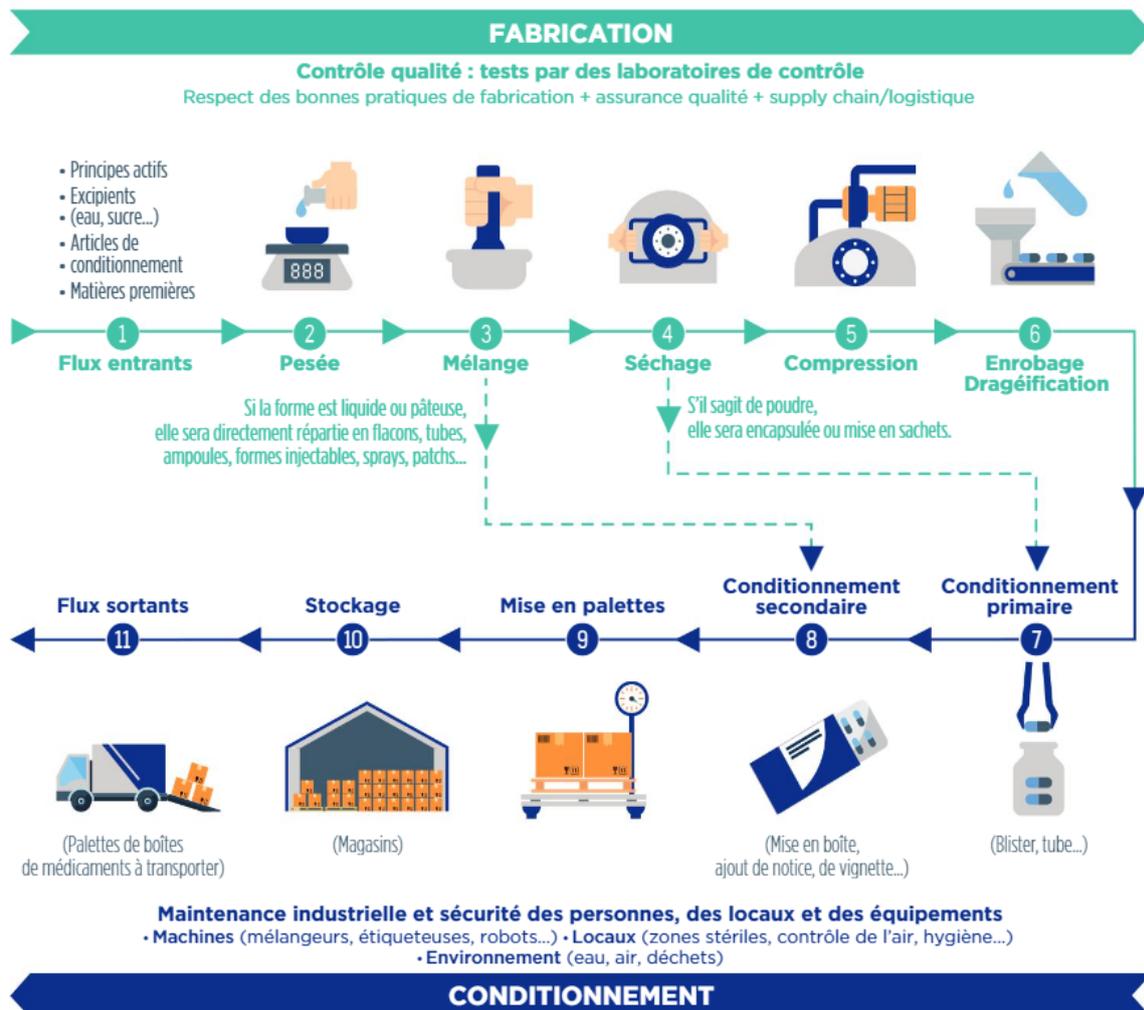


Figure 3 : Les grandes étapes de la fabrication d'un médicament [16]

Les opérations de production comprennent plusieurs étapes :

- Contrôle des matières premières et des articles de conditionnement
- La fabrication proprement dite
- Contrôle en cours de fabrication
- Contrôle de la qualité du produit fini
- Libération des lots produits (reconnus conformes aux spécificités)
- Stockage des lots de médicaments en attente de leur distribution

Une fois la production achevée et les contrôles qualités effectués, les médicaments sont prêts à être acheminés vers les points de distributions autorisés [17].

I.2.1.4. Distribution

Le médicament fabriqué est acheminé vers les grossistes répartiteurs, qui à leur tour le distribuent aux pharmacies hospitalières et/ou auprès de tous les pharmaciens d'officine. Cette livraison s'effectue à l'aide de véhicules équipés de toutes les installations nécessaires pour maintenir les médicaments dans des conditions de conservations conformes aux exigences spécifique de chaque médicament, comme par exemple la température [18].

L'établissement pharmaceutique en charge de cette étape doit respecter les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) [19] qui encadrent notamment le stockage, la réception et le transport du médicament.

I.2.1.5. Dispensation

La distribution des médicaments peut être effectuée de deux manières :

- 1- Soit par le pharmacien d'officine, qui doit suivre les règles établies par le code de la santé publique (CSP)
- 2- Soit par le pharmacien hospitalier ou clinique, en se conformant à une réglementation spécifique.

La dispensation des médicaments, en plus de la fabrication des médicaments destinés à un usage médical humain, ainsi que la vente en gros et l'approvisionnement des pharmacies, constitue un monopole réservé exclusivement aux pharmaciens hospitaliers et aux pharmaciens d'officine. La dispensation implique l'apport de conseils pharmaceutiques essentiels au patient, afin de garantir une utilisation optimale du médicament [18].

Lors des différentes étapes, de nombreux acteurs sont amenés à intervenir. Ils sont soumis à une réglementation très stricte et sont étroitement surveillés par les autorités de santé. Seuls les principaux acteurs intervenant dans le circuit du médicament après l'obtention de son AMM et sa commercialisation vont être présentés.

I.2.2. Les établissements pharmaceutiques

Les établissements pharmaceutiques sont des institutions clés dans l'industrie pharmaceutique pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments. Le rôle des établissements pharmaceutiques est d'une importance capitale pour protéger la santé et le bien être des patients.

I.2.2.1. Les fabricants

L'article R1506 du CSP définit le fabricant comme étant une entreprise ou un organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments [20].

La fabrication englobe les étapes liées à l'acquisition des matières premières et des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération des lots et également les opérations de stockage associées.

I.2.2.2. Les importateurs

L'article R1506 du CSP définit l'importateur comme étant l'entreprise ou l'organisme se livrant en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur

l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments en provenance d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ou d'autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les médicaments, produits ou objets ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre l'article 16 de la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques [20].

I.2.2.3. Les exploitants

L'article R1506 du CSP définit l'exploitant comme toute entreprise ou tout organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, de générateurs, trousseaux et précurseurs. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de l'autorisation temporaire d'utilisation, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit [20].

I.2.2.4. Les Dépositaires

L'article R1506 du CSP définit le dépositaire comme toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs exploitants de médicament, d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs d'articles présentés comme conformes à la pharmacopée ou de produits officinaux divisés, au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état [20].

I.2.2.5. Les Grossistes – Répartiteurs

L'article R5106 du CSP définit le grossiste répartiteur comme toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état [20].

En France, les grossistes-répartiteurs pharmaceutiques jouent un rôle essentiel en distribuant quotidiennement 6 millions de boîtes de médicaments à travers environ 21600 officines présentes sur tout le territoire. Agissant en tant qu'intermédiaire indispensable entre les entreprises pharmaceutiques et les pharmacies, la répartition pharmaceutique occupe une position centrale et stratégique au sein du circuit de distribution du médicament. Leur rôle consiste à acheter les médicaments directement aux laboratoires fabricants, à gérer et stocker ces produits dans leurs établissements, puis à les livrer et les mettre à disposition des pharmacies d'officine dans toute la France, y compris les départements et régions d'outre-mer (DROM). Actuellement, le marché de la répartition pharmaceutique en France est dominé par 7 acteurs majeurs : OCP Répartition, CERP Rouen, Alliance Healthcare, CERP Rhin-Rhône-Méditerranée, Phoenix Pharma, CERP Bretagne Atlantique et Giphar Groupe. Ensemble, ils assurent la mise à disposition des références auprès des pharmacies d'officine [21].

I.2.2.6. Les Centrales d'achats pharmaceutiques

L'article R5124-2 du CSP définit la centrale d'achat pharmaceutique comme étant l'entreprise se livrant, soit en son nom et pour son compte, soit d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine, à l'achat et au stockage des médicaments, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine [22].

Ces divers établissements collaborent étroitement pour garantir que les médicaments sont développés en toute sécurité, fabriqués avec des normes élevées et distribués de manière adéquate pour répondre aux besoins médicaux des patients dans le respect des réglementations en vigueur. De la production des médicaments à leur dispensation, un vaste circuit d'approvisionnement s'enclenche pour distribuer les médicaments de manière sécurisée et efficace aux pharmacies d'officine en ville et aux établissements hospitaliers.

I.3. Le circuit d'achat et d'approvisionnement de médicament en France

En France, le circuit d'achat et d'approvisionnement des médicaments peut être divisé en deux principaux circuits : le circuit en ville et le circuit à l'hôpital. Chacun de ces circuits suit des procédures spécifiques pour assurer la distribution et la disponibilité des médicaments dans les pharmacies d'officines et les établissements de santé hospitaliers. Chaque circuit est réglementé pour assurer la qualité et la sécurité des médicaments sur le marché français.

I.3.1. Le circuit en ville

Les pharmacies d'officines achètent les médicaments qu'elles délivrent soit en les acquérant directement auprès des grossistes répartiteurs (dans environ 95% des cas), soit en se fournissant directement auprès des fabricants, de leurs dépositaires ou des exploitants. Depuis 2009, les pharmacies ont également la possibilité de mutualiser leurs achats de médicaments non remboursables en passant par des établissements appelés centrales d'achats pharmaceutiques ou les structures de regroupement à l'achat [23].

I.3.2. Le circuit à l'hôpital

Contrairement aux pharmacies d'officines, les établissements de santé et médico-sociaux dotés d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) achètent directement 95% de leurs médicaments auprès des fabricants, de leurs dépositaires ou d'autres exploitants. Pour les établissements publics, ces achats sont soumis à une procédure d'appel d'offres conformément au code des marchés publics.

Seulement 5% des achats effectués par les PUI sont réalisés auprès des grossistes-répartiteurs, principalement pour des situations d'urgence, des dépannages ou pour obtenir des compléments non prévus par les appels d'offres. Les PUI des établissements de santé et médico-sociaux ne délivrent les médicaments qu'aux patients hospitalisés ou résidant dans ces établissements [23].

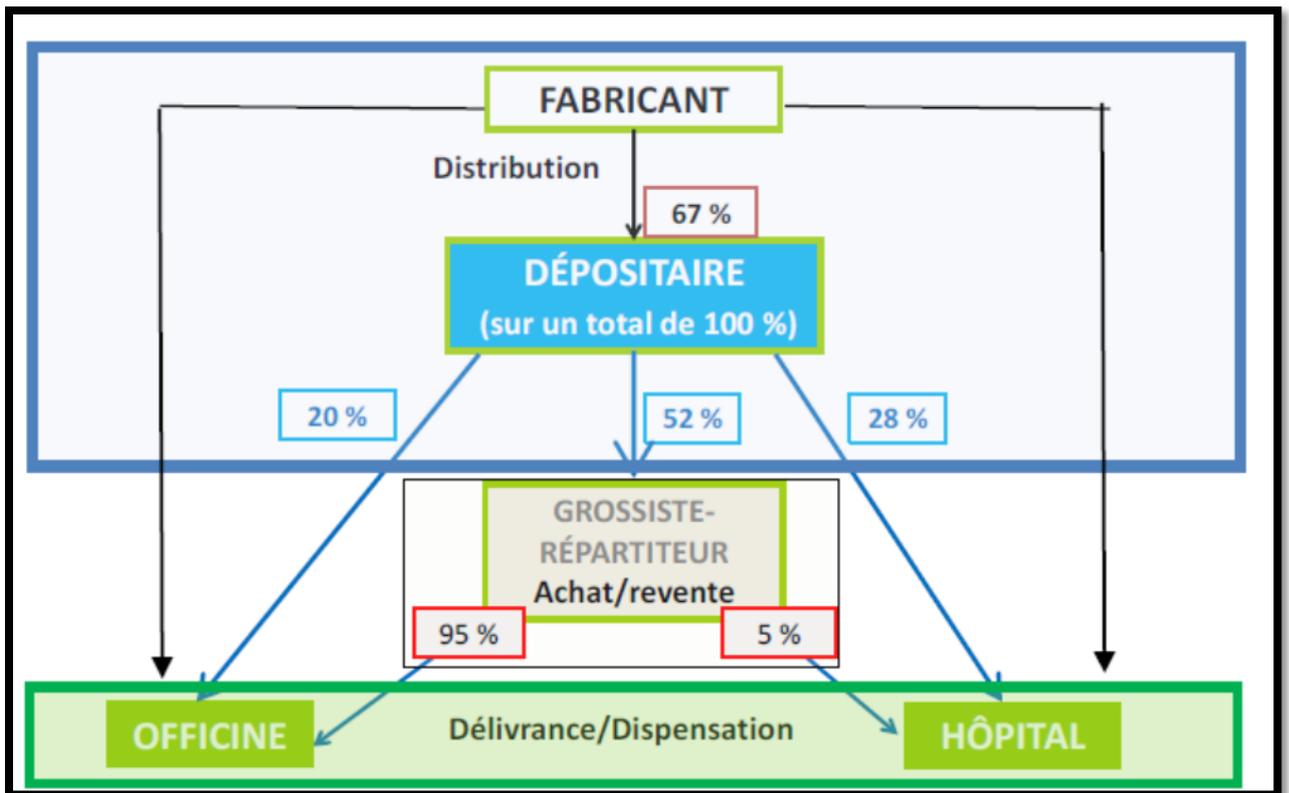


Figure 4 : Volumes distribués par chacun des acteurs de la chaîne de distribution [24]

En conclusion, le circuit d'achat et d'approvisionnement de médicaments en France est un processus réglementé visant à garantir la qualité, la sécurité et l'accès aux traitements pharmaceutiques. Cependant il est important de noter qu'un enjeu majeur auquel le système de santé français fait face est la pénurie de certains médicaments. Cette situation peut être due à divers facteurs tels que des problèmes de production, des difficultés d'approvisionnement ou des problèmes de distribution.

En somme, bien que le circuit d'approvisionnement de médicaments en France soit bien organisé, la question de la pénurie reste un défi majeur à relever pour assurer une offre continue et stable de traitements médicaux de qualité à tous les patients.

II. Pénuries de médicaments en France, facteurs influençant l'approvisionnement et la disponibilité des médicaments.

II.1. Le contexte des ruptures de médicaments

Dans un contexte des ruptures de médicament, il est essentiel d'appréhender les conséquences qui surviennent lorsqu'un médicament essentiel devient indisponible sur le marché. Quelles que soit les causes à l'origine de ces ruptures, elles peuvent avoir des répercussions significatives sur la santé publique, mettant en péril la prise en charge des patients, leur accès à des traitements adéquats, et soulevant des enjeux majeurs pour les professionnels de santé. Il devient donc primordial d'examiner attentivement ce phénomène complexe, afin de comprendre ses causes profondes et de rechercher des solutions durables pour atténuer ses impacts négatifs sur la société et le système de santé.

II.1.1. Définition

La rupture de médicament également appelée « pénurie de médicament » désigne la situation où un médicament qui était auparavant disponible sur le marché, ne l'est plus de façon temporaire pour l'utilisateur due à une rupture d'approvisionnement en aval de la chaîne de fabrication du médicament ou à une rupture de stock en amont de cette même chaîne [25]. Elle peut survenir à toute étape de la vie du médicament, mais elle se manifeste principalement lors de l'étape de fabrication et de distribution.

II.1.2. Exploration des différentes formes d'indisponibilité des médicaments

Plusieurs formes d'indisponibilités existent, il est donc important de pouvoir distinguer ces différentes notions afin de pouvoir les définir plus facilement. Les indisponibilités des médicaments sont répertoriés en 4 catégories :

- 1- Lorsque des médicaments sont disponibles mais en quantité insuffisante pour répondre aux besoins et pour assurer un approvisionnement continu et approprié du marché, on parle de **tension d'approvisionnement** [26].

Cela signifie que la demande de certains médicaments dépasse l'offre disponible, créant ainsi des difficultés d'accès pour les patients et les professionnels de santé.

- 2- **Une rupture de stock** se définit « comme l'impossibilité pour un fabricant ou un exploitant de fabriquer ou d'exploiter un médicament » [27].

Les causes des ruptures de stocks de médicament sont diverses et peuvent inclure des problèmes de production, des contraintes logistiques, des réglementations strictes, des problèmes d'approvisionnement en matières premières, des facteurs économiques ou des fluctuations de la demande.

Les ruptures de stocks peuvent entraîner des retards de traitement, des substitutions potentielles de médicaments, des risques pour la santé et des conséquences économiques pour le système de santé et l'industrie pharmaceutique.

- 3- **Une rupture d'approvisionnement** d'un médicament est définie selon l'article R.5124-49-1 du Décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 comme une « incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur d'un établissement (de santé ou médico santé) à dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux

entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments. Ce délai de 72 heures peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient » [28].

Les causes à l'origine des ruptures d'approvisionnement sont variées : elles peuvent être attribués à la fabrication du médicament (indisponibilités de matières premières, problèmes de production, défauts qualités, etc...) ou être causées par des dysfonctionnements de la chaîne de distribution [29]. La rupture d'approvisionnement peut être imputable notamment à une rupture de stock, mais peut également avoir d'autres causes.

4- Rupture de la chaîne de distribution

La rupture de la chaîne de distribution des médicaments fait référence à une situation où des interruptions et des dysfonctionnements dans le processus de livraison et de distribution des médicaments sont présentes. En effet, le médicament est bel et bien produit et libéré, mais ne parvient pas à atteindre sa destination finale, c'est-à-dire les pharmacies d'officines ou hôpitaux. Ces difficultés résultent généralement de problèmes logistiques attribuables aux grossistes-répartiteurs ou au laboratoire pharmaceutique en cas de vente directe.

En outre, ces différentes notions sont fréquemment liées à celle de MITM afin de reconnaître l'importance vitale du médicament indisponible.

La figure 5 synthétise les définitions des différentes formes d'indisponibilités qui peuvent exister.

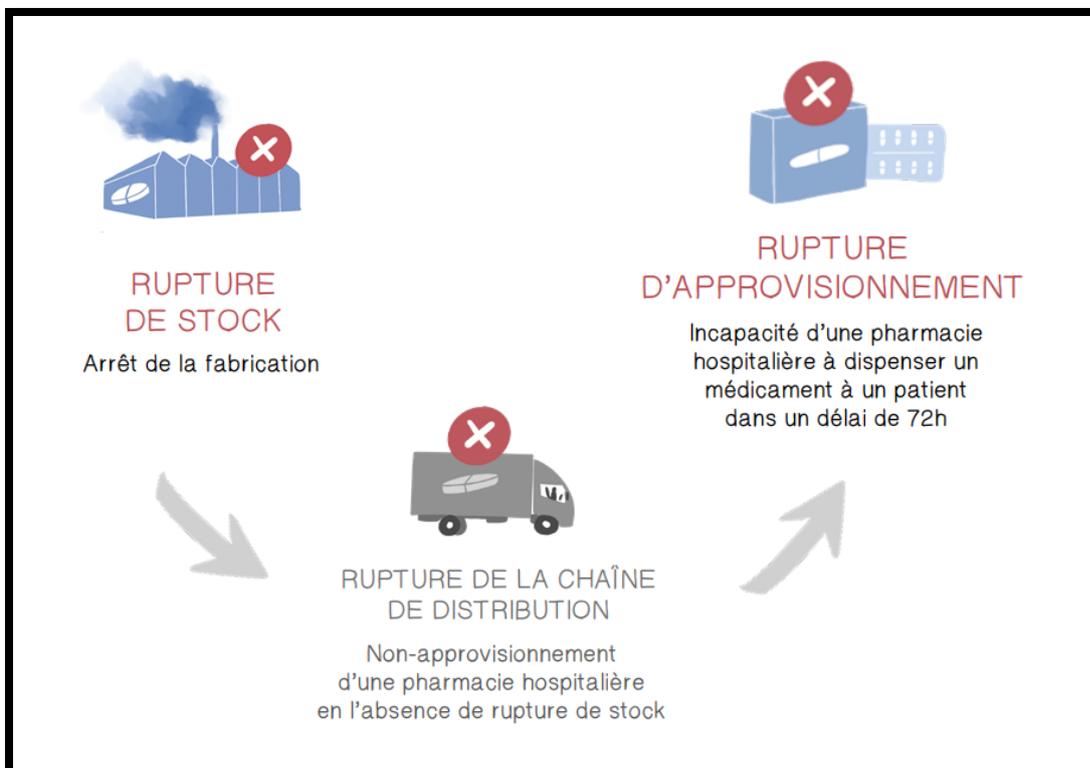


Figure 5 : Définition des différentes formes d'indisponibilité de médicament [30]

Ces termes mettent en évidence les différentes facettes des problèmes liés à l'indisponibilité ou à la perturbation de l'approvisionnement en médicaments pouvant avoir des conséquences importantes sur la santé des patients et nécessitant une gestion efficace de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique pour prévenir et atténuer ces problèmes. Après avoir défini ces différents termes, il est important d'examiner l'évolution de ce phénomène au fil du temps.

II.1.3. Phénomène d'augmentation des ruptures de médicaments

Le phénomène d'augmentation des ruptures de médicaments désigne la tendance croissante de l'indisponibilité de certains médicaments sur le marché, affectant les patients. Cette situation se manifeste par une hausse du nombre de pénuries totales ou partielles de médicaments ainsi que par une prolongation de la durée de ces pénuries. En effet, ces dernières années, on observe une augmentation significative des ruptures de médicaments. Cette hausse inquiétante des indisponibilités de médicaments sur le marché a suscité des préoccupations dans le domaine de la santé publique et nécessite une analyse approfondie des causes et des conséquences de ce phénomène croissant.

Depuis 2008, la France fait face à une augmentation régulière du nombre de pénuries de médicaments, touchant toutes les classes thérapeutiques et impactant tant les pharmacies que les hôpitaux. L'ANSM recense chaque année les MITM qui sont touchées par des tensions d'approvisionnement, des ruptures de stocks ou des risques de ruptures, en se basant sur les signalements effectués par les laboratoires. En effet, ils sont tenus de signaler en amont à l'ANSM tout risque de rupture ou rupture de stock. La liste actualisée des médicaments en rupture ou risque de rupture est constamment disponible sur le site de l'ANSM [31] et un rapport d'activité est publié chaque année, répertoriant toutes les déclarations de tensions [32]. Ces rapports ont mis en évidence une augmentation significative des signalements enregistrés par l'ANSM depuis 2008. Entre 2008 et 2014, les signalements ont été multipliés par 10, atteignant 438 signalements en 2014.

Depuis 2016, le nombre de signalement a connu une hausse drastique, atteignant chaque année de nouveaux records : en 2017, 538 déclarations ont été adressés à l'ANSM (+30% par rapport à 2016), puis 871 en 2018, soit 20 fois plus qu'en 2008. En 2019, l'ANSM a recensé 1504 signalements tandis qu'en 2020, en raison de la crise sanitaire de la Covid-19, le nombre de déclaration a pratiquement doublé, atteignant ainsi 2446 signalements (figure 6).

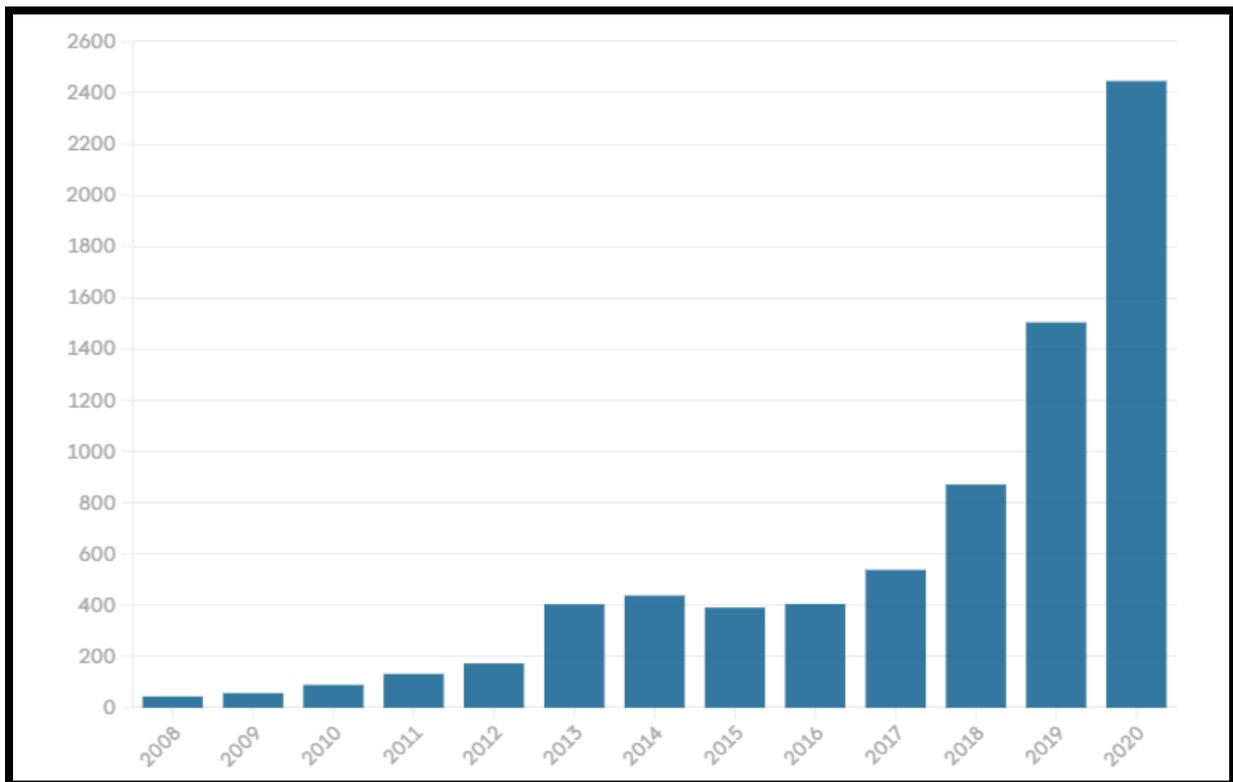


Figure 6 : Nombre de signalement de ruptures de stock ou risque de rupture de stock [2008 – 2020] [33]

Si l'augmentation soudaine des signalements entre 2012 et 2013 peut être expliquée par l'obligation de les signaler à l'ANSM suite à un décret du 28 septembre 2012 [34], les constatations en 2017 sont plus inquiétantes. En effet elle a marqué le début d'une croissance préoccupante et selon l'Académie Nationale de pharmacie, cette année-là a été le « démarrage d'un décrochage doublement inquiétant » en raison de l'ampleur de l'augmentation et du fait que les signalements concernent exclusivement des MITM, qui sont essentiels pour le traitement des patients [35].

Cette augmentation est principalement due au fait que l'ANSM a demandé aux laboratoires de déclarer les risques et ruptures de stocks le plus en amont possible, et aux dispositions de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, qui renforce les sanctions financières pour les laboratoires ne respectant pas leurs obligations en la matière. Cette démarche est entreprise afin de pouvoir anticiper au mieux les mesures visant à atténuer l'impact de ces éventuelles pénuries. De plus 2020, est une année marquée par la Covid-19 qui a eu un impact significatif sur les chaînes de production de médicaments notamment en Chine, qui produit 80% des principes actifs du Doliprane et de l'amoxicilline commercialisées en France [36].

Selon le dernier bilan communiqué par l'ANSM, un total de 3000 signalements de ruptures de stocks et de risque de ruptures a été enregistré en 2022, marquant une nette augmentation par rapport aux 2160 recensés en 2021. Le nombre de signalements ne cesse d'augmenter (figure 7). En France, le manque de certains médicaments, notamment des antibiotiques et du paracétamol, s'est particulièrement fait sentir cet hiver dernier en raison d'une triple épidémie de bronchiolite, de grippe et de Covid 19 [37].

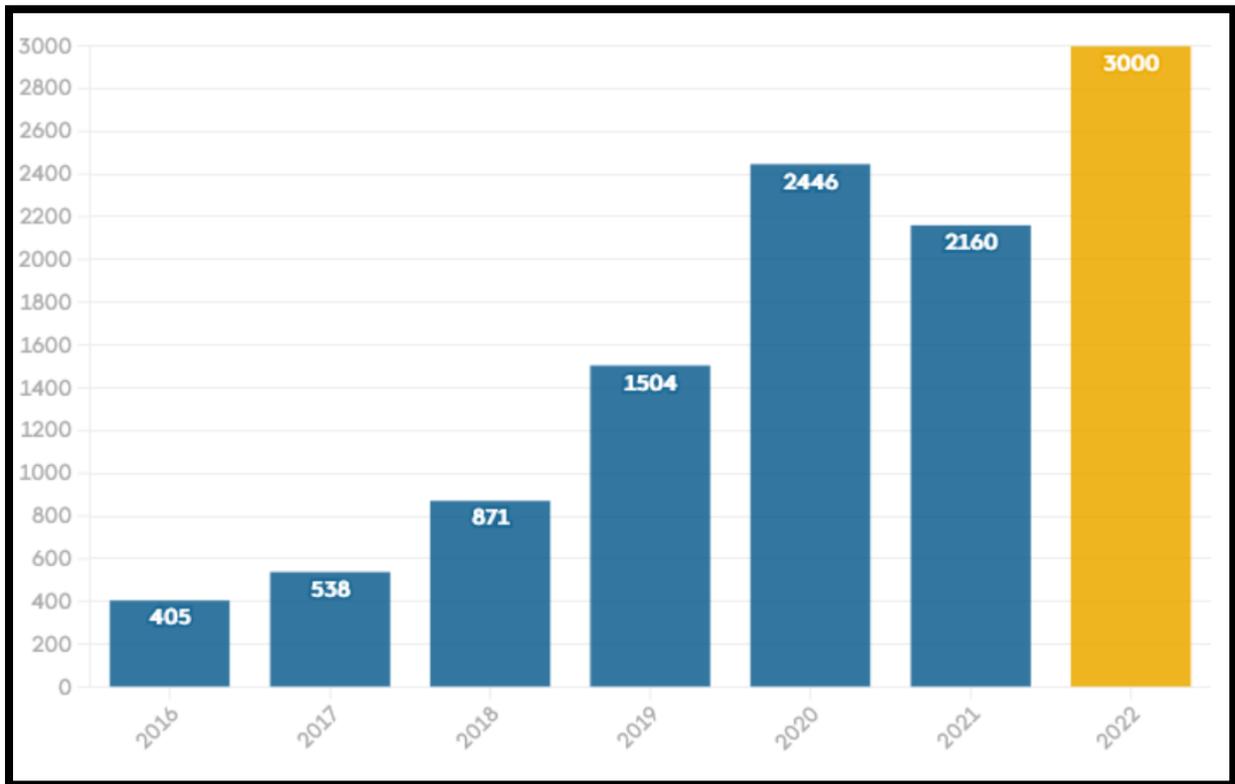


Figure 7 : Nombre de signalement de ruptures de stock ou risque de rupture de stock [2016 – 2022] [35]

Plusieurs facteurs convergent pour contribuer à cette problématique, créant ainsi des défis majeurs pour les patients, les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique. Comprendre ces facteurs est essentiel pour développer des solutions efficaces visant à atténuer ce problème grandissant et à assurer un accès continu aux médicaments essentiels.

II.2. Les ruptures de médicaments : des causes multifactorielles

Les raisons qui mènent à des ruptures de médicaments sont souvent multifactorielles, résultant d'une combinaison de facteurs internes et externes. Il est donc primordial d'examiner attentivement les différentes causes qui contribuent à ces pénuries. La figure 8 présente la répartition en pourcentage des différentes causes de ruptures et confirme leur grande diversité et variabilité.

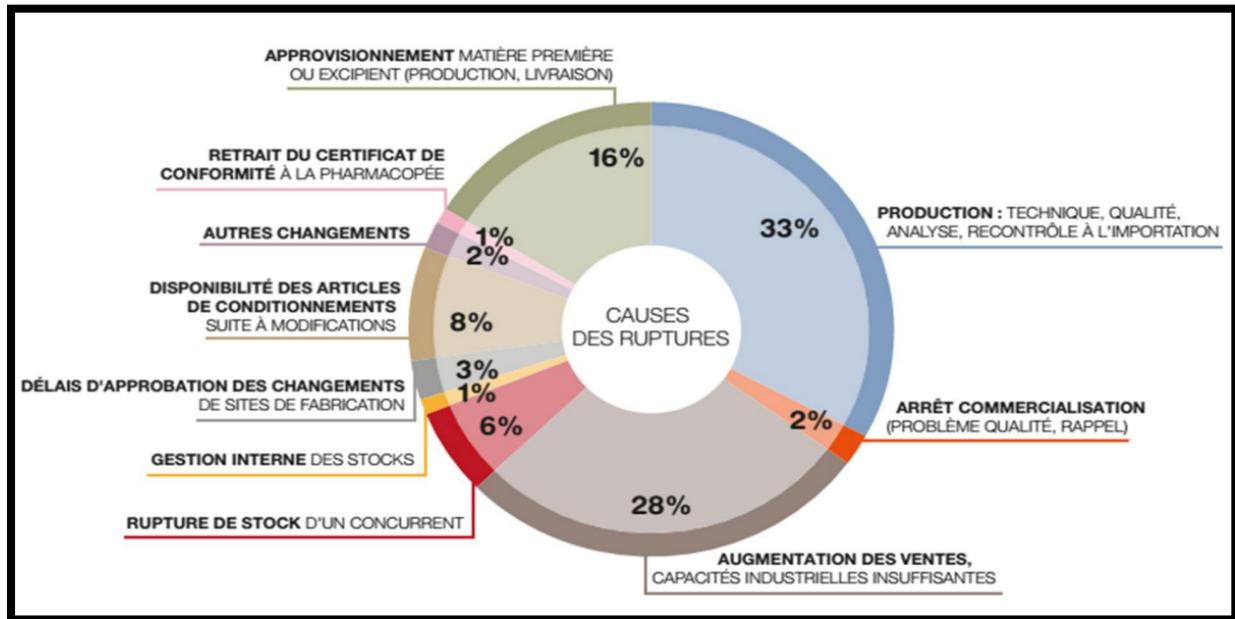


Figure 8 : Répartition en pourcentage des causes de ruptures de médicaments [38]

Les trois principales raisons qui les sous-tendent sont liées aux aspects suivants :

- La production : cela englobe les problèmes liés aux techniques de fabrication, tels que des défauts de qualité détectés lors des contrôles de qualité des lots ou des recontrôles effectués lors de l'importation des produits finis.
- L'augmentation des ventes et la capacité de production insuffisante : une hausse de la demande, en particulier lorsque la capacité de production industrielle est inadéquate pour y faire face, peut entraîner des ruptures.
- L'approvisionnement en matières premières ou en excipients : des problèmes pouvant survenir pendant la production ou les livraisons de matières premières et d'excipients peuvent également contribuer aux pénuries de médicaments.

Ces facteurs illustrent la complexité du contexte industriel et logistique dans lequel les médicaments sont produits et distribués, soulignant l'importance d'une approche holistique pour résoudre efficacement les problèmes de pénuries et assurer un approvisionnement continu et fiable des médicaments [38].

II.2.1. Cause industrielle

Les principales causes racines des ruptures sont industrielles. En effet, en se basant sur la figure 9, près de 37% des causes déclarées sont liées à des problèmes d'approvisionnement en matières premières et en principes actifs, ce qui en fait le facteur prédominant. En deuxième position, se trouvent les incidents de production, qui contribuent également de manière

significative aux pénuries avec un pourcentage important (23%). De plus 16% des pénuries sont le résultat d'arrêts de commercialisation, une cause prévisible par les industriels.

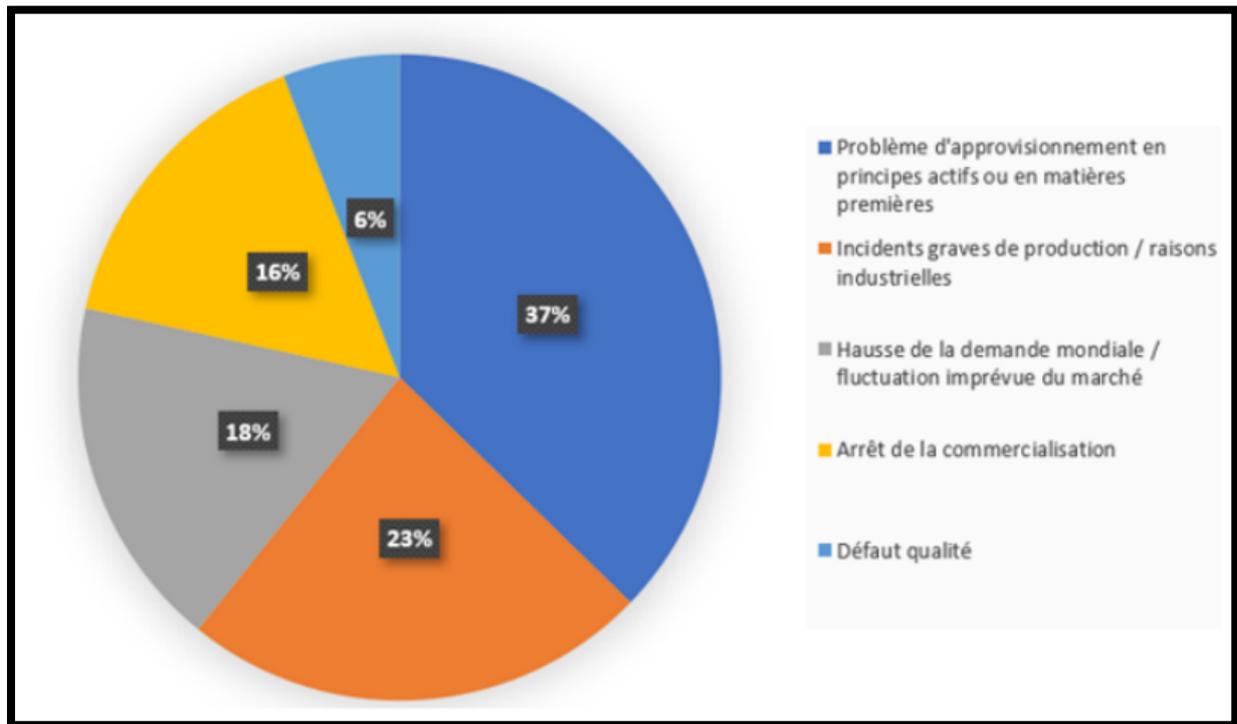


Figure 9 : Les causes des pénuries déclarées par les industriels du médicament [35]

Lorsqu'un événement industriel entraîne une rupture de médicament, les industriels font face à des défis pour trouver rapidement une solution de production alternative. Cela s'explique par plusieurs facteurs : d'une part, certains délais inhérents au processus de production, tels que la mise en place des équipements, l'acheminement des produits, les aspects techniques et réglementaires, sont difficiles à comprimer, ce qui ralentit la réaction. D'autre part, la production en flux tendu est privilégiée pour minimiser les stocks et coûts associés, comme ceux liés aux sites de stockage et à la gestion des péremptions.

Ces contraintes compliquent la capacité des industriels à répondre de manière rapide et flexible aux situations d'urgence, soulignant ainsi la nécessité d'une gestion proactive des risques et des plans d'action prévoyants pour atténuer les effets des ruptures de médicaments [35].

La figure 10 représente les différentes vulnérabilités existantes tout au long de la chaîne d'approvisionnement. Elle est présentée en 4 étapes :

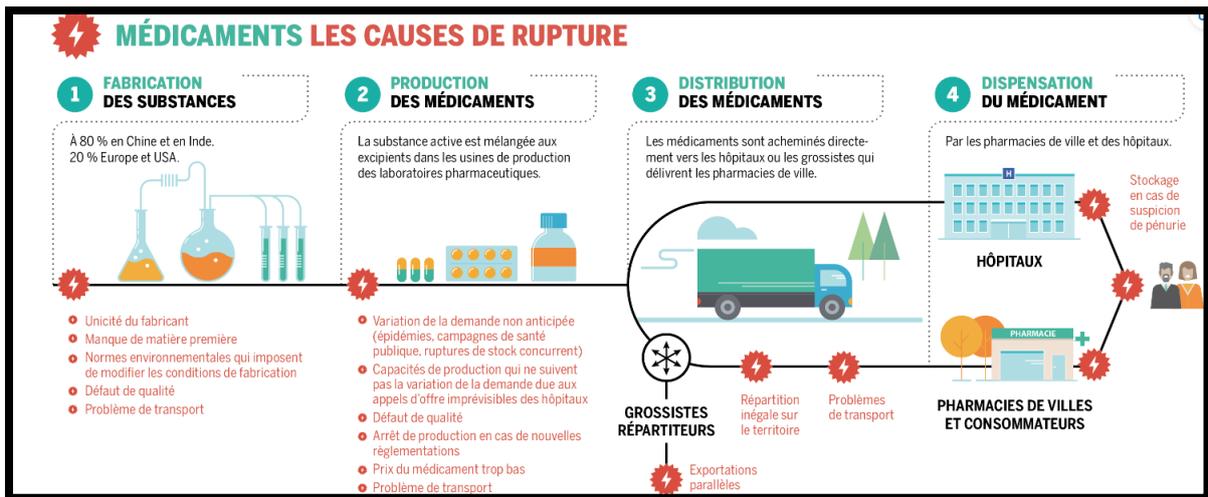


Figure 10 : Les points de ruptures existant tout au long de la chaîne de médicament [38]

- 1- L'approvisionnement en matières premières peut être entravée pour diverses raisons :
 - Des défaillances temporaires dans la production de la matière première peuvent survenir.
 - La matière disponible peut ne pas répondre aux normes de qualité européenne requises.
 - Des difficultés politiques, climatiques ou économiques dans les pays producteurs, principalement en Chine et en Inde, peuvent empêcher de produire le volume nécessaire dans les délais prévus (ex : la pandémie de Covid-19).
 - Une augmentation inattendue des commandes peut survenir, dépassant la capacité de production disponible.
- 2- La production de médicament peut être insuffisante pour différentes raisons :
 - La spécialisation et la globalisation des sites de production pharmaceutique peuvent fragiliser l'approvisionnement du marché en cas de défaillance de l'outil industriel.
 - Des problèmes techniques, de qualité, des retards d'analyse ou des recontrôles à l'importation, ou encore le refus des lots fabriqués en cas de non-conformité peuvent entraîner l'arrêt de la fabrication et donc de la mise à disposition des médicaments.
 - Certaines entreprises cessent la production d'un produit en raison de non-conformité aux exigences de qualité des autorités réglementaires ou pour des raisons économiques.
- 3- Certaines pratiques peuvent entraîner des ruptures d'approvisionnement au niveau de la distribution :
 - La limitation des stocks chez les acteurs de la distribution, dans le but de gagner en efficacité grâce à une gestion à flux tendu.
 - La création de stock de réserve, par précaution lorsque l'annonce d'une possible rupture ou d'une augmentation des prix d'un produit est faite.

- La distribution privilégiée vers des destinations offrant des prix plus avantageux. Effectivement, les importations parallèles de médicaments depuis la France vers des pays où leur prix de vente est plus élevé peuvent perturber le marché et entraîner des pénuries [39].

L'importation parallèle est un processus consistant à importer des médicaments d'un pays d'origine où le prix de vente est généralement plus bas (comme la France, par exemple) vers un pays de destination où le prix de vente est plus élevé. Ce système est mis en œuvre par des intermédiaires indépendants du titulaire de l'AMM ou de l'entreprise exploitant le médicament. L'objectif de ces entreprises pratiquant de l'importation parallèle est de réaliser un profit.

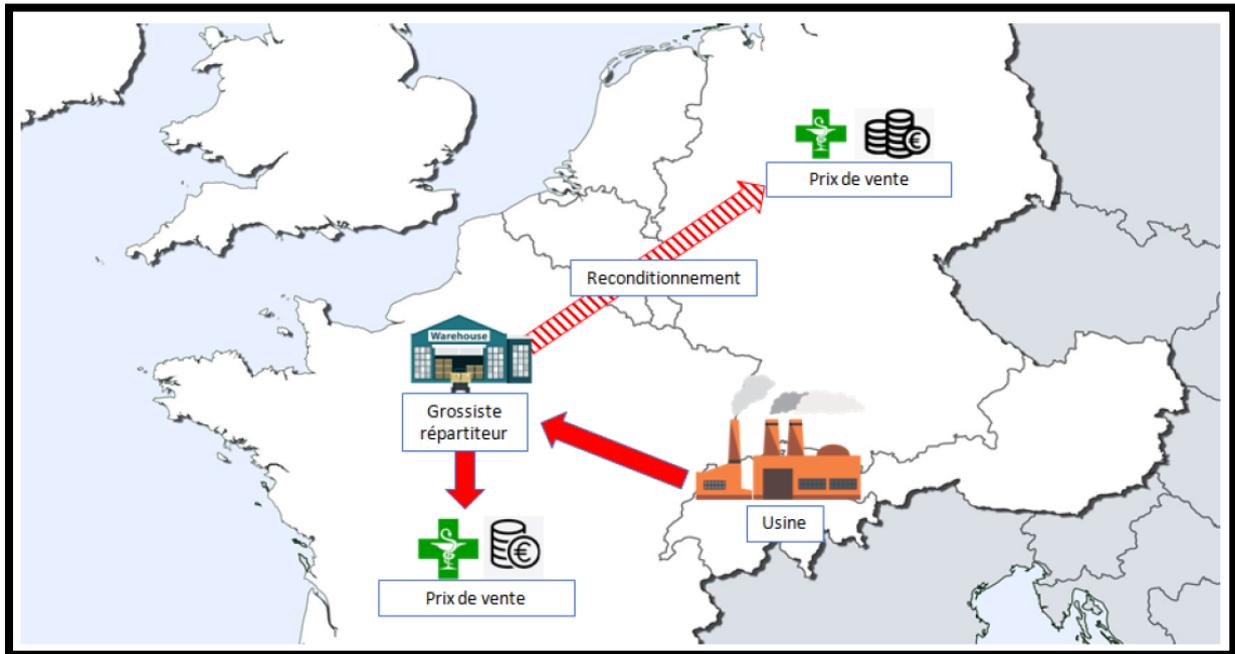


Figure 11 : Système d'importation parallèle

Ce système, bien qu'éthiquement douteux, demeure entièrement légal. Sa légitimité découle de l'article 28 du traité de Rome de la Communauté Européenne concernant la libre circulation des marchandises et l'interdiction de mesures protectionnistes. Cet article énonce que les médicaments disposant d'une autorisation centralisée pour leur mise sur le marché dans l'un des Etats membres peuvent être commercialisés dans n'importe quel autre Etat membre par un distributeur, indépendamment du titulaire de l'AMM. Par conséquent le principe de l'importation parallèle découle directement du principe de libre échange au sein de l'Union européenne.

Les entreprises, les autorités de santé ou les Etats qui subissent les conséquences de ce phénomène disposent de très peu de recours contre ces importations parallèles. Jusqu'à présent, toutes les tentatives visant à interdire ou restreindre ce marché parallèle se sont révélées infructueuses [40].

En plus de causer des pertes financières aux entreprises pharmaceutiques, l'importation parallèle pose un véritable défi en ce qui concerne la gestion des stocks de médicaments. Il s'agit d'un phénomène qui échappe totalement au contrôle des laboratoires pharmaceutiques, car ils ne disposent pas d'informations précises sur les quantités affectés par ces importations. Ce système perturbe considérablement la distribution des médicaments en France et engendre un désordre complet.

Ces transactions échappent complètement aux fabricants de médicaments et ne profitent qu'aux grossistes-répartiteurs qui les pratiquent. En achetant des médicaments destinés au marché français pour les revendre à un prix plus élevé à l'étranger, ils ont un effet préjudiciable sur le circuit de distribution des médicaments en France, contribuant ainsi à la fragilité continue du marché français.

- 4- Les hôpitaux sont particulièrement affectés par les conséquences des ruptures de médicaments, en raison notamment de l'utilisation fréquente de formes injectables, ainsi que du mode de fonctionnement actuel des appels d'offres hospitaliers. Dans la plupart des cas, un seul fournisseur est retenu lors des appels d'offres, ce qui rend difficile la possibilité de trouver un dépannage auprès d'un autre laboratoire en cas de rupture. Même lorsque deux fournisseurs sont désignés, le deuxième est souvent considéré comme un fournisseur de réserve (« back up »), sans certitude quant aux volumes de médicaments qui pourrait lui être commandé. En cas de rupture de stock du premier fournisseur, le second se trouve alors dans l'incapacité de répondre immédiatement aux besoins en quantités nécessaires. Ce mode de fonctionnement accentue les risques de ruptures de médicaments dans les hôpitaux. En revanche, dans les pharmacies d'officines, où la substitution de médicaments est souvent possible par un autre équivalent lorsque celui prescrit n'est pas disponible. Cette capacité de substitution permet de mieux gérer les situations de rupture, limitant ainsi les impacts sur les patients et offre une plus grande flexibilité et une meilleure disponibilité de médicaments dans les pharmacies, ce qui explique pourquoi le pourcentage de produits en rupture y est généralement moins élevé comparé aux hôpitaux. De plus, contrairement aux officines qui ont des réserves de stock importantes grâce à leurs grossistes, les hôpitaux disposent de quantités limitées de réserve [8].

La complexité industrielle croissante et la diversité des acteurs de la chaîne sont des facteurs qui augmentent les risques de ruptures et déstabilisent la structure actuelle de la "supply-chain". De plus, l'exigence de "zéro défaut" qui régit la chaîne du médicament peut paralyser la production en cas de défaut de qualité dans un lot de grande envergure, étant donné les délais de réactivité longs des processus industriels. Les variations brusques de consommation ne peuvent pas toujours être compensées par les stocks de sécurité, soulignant l'importance de prévisions de qualité pour la planification de la chaîne du médicament.

II.2.2. Cause économique

Au cours des dernières années, en raison de la situation économique en Europe, les gouvernements ont été contraints d'adopter des politiques visant à réduire les dépenses globales des entités publiques, y compris le secteur de la santé. Cette nécessité de réduire les coûts a entraîné progressivement la mise en place de politiques visant à abaisser les prix des médicaments.

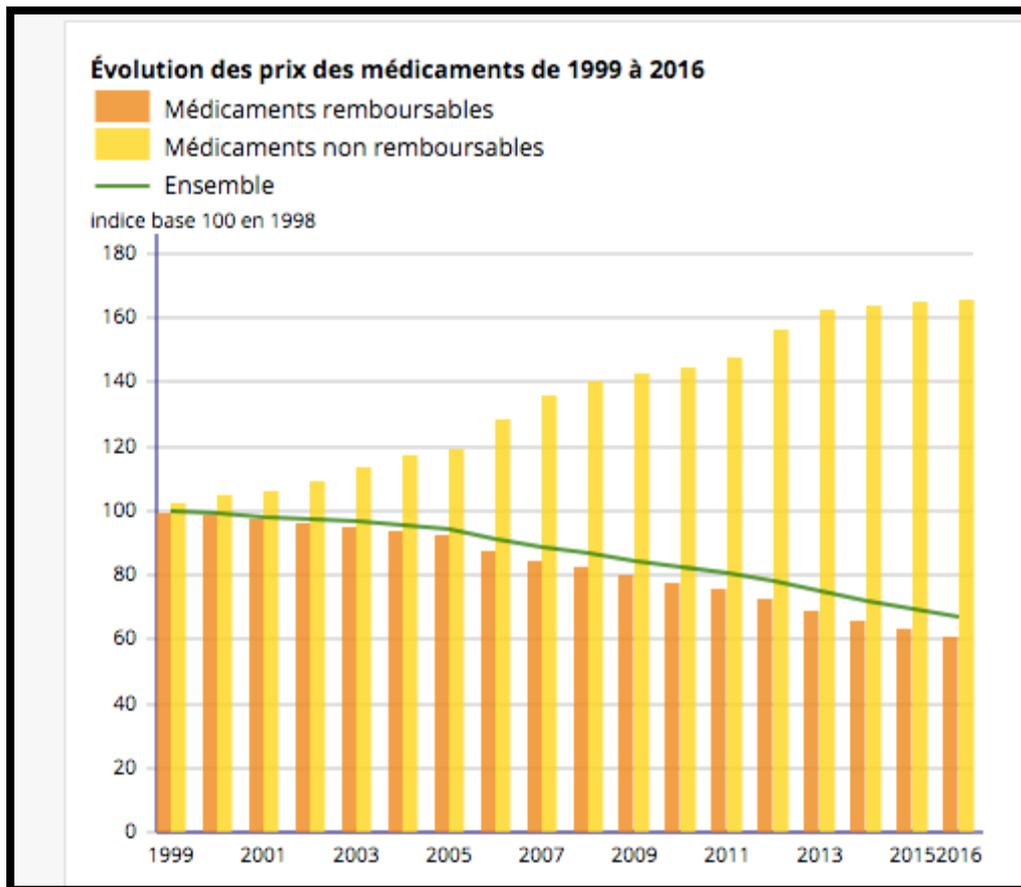


Figure 12 : Évolution des prix de médicaments de 1999 à 2016 [24]

En effet, contrairement aux idées reçues, le prix des médicaments ne cesse de baisser tandis que les coûts pour les entreprises, liées aux technologies, à la qualité, aux investissements et à la réglementation, ne cessent d’augmenter. Cette contradiction, qui consiste à offrir une meilleure qualité à moindre coût, combinée à l’arrivée des médicaments génériques sur le marché, place les laboratoires pharmaceutiques dans une situation économique moins favorable qu’auparavant. Cette situation les contraint à rechercher des solutions pour réduire les coûts de production tout en maintenant un niveau de rentabilité, de compétitivité et de qualité suffisant.

Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques, tout comme d’autres grandes entreprises dans le monde, ont mis en œuvre diverses mesures pour faire face à cette situation. Bien que ces mesures soient jugées nécessaires par les entreprises, elles entraînent à une dangereuse augmentation du risque de rupture de stock, renforçant ainsi les différents points de vulnérabilité déjà présents dans la chaîne d’approvisionnement des médicaments [24].

Les Entreprises du Médicament (LEEM) a clairement indiqué que des prix considérés comme insuffisants pour couvrir les frais de recherche et de production peuvent entraîner la non-commercialisation de certains médicaments sur certains marchés de l’UE, pointant ainsi du doigt, les prix bas comme cause de certaines pénuries. En effet, bien que les prix des anciens médicaments remboursables aient diminués ces dernières années, les laboratoires ont simultanément bénéficié de l’introduction d’innovation vendues à des prix très élevés, ainsi que d’une augmentation constante des prix des médicaments non remboursables.

En France le Comité économique des produits de santé (CEPS) négocie les prix d'achats des médicaments pour maintenir les remboursements de la sécurité sociale à un niveau stable. Les médicaments innovants convergent généralement en termes de prix entre les Etats, mais le CEPS dispose d'une plus grande marge de négociation concernant les médicaments anciens qui ne sont plus protégés par un brevet. Des mesures sont mises en place pour maîtriser les prix de ces produits, tels que des baisses ciblées, l'utilisation de grands conditionnements, l'augmentation du nombre de spécialités génériques et la substitution croissante des génériques aux médicaments princeps. Ces médicaments, achetés à un prix beaucoup plus bas que les nouveaux médicaments sur le marché, constituent la base du traitement dans de nombreux domaines médicaux tels que la cancérologie et l'infectiologie [35].

La rupture de stock des médicaments a principalement des origines économiques. En effet, bien que l'industrie pharmaceutique joue un rôle crucial dans la préservation de la santé publique, il s'agit néanmoins d'entreprises privées qui, dans le but de garantir la rentabilité de leur modèle économique, doivent trouver des moyens de réduire les coûts afin de rendre les médicaments accessibles au plus grand nombre à des prix abordables.

Cette nécessité conduit à des pratiques de plus en plus répandues, telle que la délocalisation. L'externalisation croissante de la production des matières premières pharmaceutiques. Actuellement, on estime que 60% à 80% de ces matières premières sont fabriquées en dehors de l'UE, alors qu'il y a 30 ans, cette proportion était seulement de 20%. Selon l'EMA, la Chine produit 52,9% des principes actifs pharmaceutiques, l'Inde 22,2% et l'Israël 17,7% [39].

D'autres éléments peuvent également intervenir, tel que la situation en Ukraine, ce contexte géopolitique international a créé une inflation sur les prix des matières premières et de l'énergie, ce qui fragilise davantage la rentabilité des médicaments génériques, qui sont naturellement les moins chers et soumis à des baisses de prix régulières [41].

L'augmentation des pathologies hivernales et les coûts de production en hausse liés à l'inflation ont exacerbé une situation déjà préoccupante depuis près de deux décennies. Cette aggravation était malheureusement prévisible. En effet, les prix publics des médicaments indispensables ont subi une baisse de 48,6% entre 2020 et 2021, tandis que le coût de la vie a augmenté de 33,28% sur la même période [42]. Cette disparité entre les coûts croissants et les prix en baisse a contribué à la détérioration de la situation entraînant des conséquences néfastes pour la disponibilité des médicaments. Pour pallier cela, l'Allemagne n'a pas hésité à augmenter de 50% le prix des médicaments contre la fièvre et la toux des décembre 2022. Le Portugal a également pris des décisions en faveur des hausses de prix [41].

Cependant, la nécessité de maintenir les prix des médicaments se manifeste de manière inégale à l'échelle européenne, ce qui crée un désavantage pour la France dans sa lutte contre les pénuries de médicaments. Selon une étude réalisée en 2015 sur la base des données CEPS, et des déclarations trimestrielles hospitalières, les prix des médicaments en France sont généralement inférieurs aux prix observés dans d'autres pays européens. Environ 50% des médicaments ont un prix inférieur au prix européen et 93% des médicaments ont des prix inférieurs à la moyenne d'un groupe de 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni). Ces variations de prix, bien que bénéfique pour le patient ainsi que pour le système de santé français, entraînent en contrepartie un phénomène d'importations parallèles, où certains grossistes-répartiteurs se spécialisent dans le commerce entre les pays de l'UE. Cette pratique est autorisée dans le cadre de la libre circulation des biens, permettant d'acheter des médicaments en France à bas prix pour les revendre plus cher dans les pays voisins. En 2015, le commerce parallèle européen de médicaments était estimé à 5,4 milliards d'euros.

Ces importations parallèles peuvent aggraver un risque de tension d'approvisionnement et provoquer une pénurie [8].

Conscient de ces différentes problématique économiques, la France a décidé en complément de ses multiples initiatives de lutte contre les pénuries, de mettre en place à la fin du mois de janvier 2023 une mission interministérielle de 3 mois sur les mécanismes de régulation et de financement des produits de santé. Cette mission a été suivie de l'annonce début février d'un moratoire sur les baisses de prix des génériques stratégiques et des hausses de prix ciblées [42].

Même si les paramètres économiques et industriels restent des enjeux importants de la lutte contre les pénuries de médicament, Il convient de noter qu'ils ne sont pas les uniques sources. En parallèle de ces différentes causes, il est également important de considérer l'évolution croissante de la demande.

II.2.3. Une croissance exponentielle de la demande des médicaments à l'échelle planétaire

Demande inattendue ou augmentation soudaine de la demande : parfois un médicament, peut connaître une augmentation inattendue de la demande en raison de flambées épidémiques, de crises sanitaires ou de campagnes de prévention. Cette augmentation rapide de la demande peut dépasser les capacités de production des fabricants.

Comme indiqué dans la figure 8 et 9, la hausse de la demande constitue une des principales raisons de ruptures de médicament et représentent 18% des causes déclarées par les industriels.

Cette situation est en partie due à une demande mondiale de médicaments en forte croissance. Notamment, la Chine est devenue le troisième marché mondial du médicament, représentant 9,3% du marché, derrière les Etats-Unis qui détiennent 47% du marché et l'Europe qui en représentent 24,5% (figure 13). Le marché chinois connaît une croissance extrêmement rapide, soutenue par des initiatives gouvernementales visant à améliorer les niveaux de santé publiques du pays. En outre, le gouvernement chinois souhaite rattraper d'ici 2030 les niveaux de santé publique des pays développés [8].

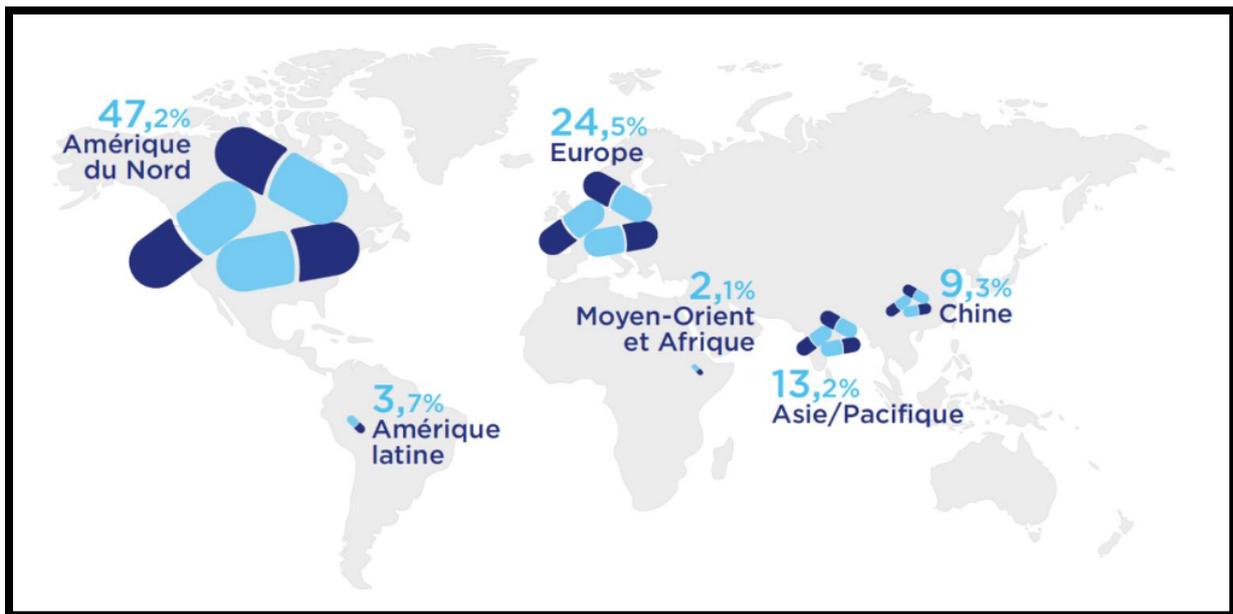


Figure 13 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2021 [44]

La hausse mondiale de la demande de médicaments constitue indéniablement une cause de rupture dans l'industrie pharmaceutique. Cette augmentation sans précédent met à l'épreuve les capacités de production et de distribution des entreprises du secteur. Les pénuries et les difficultés d'approvisionnement résultant de cette demande croissante soulignent l'importance d'investir dans des solutions innovantes pour garantir un accès constant aux traitements essentiels.

II.2.4. Délocalisation des sites pharmaceutiques

Les ruptures de stocks ou pénuries de médicaments représentent un véritable problème de santé publique. Ces problèmes sont causés par divers facteurs. Cependant, il est indéniable que la plupart des sites de production ont été délocalisés ou sous-traités à l'étranger, principalement en Asie, afin de répondre à la demande mondiale croissante.

En trois décennies, 80 % de la production de principes actifs a été délocalisée vers l'Asie. Notamment en Chine et en Inde, qui ne sont pas seulement des producteurs de médicaments mais qui deviennent d'importants consommateurs [45].

L'une des raisons principales de ce phénomène de rupture de médicaments, désormais structurel, semble être les décisions prises par les industries pharmaceutiques française de délocaliser la production de matières premières, en particulier les principes actifs, vers des régions d'Asie du Sud et de l'Est. Depuis les années 1980, la France comptait près de 470 entreprises de productions de médicaments contre seulement 247 aujourd'hui.

80% des principes actifs des médicaments sont produits en Chine et en Inde, ce qui peut compliquer l'approvisionnement en cas d'arrêt de production, comme cela a été redouté lors de la reprise de l'épidémie de Covid 19 en Chine à la fin de l'année 2022. Cependant les phénomènes ne se limitent pas seulement aux principes actifs, mais touchent également le conditionnement et l'acheminement des boîtes de médicaments [43].

Les phénomènes de délocalisation et de concentration sont interconnectés et évoluent de manière parallèle, principalement dans le but de réduire les coûts. Les laboratoires

pharmaceutiques sont attirés par la production en Asie, en particulier en Chine et en Inde, en raison de la main d'œuvre moins onéreuse par rapport à l'Europe. Cela permet également de contourner les contraintes environnementales [35].

Ce risque réel, en partie dû à la délocalisation, est désormais pris en compte par certains industriels qui commencent à envisager la relocalisation de leurs activités de production afin de réduire ces problèmes d'approvisionnement.

II.2.5. La crise Covid-19 et ses conséquences

Comme mentionné précédemment, le système d'approvisionnement en médicaments repose largement sur l'importation de substances actives ou de produits finis provenant de fournisseurs situés en dehors de l'Union européenne (UE). La quête d'efficacité économique a conduit à une généralisation de la vente en flux tendu, ce qui signifie que la moindre variation de la demande ou les problèmes politiques dans les pays d'origine de ces médicaments peuvent avoir des conséquences désastreuses sur leur approvisionnement. Par conséquent, la garantie de l'approvisionnement en médicament sur le marché français et pour les patients n'est pas automatiquement assurée.

La pandémie de Covid-19 qui a touché la France et le reste du monde en 2020 en est un exemple concret d'un événement imprévisible. Cette crise sanitaire a perturbé le fonctionnement normal de la chaîne d'approvisionnement en médicaments, révélant ainsi la fragilité des systèmes de santé européens qui dépendent des livraisons en provenance de pays eux-mêmes touchés par la pandémie de Covid-19. En effet avec l'augmentation massive du nombre de patients, les établissements hospitaliers ont vu leur demande de médicaments augmenter de manière significative, en particulier ceux utilisés en anesthésie et réanimation. Cette crise, qui a paralysé l'économie mondiale, a également souligné la nécessité pour l'industrie pharmaceutique de revoir l'approvisionnement en produits essentiels tels que les masques, les gants, le verre, le carton, l'aluminium et le plastique, qui sont tous utilisés dans la fabrication et l'emballage des médicaments. Ces possibles ruptures d'approvisionnement peuvent être à l'origine de pénuries de médicaments.

La crise de la Covid-19 a révélé la vulnérabilité du circuit de production et de la chaîne d'approvisionnement des médicaments. Il a suscité une prise de conscience quant aux dépendances existantes. Actuellement, l'Etat français, en collaboration avec le Leem et de nombreux autres acteurs de l'industrie pharmaceutique, travaille sur de nouvelles politiques visant à gérer les ruptures de stock de manière plus efficace et à renforcer la sécurité du marché pharmaceutique français.

II.2.5.1. Exemples pratiques : la pénurie de paracétamol et de l'antibiotique

La triple épidémie de Covid 19, de grippe et de bronchiolite de l'hiver dernier, associée aux problèmes d'approvisionnement, a fragilisé un marché déjà tendu, conduisant à l'indisponibilité de certaines molécules.

Au total, environ 3000 molécules ont manqué à l'appel au cours de la période hivernale, d'après les données de l'ANSM. Parmi ces médicaments, celles qui suscitent les plus vives inquiétudes parmi les autorités, les professionnels de santé et les patients sont les versions pédiatriques de l'amoxicilline (antibiotique prescrit pour traiter les infections et classé parmi les MITM), ainsi que du paracétamol.

En 2020 et en 2021, durant les deux années de confinement, les épidémies hivernales dont celles de grippe et de bronchiolite ont été peu virulentes. Or cette année, la triple épidémie de Covid-19, grippe et bronchiolite a été très forte, augmentant la demande de médicaments.

En ce qui concerne l'amoxicilline, la demande a doublé par rapport aux années précédentes, et cette augmentation n'a pas été anticipée par les fabricants.

Par ailleurs, la guerre en Ukraine et l'augmentation des prix de l'énergie a eu des répercussions sur la production des additifs ainsi que sur le conditionnement des médicaments. Cela s'applique aux matériaux tels que le carton et les flacons en verre, particulièrement utilisés pour les versions pédiatriques de l'amoxicilline et du paracétamol [45].

Face aux pénuries mondiales de paracétamol, L'ANSM demeure engagés et en étroite collaboration avec tous les acteurs concernés afin de garantir l'accès à ces traitements, en particulier pour les plus jeunes enfants.

L'ANSM a mis à disposition la liste exhaustive des spécialités à base de paracétamol spécifiquement conçues pour un usage pédiatrique, en fonction du poids de l'enfant (annexe 1). Élaborée en concertation avec les professionnels de santé et associations de patients, cette liste permet principalement d'identifier les médicaments pouvant actuellement être délivrés par les pharmaciens en remplacement de ceux indiqués sur l'ordonnance, en cas d'indisponibilité immédiate.

Les causes des tensions en paracétamol sont principalement liées à l'augmentation de la demande, accentuée par les récentes flambées de trois épidémies saisonnières majeures, la bronchiolite, la grippe et la Covid-19. Parallèlement, l'influence de la situation géopolitique ne peut être négligée, notamment en ce qui concerne l'accès aux matières premières essentielles pour le paracétamol comme le carton et l'aluminium. Il convient de noter qu'en 2022, la vente de près de 10 millions de boîtes de paracétamol pédiatrique supplémentaires a été enregistrée par rapport à 2021.

Depuis juillet 2022, l'ANSM met en place toutes les mesures possibles pour minimiser les répercussions des tensions concernant le paracétamol. Suite à leur demande, les laboratoires ont augmenté leur capacité de production. De plus, l'ANSM a temporairement restreint l'exportation de ces médicaments par le biais des grossistes répartiteurs [46].

Des retards d'approvisionnement sont observés des formes orales et des suppositoires de paracétamol. Ces retards résultent de problèmes de production auxquelles s'ajoute une augmentation de la demande, particulièrement dans le contexte de la 7^{ème} vague de Covid-19. L'approvisionnement en paracétamol pour les hôpitaux reste garanti.

Le paracétamol fait face à des problèmes temporaires d'approvisionnement. En raison de la 7^{ème} vague de Covid-19 en cours et de la période estivale, des mesures sont mises en œuvre pour garantir la stabilité de la situation et assurer la satisfaction des besoins de tous les patients. L'ANSM ainsi que les syndicats de pharmaciens d'officine, la Fédération des Syndicats Pharmaceutique de France (FSPF) et l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) conseillent aux pharmaciens de réduire leurs commandes et de réguler les quantités fournies dans la mesure du possible.

Pendant cette période, afin de stabiliser la situation en ville et de préserver les stocks disponibles, l'ANSM a mis en place plusieurs mesures : les laboratoires doivent mettre en place un contingentement quantitatif au niveau de la vente aux grossistes répartiteurs et de la vente directe aux officines. Cette démarche vise à assurer une distribution équitable des

approvisionnement sur l'ensemble du territoire et à maintenir les stocks disponibles à long terme. L'ANSM continue de surveiller attentivement la situation et l'état des stocks afin d'ajuster les mesures en place si nécessaire [47].

Les deux principaux laboratoires de paracétamol (Sanofi et UPSA) soulignent conjointement que leur production, en étant basée en France, est caractérisée par sa réactivité. UPSA fabrique ainsi ses produits à base de paracétamol avec ses marques Efferalgan et Dafalgan à Agen. De son côté, Sanofi indique que la production mondiale de Doliprane est entièrement réalisée en Europe, dont 65% en France grâce à ses deux sites de Lisieux et de Compiègne. L'usine Sanofi de Lisieux, dédiée exclusivement à la fabrication des 45 variantes de Doliprane (comprimés, sachets, gélules, suppositoires, etc...) atteint une moyenne quotidienne de 1 million de boîtes de Doliprane par jour. Près de 96% de cette production est destinée au marché français.

Afin de répondre à l'augmentation de la demande de Doliprane, en plus du contingentement mis en place résultant de la collaboration entre l'ANSM et les fabricants de médicaments, les équipes de Compiègne et de Lisieux sont engagées dans un rythme de production en rotation 24h/24 et 7 jours/7, afin de produire au maximum de leur capacité.

Bien que la fabrication du paracétamol se déroule en France, son principe actif, quant à lui est importé d'Asie depuis plusieurs années (principalement de Chine et d'Inde), des Etats-Unis et de Turquie. Dans le cas de UPSA, 85% des approvisionnement en principes actifs proviennent des Etats-Unis, le reste d'Asie ou d'Europe.

Dans ce contexte les deux laboratoires mettent en avant le projet de Seqens visant à relocaliser la production de principes actifs en France. Ce projet implique la création d'une usine avec une capacité annuelle de 10000 tonnes (répondant aux besoins de la France). Les deux laboratoires en seront clients [48].

Concernant l'amoxicilline (seule ou en association avec l'acide clavulanique), ce produit connaît actuellement des problèmes d'approvisionnement substantiels en France. Les formulations de ces antibiotiques les plus touchées sont principalement les suspensions buvables en flacon, largement prescrite en ville chez les enfants.

L'ANSM s'engage pleinement à prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer au mieux la stabilité de la situation et garantir la satisfaction des besoins des patients en étroite collaboration avec les professionnels de santé et les associations de patients. Dans ce contexte, une prescription appropriée ainsi qu'une utilisation judicieuse de ces antibiotiques revêtent une importance cruciale.

Ces problèmes d'approvisionnement touchent l'ensemble de l'Europe, ainsi que d'autres marchés internationaux. Les formulations les plus touchées sont les suivantes :

- Clamoxyl (amoxicilline) et génériques (dosages 125mg/5mL, 250mg/5mL et 500mg/5mL)
- Augmentin (amoxicilline/acide clavulanique) et génériques (dosages 100mg/12,5mg/mL)

Ce sont les antibiotiques les plus fréquemment prescrits chez les enfants. Par ailleurs d'autres formulations orales destinées plutôt aux adultes (comprimés, gélules, etc...) sont également touchées par ces difficultés.

Les laboratoires justifient ces problèmes d’approvisionnement en amoxicilline par une augmentation considérable de la consommation d’antibiotiques, combinée à des difficultés rencontrées sur les chaînes de productions industrielles. Pendant la pandémie de Covid-19, la demande en amoxicilline avait considérablement diminué, ce qui avait entraîné une réduction voire un arrêt de certaines lignes de production. Ces lignes n’ont pas retrouvé leur capacité de production d’avant la pandémie.

L’ANSM a sollicité les laboratoires en leur demandant d’augmenter leur capacité de production. En parallèle, des investigations sont en cours afin d’explorer des options d’importation de ces antibiotiques depuis l’étranger [49].

La guerre en Ukraine n’a fait qu’aggraver la situation en raison des difficultés d’approvisionnement en matière premières et de la flambée des coûts de production (+25% à +30%). Les flacons en verre qui servent notamment à reconditionner l’amoxicilline, ont ainsi fait défaut.

Si le médicament initialement prescrit pour un enfant âgé de moins de 12 ans n’est pas disponible, le pharmacien est autorisé par l’ANSM, dans des circonstances exceptionnelles et temporaires, à délivrer à la place une préparation magistrale en accord avec le tableau 1. Le pharmacien doit informer le prescripteur et remettre la fiche d’utilisation disponible sur le site internet de l’ANSM [50].

Tableau 1 : Conformité de la préparation magistrale à base d’amoxicilline

Médicament prescrit	Préparation magistrale délivrée en remplacement
AMOXICILLINE 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable	AMOXICILLINE 125 mg gélule
AMOXICILLINE 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable	AMOXICILLINE 250 mg gélule
AMOXICILLINE 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable	AMOXICILLINE 500 mg gélule

Les autorités françaises travaillent à des solutions pour anticiper de futures pénuries. A court terme, une solution serait de constituer des stocks en amont avant les périodes épidémiques, lorsque la demande est forte, afin d’éviter d’effectuer des commandes en même temps que d’autres pays. A long terme, les acteurs de l’industrie recommandent une harmonisation des prix à l’échelle européenne, ainsi qu’une relocalisation de la production.

III. Tendances actuelles et perspectives pour l'avenir

III.1. Evolution de la législation et de la réglementation des ruptures de médicaments

Les problèmes liés aux ruptures et aux difficultés d'approvisionnement en médicaments ne sont pas récents. En fait, dès 2002, les agences de sécurité sanitaire en France ont pris des mesures pour améliorer la communication entre les autorités de santé et les industries pharmaceutiques confrontées à des pénuries de médicaments. Bien que les causes et la fréquence de ces problèmes aient évolué, leurs conséquences sur les patients et le système de soins demeurent les mêmes. Par conséquent, au cours des deux dernières décennies, les autorités ont cherché à mettre en place un ensemble substantiel de lois et de réglementations pour lutter efficacement contre ces problèmes inquiétants de pénuries de médicaments.

III.1.1. Une première initiative de l'AFSSAPS

Les ruptures et les difficultés d'approvisionnement en médicaments sont des événements qui peuvent directement menacer la santé des patients. C'est pourquoi, depuis de nombreuses années, les autorités de santé sont préoccupées par les conséquences potentielles de ces ruptures.

Dès 2002, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), qui était l'agence chargée de la sécurité des médicaments à l'époque et précurseur de l'ANSM, a émis les premières alertes et des exigences à l'égard du syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (aujourd'hui LEEM) et du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Ces exigences visaient à renforcer les mesures de protection et d'information concernant les ruptures de médicaments. L'AFSSAPS a demandé aux industriels de signaler plus tôt les ruptures, car dans certains cas, ces signalements étaient tardifs voire inexistantes. L'AFSSAPS a également identifié des conditions de signalement et des critères pour identifier les médicaments indispensables. De plus, elle a exigé des laboratoires pharmaceutiques exploitants qu'ils mettent en place des systèmes d'information pour informer les professionnels de la santé sur les circonstances, les dates et les durées des ruptures.

Cette demande a été formalisée le 11 août 2004 à travers l'article L.5124-6 du Code de la santé publique. Cet article a introduit pour la première fois une obligation pour les entreprises de gérer les ruptures de stocks de médicaments. Désormais, les établissements pharmaceutiques exploitants étaient tenus d'informer l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout risque de rupture de stock d'un médicament sans alternative thérapeutique disponible, dont ils assuraient l'exploitation [51]. Bien que cet article soit aujourd'hui considéré comme peu important à la lumière de l'arsenal juridique existant, il représentait en 2004 une avancée majeure dans la lutte contre les ruptures de stocks, étant la première obligation imposée aux entreprises concernant la gestion de ces ruptures.

III.1.2. Début de réflexion pendant le scandale du Médiateur

En 2010, un scandale sanitaire d'une ampleur sans précédent, l'affaire Mediator, a secoué la France. Ce scandale a révélé des failles dans la surveillance et le contrôle des médicaments, mettant en lumière de nombreux problèmes dans la gestion de la pharmacovigilance au sein de l'AFSSAPS. Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), chargé de l'enquête sur le scandale Mediator, a révélé un dysfonctionnement général du système. Ce rapport, publié en janvier 2011, a mis en cause plusieurs facteurs, notamment la mauvaise gestion des conflits d'intérêts, la multiplicité des instances sanitaires et la défaillance du

système de pharmacovigilance. Tous ces éléments ont contribué à des dysfonctionnements qui ont empêché de prendre en compte les risques pour les patients et de retirer le Médiator® du marché [52].

Dans ce contexte de crise sanitaire, la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, suivie plus tard de son décret d'application n°2012-1096 du 28 septembre 2012, ont été initiées. Ces textes législatifs ont traduit la nécessité d'une refonte du système de sécurité sanitaire des produits de santé. Ils ont permis de poser les bases d'une gestion plus globale du circuit des médicaments en France, définissant notamment une rupture d'approvisionnement et imposant des obligations réglementaires aux laboratoires pharmaceutiques exploitants et aux grossistes répartiteurs.

III.1.2.1. La loi Bertrand du 29 décembre 2011

Le 29 décembre 2011, la loi connue sous le nom de "loi Bertrand" (loi n° 2011-2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé) a été officiellement promulguée [53]. Cette loi était le résultat d'un vaste projet visant à réformer complètement le système de sécurité sanitaire des produits de santé, une nécessité mise en évidence suite au scandale de l'affaire Médiator.

Cette loi, s'articule autour de trois principaux axes :

- la prévention des conflits d'intérêt et la transparence,
- le renforcement de la pharmacovigilance,
- la création d'une nouvelle agence du médicament, l'AFSSAPS étant remplacée par l'ANSM, qui dispose de nouvelles prérogatives.

Cependant, la loi ne s'est pas limitée à résoudre les problèmes qui ont été manifestés lors de l'affaire Médiator. Elle a également introduit plusieurs mesures visant à lutter contre les ruptures d'approvisionnement et à améliorer globalement le système de santé. Ces améliorations englobent principalement l'intégration de plusieurs dispositions au sein de la loi :

- L'article 46 de la loi Bertrand a réformé l'article L5124-6 du 11 août 2004, imposant désormais aux laboratoires exploitants l'obligation d'informer l'ANSM de toute rupture de médicament en vigueur depuis 2004 au moins un an avant sa suspension ou arrêt de commercialisation, pour les médicaments utilisés dans une pathologie grave et sans alternative thérapeutique sur le marché français. Si ces conditions ne sont pas remplies, le délai de deux mois reste inchangé [51] [53] ;
- L'article 47 a introduit la mise en place de systèmes d'astreinte pour les grossistes-répartiteurs, en ajoutant les articles L.5124-17-1 et L.5124-17-2 au CSP. Ces dispositions obligent désormais les grossistes-répartiteurs à garantir un approvisionnement continu du marché national afin de couvrir les besoins du patient, y compris en dehors des heures d'ouverture habituelles. Cette nouvelle exigence implique donc la mise en œuvre d'un système d'astreinte [54] ;
- L'article 5 de la loi a institué des sanctions financières en cas de non-respect des obligations par les laboratoires exploitants et les grossistes-répartiteurs. Cette mesure a été formalisée par l'article L5421-8 du CSP, énumérant quatorze types de manquements pouvant faire l'objet de sanctions [55] ;

La loi Bertrand a constitué une étape fondamentale dans la réforme du système de santé. Promulguée en décembre 2011, elle a été définitivement adoptée par le Parlement sous la forme d'un décret d'application presque un an plus tard.

Ce décret, en l'occurrence le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012, a pour principal objectif de clarifier les informations qui étaient initialement incluses dans la loi Bertrand. Il introduit notamment une première définition du concept de rupture de stock et offre des précisions supplémentaires concernant les nouvelles obligations imposées aux différents acteurs du secteur pharmaceutique.

III.1.2.2. Décret d'application 2012-1096 du 28 septembre 2012

Le 28 septembre 2012, le Premier Ministre a officiellement approuvé le décret n°2012-1096 relatif aux approvisionnements en médicaments destinés à un usage humain [34]. Ce décret a marqué une évolution significative dans le domaine de la pharmacie. Au-delà de l'apport substantiel que constitue l'ajout de la définition des ruptures d'approvisionnement dans la législation, il a introduit un ensemble d'obligations réglementaires concernant les laboratoires pharmaceutiques exploitants et les grossistes-répartiteurs. Ces obligations ont pour objectif de renforcer la sécurité et la fluidité de la chaîne de distribution des médicaments en établissant des règles claires pour les exploitants, les grossistes-répartiteurs, ainsi que d'autres acteurs impliqués dans la distribution des médicaments en France. En résumé, ce décret a établi un cadre réglementaire et des responsabilités communes pour les nombreux acteurs du circuit des médicaments. Les laboratoires pharmaceutiques opérant en France sont désormais tenus de :

- Garantir l'approvisionnement des grossistes-répartiteurs.
- Informer l'ANSM de toute situation de rupture.
- Mettre en place un centre d'information d'urgence.

Afin de garantir une compréhension mutuelle entre tous les intervenants du secteur pharmaceutique, le décret n°2012-1096, à travers son article 4, crée l'article R5124-49-1 du CSP, introduit pour la première fois une définition de la rupture d'approvisionnement dans la législation française [56]. Il définit désormais les ruptures d'approvisionnement comme étant « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. ». Ce décret offre une opportunité d'harmoniser la compréhension de la notion de rupture d'approvisionnement parmi les entreprises exploitantes, les autorités sanitaires et les responsables de la chaîne de distribution. En établissant cette définition inédite de la rupture d'approvisionnement, le décret d'application s'engage également à renforcer les responsabilités et les obligations des entreprises exploitantes ainsi que celles des grossistes répartiteurs.

L'une des principales modifications ayant un impact sur les laboratoires pharmaceutiques exploitants se trouve dans l'article 3 du décret n° 2012-1096, qui modifie l'article R. 5124-48-1 du CSP. Ce changement introduit désormais l'obligation pour les exploitants de garantir un approvisionnement ininterrompu de médicaments aux grossistes répartiteurs [57]. Les laboratoires exploitants doivent s'assurer que les grossistes répartiteurs disposent d'un approvisionnement adéquat et continu, leur permettant ainsi de répondre aux besoins du marché français. Avant ce décret, les entreprises avaient seulement l'obligation de fournir un approvisionnement adéquat aux pharmacies et autres personnes habilitées à délivrer des médicaments.

En contrepartie de cette obligation d'approvisionnement continu, depuis l'adoption du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012, les grossistes répartiteurs sont également soumis à des obligations supplémentaires [58]. Les grossistes répartiteurs ont dorénavant pour obligations :

- De notifier à l'exploitant toute rupture d'approvisionnement concernant l'un de ses produits si cette rupture n'a pas déjà été signalée à l'ANSM par l'exploitant lui-même. Conformément aux engagements pris par les entreprises exploitantes pour assurer un approvisionnement ininterrompu en médicaments aux grossistes répartiteurs, il est stipulé à l'article R5124-59-1 que ces derniers ont l'obligation d'informer l'exploitant de toute rupture d'approvisionnement qui n'a pas encore été communiquée à l'ANSM [59] ;
- D'effectuer une déclaration spécifiant la zone géographique de leur activité de répartition. Les entreprises opérantes en tant que grossistes-répartiteurs doivent informer le directeur général de l'ANSM le territoire sur lequel chacun de ses établissements exerce son activité de répartition. Cette déclaration de la zone de répartition envisagée est incluse dans le dossier accompagnant la demande d'autorisation d'ouverture conformément à l'article L.5124-3 [60]. Une fois autorisés, les grossistes-répartiteurs sont responsables de l'approvisionnement de cette zone. Dans des cas exceptionnels, lorsque d'autres sources d'approvisionnement font défaut, le directeur général de l'ANSM peut demander à un grossiste-répartiteur de fournir des médicaments à une pharmacie située en dehors de son territoire de répartition. Le grossiste-répartiteur a également le droit de solliciter des modifications de la zone de couverture, à condition de démontrer une conformité rigoureuse aux obligations qui lui incombent ;
- De maintenir une réserve minimale de deux semaines de médicaments en stock pour un territoire donnée. Conformément aux dispositions du même décret, une fois qu'elle a obtenu l'autorisation d'ouvrir un établissement et défini sa zone de répartition, l'entreprise s'engage à maintenir une quantité réelle et adéquate de médicaments en vue de leur distribution, afin de répondre à l'ensemble des besoins de son territoire de répartition. Cette réserve doit comprendre au moins 90% des différentes présentations de médicaments disponibles sur le marché. Ces stocks doivent être suffisants pour couvrir la demande habituelle de la zone pendant au moins deux semaines ;
- D'assurer la livraison aux pharmacies et aux PUI dans un délai maximum de 24 heures. Les grossistes doivent être en mesure de traiter les commandes passées par les pharmacies du lundi au samedi dans un délai de 24 heures au maximum. En cas de commande passée en dehors de cette période, c'est-à-dire après 14 heures le samedi, ainsi que le dimanche et les jours fériés, les grossistes doivent participer à un système de permanence permettant de fournir les médicaments requis dans les 8 heures suivant la commande. Ces demandes de médicaments peuvent être initiées par le préfet après consultation du directeur général de l'Agence régionale de santé (ARS) ou par le pharmacien de garde. Le tableau des astreintes est transmis à fréquence semestrielle à l'ARS et à l'ANSM, il doit ainsi permettre de pallier les situations sanitaires urgentes.

En plus des responsabilités évoquées précédemment pour renforcer la coopération entre les exploitants et les grossistes répartiteurs, le décret n°2012-1096 introduit également de nouvelles obligations pour les entreprises exploitantes, comme stipulé dans son article 4 [34]. Cet article, en plus de définir la notion de rupture de stock, rappelle aux exploitants leurs engagements et obligations :

- D'information auprès de l'ANSM. Lorsqu'un exploitant anticipe une éventuelle rupture de stock, il est tenu de rapporter cette information à l'ANSM. En plus de cette notification, il est également requis de fournir à l'ANSM des informations détaillées, telles que les délais prévus, les niveaux de stock disponibles, les modalités de disponibilité, et les délais prévisionnels de réapprovisionnement. Le cas échéant, le laboratoire doit également informer l'ANSM sur les alternatives thérapeutiques pouvant substituer la spécialité pharmaceutique en rupture.
- De renforcer leur système d'information médicale en continu. Conformément à la loi, les exploitants sont tenus de mettre en place des " centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de pharmacie à usage intérieur et aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs ". Il est également possible pour les laboratoires de sous-traiter ce service. Cette mesure vise à améliorer la fluidité de la communication et la circulation de l'information en cas de rupture d'approvisionnement, et si nécessaire, à permettre la délivrance en urgence de la spécialité manquante.

Le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012, venant préciser la loi de 2011-2012 du 29 décembre 2011, a joué un rôle majeur dans le renforcement du cadre législatif qui régit les différents acteurs intervenant dans la chaîne d'approvisionnement des médicaments. Il a introduit un ensemble d'obligations auxquelles ces acteurs doivent se conformer. Ces mesures, appliquées aux entreprises, ont produit des résultats positifs, car le nombre de signalements de ruptures et de tensions d'approvisionnement a connu une augmentation limitée entre 2013 et 2016.

III.1.3. La loi 2016-241 du 26 janvier 2016 : de nouvelles responsabilités pour les entreprises

Cette loi renforce les obligations des entreprises envers les grossistes répartiteurs. En plus de leur imposer l'obligation de garantir un approvisionnement adéquat et continu, elle les contraint à prendre toutes les mesures jugées appropriées pour anticiper et pallier les problèmes d'approvisionnement. De plus, elles doivent partager les informations dont elles disposent avec les autres acteurs du circuit du médicament, notamment les pharmaciens d'officine, les pharmaciens de PUI ainsi que les pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs.

La loi 2016-41 réajuste également les responsabilités des grossistes répartiteurs en renforçant leur devoir de service public. Dans le but de contrer le phénomène d'importation parallèle de médicaments et de protéger le marché français en période de pénurie ou de rupture de stock, l'article L5124-17-3 précise que ces grossistes répartiteurs ne sont autorisés à effectuer des ventes en dehors du territoire national ou à revendre un médicament à une entreprise de distribution en gros qui se livre à l'export, s'ils ont rempli leurs obligations de service public en premier lieu. Le texte spécifie également de manière stricte qu'il est interdit aux grossistes répartiteurs de vendre à l'exportation des médicaments en tension d'approvisionnement ou en rupture en France. Cette mesure vise à réduire le risque de rupture associé au commerce parallèle de médicaments et à garantir ainsi un approvisionnement continu sur le marché français [61].

En revanche, l'article L5121-33 du Code de la Santé Publique accorde aux pharmaciens d'officine la possibilité de délivrer des médicaments munis d'une autorisation d'importation [62]. Cette disposition vise à faire face à des situations de crise sanitaire ou à des problèmes d'approvisionnement. En cas de difficultés, elle autorise l'importation de spécialités

pharmaceutiques destinées à d'autres marchés internationaux pour répondre aux besoins du marché français.

III.2. Les mesures mises en place visant à prévenir et gérer les ruptures au sein d'un laboratoire exploitant

La prévention et la gestion des ruptures de médicaments au sein d'un laboratoire exploitant revêtent une importance cruciale pour assurer la continuité des soins médicaux, la sécurité des patients et la réalisation des objectifs de recherche et de développement. Les médicaments jouent un rôle essentiel dans la santé humaine, et toute pénurie ou rupture de stock peut avoir des conséquences potentiellement graves.

Pour garantir un approvisionnement fiable et répondre aux besoins croissants, il est impératif de mettre en œuvre des stratégies proactives et des protocoles robustes qui permettent d'anticiper, d'atténuer et de réagir efficacement aux situations de rupture. Dans ce contexte, l'élaboration de mesures préventives et d'un plan de gestion solide devient impérative pour maintenir la qualité des soins, la recherche scientifique et la confiance envers l'organisation.

III.2.1. Les différents moyens de communication disponibles pour les entreprises

La communication a constamment été priorisée par les autorités pour lutter contre les pénuries de médicaments. Actuellement il existe trois principaux moyens de communication à la disposition des autorités et des entreprises, ces trois canaux sont indépendants les uns par rapport aux autres. Ils servent chacun à des fins différents et présentent des avantages distincts. Ces outils sont les suivants

- **Trustmed** : Il remplace le formulaire de déclaration transmis par courriel pour signaler les ruptures et les risques de ruptures des MITM. Cette plateforme permet le transfert électronique d'information. Les laboratoires exploitants peuvent ainsi satisfaire leurs obligations en matière de signalement des ruptures ou risque de ruptures auprès des autorités de santé.
- **DP-ruptures** : Un logiciel conçu pour que les pharmaciens signalent les ruptures de stock constatées à leur niveau. En retour, les pharmaciens reçoivent des informations sur la disponibilité future de ces médicaments.
- **TRACStock** : Cette application permet de regrouper les informations sur les tensions d'approvisionnement et les ruptures de médicaments de MITM à destination de l'ANSM. L'objectif est de centraliser ces données et de les rendre exclusivement accessibles aux autorités publiques.

III.2.1.1. Plateforme de déclaration TrustMed

A compter du 3 mai 2021, l'ANSM a introduit une nouvelle plateforme nommée TrustMed, destinée à faciliter les interactions avec les industriels et permettant la déclaration en ligne des risques de ruptures ou des ruptures de stock des MITM [63].

TrustMed, remplaçant du formulaire de déclaration précédent, apporte une double amélioration en termes de collecte de données sur les signalements de ruptures de stock ou risque de rupture. De plus, elle offre une manière plus détaillée de partager avec les patients et les professionnels de santé, les informations et les démarches entreprises pour pallier les ruptures

de stock. Ce lancement constitue une étape importante dans la démarche continue de numérisation et de transparence.

La sécurité de l'application TrustMed est renforcée par un système de double authentification. Les laboratoires exploitants impliqués dans la gestion des ruptures de stock peuvent ainsi :

- Déclarer en ligne, au moyen d'un formulaire dédiée, une rupture ou un risque de rupture de stock pour une spécialité pharmaceutique
- Transmettre des documents en lien avec cette déclaration
- Informer l'ANSM des mesures entreprises ou répondre à une demande de l'Agence de mettre en place des mesures
- Echanger avec les équipes dédiées de l'ANSM.

La plateforme TRUSTMED, initiée par l'ANSM, vise à faciliter la déclaration des ruptures de stock des MITM dès que les niveaux de stocks sont inférieurs au stock de sécurité. Cette plateforme en ligne remplace le formulaire de déclaration utilisé précédemment et simplifie les échanges avec les industriels. Les laboratoires exploitants impliqués dans la gestion des ruptures de stock signalent les ruptures ou les risques de rupture en remplissant ce formulaire en ligne. Cela permet d'informer l'ANSM des mesures prises et de répondre aux demandes de l'Agence concernant les actions entreprises (annexe 2).

Cette plateforme vise à améliorer la collecte des données de signalement des ruptures de stock et à partager avec les patients et les professionnels de santé les mesures mises en œuvre pour pallier ces ruptures. La mise en place d'une procédure en ligne standardise l'information et permet sa centralisation dans les bases de données de l'ANSM, facilitant ainsi le traitement systématique et rapide des situations de rupture de stock. Cette démarche s'inscrit dans la numérisation et la transparence de la collecte de données.

L'année précédente, le nombre de déclarations de ruptures a doublé, passant de 1500 en 2019 à 3000 en 2022. Cette augmentation découle d'une demande accrue des autorités pour une déclaration plus exhaustive des ruptures et risques de rupture, ainsi que de la crise sanitaire qui a engendré de nombreuses pénuries. Les professionnels de santé sont encouragés à utiliser pleinement ces plateformes afin d'anticiper au mieux les risques de rupture et de réduire le nombre de situations de rupture [64].

III.2.1.2. DP-ruptures

Afin de faciliter la circulation des informations entre les différents intervenants de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique et d'améliorer la gestion des ruptures de stock, l'Ordre national des pharmaciens a développé un dispositif appelé DP-Ruptures. Mis en expérimentation depuis mars 2013, cet outil professionnel est en cours de déploiement généralisé au sein des pharmacies. En juillet 2019, environ 70 % des officines ont déjà adopté ce service, et plus de 500 000 messages sont échangés chaque mois entre les laboratoires et les pharmaciens. Lorsqu'un pharmacien n'a pas pu se procurer un médicament pendant 72 heures, le logiciel de l'officine génère automatiquement une déclaration de rupture.

Ce mécanisme s'établit sous la forme d'un système d'alerte directe entre les pharmacies et les industriels, accessibles aux officines, aux PUI et aux laboratoires pharmaceutiques adhérent au logiciel. Il permet de recenser les ruptures constatées sur le terrain par les officinaux

et les PUI, les déclarations de ruptures de stock faites par les industriels et de faciliter la communication entre les parties prenantes.

Le DP-Ruptures présente plusieurs avantages : il accroît la transparence, facilite la circulation de l'information et renforce la coordination entre les professionnels de santé.

Il permet aux pharmaciens d'officine et aux PUI de signaler les ruptures d'approvisionnement soit via leur logiciel métier (pour les pharmaciens d'officine), soit en utilisant le mode web service (accès sécurisé au DP via un site Internet), à la fois au laboratoire exploitant concerné et aux autorités sanitaires, notamment l'ANSM.

En échange de leur signalement, les déclarants obtiennent des informations conformes aux dispositions légales (conformément au décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain), telles que la date prévue de réapprovisionnement, les médicaments alternatifs, etc. Grâce aux déclarations effectuées par les pharmaciens, le DP-Ruptures permet de quantifier les ruptures d'approvisionnement (touchant différentes catégories thérapeutiques, taux de rupture, durées moyennes et médianes des ruptures).

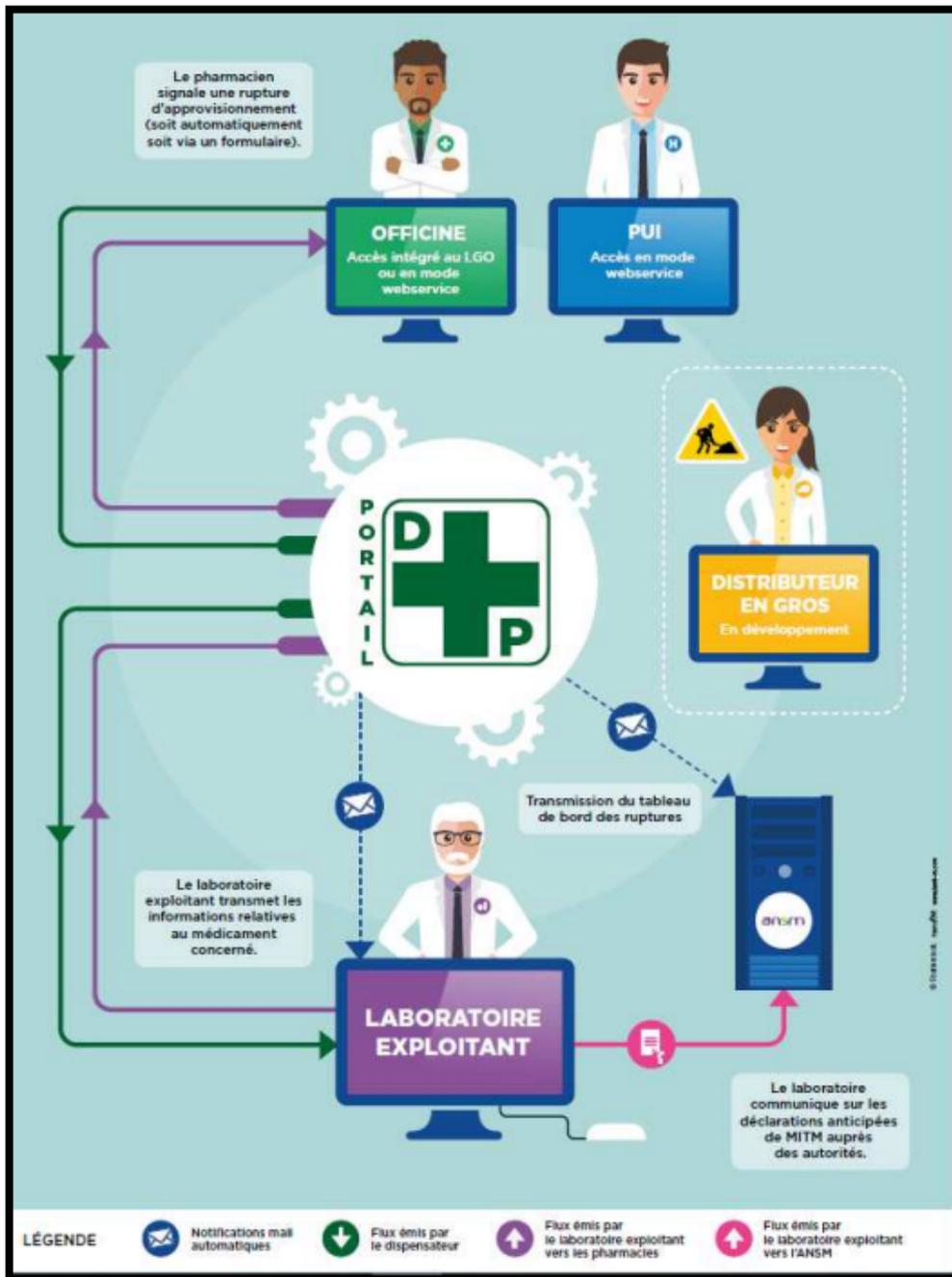


Figure 14 : Le fonctionnement de DP-rupture [65]

Cet outil fournit une perspective différente et complémentaire de celle présentée par l'ANSM, qui se fonde sur les déclarations des laboratoires concernant les ruptures ou risques de rupture. En effet, l'outil DP-Ruptures offre une évaluation concrète des ruptures observées sur le terrain [65].

III.2.1.3. TRACStocks

La plateforme TRACStocks a été développée en collaboration par Le Leem, le GEMME (générique même médicament) et les laboratoires des médicaments d'importation parallèle (LEMI), dans le but d'améliorer la gestion des stocks de médicaments. Initiée par le LEEM, cette plateforme a été déployée dans le cadre de son plan d'action "Ruptures" de 2019 pour résoudre les problèmes récurrents d'approvisionnement en médicaments. Son objectif

principal est de répondre aux demandes de l'ANSM en matière de transmission de données sur les stocks et d'agrégation de données, afin de prévenir ou de mettre fin à une rupture de stock de médicament.

Les laboratoires introduisent les données sur la tension des stocks dans la plateforme, qui agrège ensuite ces informations provenant de différents laboratoires. Ces données sont exclusivement accessibles aux autorités publiques, dont l'ANSM, et fournissent des informations sur les stocks de MITM lorsque des tensions surviennent chez un fabricant. Ce système offre une vue claire de la disponibilité des médicaments pour la prise en charge des patients. Il facilite également la déclaration des données de stocks des entreprises à l'ANSM via une plateforme gérée par un tiers de confiance, tout en améliorant la traçabilité des stocks de médicaments en tension pour mieux anticiper les ruptures.

La plateforme TRACStocks permet d'établir une base de données centralisée concernant les stocks de MITM en situation de rupture d'approvisionnement et comportant des alternatives commercialisées. Parallèlement, elle permet de générer des tableaux périodiques pour suivre et évaluer l'évolution des niveaux de stocks consolidés, contribuant ainsi à mieux anticiper les actions à prendre en cas de tensions d'approvisionnement [64].

Ces plateformes sont donc d'une importance capitale pour améliorer la communication entre les autorités de santé et les entreprises pharmaceutiques. Cependant, prévenir les autorités n'est pas suffisant, il incombe désormais aux entreprises de prendre des mesures visant à minimiser au maximum l'impact d'une rupture sur la santé des patients.

III.2.2. Les plans de gestion de pénuries (PGP)

Les plans de gestion de pénuries sont des stratégies préventives et réactives élaborées par l'ANSM. Ces plans prennent une importance capitale. Ils permettent d'anticiper, de prévenir et atténuer les effets des ruptures de stocks de MITM.

Selon l'article R. 5124-49-5 du décret n° 2021-349 du 30 mars 2021, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant les médicaments procèdent, sous leur responsabilité à l'élaboration et la mise en œuvre des PGP conformément aux directives établies par décision du directeur général de l'ANSM pour tous les MITM. La mise en vigueur de ce décret a été appliquée au 1er septembre 2021 [66].

Ces PGP prennent en considération les risques inhérents au processus de fabrication et de distribution du médicament en question. Ces plans jouent un rôle crucial en identifiant les potentiels risques de non-disponibilité et, en cas de difficultés d'approvisionnement, en proposant des solutions promptes pour garantir la continuité des traitements des patients concernés.

Chaque PGP devra comporter plusieurs éléments essentiels tels que :

- Des informations générales sur le médicament concerné (indications, impact sur les patients, itinéraire de distribution),
- une appréciation des risques pouvant conduire à une rupture de stock,
- les moyens de maîtrises prévus pour lutter contre ces risques (notamment stock de sécurité, sites alternatifs de fabrication de la substance active et du produit fini)
- les mesures de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture avérée (contingement du stock résiduel, alternatives thérapeutiques, informations des professionnels de santé et des patients, importations de médicaments).

Le contenu est détaillé en annexe 3.

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments adaptent et ajustent régulièrement ces PGP en fonction des besoins changeants.

Conformément à ces nouvelles directives, pour chaque MITM commercialisée en France, un PGP devra être élaboré. Ces PGP associées aux MITM doivent être soumis chaque année à l'ANSM conformément aux modalités établies par décision du directeur général de l'ANSM. En outre, ces PGP, sont tenus à disposition de l'ANSM et leur sont communiqués à tout moment sur demande.

De plus, les PGP incluent souvent des stratégies de communication transparente entre les parties prenantes y compris les autorités de santé, les fabricants, les distributeurs et les professionnels de santé. Une communication proactive permet d'alerter les acteurs concernés dès qu'une pénurie est détectée et collaborer pour trouver des solutions alternatives. Enfin la planification prévoit des procédures d'allocation des médicaments en cas de pénurie. Ces procédures garantissent une utilisation éthique et équitable des médicaments disponible en priorisant les besoins médicaux les plus urgents [67].

En somme, les PGP jouent un rôle crucial dans la préservation de la santé publique. Ils témoignent de l'engagement collectif à maintenir un accès fiable aux traitements, même dans des circonstances complexes, et soulignent l'importance de la prévoyance, de la coordination et de l'adaptabilité pour faire face aux défis des ruptures de stocks de médicaments. Ils regroupent les différentes actions pouvant être immédiatement mises en place en cas de risque de rupture ou de rupture effective de médicament. Le laboratoire pharmaceutique doit proposer à l'ANSM des solutions permettant de réduire au maximum ce risque. Il est généralement accordé dans un premier temps de mettre en place des mesures de restriction d'accès au médicament, ce sont les contingentements.

III.2.3. Procédure de contingentement

Les entreprises pharmaceutiques ont recours au contingentement comme l'une des mesures à leur disposition pour tenter de pallier les risques de rupture.

Le contingentement s'applique aux médicaments dépourvus d'options thérapeutiques alternatives, de génériques ou de produits biosimilaires, et dont le remplacement est complexe. L'objectif du contingentement est le suivant :

- Restreindre la distribution des stocks disponibles
- Etablir un quota pour chaque client
- Limiter le nombre d'unités distribuées afin de mieux gérer l'approvisionnement à long terme
- Accorder la priorité à la mise à disposition de médicaments aux patients les plus vulnérables, pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible.

Cela intervient en cas de risque de rupture de ces médicaments ou d'une tension d'approvisionnement, dans le but d'éviter ou de retarder une situation de rupture sèche.

Les actions suivantes doivent être mises en œuvre en cas de risque de rupture ou d'approvisionnement :

- **Contingentement quantitatif**

Face aux perturbations récurrentes dans l'approvisionnement en médicaments, les autorités de santé se trouvent confrontées à la nécessité d'explorer des solutions novatrices. L'une de ces approches émergentes est le contingentement quantitatif, qui vise à réguler la distribution des médicaments en fonction des besoins prioritaires. Cette stratégie proactive vise à atténuer les effets des ruptures de médicaments en assurant une répartition équitable des ressources médicales disponibles. En limitant la quantité de médicament délivrés à chaque patient ou établissement de santé, le contingentement quantitatif cherche à garantir un accès continu aux traitements essentiels, tout en favorisant une gestion plus durable et prévisible des stocks pharmaceutiques.

Cette mesure vise à restreindre le nombre d'unités distribuées en répondant partiellement aux demandes des clients. Ainsi, un seuil spécifique sera établi pour chaque client et chaque commande. Ce type de contingentement devra être adaptée en fonction de chaque situation, en tenant compte du type de client, et pourra être ajustée au fil du temps si nécessaire.

- **Contingentement qualitatif**

Parmi les stratégies envisagées, le contingentement qualitatif émerge comme une mesure innovante. Plutôt que de se concentrer uniquement sur la quantité de médicaments disponibles, le contingentement qualitatif se concentre sur la priorisation des traitements en fonction de leur importance médicale et de leur impact sur la santé publique. Cette approche cherche à garantir que les médicaments disponibles sont alloués en premier lieu aux patients nécessitant des soins critiques, tout en assurant une gestion plus efficace et ciblée des ressources médicales. En répartissant judicieusement les médicaments en fonction de leur pertinence clinique, le contingentement qualitatif vise à atténuer les conséquences des ruptures de médicaments et à garantir des soins de santé optimaux pour l'ensemble de la population [68].

Cette approche vise à limiter la distribution d'unités en restreignant les utilisations possibles du médicament. Cela pourrait impliquer des limitations sur certaines indications ou pour certaines populations spécifiques. Les critères permettant la définition de cette restriction sont déterminés par le Pharmacien Responsable [68].

Le décret dans lequel s'inscrit l'obligation d'élaborer des PGP demande aussi aux laboratoires pharmaceutiques d'instaurer des stocks de sécurité.

III.2.4. Stock de sécurité

Les stocks de sécurité jouent un rôle essentiel dans la gestion des chaînes d'approvisionnement et la prévention des pénuries. La constitution de ces stocks repose sur une analyse méticuleuse des données et des tendances du marché. Les entreprises doivent prendre en compte divers facteurs tels que la saisonnalité de la demande, les fluctuations de l'approvisionnement en matières premières et les possibles perturbations de la chaîne logistique. Ces facteurs, combinés aux exigences réglementaires spécifiques à l'industrie, dictent la quantité et le type de médicaments à stocker en vue de faire face aux imprévus.

Selon l'article R. 5124-49-4 du décret n° 2021-349 du 30 mars 2021, toute entreprise titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ainsi que toute entreprise exploitant un médicament est tenue de maintenir un stock de sécurité dédiée au marché national, conformément aux dispositions définies dans cet article. Le terme « stock de sécurité » désigne la réserve d'unités de produits finis d'une spécialités pharmaceutiques prêtes à être distribuées sur le territoire français. Ce stock doit être au moins équivalent à la durée prévue pour couvrir les besoins,

calculée sur la base des volumes de ventes en France de la spécialité au cours des 12 derniers mois, à l'exception des situations exceptionnelles.

- En l'absence de dispositions contraires, le niveau minimal du stock de sécurité est défini comme suit :
 - Pour tout MITM, le stock doit couvrir au moins deux mois de besoins
 - Pour tout médicament non MITM, le stock doit couvrir au moins une semaine de besoin. Ce seuil est augmenté à un mois pour les médicaments contribuant à une politique de santé publique définie par le ministère chargé de la santé.
- Pour les MITM, le directeur général de l'ANSM peut décider, à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'entreprise pharmaceutique exploitant le médicament, selon les modalités définies par décision du directeur de l'ANSM, de diminuer pour une spécialité, le seuil du stock de sécurité, pour l'un des motifs suivants :
 - La durée de la conservation de la spécialité est incompatible avec le seuil de 2 mois
 - La production de la spécialité est mise en œuvre de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir d'origine humaine ;
 - La saisonnalité des besoins de la spécialité
 - La spécialité est un gaz à usage médical
- Pour les MITM, le directeur général de l'ANSM peut également décider d'office pour une spécialité d'augmenter le seuil du stock de sécurité fixé à 2 mois. Lorsque la spécialité fait l'objet de risques de ruptures ou de ruptures de stock régulier au cours des deux années précédentes. Cela pourrait nécessiter la constitution d'un stock de sécurité supérieur à deux mois, sans toutefois dépasser une couverture de 4 mois. Les entreprises concernées ont l'opportunité de présenter leurs observations au directeur général de l'ANSM avant la mise en œuvre d'une modification du seuil de stock de sécurité. Toute modification ainsi décidée prend effet dans les 6 mois suivant la notification de la décision de l'ANSM, et demeure en vigueur pour une période de deux ans, avec possibilité de renouvellement. La liste répertoriant par ordre alphabétique les MITM devant disposer d'un stock minimal de sécurité de 4 mois, soit 2 mois de plus que ce que prévoit le décret n°2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché nationale a été établie sur la base des observations faites en 2019 et 2020. La démarche sera renouvelée tous les deux ans : en 2023, la liste des MITM concernés s'appuiera sur les ruptures ou risques de ruptures observés en 2021 et 2022 [69].

Enfin ces entreprises doivent tenir à disposition de l'ANSM, les informations relatives à leurs stocks de sécurité et les leur transmettre à tout moment, conformément aux demandes émanant de l'Agence [70].

En résumé, les stocks de sécurité revêtent une importance capitale pour les entreprises pharmaceutiques exploitant, garantissant la disponibilité constante de médicaments essentiels tout en assurant la conformité aux réglementations en vigueur ; ces réserves de produits agissent comme un filet de sécurité, permettant aux entreprises de faire face aux défis opérationnels et aux imprévus du secteur tout en préservant leur mission de fournir des traitements vitaux à ceux qui en ont besoin.

En cas de manquement à ces obligations, les laboratoires peuvent faire l'objet de sanctions financières.

III.2.5. Sanctions financières

L'article 5 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, qui vise à renforcer la sécurité sanitaire et la régulation des produits de santé, confère au directeur général de l'ANSM le pouvoir d'imposer des sanctions financières pouvant être assorties d'astreintes journalières, à l'encontre des individus ou des entités impliqués dans la production ou la commercialisation de produits ou fournissant des services liés à ces produits en cas de non-respect de leurs obligations [53].

Le directeur général de l'ANSM peut décider d'appliquer ces sanctions financières à l'encontre des auteurs de ces manquements. Elles peuvent se baser sur des conclusions d'inspections, des résultats de contrôles ou toute preuve établissant des manquements aux dispositions du CSP. Actuellement la liste des infractions pouvant entraîner des sanctions financières est spécifiée par l'article L5423-9 du CSP [71].

Cet article stipule que les titulaires d'AMM et les entreprises exploitantes peuvent faire l'objet de sanctions financières s'ils ne respectent pas certaines règles telles que :

- Le non-respect des de l'obligation de constituer un stock de sécurité pour le marché national conformément aux dispositions du deuxième alinéa de l'article L.5121-26 du CSP.
- Le défaut de notification à l'ANSM, au moins un an avant la date prévisible de suspension ou de cessation de la commercialisation d'un MITM pour lequel aucune alternative n'est disponible sur le marché français.
- La cessation prématurée de la commercialisation d'un MITM avant d'avoir mis en place les solutions alternatives nécessaires.
- Le défaut d'information immédiate à l'ANSM concernant toute action engagée en urgence pour suspendre la commercialisation d'un MITM ou retirer un lot spécifique.
- Le non-respect des obligations de créer et de mettre en œuvre un PGP permettant de prévenir et de pallier toute rupture de stock pour les titulaires d'AMM ou les entreprises pharmaceutiques exploitant un MITM.
- Le non-respect de l'obligation de déclarer la liste de médicaments couverts par un PGP, ainsi que l'absence de mesure jugées adéquates pour faire face aux ruptures de stock.
- L'omission d'importer une alternative au médicament en rupture de stock lorsque cela est exigé par l'ANSM.
- La négligence d'informer l'ANSM dès la connaissance d'un risque de rupture de stock ou d'une rupture effective du médicament, ainsi que le manquement à la mise en œuvre des mesures prévues dans le PGP, y compris les mesures d'accompagnement et d'information destinées aux professionnels de santé et aux patients.

Ainsi tous les manquements énumérés peuvent entraîner des sanctions financières à l'encontre des entreprises pharmaceutiques. Les critères de détermination du montant de ces sanctions sont établis conformément au quatrième alinéa de l'article L.5312-4-1 du CSP, qui

précise que : « les montants des sanctions financières et des astreintes sont proportionnés à la gravité des manquements constatés. Ils tiennent compte, le cas échéant, de la réitération des manquements sanctionnés dans un délai de deux ans à compter de la date à laquelle la première décision de sanction est devenue définitive » [72].

Dans le souci d'assurer la cohérence et la transparence de leurs décisions, l'ANSM a élaboré des lignes directrices relatives à la méthode de détermination des montants des sanctions financières. Ces directives se présentent sous la forme d'un guide de calcul auquel sont annexés des grilles de calcul exposant les critères de pondération. Plus spécifiquement, ce document nous informe que l'approche de l'ANSM repose sur l'attribution d'un montant de base déterminé en fonction de la nature intrinsèque de l'infraction. Ce montant de base est ensuite ajusté pour tenir compte de la gravité des faits, de leur impact sur la santé publique, ainsi que la durée du manquement [73].

III.2.5.1. Exemples pratiques de sanctions financières

Jusqu'à présent, l'ANSM avait adopté une approche relativement clémente en ce qui concerne l'utilisation de son pouvoir de sanction. Par exemple en 2020, elle n'avait infligé que deux amendes pour des cas de ruptures de stock de médicaments. Au contraire, l'ANSM avait clairement manifesté sa volonté d'assister les acteurs de l'industrie pharmaceutique dans la prévention et la gestion de ces ruptures de stock.

Cependant il semble que l'ANSM ait changé son approche ces derniers temps. En 2022, elle a infligé six amendes pour un montant total de 508.048 euros. Plus significatif encore, le 24 novembre 2022, l'ANSM a rendu public trois décisions de sanctions. Cette évolution semble s'inscrire dans la lignée de la mise à jour de ses directives en 2022 :

- La Coopération Pharmaceutique Française a reçu une amende de 15.139 euros en raison du retard dans la soumission d'une déclaration de risque de rupture.
- Arrow Génériques a été sanctionné d'une amende de 91.860 euros pour avoir tardivement signalé la rupture de stock d'un médicament puis pour avoir retrouvé un stock de ce médicament sans informer l'ANSM de la date de sa remise à disposition.
- Zentiva France a fait l'objet d'une sanction de 254.095 euros en raison du retard dans la déclaration d'un risque de rupture de stock [74].

L'ANSM a également sanctionné trois laboratoires génériqueurs en 2023 pour ne pas avoir respecté ses obligations de stock de sécurité pour un MITM :

- L'ANSM a infligé une amende de plus de 200.000 euros aux laboratoires Eurogenerics (EG Labo, groupe Stada) pour ne pas avoir respecté les obligations de constitution de stocks de sécurité d'amoxicilline fin 2022, en période de forte demande d'antibiotiques. La société commercialise notamment un générique d'amoxicilline (princeps Clamoxyl*, GSK) à 500 mg/5 ml et un générique d'amoxicilline + acide clavulanique (princeps Augmentin*, GSK) dosé à 1 g/125 mg pour adultes, tous deux sous forme de poudre pour suspension buvable.

En tant que médicaments appartenant à une classe thérapeutique figurant sur la liste des classes contenant des MITM, ces produits doivent faire l'objet d'un stock de sécurité destiné au marché national correspondant à deux mois de couverture des besoins. Or, le 10 octobre 2022, sur demande de l'ANSM, les laboratoires Eurogenerics ont informé l'agence qu'ils disposaient seulement de 10 unités du générique d'amoxicilline

à 500 mg/5ml, "soit 0 mois de couverture", et, pour amoxicilline + acide clavulanique, de 411 boîtes de 8 sachets-doses ("0,02 mois"), et d'aucune boîte de 12 sachets-doses, soit en dessous des deux mois requis. L'ANSM a donc prononcé une sanction financière de 210.200 euros contre le laboratoire, soit 20% du chiffre d'affaires hors taxe réalisé en France par la société en 2022 sur les produits concernés, qui était d'un peu plus d'un million d'euros [75].

Pour rappel, la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020 a instauré de nouvelles obligations de constitution de stocks de sécurité afin de faire face aux tensions d'approvisionnement, et des sanctions financières allant jusqu'à 30% du chiffre d'affaires hors taxes réalisé sur le ou les produits concernés peuvent être prononcées.

L'ANSM a précisé en août 2022 ses lignes directrices en matière de sanctions, prévenant qu'elle serait de 20% du chiffre d'affaires réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré, puis de 30% en cas de récidive.

- Le laboratoire Biogaran a été sanctionné d'une amende de plus de 225.000 euros pour ne pas avoir respecté ses obligations de stock de sécurité de l'antibiotique Amoxicilline Biogaran 250mg/5ml, correspondant à une pénalité de 20% du chiffre d'affaires hors taxes de l'antibiotique [76].
- Une sanction financière de 87.470 euros est infligée à la société Zydus pour ne pas avoir également respecté les stocks de sécurité s'étendant à 2 mois de couverture pour la spécialité Amoxicilline Zydus France 1g, en plaquette de 6 et 14 comprimés dispersibles [77].

Malgré toutes les mesures mentionnées précédemment, il demeure essentiel d'envisager des solutions potentielles pour l'avenir afin de garantir une approche proactive et durable pour pallier les pénuries de médicament.

III.3. Solutions envisageables pour un avenir serein

Face à la complexité des défis posés par les ruptures, il est essentiel d'envisager une gamme de solution potentielles pour l'avenir. Dans cette perspective, quelques pistes d'avenir restent essentielles afin de contribuer à réduire l'impact des ruptures et continuer à garantir l'approvisionnement continu des médicaments dans le marché français.

III.3.1. La relocalisation des sites pharmaceutiques

La relocalisation peut se définir comme le rapatriement dans le pays d'origine de tout ou partie d'une activité productive précédemment délocalisée vers un pays tiers à faible coût de main d'œuvre [78].

En juin dernier, lors de sa visite en Ardèche, le président de la République Emmanuel Macron a dévoilé un nouveau plan visant à renforcer la production de médicaments en France. Il a mentionné environ cinquante médicaments qui doivent être produits localement soulignant que 25 d'entre eux connaîtront une augmentation significative de leur production dans les semaines à venir. Cette initiative vise à résoudre le problème de la pénurie chronique de médicaments importés, tels que les antibiotiques et le paracétamol, qui touche le secteur de la santé.

Il a ajouté que 8 nouveaux projets de relocalisation sont soutenus par l'Etat via France 2030, représentant un investissement total de plus de 160 millions d'euros. Ces huit projets concernent GSK, Intenor, Sequens, EuroAPI, Aguetant, Skypharma, Ethypharm et Benta Lyon.

Il a annoncé un investissement de 22 millions d'euros de la part de la société britannique **GSK** afin d'augmenter sa capacité de production d'amoxicilline sur son site en Mayenne. Il s'agit de l'antibiotique le plus couramment prescrit pour le traitement des infections chez les enfants, mais est régulièrement en rupture de stock.

Intenor prévoit d'étendre son site de production de Calais (Hauts-de France) pour accroître la production intermédiaire pharmaceutiques, notamment en anesthésie-réanimation, en cardiologie et en oncologie, ce qui représente un investissement de 22 millions d'euros également.

Sequens a prévu d'investir 10,4 millions d'euros sur trois de ses sites (Porcheville, Limay et Villeneuve la Garenne) pour relocaliser en Ile de France la production des principes actifs de trois médicaments utilisés en anesthésie-réanimation et qui ont connu de fortes tensions pendant la crise du Covid-19, notamment le propofol, le rocuronium, le cisatracurium et le midazolam.

Relocaliser la production de paracétamol : Dans 2 ans, du paracétamol sera de nouveau produit en France. Le chimiste Sequens inaugurera en 2025 une usine à Roussillon (Isère) qui couvrira un tiers des besoins européens. Pour convaincre Sequens qui a déjà une usine en Chine, de rapatrier une partie de sa production, les pouvoirs publics ont apporté 40 millions d'euros sur 100 millions d'euros au total et consenti un moratoire sur les baisses de prix jusqu'en 2025. Sanofi (Doliprane) et Upsa (Dafalgan, Efferalgan...) se sont engagés sur les achats.

De son côté, **EuroAPI**, via sa filiale Francopia, a dévoilé un investissement sur son site de Vertolaye (Puy de Dôme) pour augmenter ses capacités de production d'antidouleurs morphiniques.

Le laboratoire **Aguettant** a quant à lui fait part d'un investissement de 31,1 millions d'euros consistant à ajouter une ligne de production à haute cadence permettant de renforcer les capacités de l'entreprise pour la production de médicaments en flacons de verre.

Skypharma a prévu d'investir 6 millions d'euros sur le site de Saint-Quentin-Fallavier (Isère) afin de mettre en place un atelier de production de médicaments hautement actifs qui pourrait notamment produire des médicaments anticancéreux considérés comme stratégique. Le projet vise les formes solides (comprimés et gélules) et porte sur 12 molécules.

Ethypharm a alloué 3,7 millions d'euros au site de Grand-Quevilly (Seine-Maritime) pour renforcer l'outil de production afin de répondre à la demande et à la sécurisation croissante de produits morphiniques.

Enfin, **Benta Lyon** a présenté un investissement de 4,8 millions d'euros à Saint-Genis-Laval (métropole de Lyon) pour développer son portefeuille de médicaments génériques pour les patients français, fabriqués en France. Elle s'est engagée à produire six nouveaux médicaments essentiels, dans des zones de production remises aux dernières normes en vigueur pour alimenter les officines et les hôpitaux [79].

Pour répondre à ces pénuries, une liste de 450 médicaments « essentiels » a été établie par le ministre de la santé et de la prévention, François Braun. Cette liste n'est pas figée mais peut évoluer [80]. Sur les 450 médicaments qu'elle contient, 50 produits feront l'objet de projets de relocalisation comme citée précédemment

Sur la base de cette liste, une feuille de route va être établie avec pour finalité le renforcement des efforts de prévention et dans le but d'éviter au maximum de futures pénuries.

Plusieurs initiatives sont déjà en cours de développement [81]:

- La mise en place d'actions visant à améliorer la disponibilité des médicaments, incluant le suivi des capacités d'approvisionnement, l'analyse des pratiques de prescription et des tendances d'achats
- L'élaboration d'une cartographie et le renforcement des chaînes de production pharmaceutiques
- L'annonce de la relocalisation de la production de certains médicaments essentiels, conformément à la déclaration du président de la République en date du mardi 13 juin.
- La mise en œuvre de solution de production de secours pour faire face aux situations d'urgences
- Des initiatives de prévention, dès le plus jeune âge, axées sur l'enseignement des gestes barrières, la promotion de la vaccination et l'utilisation responsable des antibiotiques

L'objectif clairement défini de cette feuille de route à venir est d'assurer la disponibilité d'au moins un médicament essentiel dans chaque classe de médicament pour chaque pathologie.

La commission d'enquête a analysé la situation des pénuries en France, en Europe et ont ainsi formulé 36 recommandations. Ces recommandations sont autant de pistes de réflexion qui appellent des actions concrètes plaçant la lutte contre les pénuries de médicaments comme un enjeu majeur de sécurité et de souveraineté sanitaire [82]. Le contenu de ces recommandations est détaillé en annexe 4.

En somme, la relocalisation des sites pharmaceutiques fait référence au processus de déplacement ou de transfert de sites de production, de recherche ou d'autres installations liées à l'industrie pharmaceutique d'un emplacement à un autre.

Cette démarche peut être entreprise pour diverses raisons, telles que la recherche de coûts de production plus avantageux, l'amélioration de la qualité, la proximité des marchés cibles, ou pour répondre à des préoccupations liées à la sécurité ou à la réglementation.

Lorsqu'un site pharmaceutique est relocalisé, il peut y avoir des implications importantes pour l'entreprise, les travailleurs, la chaîne d'approvisionnement et les régulateurs. Les entreprises doivent souvent veiller à ce que la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs produits pharmaceutiques ne soient pas compromises lors de la relocalisation, et elles doivent respecter les réglementations locales et internationales applicables.

L'ANSM peut jouer un rôle dans la surveillance et la réglementation de ces processus de relocalisation afin de garantir que les médicaments restent sûrs et efficaces pour les patients.

III.3.2. Renforcement de l'ANSM

L'ANSM a vu son rôle renforcé avec des pouvoirs élargis pour surveiller, réglementer et intervenir en cas de pénuries de médicaments. Cette évolution vise à renforcer la protection des patients, à promouvoir la transparence de l'industrie pharmaceutique et à prévenir les ruptures de stock.

III.3.2.1. Le rôle de l'ANSM dans la gestion des ruptures de médicaments

L'ANSM joue un rôle essentiel dans la gestion des ruptures de stock de médicament. Leur principales missions et responsabilités sont les suivantes :

- L'ANSM veille en permanence à la disponibilité des médicaments, en particulier des MITM : elle exige des laboratoires qu'ils signalent toute situation de rupture ou risque de rupture de stock afin de diminuer au maximum l'impact patient.
- Communique de manière transparente, en informant les professionnels de santé, les patients et le public. Elle publie régulièrement des listes de médicament en situation de risque de rupture ou de rupture sur son site web.
- Lors d'une déclaration, l'ANSM recueille les informations transmises par les laboratoires, en évalue l'impact patient et analyse les solutions palliatives proposées par les laboratoires (c'est-à-dire les corriger, les compléter ou les contrôler)

Afin que le patient bénéficie de son traitement, l'ANSM peut mettre en place plusieurs solutions, en collaboration avec les laboratoires ou certaines directions de l'agence :

- Le contingentement quantitatif par exemple, pour fractionner le stock restant, pour mieux le répartir et éviter une rupture sèche ou le contingentement qualitatif permettant de prioriser certaines pathologies
- L'ANSM peut autoriser temporairement l'importation de médicaments équivalents ou similaires en cas de rupture de stock critique pour assurer la continuité des traitements ou encore délivrer des dérogations [83].

En résumé l'ANSM, intervient activement pour minimiser les conséquences des ruptures de stock de médicament en surveillant la disponibilité des médicaments, en autorisant des alternatives lorsque nécessaire, en communiquant de manière transparente et en promouvant des mesures de prévention.

III.3.2.2. Un outil pour l'avenir

Depuis 2016, la direction interministérielle du numérique a initié plusieurs projets, dont le programme "Entrepreneurs d'Intérêt Général", dans le but d'accompagner les institutions dans leur transition vers le numérique. C'est dans ce contexte de transformation et d'intégration au domaine numérique que l'ANSM a lancé le projet « Data.ansm ».

Ce projet s'inscrit dans une stratégie de partage des données de santé. L'ANSM occupe une place centrale dans le système de santé, œuvrant aux côtés des professionnels de santé pour assurer la sécurité des patients. En raison de sa mission, l'ANSM dispose d'une vaste quantité de données qu'elle souhaite désormais rendre accessibles. En tant qu'acteur de la santé publique, l'ANSM aspire à promouvoir la transparence et à faciliter l'accès aux informations concernant les médicaments et les produits de santé dont elle dispose. Elle considère que la mise à disposition de ses données constitue une garantie de qualité pour les patients. L'objectif principal est de rendre ces données accessibles tout en respectant les contraintes légales, afin d'améliorer l'utilisation des médicaments [84].

Data.ansm représente une plateforme en ligne dédiée à la mise à disposition des données de l'ANSM à l'intention du grand public et des professionnels de la santé. Son objectif est de regrouper au sein d'un seul espace, accessible depuis le site de l'ANSM, diverses données de

l'agence, offrant ainsi la possibilité de les consulter librement. Cette plateforme englobe principalement deux catégories de données :

- Les informations relatives aux pénuries de médicaments, provenant de la direction de l'inspection de l'agence.
- Les données concernant les effets indésirables, les erreurs médicamenteuses, ainsi que les informations sur le bon usage des médicaments, issues de la direction de la surveillance de l'agence.

Data.ansm vise à être une plateforme unique qui rassemble une multitude de données provenant des deux principaux domaines de l'ANSM, à savoir l'inspection et la pharmacovigilance. Cette plateforme comprend plusieurs sections correspondant à diverses bases de données appartenant à l'ANSM, ainsi qu'à la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) et à la Haute autorité de santé (HAS). Son objectif est de créer un référentiel commun entre ces différents sites afin de mieux agréger les données et de les rendre plus accessibles.

Elle est dotée d'une interface de recherche simple qui permet d'effectuer des recherches sur les médicaments. Lorsqu'une recherche est lancée, Data.ansm compile des données provenant des différentes bases de données des entités associées. Elle fournit des informations sur la composition du médicament, les recommandations d'utilisation, ainsi que les incidents liés à l'utilisation de médicaments. Des graphiques sont également disponibles pour illustrer les types d'erreurs médicamenteuses, le nombre de signalements d'effets indésirables déclarés aux autorités par les patients, ainsi que la répartition de ces effets indésirables par sexe, par tranche d'âge, par gravité, et par système d'organe affecté (système digestif, site d'administration, etc...).

Dans le contexte des ruptures de stocks, l'ANSM, en partenariat avec les développeurs, a cherché à élaborer une méthode simple pour présenter l'historique des ruptures de stocks. Ces informations seront disponibles pour chaque médicament, incluant le nombre de ruptures, le statut de la rupture (risque de rupture, rupture effective). Ces données seront extraites en partie de Trustmed et intégrées dans ce réseau. Certaines données transmises par les laboratoires, telles que le secteur affecté (hôpital ou ville), les causes de la rupture signalée, ainsi que la date prévue de réapprovisionnement, seront ainsi consultables. Cette fonctionnalité permettra de générer des graphiques pour une visualisation aisée du nombre de signalements par classe thérapeutique aux autorités, ainsi que du nombre et de la nature des actions entreprises par les laboratoires (par exemple le contingentement).

Elle offre également la possibilité de consulter des informations et des données chiffrées sur l'historique des déclarations d'effets indésirables de médicaments, d'erreurs médicamenteuses et de ruptures de stocks de médicaments.

Ce projet, élaboré en partenariat avec le Health Data Hub, ouvre de nouvelles perspectives pour l'ANSM en termes de communication et d'accès du public à des informations importantes pour un usage conforme des médicaments.

III.3.3. Importation à l'étranger

Dans le cas où il n'existe pas de spécialité alternative en quantité suffisante sur le territoire français et que le marché français est en rupture, l'ANSM a la possibilité de demander au titulaire de l'AMM ou à l'entreprise pharmaceutique exploitante d'importer une version étrangère de la même spécialité. L'initiative de cette importation peut provenir soit du laboratoire lui-même, soit être formulée à la demande des autorités de santé. Toutefois, cette option est

également envisageable dans le cas des médicaments sans alternative thérapeutique disponible, et ce, à condition que l'importation n'entrave pas l'approvisionnement du pays exportateur.

Il est important de noter que cette décision est exceptionnelle et peut être sollicitée uniquement lorsque la rupture annoncée présente un danger grave pour la santé des patients. Cela intervient lorsque ni les alternatives médicamenteuses potentiellement disponibles sur le territoire national, ni les mesures prises par l'entreprise pharmaceutique exploitante ne suffisent à répondre aux besoins nationaux. Cette demande d'importation doit être effectuée auprès de l'ANSM afin que ce dernier puisse délivrer une autorisation d'importation [85].

III.3.3.1. Exemples pratiques d'importation à l'étranger : Amoxicilline et Sandimmun

Mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire auprès des officines de ville d'unités d'une spécialité similaire Amoxicilline Microlabs 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable initialement destinées au marché allemand à compter du 27 février 2023.

En raison de difficultés étendues d'approvisionnement concernant l'Amoxicilline 500mg/5mL, sous forme de poudre pour suspension buvable, la spécialité Amoxicilline Micro Labs® 500mg/5mL en poudre pour suspension orale produite, et proposée par le laboratoire Micro Labs en Allemagne, a été provisoirement disponible [86].

Cette offre temporaire, qui découle d'une autorisation d'importation pour une période de transition, a été mise en place en accord avec l'ANSM. A chaque boîte, une enveloppe contenant la notice traduite en français ainsi qu'une lettre d'information a été incluse. L'enveloppe a été remise à chaque patient au moment de la distribution de la spécialité importée. Le laboratoire Biogaran a été en charge de l'exploitation du médicament importé. En complément, une lettre d'information en date du 6 février 2023 du laboratoire Biogaran a été transmise à l'attention des pharmaciens d'officine [87].

Concernant la spécialité Sandimmun 50mg/mL, solution à diluer pour perfusion, ce produit a connu une rupture sèche en mai 2023. De ce fait, l'ANSM a autorisé au laboratoire Novartis, l'importation de lot finlandais afin d'assurer la continuité du traitement. Une lettre d'information du laboratoire Novartis en date du 11 mai 2023 a été écrite à l'attention des pharmaciens hospitaliers et des médecins transplantateurs [88].

Conclusion

La pénurie de médicaments en France est un problème complexe et préoccupant qui a des répercussions significatives sur la santé publique et la qualité des soins. Cette thèse a cherché à approfondir notre compréhension des facteurs qui influencent l'approvisionnement en médicaments et a mis en avant les stratégies de gestion pour garantir la disponibilité des traitements essentiels.

La pénurie de médicaments est le résultat d'une combinaison de facteurs interdépendants. Parmi les principaux facteurs identifiés figurent la mondialisation de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique, la consolidation de l'industrie pharmaceutique, les contraintes économiques, la délocalisation des sites pharmaceutiques, les problèmes de qualité et les ruptures d'approvisionnement en matières premières. Les ruptures peuvent être causées par des problématiques plus imprévisibles pouvant être reliées à des fluctuations de vente sur le marché du médicament, ou à la survenue d'événements géopolitiques majeurs comme la crise du COVID-19. C'est donc la multitude de facteurs et l'imprévisibilité de leur survenue qui fragilisent le bon processus d'approvisionnement en médicaments du marché. Ces phénomènes de ruptures de stock sont ainsi devenus au cours des années des problèmes récurrents qui contraignent aujourd'hui les laboratoires pharmaceutiques et les pouvoirs publics à redoubler d'efforts pour les éviter.

La gestion des pénuries de médicaments exige une approche proactive et coordonnée. Plusieurs stratégies ont été explorées dans cette thèse pour garantir la disponibilité des traitements : encourager la diversification des sources d'approvisionnement en médicaments, y compris la relocalisation de la production, peut réduire la dépendance à l'égard de fournisseurs étrangers et renforcer la résilience de la chaîne d'approvisionnement. Une surveillance accrue de l'approvisionnement, associée à des mécanismes de signalement obligatoires, peut permettre une réponse plus rapide aux signes précurseurs de pénuries. La mise en place de stocks de sécurité de médicaments essentiels peut aider à faire face aux pénuries temporaires et garantir l'accès aux traitements vitaux. La coopération avec d'autres pays et agences de régulation pharmaceutique peut faciliter la résolution des pénuries liées à des problèmes de production internationale.

Les acteurs clés, tels que les autorités de régulation pharmaceutique, les fabricants, les professionnels de santé et les patients, ont un rôle crucial à jouer dans la gestion des pénuries de médicaments. Une communication transparente et une collaboration étroite entre ces parties prenantes sont essentielles pour une gestion efficace des pénuries.

La pénurie de médicaments est un défi qui continuera d'évoluer. La préparation à l'avenir exige une approche proactive et une flexibilité pour faire face aux changements dans l'industrie pharmaceutique et les demandes de santé publique.

Enfin, il est essentiel de reconnaître que les pénuries de médicaments ont un impact direct sur la santé publique. Les pénuries prolongées peuvent entraîner des conséquences graves pour les patients, y compris des retards de traitement, des substitutions de médicaments potentiellement risquées et une augmentation des coûts de santé. Par conséquent, la gestion efficace des pénuries doit rester une priorité constante.

En conclusion, cette thèse a mis en lumière l'importance cruciale de la gestion des pénuries de médicaments en France. Elle a mis en avant les facteurs clés qui influencent l'approvisionnement en médicaments et les stratégies pour garantir la disponibilité des traitements

essentiels. La poursuite de la recherche et de l'action dans ce domaine est nécessaire pour assurer un accès continu et équitable aux médicaments vitaux, préservant ainsi la santé et le bien-être de la population.

Références bibliographiques

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique – Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/ [consulté le 6 juin 2023].
2. Le médicament – Santé [Internet]. Disponible sur : <https://www.sante.fr/le-medicament-3#:~:text=L%27article%20L.,animales%2C%20%5B...%5D> [consulté le 6 juin 2023].
3. Les médicaments essentiels de l'OMS [Internet]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2020-who-launch-e-eml> [consulté le 8 juin 2023].
4. Liste des médicaments essentiels de l'OMS [Internet]. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/97642/a95968_fre.pdf;jsessionid=9D4E0680DDD815177082724C69EEE9EC?sequence=1 [consulté le 8 juin 2023].
5. eEML - Electronic Essential Medicines List [Internet]. Disponible sur: <https://list.essential-meds.org/> [consulté le 8 juin 2023].
6. Article L5111-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850 [consulté le 9 juin 2023].
7. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique – Légifrance [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958454> [consulté le 9 juin 2023].
8. DP-Leem-Pénurie-VF.pdf [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf> [consulté le 9 juin 2023].
9. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments – Légifrance [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032922434> [consulté le 9 juin 2023].
10. De la maladie au traitement : cycle de vie d'un médicament - Cyclamed [Internet]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/de-la-maladie-au-traitement-cycle-de-vie-dun-medicament-11195/#:~:text=Derri%C3%A8re%20chaque%20m%C3%A9dicament%20existe%20une,mol%C3%A9cules%20bien%20tol%C3%A9r%C3%A9es%20et%20efficaces> [consulté le 12 juin 2023].
11. Parcours du médicament - Leem [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/100-questions/parcours-du-medicament> [consulté le 12 juin 2023].

12. Les étapes de la vie d'un médicament – Leem [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/100questions-Fiche-1.pdf> [consulté le 12 juin 2023].
13. Comprendre le Cycle de Vie du Médicament - Ifis Interactive [Internet]. Disponible sur : <https://ifis-interactive.ifis.fr/actualites/comprendre-le-cycle-de-vie-du-medicament-guide-complet/> [consulté le 13 juin 2023].
14. De la maladie au traitement : cycle de vie d'un médicament - Cyclamed [Internet]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/de-la-maladie-au-traitement-cycle-de-vie-dun-medicament-11195/#:~:text=Derri%C3%A8re%20chaque%20m%C3%A9dicament%20existe%20une,mol%C3%A9cules%20bien%20tol%C3%A9r%C3%A9es%20et%20efficaces.> [consulté le 13 juin 2023].
15. Repères sur la production pharmaceutique – Leem [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/Reperes-sur-la-production-pharmaceutique-janv2018.pdf> [consulté le 15 juin 2023].
16. Calaméo – Les grandes étapes de fabrication d'un médicament [Internet]. Disponible sur : <https://www.calameo.com/books/00204928478995633c709> [consulté le 15 juin 2023].
17. Cycle de vie – IFIS Dijon [Internet]. Disponible sur : <http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2015/09/2016-Cycle-de-vie-du-medicament-partie-1.pdf> [consulté le 15 juin 2023].
18. Circuit de fabrication et de distribution, responsabilités pharmaceutiques - Medicine Key [Internet]. Disponible sur : <https://clemedicine.com/circuit-de-fabrication-et-de-distribution-responsabilites-pharmaceutiques/> [consulté le 15 juin 2023].
19. Bonnes pratiques de distribution en gros – ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros> [consulté le 17 juin 2023].
20. Article R5106 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006799944/2002-03-05 [consulté le 18 juin 2023].
21. La répartition pharmaceutique, l'interface incontournable entre les entreprises du médicament et les pharmacies d'officine - Cyclamed [Internet]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/la-repartition-pharmaceutique-linterface-incontournable-entre-les-entreprises-du-medicament-et-les-pharmacies-dofficine-10121/> [consulté le 18 juin 2023].
22. Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761806 [consulté le 18 juin 2023].
23. Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le->

circuit-de-distribution-du-medicament-en-france
[consulté le 23 juin 2023].

24. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament - Sénat [Internet]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-73715.html>
[consulté le 23 juin 2023]
25. Ligue Contre le Cancer – Pénuries de médicaments [Internet]. Disponible sur : http://www3.ligue-cancer.net/docs/LCC_BDPenuries_WEB.pdf
[consulté le 27 juin 2023].
26. Tensions d'approvisionnement et ruptures de stock - La Revue du Praticien [Internet]. Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/tensions-dapprovisionnement-et-ruptures-de-stock-lexemple-de-la-benzathine>
[consulté le 28 juin 2023].
27. Système de santé : la gestion des pénuries de médicaments - VIDAL [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/systeme-de-sante-la-gestion-des-penuries-de-medicaments-id15940.html>
[consulté le 28 juin 2023].
28. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments - Légifrance (legifrance.gouv.fr) [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032922434>
[consulté le 28 juin 2023].
29. Rupture d'approvisionnement d'un médicament - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/rupture-dapprovisionnement-d-un-medicament>
[consulté le 28 juin 2023].
30. Rapport Biot et ruptures médicaments VF [Internet]. Disponible sur : https://medias.vie-publique.fr/data_storage_s3/rapport/pdf/274702.pdf
[consulté le 29 juin 2023].
31. Liste de médicaments ayant fait l'objet de signalement de rupture ou de risque de rupture - ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-ayant-fait-lobjet-dun-signalement-de-rupture-ou-de-risque-de-rupture-de-stock#:~:text= Toutes%20les%20classes%20de%20m%C3%A9dicaments,tensions%20et%20ruptures%20de%20stock.>
[consulté le 30 juin 2023].
32. Rapports d'activités – ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/publications-institutionnelles/rapports-dactivite>
[consulté le 30 juin 2023].
33. Les pénuries de médicaments ont pris de l'ampleur en France : on vous explique pourquoi en cinq graphiques – Francetvinfo [Internet]. Disponible sur https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/infographies-penuries-de-medicaments-un-phenomene-qui-prend-de-l-ampleur-decrypte-en-cinq-graphiques_4762875.html
[consulté le 30 juin 2023].

34. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain - Légifrance [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026426883> [consulté le 30 juin 2023].
35. Penuries-de-medicaments-Etude-UFC-QC-octobre-2020 – France assos santé [Internet]. Disponible sur : <https://hauts-de-france.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/sites/12/2020/12/Penuries-de-medicaments-Etude-UFC-QC-octobre-2020.pdf> [consulté le 30 juin 2023].
36. Quels sont les médicaments en tension en France ? - Myasthenie [Internet]. Disponible sur : <https://www.myasthenie.com/viewtopic.php?t=19244> [consulté le 30 juin 2023].
37. Contre les pénuries de médicaments, une réponse européenne ? – Le point [Internet]. Disponible sur : [https://www.lepoint.fr/sante/contre-les-penuries-de-medicaments-une-reponse-europeenne-11-05-2023-2519709_40.php#11%20%20Contre%20les%20p%C3%A9nu-ries%20de%20m%C3%A9dicaments,%20une%20r%C3%A9ponse%20europ%C3%A9enne%20?%20\(lepoint.fr\)](https://www.lepoint.fr/sante/contre-les-penuries-de-medicaments-une-reponse-europeenne-11-05-2023-2519709_40.php#11%20%20Contre%20les%20p%C3%A9nu-ries%20de%20m%C3%A9dicaments,%20une%20r%C3%A9ponse%20europ%C3%A9enne%20?%20(lepoint.fr)) [consulté le 30 juin 2023].
38. Médicaments – ÉCLAIRAGE PUBLIC [Internet]. Disponible sur : <https://eclairagepublic.net/work/medicaments-les-causes-de-rupture> [consulté le 06 juillet 2023].
39. Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf [Internet]. Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf [consulté le 06 juillet 2023].
40. Section 10 : Importation et exportation (Articles R5121-108 à R5121-136) - Légifrance [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006190669/> [consulté le 08 juillet 2023].
41. Prix des médicaments et pénuries : que répondre à vos patients ? [Internet]. Disponible sur : <https://www.unpf.eu/actualites/actualites/prix-des-medicaments-et-penuries-que-repondre-a-vos-patients> [consulté le 11 juillet 2023].
42. Prix, résultats et fiscalité des entreprises - Leem [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/prix-resultats-et-fiscalite-des-entreprises> [consulté le 12 juillet 2023].
43. Pénuries de médicaments : la commission d'enquête est ouverte - Espace Infirmier [Internet]. Disponible sur : <https://www.espaceinfirmier.fr/actualites/penuries-de-medicaments-la-commission-d-enquete-est-ouverte.html> [consulté le 12 juillet 2023].
44. Marché mondial | Leem [Internet]. Disponible sur : <https://www.leem.org/marche-mondial#:~:text=La%20Chine%20totalise%209%2C7,entreprises%20pharmaceutiques%20mondiales%20en%202021.> [consulté le 16 juillet 2023].

45. L'article à lire pour comprendre la pénurie de médicaments en France [Internet]. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/l-article-a-lire-pour-comprendre-la-penurie-de-medicaments-en-france_5656781.html [consulté le 20 juillet 2023].
46. Actualité - Tensions d'approvisionnement en paracétamol : l'ANSM publie la liste des médicaments pédiatriques à utiliser selon le poids de l'enfant – ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-paracetamol-lansm-publie-la-liste-des-medicaments-pediatriques-a-utiliser-selon-le-poids-de-lenfant> [consulté le 25 juillet 2023].
47. Actualité - Paracétamol : l'ANSM et les syndicats de pharmaciens mobilisés pour assurer la couverture des besoins - ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-lansm-et-les-syndicats-de-pharmaciens-mobilises-pour-assurer-la-couverture-des-besoins> [consulté le 26 juillet 2023].
48. Tensions sur le paracétamol : Sanofi et Upsa se veulent rassurants - Les Echos [Internet]. Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/tensions-sur-le-paracetamol-sanofi-et-upsa-se-veulent-rassurants-1776528#:~:text=Pharmacie%20%2D%20Sant%C3%A9-,Tensions%20sur%20le%20parac%C3%A9tamol%20%3A%20Sanofi%20et%20Upsa%20se%20veulent%20rassurants,march%C3%A9%20fran%C3%A7ais%2C%20tout%20comme%20Sanofi.> [consulté le 26 juillet 2023].
49. Actualité - Amoxicilline : des recommandations pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients - ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients> [consulté le 28 juillet 2023].
50. Actualité - Amoxicilline : l'ANSM accompagne la mise à disposition de préparations magistrales pour contribuer à garantir la couverture des besoins en pédiatrie - ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-lansm-accompagne-la-mise-a-disposition-de-preparations-magistrales-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-en-pediatrie> [consulté le 28 juillet 2023].
51. Article L5124-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689984/2007-02-26 [consulté le 03 août 2023].
52. Enquête sur le Mediator (2011) - IGAS - Inspection générale des affaires sociales [Internet]. Disponible sur : <https://www.igas.gouv.fr/Enquete-sur-le-Mediator-2011.html> [consulté le 05 août 2023].
53. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1) - Légifrance [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025053440> [consulté le 07 août 2023].
54. Chapitre IV : Fabrication et distribution en gros. (Articles L5124-1 à L5124-18) - Légifrance [Internet]. Disponible sur :

- <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000025081742/2011-12-31>
[consulté le 07 août 2023].
55. Article L5421-8 - Code de la santé publique – Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025095822/2012-07-21
[consulté le 07 août 2023].
56. Article R5124-49-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308960
[consulté le 09 août 2023].
57. Article R5124-48-1 - Code de la santé publique – Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308954
[consulté le 09 août 2023].
58. Section 5 : Distribution en gros (Articles R5124-58 à R5124-64) - Légifrance [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026446691/2012-10-01>
[consulté le 12 août 2023].
59. Article R5124-59-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026429002
[consulté le 13 août 2023].
60. Article L5124-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104764/
[consulté le 17 août 2023].
61. Article L5124-17-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920966/
[consulté le 22 août 2023].
62. Article L5121-33 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920929/2016-01-28
[consulté le 23 août 2023].
63. Actualité - Le 3 mai, l'ANSM lance Trustmed, plateforme dédiée à la déclaration des ruptures de stock des MITM - ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/le-3-mai-lansm-lance-trustmed-plateforme-dediee-a-la-declaration-des-ruptures-de-stock-des-mitm>
[consulté le 30 août 2023].
64. DP-Ruptures, Tracstocks et Trustmed : quelles plateformes pour quels usages ? [Internet]. Disponible sur : <https://emfps.fr/rupture-de-stock-dpruptures-tracstocks-trustmed/>
[consulté le 30 août 2023].
65. Communiqué de Presse DP-Ruptures Vdef.pdf [Internet]. Disponible sur : file:///C:/Users/AHAMANA1/Downloads/2141340_CP%20DP-Ruptures%20Vdef.pdf
[consulté le 03 septembre 2023].
66. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national – Légifrance [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043306277>
[consulté le 07 septembre 2023].

67. Actualité - Disponibilité des médicaments : l'ANSM publie les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries – ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-lansm-publie-les-lignes-directrices-pour-lelaboration-des-plans-de-gestion-des-penuries> [consulté le 07 septembre 2023].
68. Procédure de contingentement [Internet]. Disponible sur : <https://copfr.org/wp-content/uploads/2020/04/PC-COPFR-08.04.2020.pdf> [consulté le 09 septembre 2023].
69. Médicaments dont le stock minimal de sécurité doit être de 4 mois – ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-dont-le-stock-minimal-de-securite-doit-etre-de-4-mois>. [consulté le 12 septembre 2023].
70. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national – Légifrance [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043306277> [consulté le 12 septembre 2023].
71. Article L5423-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039779787/ [consulté le 13 septembre 2023].
72. Article L5312-4-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028352424 [consulté le 13 septembre 2023].
73. Actualité - Ruptures de stock de médicaments : l'ANSM actualise ses lignes directrices relatives aux sanctions financières - ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/ruptures-de-stock-de-medicaments-lansm-actualise-ses-lignes-directrices-relatives-aux-sanctions-financieres> [consulté le 13 septembre 2023].
74. DELSOL AVOCATS [Internet]. Disponible sur : <https://www.delsolavocats.com/Ruptures-de-stock-de-medicaments-Publication-par-l-ANSM-de-trois-decisions-de-sanction-financiere> [consulté le 13 septembre 2023].
75. Pénurie d'amoxicilline : un laboratoire sanctionné à plus de 200 000 euros - 28/06/2023 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Disponible sur : <https://www.lemoniteur-despharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/penurie-d-amoxicilline-un-laboratoire-sanctionne-a-plus-de-200-000-euros.html> [consulté le 13 septembre 2023].
76. Rupture de stock d'amoxicilline : Biogaran écope d'une amende de 225.000 euros - Capital.fr [Internet]. Disponible sur : <https://www.capital.fr/entreprises-marches/rupture-de-stock-damoxicilline-biogaran-ecope-dune-amende-de-225000-euros-1475479> [consulté le 13 septembre 2023].
77. Pénurie d'amoxicilline : trois labos sanctionnés pour ne pas avoir constitué de stock de sécurité - Revue Pharma [Internet]. Disponible sur : <https://www.revue-pharma.fr/2023/07/penurie-damoxicilline-trois-labos-sanctionnes-pour-ne-pas-avoir->

constitue-de-stock-de-securite/
[consulté le 13 septembre 2023].

78. Définitions : relocalisation - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/relocalisation/186708#:~:text=%EE%A0%AC%20relocalisation&text=1.,qui%20avait%20%C3%A9t%C3%A9%20auparavant%20d%C3%A9localis%C3%A9e>.
[consulté le 14 septembre 2023].
79. Pénurie de médicaments : relocalisation, investissements... Ce qu'il faut retenir des annonces de Macron [Internet]. Disponible sur : <https://www.sudouest.fr/sante/medicaments/penurie-de-medicaments-relocalisation-investissements-ce-qu-il-faut-retenir-des-annonces-de-macron-15554236.php>
[consulté le 14 septembre 2023].
80. Liste des médicaments essentiels [Internet]. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste-medicaments-essentiels_acc.pdf
[consulté le 14 septembre 2023].
81. Gestion des pénuries : publication de la liste des médicaments essentiels pour répondre aux besoins prioritaires des Français - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/gestion-des-penuries-publication-de-la-liste-des-medicaments-essentiels-pour>
[consulté le 14 septembre 2023].
82. Commission d'enquête "Pénurie de médicaments" - Sénat [Internet]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/salle-de-presse/dernieres-conferences-de-presse/page-de-detail/penurie-de-medicaments-1275.html>
[consulté le 14 septembre 2023].
83. Les Métiers de l'ANSM - Evalueur Rupture de stock - video Dailymotion [Internet]. Disponible sur : <https://www.dailymotion.com/video/x8i5sz3>
[consulté le 15 septembre 2023].
84. Actualité - data.anism : une plateforme en ligne pour en savoir plus sur les effets indésirables des médicaments et les ruptures de stock - ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/data-anism-une-plateforme-en-ligne-pour-en-savoir-plus-sur-les-effets-indesirables-des-medicaments-et-les-ruptures-de-stock>
[consulté le 16 septembre 2023].
85. Vos démarches – Demander une autorisation pour une importation de médicaments – ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-une-importation-de-medicaments>
[consulté le 16 septembre 2023].
86. Actualité - Amoxicilline : des recommandations pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients – ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>
[consulté le 18 septembre 2023].
87. Amoxicilline-lettre-information-patient.pdf [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/28/20230228-rs-amoxicilline-lettre-information->

patient.pdf

[consulté le 18 septembre 2023].

88. Microsoft Word - DHPC Importation Sandimmun mai 2023 - VF [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/05/16/20230516-rs-sandimmun-courrier-rupture.pdf> [consulté le 18 septembre 2023].

Annexes

Annexe 1. Formes pharmaceutiques pédiatriques à utiliser selon le poids de l'enfant	76
Annexe 2. Plateforme de déclaration TrustMed	80
Annexe 3. Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.....	83
Annexe 4. Liste des recommandations de la Commission d'enquête du Sénat.....	87

Annexe 1. Formes pharmaceutiques pédiatriques à utiliser selon le poids de l'enfant



PARACETAMOL Formes pharmaceutiques pédiatriques à utiliser selon le poids de l'enfant Dans un contexte de tension d'approvisionnement de certains dosages de suppositoires – 24 juillet 2023

Dans un contexte de tensions d'approvisionnement de certains dosages de suppositoires pédiatriques de paracétamol, l'ANSM est mobilisée pour permettre aux patients d'accéder à ces médicaments.

Nous rappelons que les laboratoires pharmaceutiques sont responsables de la disponibilité des médicaments qu'ils commercialisent et sont tenus d'assurer un approvisionnement suffisant sur l'ensemble du territoire.

En cas d'indisponibilité immédiate du médicament à base de paracétamol sous forme suppositoire prescrit et mentionné dans le tableau 1 ci-dessous, tous les autres médicaments listés dans le tableau 2 ci-dessous peuvent être dispensés en remplacement, en application de l'article L. 5125-23 V du code de la santé publique. Ce tableau recense les alternatives thérapeutiques à base de paracétamol à utiliser selon le poids de l'enfant.

Spécialités pédiatriques sous forme de suppositoires en tension d'approvisionnement

Tableau 1 : Spécialités en tension

Spécialité	Population pédiatrique de l'AMM
Efferalganmed 80 mg, suppositoire	4 à 6 kg (environ 1 à 4 mois)
Doliprane 200 mg, suppositoire	12 à 16 kg (environ 2 à 5 ans)
Doliprane 300 mg, suppositoire	15 à 24 kg (environ 4 à 9 ans)
Efferalganmed 300 mg, suppositoire	15 à 24 kg (environ 4 à 9 ans)

Alternatives thérapeutiques

Plusieurs spécialités alternatives de paracétamol sont disponibles pour la population pédiatrique, dont le choix doit s'effectuer en fonction du poids de l'enfant.

RAPPEL IMPORTANT

- La posologie du paracétamol doit être adaptée au poids de l'enfant.
- La posologie recommandée est d'environ **60 mg/kg/jour**, à répartir en plusieurs prises (se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité concernée pour l'intervalle entre les prises, qui est à adapter selon le poids de l'enfant).

Point d'attention : en cas de remplacement d'une spécialité par une autre, bien indiquer aux parents d'enfants en bas âge les modalités d'utilisation de cette spécialité, qui peuvent différer de celles de la spécialité qu'ils ont l'habitude d'utiliser, et de consulter la notice en complément.

Pour mémoire, le paracétamol est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou de la fièvre.
Se reporter aux RCP concernés.

Tableau 2 : Alternatives thérapeutiques

Poids de l'enfant	Formes pharmaceutiques	Nom des médicaments Correspondants
3 à 4 kg	Solution buvable à 24 mg/ml	Doliprane 2,4 pour cent, suspension buvable
	Solution buvable à 30 mg/ml à partir de 3,5 kg	Dolko 60 mg/2 ml, solution buvable en flacon
	Suppositoires de 100 mg	Doliprane 100 mg, suppositoire sécable
4 à 6 kg	Solution buvable à 24 mg/ml	Doliprane 2,4 pour cent, suspension buvable
	Solution buvable de 30 mg/ml	- Efferalganmed pédiatrique 30 mg/ml, solution buvable - Dolko 60 mg/2 ml, solution buvable en flacon
	Poudre pour solution buvable en sachet de 80 mg à partir de 5 kg	Efferalganmed 80 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Suppositoires de 100 mg	Doliprane 100 mg, suppositoire sécable
6 à 8 kg	Solution buvable à 24 mg/ml	Doliprane 2,4 pour cent, suspension buvable
	Solution buvable de 30 mg/ml	- Efferalganmed pédiatrique 30 mg/ml, solution buvable - Dolko 60 mg/2 ml, solution buvable en flacon
	Poudre pour solution buvable en sachet de 80 mg	Efferalganmed 80 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose de 100 mg	Doliprane 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
	Suppositoires de 100 mg	Doliprane 100 mg, suppositoire sécable
8 à 12 kg	Solution buvable à 24 mg/ml	Doliprane 2,4 pour cent, suspension buvable
	Solution buvable de 30 mg/ml	- Efferalganmed pédiatrique 30 mg/ml, solution buvable - Dolko 60 mg/2 ml, solution buvable en flacon
	Poudre pour solution buvable en sachet de 80 mg	Efferalganmed 80 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose de 100 mg	Doliprane 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose de 150 mg	- Doliprane 150 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Efferalganmed 150 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Poudre pour solution buvable en sachet dose 200 mg à partir de 11 kg	Doliprane 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
	Suppositoires de 150 mg	- Doliprane 150 mg, suppositoire - Efferalganmed 150 mg, suppositoire
12 à 16 kg	Solution buvable à 24 mg/ml	Solution buvable à 24 mg/ml
	Solution buvable de 30 mg/ml	Efferalganmed pédiatrique 30 mg/ml, solution buvable
	Poudre pour solution buvable en sachet de 80 mg	Efferalganmed 80 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose de 100 mg	Doliprane 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

Poids de l'enfant	Formes pharmaceutiques	Nom des médicaments Correspondants
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose de 150 mg	- Doliprane 150 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Efferalganmed 150 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Poudre pour solution buvable en sachet dose 200 mg	Doliprane 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
	Poudre pour solution buvable en sachet de 250 mg à partir de 13 kg	Efferalganmed 250 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Comprimé/lyophilisat de 250 mg à partir de 13 kg	- Efferalganmed 250 mg, comprimé dispersible - Paralyoc 250 mg, lyophilisat oral
	Comprimés effervescents sécables de 500 mg à partir de 13 kg	- Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable - Efferalganmed 500 mg, comprimé effervescent sécable
16 à 27 kg	Solution buvable à 24 mg/ml Jusqu'à 26 kg	Doliprane 2,4 pour cent, suspension buvable
	Solution buvable de 30 mg/ml	Efferalganmed pédiatrique 30 mg/ml, solution buvable
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose de 100 mg jusqu'à 20 kg	Doliprane 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose de 150 mg	- Doliprane 150 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Efferalganmed 150 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Poudre pour solution buvable en sachet dose 200 mg jusqu'à 25 kg	Doliprane 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
	Poudre pour solution buvable en sachet de 250 mg	Efferalganmed 250 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose à 300 mg	Doliprane 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
	Comprimé/lyophilisat de 250 mg	- Efferalganmed 250 mg, comprimé dispersible - Paralyoc 250 mg, lyophilisat oral
	Comprimés effervescents sécables de 500 mg	- Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable - Efferalganmed 500 mg, comprimé effervescent sécable
27 à 50 kg	Solution buvable de 30 mg/ml jusqu'à 32 kg	Efferalganmed pédiatrique 30 mg/ml, solution buvable
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose de 150 mg jusqu'à 30 kg	- Doliprane 150 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Efferalganmed 150 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Poudre pour solution buvable en sachet de 250 mg	Efferalganmed 250 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet
	Poudre pour solution buvable en sachet-dose à 300 mg jusqu'à 48 kg	Doliprane 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose
	Comprimé/lyophilisat de 250 mg	- Efferalganmed 250 mg, comprimé dispersible - Paralyoc 250 mg, lyophilisat oral
	Formes pharmaceutiques à 500 mg	Toutes spécialités orales dosées à 500 mg

Nous rappelons par ailleurs l'existence de sept autres spécialités à base de paracétamol à usage pédiatrique, *non remboursables* :

- Dolipraneliquiz 200 mg, suspension buvable en sachet (enfant de 11 à 25 kg) ;
- Dolipraneliquiz 300 mg, suspension buvable en sachet (enfant de 16 à 48 kg) ;
- Dolipraneliquiz 500 mg, suspension buvable en sachet (enfant de 27 à 50 kg) ;
- Dolipranetabs 500 mg, comprimés pelliculés (enfant de 27 à 50 kg) ;
- Efferalgan fraise 250 mg, granulés en sachet (enfant de 14 à 50 kg).
- Efferalgan fruits rouges 500 mg, granulés en sachet (enfant de 27 à 50 kg).
- Dafalgancaps 500 mg, gélules (enfant de 27 à 50 kg) ;

Annexe 2. Plateforme de déclaration TrustMed

The screenshot shows the TrustMed dashboard. On the left is a purple sidebar menu with the following items: Notifications, Documents, Rupture de stock (selected), Laboratoire, Utilisateurs, Déclarer une rupture de stock, Dossiers de ruptures, Mesures, and Sociétés. The main content area is titled 'Dossiers de ruptures' and shows 'Total 0'. It includes buttons for 'Créer', 'Créer en liste', 'Éditer la liste', and 'Nouvelle demande'. Below this is a table with columns for 'Informations générales', 'Informations Produit', and 'Exploitant'. The table headers are: Numéros, État, Date de déclaration, Classification, Nom, Indications, CIP, DCI, Présentation, Classe Thérapeutique, and Nom Laboratoire. At the bottom, there is a 'Total 0' and an 'Étendre' button.

This screenshot shows the 'Informations générales' form. At the top, there are buttons for 'Enregistrer', 'Enregistrer & Fermer', and 'Transmettre le dossier', along with a 'Fermer' button. The form contains several fields: 'Classification' with a dropdown menu showing 'RISQUE', 'RUPTURE', and 'DÉCRET STOCK - SANS RISQUE'; 'Télédéclaration' with a text input field; 'Nom Pharmacien Responsable' with a search input; and 'Nom Personne en charge du dossier' with a search input containing 'Laignon'.

This screenshot shows the 'Informations Produit' form. It contains several input fields: 'CIP', 'Nom', 'Présentation', 'DCI', 'Code ATC', 'Classe Thérapeutique', and 'Indications'. Each field has a search icon and a help icon.

Nom Lieu de fabrication * <input type="text"/>	Nom Lieu de conditionnement * <input type="text"/>	Nom Lieu de libération * <input type="text"/>
Adresse Lieu de fabrication <input type="text"/>	Adresse Lieu de conditionnement <input type="text"/>	Adresse Lieu de libération <input type="text"/>
Code Postal Lieu de fabrication <input type="text"/>	Code Postal Lieu de conditionnement <input type="text"/>	Code Postal Lieu de libération <input type="text"/>
Ville Lieu de fabrication <input type="text"/>	Ville Lieu de conditionnement <input type="text"/>	Ville Lieu de libération <input type="text"/>
Pays Lieu de fabrication <input type="text"/>	Pays Lieu de conditionnement <input type="text"/>	Pays Lieu de libération <input type="text"/>

Distribution

Circuit de distribution *

Volume Mensuel Moy Ventes Ville (boîtes) <input type="text"/>	Volume Mensuel Moy Ventes Hôpital (boîtes) <input type="text"/>	Volume Mensuel Moy Ventes Commun (boîtes) <input type="text"/>
---	---	--

Parts Marché Ville Inconnue <input checked="" type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Parts Marché Ville <input type="text"/>	Parts Marché Hôpital Inconnue <input checked="" type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Parts Marché Hôpital <input type="text"/>
---	---	---	---

Distribution UE hors France <input type="text"/>	Distribution hors UE <input type="text"/>
--	---

Rupture / Tension

Circuit en rupture *

Ville Hôpital

Causes Rupture Total 1

Type *	Précisions
<input type="checkbox"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>

Autres >

PGP Oui Non ?

Justification absence PGP *

Stock Décret

Report vers générique en ville Oui Non ?

Report vers générique en hôpital Oui Non ?

Report vers autres dosages en ville Oui Non ?

Report vers autres dosages en hôpital Oui Non ?

Report vers d'autres DCI en ville Oui Non ?

Report vers d'autres DCI en hôpital Oui Non ?

Report vers une autre présentation Oui Non

Alternative

Commentaire Général ?

- Mesures**
- 📄 Déclaration de stock de réapprovisionnement
- 📏 Contingentement Quantitatif
- 📏 Contingentement Qualitatif
- 📦 Stock de dépannage
- 🚫 Restriction Distribution
- 📏 Flexibilité réglementaire
- 📦 Piste d'importation
- 📦 Autorisations d'importation
- 📄 Mise à disposition
- 📄 Question
- 📄 Pièces Jointes
- 📄 Historique 1

Annexe 3. Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

ANNEXE - Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Aux termes de l'article L. 5111-4 du code de la santé publique (CSP), « on entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ».

L'arrêté du 27 juillet 2016 paru au JORF du 2 août 2016 fixe la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

En application de l'article L. 5121-31 du CSP, les plans de gestion de pénuries (PGP) sont obligatoires pour tous les MITM. Ils sont élaborés par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les entreprises pharmaceutiques exploitantes, sous leur responsabilité et dans le respect des lignes directrices définies par décision du directeur général de l'ANSM.

Les PGP sont des outils qui rassemblent des informations sur les MITM, leurs points de fragilité et les actions de prévention des ruptures de stock et, le cas échéant, de réduction de leur impact en termes de santé publique. En conséquence, une attention particulière doit être portée à leur qualité lors de leur élaboration puis à leur actualisation.

Les PGP doivent contenir des informations générales sur la spécialité concernée, une appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou à une rupture de stock, des moyens de maîtrise ainsi qu'un système de revue et de suivi de ces risques. Les PGP doivent également rappeler l'historique de leurs précédentes modifications et, le cas échéant, l'historique des antécédents de rupture ayant entraîné la mise en place d'actions pour la spécialité concernée.

Il sera possible, le cas échéant, de regrouper les informations relatives à plusieurs médicaments dans un même PGP, pour des raisons de cohérence et sur justification (par exemple, dosages différents mais similarité en termes d'indications ou d'impact sur la santé publique).

Le degré d'effort, de formalisation et de documentation de chaque PGP devra être proportionné au niveau de risque considéré et tenir compte notamment de la part de marché que représente la spécialité.

Informations devant figurer dans les PGP :

1. Informations générales minimales

Dénomination complète de la spécialité (nom, dosage et forme pharmaceutique) et liste des présentations commercialisées (codes CIP) :

DCI :

Code ATC :

Nom et adresse de l'exploitant :

Coordonnées de contact :

Téléphone :

Adresse électronique :

Indication(s) pour lesquelles la spécialité est particulièrement indispensable :

Usage(s) hors AMM documenté(s), autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur (ex ATU et RTU) :

Impact patient en cas de rupture (y compris indirect, en cas d'impact sur l'organisation des soins) :

Mise en jeu du pronostic vital

- à court terme (quelques heures à quelques jours) : OUI/NON
- à moyen terme (semaines ou mois) : OUI/NON

Perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie

- OUI/NON

Canal de distribution en France :

Ville ou hôpital - Précisez le volume mensuel moyen de vente et la part de marché pour chaque canal de distribution.

Distribution hors de France de la même spécialité:

- Union européenne (UE) : OUI/NON
- Non UE : OUI/NON

2. Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou une rupture de stock

- Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et des autres composants critiques de la spécialité
Lister également le(s) site(s) actif(s) de fabrication de la substance active :
- Identification, analyse et évaluation des risques sur la fabrication du produit fini
Lister également le(s) site(s) actif(s) de fabrication et site(s) de conditionnement du produit fini :
- Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini
Lister également le(s) site(s) actif(s) de contrôle, site(s) de libération, site(s) distributeurs/circuits :
- Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes)

Conclusion sur le profil de risque de la spécialité :

3. Moyens de maîtrise prévus pour lutter contre les risques de rupture de stock (liste non cumulative, non exhaustive¹)

- Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement du ou des sites de stockage
- Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)
- Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)
- Autres mesures de prévention en place ou envisagées

4. Mesures de gestion envisagées en cas de risque de rupture de stock ou de rupture de stock (liste non cumulative, non exhaustive²)

Indiquer « Non applicable » si la rubrique n'est pas pertinente.

- Contingement (*quantitatif, qualitatif*)
- Restriction ou modification du circuit de distribution
- Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'Union européenne (UE) ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation))
- Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée
- Existence d'une ou plusieurs spécialités alternatives disponible(s) en France
Si oui, préciser lesquelles et pour quel canal de distribution.
- Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation)
Si oui, préciser le nom de la spécialité, le type d'AMM, si la spécialité est identique ou non (si non, préciser les différences)
- Communication prévue (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...) : information, modalités de gestion, mises en garde / recommandations de changement de traitement ...
- Autres mesures

¹ Ces éléments doivent être adaptés à la spécialité concernée et à son niveau de risque.

² Idem.

5. Historique du PGP

- Historique, le cas échéant, des antécédents de rupture de stock et de risques de rupture de stock de la spécialité au cours des deux dernières années
- Historique des modifications du PGP

Annexe 4. Liste des recommandations de la Commission d'enquête du Sénat

LISTE DES RECOMMANDATIONS

- Recommandation n° 1 :** Mener rapidement une évaluation complète de l'impact sanitaire et de l'incidence financière des pénuries de médicaments.
- Recommandation n° 2 :** Prévoir, dans le cadre du plan hivernal attendu :
- de contrôler davantage la crédibilité des anticipations des industriels, en amont de la saison hivernale, sur les produits les plus indispensables ;
 - fiabiliser, en situation de pénurie, l'information fournie aux professionnels de santé et au public sur l'état des stocks, à chaque étape du circuit.
- Recommandation n° 3 :** Améliorer les capacités de l'ANSM à capter les signaux faibles de pénurie par le recueil et l'analyse de données de ventes, y compris européennes, et de données épidémiologiques territorialisées. Construire sur cette base des indicateurs susceptibles de motiver la mise en œuvre de mesures de prévention, avant l'apparition de ruptures.
- Recommandation n° 4 :** Rendre publique la liste des MITM et permettre à l'ANSM d'y inclure ou d'en exclure des spécialités.
- Recommandation n° 5 :** Finaliser rapidement le travail de recensement des médicaments stratégiques sur les plans industriel et sanitaire (MSIS) engagé et assortir la liste de médicaments essentiels de mesures renforcées améliorant l'anticipation et la gestion des risques de pénurie.
- Recommandation n° 6 :** Assurer un contrôle effectif de la crédibilité et de l'exhaustivité des plans de gestion des pénuries, en priorisant les médicaments essentiels ou à fort risque de rupture. Sanctionner les industriels en cas de non-respect des lignes directrices établies.

- Recommandation n° 7 :** Développer les efforts de « cartographie » des sources d'approvisionnement des principes actifs et des intrants, en y associant une évaluation des risques d'approvisionnement induits.
- Recommandation n° 8 :** Rendre l'inscription au dispositif DP-Ruptures obligatoire pour l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament et assurer à brève échéance son interopérabilité avec les autres systèmes d'information existants.
- Recommandation n° 9 :** Systématiser le déclenchement d'alertes à destination des médecins dans les logiciels d'aide à la prescription.
- Recommandation n° 10 :** Mieux encadrer le canal de la vente directe de médicaments.
- Recommandation n° 11 :** Durcir les conditions d'obtention d'une autorisation d'ouverture d'un établissement de grossiste-répartiteur pour assurer le respect des obligations de service public.
- Recommandation n° 12 :** Dans l'objectif de favoriser le redéploiement des stocks disponibles dans l'Union européenne, harmoniser les règles nationales de conditionnement et d'étiquetage et promouvoir l'utilisation de notices dématérialisées pour les médicaments essentiels.
- Recommandation n° 13 :** Exiger des industriels commercialisant des médicaments essentiels l'identification de capacités de production alternatives susceptibles d'être sollicités en cas d'incident industriel ou d'augmentation de la demande et imposer leur sollicitation en cas de crise.
- Recommandation n° 14 :** Prendre sans délai le décret relatif aux préparations hospitalières spéciales attendu depuis 2022.
- Recommandation n° 15 :** Favoriser le recours aux préparations des pharmacies d'officine et créer un nouveau statut de préparations officinales spéciales pour les situations de tension d'approvisionnement ou de rupture.

- Recommandation n° 16 :** Restaurer la capacité de façonnage de l'Ageps, en particulier en renonçant aux suppressions d'emplois programmées.
- Recommandation n° 17 :** Pour les médicaments essentiels, évaluer l'opportunité de constituer des réserves stratégiques dépassant le seul champ des risques NRBC ou des risques sanitaires majeurs.
En situation de crise grave, recourir à Santé publique France pour assurer l'acquisition et contrôler la distribution des médicaments essentiels en pénurie.
- Recommandation n° 18 :** Revoir les orientations ministérielles transmises au CEPS afin de mieux tenir compte de l'intérêt thérapeutique dans la définition des plans de baisse de prix.
- Recommandation n° 19 :** Revoir les modalités de hausse de prix fixées par l'accord-cadre pour élargir les capacités d'auto-saisine du CEPS. Faciliter les hausses de prix des médicaments essentiels, à condition d'un engagement des industriels à sécuriser l'approvisionnement.
- Recommandation n° 20 :** Évaluer l'opportunité d'exclure les médicaments critiques de la clause de sauvegarde et mieux tenir compte des priorités de santé publique.
- Recommandation n° 21 :** Engager une trajectoire d'augmentation continue des enveloppes de l'Ondam consacrées aux médicaments, en ville comme à l'hôpital.
- Recommandation n° 22 :** Revoir les modalités d'achat public hospitalier autour des objectifs de sécurisation de l'approvisionnement et de souveraineté sanitaire, et en tirer les conséquences budgétaires.
- Recommandation n° 23 :** Mettre à jour annuellement la liste des MITM faisant l'objet d'obligations de constitution de stocks renforcées.

- Recommandation n° 24 :** Donner à l'ANSM les moyens humains et matériels de mieux contrôler le respect par les industriels de leurs obligations de déclaration et de constitution de stocks de sécurité.
- Recommandation n° 25 :** Allonger la durée de publicité des décisions de sanction prononcées par l'ANSM.
- Recommandation n° 26 :** Contraindre les industriels à maintenir l'accès aux MITM qu'ils exploitent lorsqu'ils sollicitent la primo-inscription d'un nouveau médicament sur les listes des médicaments remboursables.
- Recommandation n° 27 :** Améliorer la prise en compte des critères environnementaux et sociaux dans la fixation du prix des médicaments et dans les marchés publics hospitaliers.
- Recommandation n° 28 :** Modifier la doctrine du CEPS pour appliquer à tous les médicaments les évolutions législatives et conventionnelles récentes visant à mieux prendre en compte les enjeux de souveraineté industrielle et d'approvisionnement dans la fixation des prix des médicaments.
- Recommandation n° 29 :** Établir une stratégie claire et transparente de relocalisation, en France et en Europe, de la production de médicaments critiques.
- Recommandation n° 30 :** Conditionner les aides publiques et incitations fiscales à l'industrie pharmaceutique, améliorer la transparence quant à leur utilisation et leur évaluation qualitative, et les cibler sur les projets à plus forte valeur ajoutée du point de vue de la souveraineté sanitaire et industrielle.
- Recommandation n° 31 :** À la faveur du paquet pharmaceutique, promouvoir une meilleure harmonisation des réglementations nationales du médicament, et renforcer les obligations d'approvisionnement, de transparence, et de gestion des pénuries au niveau européen.

- Recommandation n° 32 :** Promouvoir un financement public/privé équilibré de l'EMA, moins dépendant des redevances des entreprises, à même de sécuriser ses nouvelles missions en matière de santé publique et de lutte contre les pénuries.
- Recommandation n° 33 :** Étendre le mandat de l'HERA afin qu'elle puisse intervenir de manière plus volontariste en dehors du cadre d'une crise sanitaire majeure, par exemple pour pouvoir procéder à des achats groupés de médicaments en cas de pénurie d'ampleur européenne.
- Recommandation n° 34 :** Favoriser une plus grande coordination entre les différents régulateurs des prix des médicaments à l'échelle européenne, pour éviter les effets de compétition susceptibles d'aggraver les phénomènes de pénuries.
- Recommandation n° 35 :** Créer un secrétariat général au médicament placé sous l'autorité de la Première Ministre chargé notamment de sécuriser l'approvisionnement de la France en médicaments critiques et de favoriser sa souveraineté sanitaire.
- Recommandation n° 36 :** Confier au nouveau secrétariat général au médicament le pilotage de la production d'une liste restreinte de médicaments critiques lors des situations d'urgence.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

[Pénuries de médicaments en France : étude des facteurs existant impactant l'approvisionnement et mise en place de stratégies de gestion pour garantir la disponibilité des traitements]

La pénurie de médicaments en France est un problème complexe qui a des répercussions significatives sur la santé publique et la qualité des soins. Elle résulte de divers facteurs interdépendants. Parmi les principaux facteurs figurent la mondialisation de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique, la consolidation de l'industrie pharmaceutique, les contraintes économiques, la délocalisation de la production pharmaceutique, les problèmes de qualité des médicaments et les ruptures d'approvisionnement en matières premières. De plus, des événements imprévisibles, tels que la crise du COVID-19, peuvent perturber davantage la disponibilité des médicaments, rendant l'approvisionnement fragile.

Pour gérer efficacement la pénurie de médicaments, plusieurs stratégies sont suggérées. Tout d'abord, il est essentiel d'encourager la diversification des sources d'approvisionnement, y compris la relocalisation de la production, pour réduire la dépendance à l'égard de fournisseurs étrangers et renforcer la résilience de la chaîne d'approvisionnement. De plus, une surveillance accrue de l'approvisionnement, associée à des mécanismes de signalement obligatoires, peut permettre une réponse plus rapide aux signes avant-coureurs de pénuries. La constitution de stocks de sécurité de médicaments essentiels est également recommandée pour faire face aux pénuries temporaires et garantir l'accès aux traitements vitaux.

La gestion des pénuries de médicaments implique la collaboration étroite des acteurs clés, tels que les autorités de régulation pharmaceutique, les fabricants, les professionnels de la santé et les patients. Une communication transparente entre ces parties prenantes est essentielle pour une gestion efficace des pénuries.

Mots-clés : Contingement, Exploitant, Médicament, MITM, PGP, Relocalisation, Rupture de stock, Stock de sécurité, TrustMed

[Drug shortages in France: study of existing factors impacting supply and implementation of management strategies to guarantee the availability of treatments]

The shortage of medicines in France is a complex problem with significant repercussions on public health and the quality of healthcare. It is the result of several interdependent factors. The main factors include globalisation of the pharmaceutical supply chain, consolidation of the pharmaceutical industry, economic constraints, offshoring of pharmaceutical production, drug quality issues and shortage of raw materials. In addition, unpredictable events, such as the COVID-19 crisis, can further disrupt the availability of medicines, making supply fragile.

To manage drug shortage effectively, several strategies are suggested. Firstly, it is essential to encourage the diversification of supply sources, including the relocation of production, to reduce dependence on foreign suppliers and strengthen the resilience of the supply chain. In addition, increased monitoring of supply, combined with mandatory reporting mechanisms, can enable a more rapid response to early warning signs of shortages. The creation of safety stocks of essential medicines is also recommended to deal with temporary shortages and ensure access to vital treatments.

Managing drug shortages involves close collaboration between key stakeholders, such as pharmaceutical regulatory authorities, manufacturers, healthcare professionals and patients. Transparent communication between these stakeholders is essential for effective shortages management.

Keywords: Contingency, Offshoring, Operator, Medicine, MITM, PGP, Relocation, Out of stock, Safety stock, TrustMed

