Les pénuries de médicaments
Un problème de santé publique

La fréquence des pénuries de médicaments, la gravité de leurs conséquences, leur impact au niveau du système de santé et de la santé des individus en fait un problème important de santé publique. Ce dossier tente de mesurer l'ampleur du phénomène, de présenter les systèmes de contrôle, dont la réglementation et la mise en place de stratégies sanitaires de stocks.

Dossier coordonné par

Joël Ankri

MD-PhD, professeur émérite, université Paris-Saclay, université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), Inserm

La réalité du problème

Chaque année, de plus en plus de médicaments manquent en officine et à l'hôpital. Les pouvoirs publics mettent en place des mesures pour pallier ces pénuries dues en partie aux conditions de production.

Pénuries de médicament : un écosystème complexe

Anaëlle Scheer
Interne en pharmacie

« *Votre médicament est en rupture, je ne suis pas en mesure de vous le commander ni de vous dire quand il sera à nouveau disponible.* » Cette phrase a été entendue par 31 % des Français au moins une fois, au moment de récupérer un médicament ou un vaccin à la pharmacie [32].

Au cours des dernières années, le sujet des pénuries de médicaments est devenu un problème majeur et récurrent, de plus en plus mis en lumière dans les médias – en particulier au cours de la crise du Covid-19 – et participe d'une méfiance à l'égard de l'industrie pharmaceutique et des pouvoirs publics. Ce sujet est toutefois antérieur à la pandémie, puisqu'en 2019 déjà, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) faisait état de 1 200 signalements pour rupture ou risque de rupture, soit 30 fois plus qu'en 2008. Selon l'agence, le nombre de ces signalements a plus que doublé entre 2012 et 2016.

La France ne fait pas figure d'exception : entre 2000 et 2018, les pénuries notifiées dans l'Union européenne ont augmenté d'un facteur 20, avec une tendance à la hausse particulièrement marquée pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Il est à noter que ces pénuries concernent particulièrement des médicaments dits « anciens », dont les brevets sont tombés depuis plusieurs années dans le domaine public – au premier plan des antibiotiques et des anticancéreux. Malgré les nombreux rapports et propositions sur le sujet, les pénuries de médicaments et de vaccins restent un problème majeur, protéiforme et impliquant de nombreux acteurs aux intérêts parfois divergents.

Définitions générales

En amont de la pénurie, qui est un terme générique et dont les contours sont mal délimités, on distingue les ruptures de stock des ruptures d'approvisionnement, codifiées et encadrées par des textes de loi.

Tension d'approvisionnement

Une tension d'approvisionnement signifie que les stocks de médicaments sont disponibles mais que les quantités sont insuffisantes pour couvrir les besoins, et peut aboutir à une rupture.

Rupture de stock

Définie par le décret du 20 juillet 2016, une rupture de stock désigne l'impossibilité pour la firme pharmaceutique d'exploiter ou de fabriquer un médicament, en raison d'un défaut de matières premières ou d'une non-conformité relative à la qualité. Suivant le produit

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

concerné, les conséquences peuvent être nationales, européennes ou internationales.

Rupture d'approvisionnement

Définie par le décret du 28 septembre 2012, une rupture d'approvisionnement désigne quant à elle l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur (PUI) de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après la commande. Elle peut être secondaire à une rupture de stock ou à des difficultés dans la chaîne d'approvisionnement ; dans cette deuxième situation, elle peut donc préférentiellement toucher certains territoires. À la différence de la rupture de stock, cette définition met donc l'accent sur la dimension sanitaire.

Pénurie

Le terme de pénurie, quant à lui, n'apparaît dans le Code de la santé publique que pour désigner les « *plans de gestion de pénuries* » en vigueur depuis 2017, et dont il ne sera pas question dans cet article.

Causes

Si ces ruptures sont si complexes dans leur gestion, c'est qu'il s'agit d'un problème d'ampleur mondiale et dont les causes, nombreuses, impliquent des acteurs divers à tous les niveaux de la chaîne du médicament. La typologie des causes de pénuries est dominée par trois facteurs majoritaires qui ressortent des différents rapports sur ce sujet :

- des dysfonctions sur la chaîne du médicament ;
- des facteurs économiques ;
- des causes réglementaires.

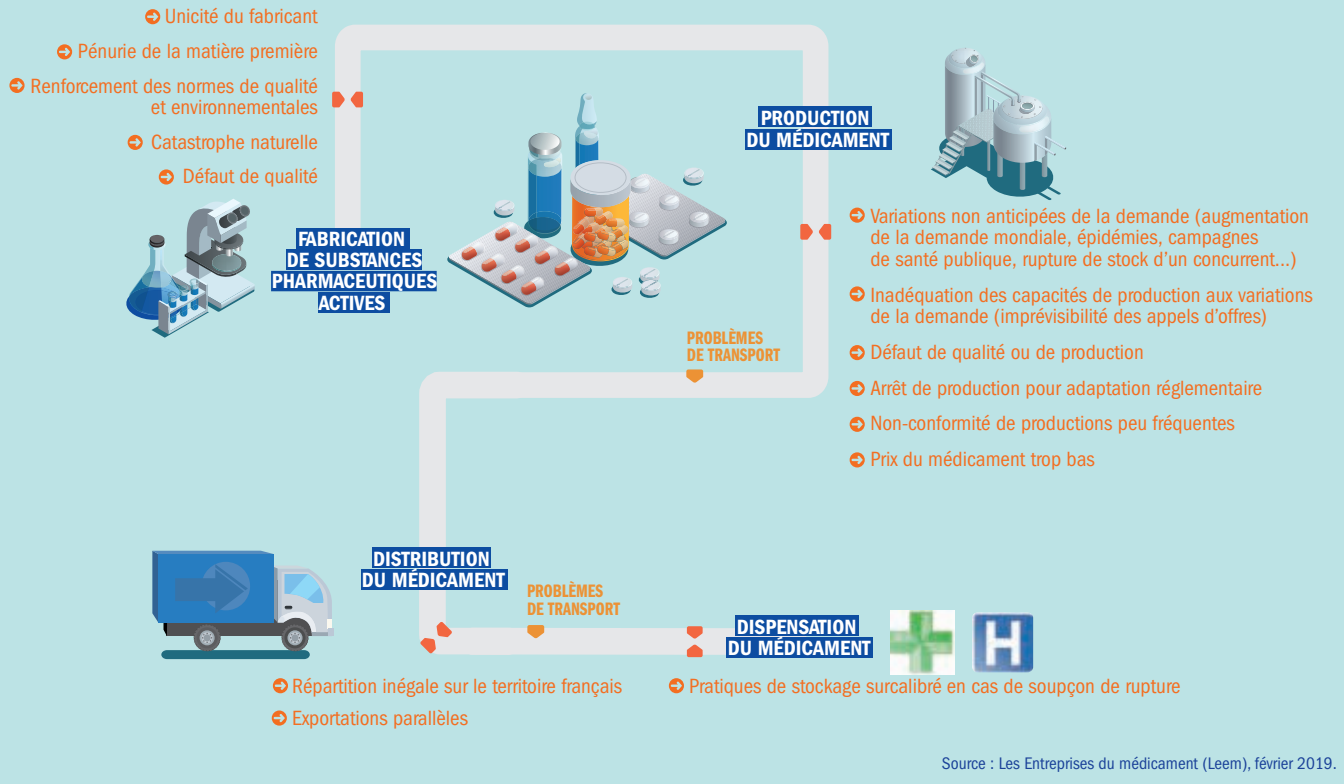
Une chaîne d'approvisionnement fragile et faisant intervenir de nombreux acteurs

L'origine des pénuries peut être aussi bien liée à un défaut de qualité de matières premières à usage pharmaceutique qu'à des incidents de production ou encore à des capacités de production insuffisantes. L'éclatement de la production médicamenteuse entre différents acteurs et la mondialisation du marché pharmaceutique font apparaître de nombreuses vulnérabilités dans le circuit. Celui-ci est composé comme suit, de l'amont vers l'aval : producteurs (de substances actives et du produit fini), grossistes-répartiteurs et dépositaires (seuls les premiers sont propriétaires de leur stock), dispensateurs (officines ou hôpitaux) (figure 1).

La fabrication de substances actives, dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices,* GMP), se fait sous l'autorité des agences de

figure 1

Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement, de la fabrication à la dispensation du médicament



Source : Les Entreprises du médicament (Leem), février 2019.

police sanitaire. Dans une logique de rationalisation des coûts, cette étape a été largement délocalisée : 60 à 80 % des substances actives pharmaceutiques sont actuellement fabriquées en dehors de l'Union européenne – particulièrement en Chine et en Inde –, alors que cette proportion s'élevait à 20 % il y a trente ans [27]. Au terme du rapport Biot [8], il est précisé que si la délocalisation de la production de substances actives pharmaceutiques n'est pas intrinsèquement responsable de l'augmentation du risque de pénuries, elle est néanmoins à l'origine d'une situation de tension sur l'ensemble de la chaîne en aval. Il est estimé qu'actuellement les ruptures d'approvisionnement en principes actifs sont en cause dans 20 à 30 % des pénuries.

La concentration des productions par un nombre limité d'entreprises – une stratégie industrielle largement déployée – fait qu'en cas de non-conformité sur un principe actif, l'ensemble de la chaîne en aval se retrouve à l'arrêt selon le principe de l'effet domino.

L'interdépendance des acteurs, la concentration et la délocalisation de la production à des milliers de kilomètres sont autant de failles potentielles dans l'approvisionnement, et rendent celui-ci particulièrement vulnérable aux aléas, qu'ils soient politiques, climatiques, logistiques ou industriels. L'exemple de la pandémie de Covid-19 a illustré toutes les tensions d'approvisionnement à chaque étape de la chaîne, en particulier pour les curares utilisés en réanimation : une augmentation exponentielle de la demande en produits ayant déjà fréquemment fait l'objet de ruptures hors situation de crise, adossée à une production mondialisée et à flux tendu visant à limiter les coûts.

Par ailleurs, la mission d'information sur les pénuries de médicaments réalisée par le Sénat en 2018 fait état d'un fort climat de défiance et de nombreux « points de frictions » entre les maillons de cette chaîne, et d'un manque de transparence qui entrave la coopération optimale en vue de leur mission de santé publique.

Le poids des facteurs économiques, entre réduction des dépenses de santé et stratégie industrielle

Les facteurs économiques sont une cause centrale, résultant de la « *priorisation des objectifs économiques face aux enjeux de santé publique* » [15], et qui implique aussi bien les pouvoirs publics que les industriels du médicament. Ainsi, dans un contexte de forte contrainte sur les dépenses allouées aux médicaments et de l'arrivée sur le marché de thérapeutiques innovantes et coûteuses, priorité a été donnée par les autorités de santé à la maîtrise des coûts. Interrogé sur la question, le Leem (Les Entreprises du médicament) concède que « *les petites entreprises qui fournissent le marché international avec une seule ou quelques lignes de production, lorsqu'une tension survient du fait d'un accroissement de la demande, vont approvisionner en priorité les pays qui pratiquent les tarifs les plus élevés* » [15]. Se joue donc la question du prix du médicament, jugé trop bas en France par les industriels par rapport aux pays comparateurs, en particulier en ce qui concerne les médicaments dits « anciens », dont le brevet est tombé dans le domaine public. Dès lors apparaît de la part des industriels un désintérêt pour ces médicaments désormais non rentables, bien que certains d'entre eux soient considérés comme des « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » (exemple de la benzathine penicilline, dont l'arrêt de commercialisation a été décidé par Sanofi en 2014). Dans ce contexte, il est important de souligner que les pénuries restent exceptionnelles pour les médicaments innovants, sur lesquels les entreprises ont centré leur activité afin de pérenniser leur rentabilité.

Les laboratoires pharmaceutiques avancent également l'existence d'un « effet de ciseaux » concernant ces molécules anciennes : la baisse continue des prix est corrélée à une hausse des coûts de production, notamment en raison de l'inflation des normes réglementaires (voir ci-après).

En outre, l'achat des médicaments en milieu hospitalier *via* les appels d'offres concourt également au phénomène de pénurie en créant des monopoles et un surcoût majeur tant pour les hôpitaux que les laboratoires. Dans ce cadre, les achats se font essentiellement *via* des groupements (au premier lieu desquels l'Union des hôpitaux pour les achats, dit UniHA), afin d'obtenir des prix avantageux auprès des fournisseurs : il en découle une raréfaction de ces derniers. Si le fournisseur en situation de « mono-sourcing[1] » devient défaillant, il est très difficile pour les établissements de s'approvisionner, et cela les expose à un surcoût financier.

En marge de ces différentes causes, la pratique des exportations parallèles reste toutefois un facteur qui déstabilise l'approvisionnement et aggrave le risque de rupture. En accord avec le principe de libre circulation des marchandises au sein de l'Union européenne, il s'agit de l'achat de médicaments par les grossistes-répartiteurs dans un État membre où les prix sont bas, en vue de leur revente dans un pays où le marché pharmaceutique est plus rémunérateur.

Un environnement réglementaire exigeant et faiblement ajustable

Le poids des normes réglementaires sur les industriels du médicament a connu une croissance continue au cours des dernières années, et les contraintes qui en découlent seraient responsables de 10 % des ruptures. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), définies par la directive 2003/94/CE, sont une référence à laquelle doivent se conformer les industriels lors de la production et du contrôle des médicaments. Elles font l'objet d'inspections de la part des autorités sanitaires, en plus des contrôles effectués par le fabricant. Le problème majeur qui se pose ici est celui d'un

1. Seul approvisionneur.

défaut d'harmonisation et de reconnaissance entre ces textes d'un pays à l'autre : ainsi, un même site industriel peut faire l'objet de plusieurs inspections de différentes autorités (jusqu'à 200 pour certaines entreprises multinationales). L'insuffisance de coordination entre agences sanitaires et de définition du niveau d'exigence rend très difficile l'interchangeabilité des flux de médicaments en cas de survenue d'une rupture sur un des marchés. Dans le cas où une rupture est effective, compte tenu du poids des contraintes réglementaires, il est quasi impossible de réorganiser *de novo* une production alternative. Il faut ici également citer le cas des médicaments injectables : cette galénique requiert une forte technicité et fait l'objet de normes réglementaires plus contraignantes que les formes orales. Au cours de la période 2012-2018, les injectables représentaient 50 à 60 % des ruptures [8].

Les BPF imposent également au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'obtenir une autorisation de modification de son dossier d'AMM. Cette variation doit être approuvée par l'autorité ayant délivré l'AMM, et ce dans chacun des pays dans lequel le médicament est enregistré, selon la procédure de variation. Ces modifications ont des origines diverses et font suite à des améliorations de techniques (des spécifications de méthodes analytiques établies par *La Pharmacopée européenne*, méthode de traitement de l'eau ou de l'air plus adaptée) ou encore à des changements dans le processus industriel (changement du site de synthèse, de la taille du lot…). Celles-ci peuvent ne pas être connues lors de la phase de développement technique du médicament et leur anticipation n'est que peu, voire pas, envisageable. L'Académie de pharmacie souligne dans son rapport du 20 juin 2018 un alourdissement du régime des variations au niveau mondial, même s'il est très rare qu'elles soient refusées. De plus, le niveau de précision requis dans la description des changements est très différent d'un État à l'autre, et les délais d'approbation ne sont pas coordonnés. De fait, les approbations obtenues successivement (en raison d'AMM indépendantes) dans les différents États membres sont à l'origine d'une période de transition qu'il est nécessaire de gérer. Cette période peut durer plusieurs mois et oblige à une gestion de stocks différente, qui peut complexifier l'approvisionnement dans différents pays.

Par ailleurs, pour les médicaments enregistrés selon une procédure européenne, les pratiques de dispensation étant différentes d'un pays à l'autre, il reste difficile d'atteindre un parfait degré d'harmonisation. Les règles nationales encadrant le conditionnement primaire et secondaire du médicament sont en effet variables suivant les États et, en cas de tensions nécessitant une réallocation de stocks, les échanges entre pays européens deviennent donc délicats. L'instauration d'un conditionnement unique européen, proposée par la Commission européenne, serait une solution pertinente à cet égard.

Les anciens médicaments, en particulier antibiotiques et anticancéreux, sont par ailleurs majoritairement enregistrés selon une procédure nationale : de ce fait, en cas de survenue d'une modification d'AMM, tous les pays dans lesquels ils sont enregistrés doivent approuver cette demande de variation. Cela peut donc aboutir à des tensions d'approvisionnement entre les pays, dans l'hypothèse où la variation serait acceptée dans certains États membres uniquement. Ainsi, malgré la mise en place du marché unique au sein de l'Union européenne, il apparaît en réalité qu'il s'agit d'un marché morcelé avec des spécificités propres aux pays.

En outre, les normes environnementales, de qualité et de responsabilité sociale des entreprises étant plus élevées en Europe, les industriels délaissent les lignes de production sur les sites européens, au profit par exemple des pays asiatiques où la contrainte est moins forte.

D'un point de vue plus transversal, à côté de ces trois facteurs de premier plan, il faut souligner l'absence d'harmonisation et de gouvernance européenne coordonnées concernant les ruptures. En amont, les pratiques thérapeutiques et les prescriptions (dosage, durée du traitement) étant disparates au sein de l'Union, l'unification au sein d'un marché commun du médicament apparaît complexe. De la même manière, les calendriers vaccinaux ne sont pas harmonisés entre les pays et sont susceptibles d'être modifiés très soudainement. Compte tenu de la durée des cycles de production des vaccins, il peut devenir très difficile pour les industriels de s'adapter à la demande, et des tensions d'approvisionnement voire des ruptures peuvent apparaître.

L'absence de gestion des pénuries au niveau européen s'illustre également dans la constitution de stocks nationaux de façon non coordonnée, ou encore dans l'absence de définition consensuelle de la rupture d'approvisionnement. En 2018, cette définition était encadrée par un texte législatif uniquement en France, en Roumanie et en Slovénie. Par ailleurs, la notion de « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur », introduite en 2016 en droit français, n'est également pas harmonisée au sein des États membres. Si ce qui se conçoit bien s'énonce clairement, on perçoit bien les difficultés prévisibles dans la gestion des tensions et des ruptures d'approvisionnement…

En conclusion, les pénuries de médicaments interviennent au cœur d'un écosystème complexe, morcelé et soumis à de fortes contraintes. Si le médicament n'est pas un produit comme les autres, il n'en demeure pas moins soumis aux lois du marché et à des logiques industrielles parfois contestables sur le plan de la santé publique. En l'absence de leviers économiques forts pour pérenniser les chaînes de production menacées voire encourager la relocalisation, la situation future, notamment pour les médicaments anciens, demeure très incertaine.

Les pénuries de médicaments en chiffres : recueil des données et informations

Mélanie Cachet
Directrice adjointe, Direction de l'inspection, ANSM

À l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la surveillance et la gestion des ruptures ou risques de rupture de stock de médicaments sont assurées par la Direction de l'inspection (DI), également en charge de contrôler la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication par les laboratoires pharmaceutiques pour assurer la qualité des produits de santé.

Gestion des ruptures de stock de médicaments à l'ANSM

En son sein, une équipe dédiée gère les déclarations de ruptures ou risques de rupture pour les médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), définis à l'article L. 5111-4 du Code de la santé publique comme « *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* ». Même si on estime leur nombre autour de six mille et qu'un arrêté du 27 juillet 2016[1] fixe les quatorze classes thérapeutiques contenant des médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur, il n'existe pas aujourd'hui de liste officielle de ces médicaments. Aux termes de cet arrêté, les laboratoires pharmaceutiques ont la responsabilité d'identifier le caractère « d'intérêt thérapeutique majeur » des spécialités qu'ils commercialisent et de déclarer annuellement auprès de l'ANSM les spécialités ainsi identifiées. L'ANSM peut toutefois leur demander de revenir sur cette évaluation.

L'action de l'ANSM porte sur les risques de rupture ou les ruptures de stock des médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur, c'est-à-dire lorsqu'un laboratoire est dans l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament, tandis qu'une rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient (figure 1).

Depuis la publication du décret du 20 juillet 2016[2], les industriels doivent informer sans délai l'ANSM de toute situation de rupture de stock d'un médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur. Cette obligation de déclaration a été précisée en 2019, dans le cadre de la feuille de route ministérielle et de la loi de financement de la sécurité sociale 2020[3] : il leur est maintenant demandé de déclarer tout risque de rupture le plus en amont possible, dès qu'ils en ont connaissance.

En mai 2021, l'ANSM a lancé la plateforme Trustmed, qui permet aux laboratoires pharmaceutiques de déclarer les ruptures ou les risques de ruptures de stock de médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur et d'échanger des informations et des documents avec les équipes de l'ANSM. Parmi ces documents, l'industriel doit par exemple fournir un plan de gestion de pénuries (PGP), indiquant les mesures pouvant être mises en place pour prévenir ou pallier l'impact de

1. 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.

2. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments.

3. Loi du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020.

figure 1

Rupture de stock, non-approvisionnement et rupture d'approvisionnement

Source : ANSM.

rupture. Trustmed permet de recueillir des informations plus complètes et de meilleure qualité que cela n'était, grâce notamment à des champs obligatoires et des champs automatiquement renseignés. De plus, elle permet une meilleure traçabilité des déclarations et de l'historique des mesures mises en œuvre.

À la réception d'une déclaration par un industriel, l'ANSM procède en premier lieu à une analyse de risque pour le patient et évalue les mesures que le laboratoire propose ou a mises en œuvre. Le cas échéant, elle peut demander des ajustements ou encore de les compléter par d'autres actions. À titre d'exemple, ces mesures peuvent inclure :

- un contingentement quantitatif : mise en place d'une distribution limitée en quantité pour permettre une répartition harmonieuse des stocks sur tout le territoire français ;
- un contingentement qualitatif : priorisation de l'utilisation du médicament pour certaines indications pour lesquelles il n'y a pas d'alternatives et ce après consultation des représentants de patients et de professionnels de santé ;
- une restriction du circuit de distribution, par exemple uniquement aux pharmacies de ville ou uniquement aux pharmacies hospitalières ;
- la mise en place d'un stock de dépannage : réserve d'un stock très limité afin de répondre aux besoins urgents ;
- une importation de médicaments identiques ou similaires en provenance de l'étranger et autorisée à titre dérogatoire par l'ANSM ;
- la flexibilité réglementaire : dérogation ponctuelle à la réglementation du médicament autorisée par l'ANSM ;
- des recommandations de prise en charge des patients élaborées avec les représentants des professionnels de santé et des patients, dans les cas où il n'y a pas de stock ou pas suffisamment pour assurer la prise en charge habituelle des patients.

Entre mai 2021 et décembre 2021, 40 % des signalements de ruptures ou risques de ruptures de stock ont donné lieu à des mesures. Dans la majeure partie des cas, les notifications ne nécessitent pas d'actions spécifiques car elles n'ont pas d'impact sur les patients (part de marché faible, rupture de courte durée). En complément, le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021[4], entré en vigueur le 1er septembre 2021, demande aux laboratoires de détenir de façon permanente un stock de sécurité équivalent à deux mois de consommation du marché national pour chaque médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur. L'ANSM peut décider d'augmenter ce stock de sécurité jusqu'à quatre mois ou de le diminuer pour des motifs précisés dans le décret.

Des contrôles, notamment au travers des inspections, et des sanctions sont également prévus afin de vérifier et de rappeler aux laboratoires pharmaceutiques leurs obligations de déclaration des ruptures et risques de ruptures, de détention de plans de gestion de la pénurie et de constitution d'un stock de sécurité.

Quelques chiffres

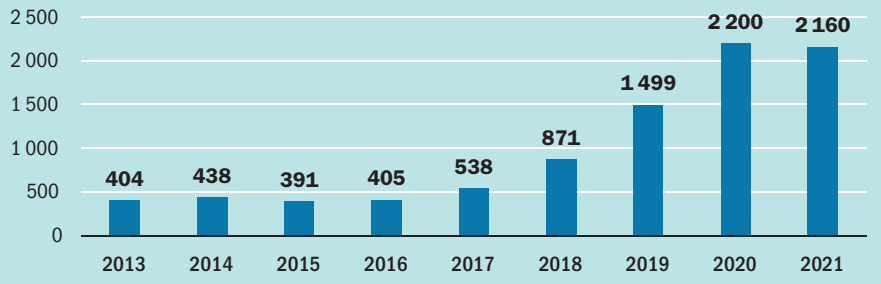
Le nombre de déclarations de ruptures ou de risques de ruptures de stock de médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur n'a cessé d'augmenter ces dernières années et a été multiplié par 5 entre 2016 et 2021. Les hausses significatives constatées à partir de 2019 s'expliquent essentiellement par la loi de financement de la sécurité sociale, qui a introduit l'obligation pour les industriels de signaler les risques de rupture le plus en amont possible, et par la pandémie de Covid-19, qui a accentué les pénuries de médicaments. Aujourd'hui, le nombre de signalements semble avoir atteint un plateau (figure 2), ce qui pourrait signifier que la politique d'anticipation maximale imposée par l'ANSM, ses actions de sensibilisation et de contrôle auprès des industriels avec un suivi et un accompagnement continus ont atteint un seuil.

Les risques de rupture et les ruptures de stock touchent essentiellement des médicaments commercialisés depuis longtemps, beaucoup moins les derniers médicaments mis sur le marché.

4. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national.

figure 2

Nombre de signalements de ruptures et risques de rupture de stock de 2013 à 2021



Source : ANSM.

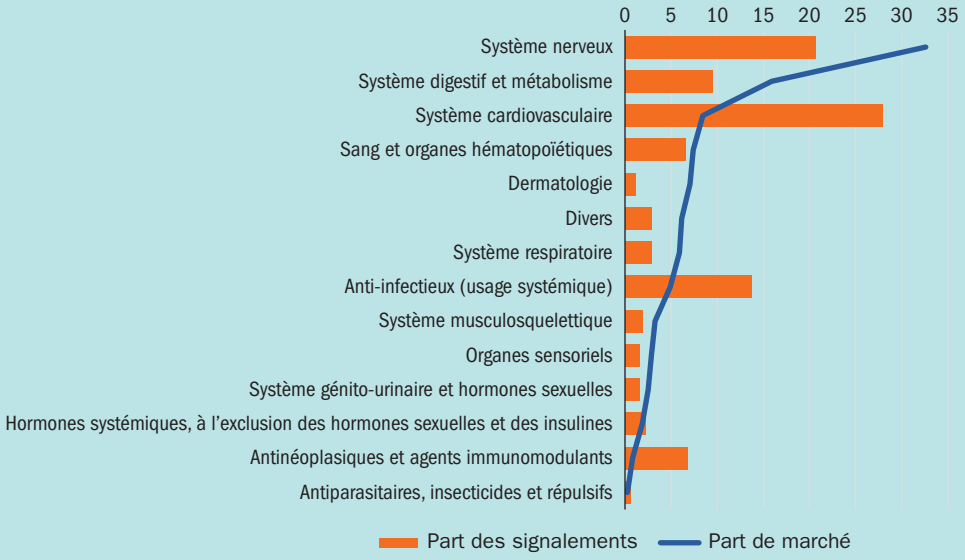
Parmi les signalements de ruptures ou risques de ruptures, les classes thérapeutiques les plus touchées sont en 2021 le système cardiovasculaire (28 %), le système nerveux (21 %) et les anti-infectieux (14 %), alors que leurs parts de marché sont respectivement de 8 %, 33 % et 5 %. Comme on peut le voir, le nombre de déclarations pour une classe thérapeutique n'est pas corrélé à sa part de marché. De même, les anti-néoplasiques et agents immunomodulants ne représentent que 0,8 % de part de marché mais ils sont la cinquième classe thérapeutique concernée, avec 7 % des signalements (figure 3).

La part de signalements des deux premiers groupes a connu une hausse significative à partir de 2018 : en 2014, le système cardiovasculaire représentait seulement 9 % des signalements et le système nerveux 14 %. En parallèle, les signalements concernant les anti-infectieux ont augmenté moins rapidement et leur part a même diminué puisqu'elle était de 22 % en 2014 (figure 3).

Les signalements ont également évolué en fonction de leur circuit de distribution. Alors qu'en 2018 les ruptures ou risques de ruptures de stock affectaient majoritairement le circuit hospitalier, le circuit de distribution de la ville est aujourd'hui le plus impacté (figure 4).

figure 3

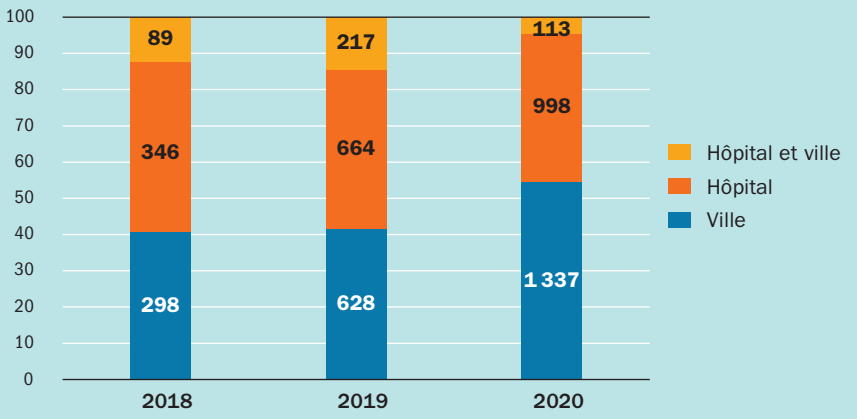
Part de marché et part des signalements de chaque classe thérapeutique en 2021



Source : ANSM.

figure 4

Répartition des signalements par circuit de distribution de 2018 à 2020



Source : ANSM.

Entre 2019 et 2021, l'ANSM a autorisé 517 importations et 49 mises à disposition avec un nombre particulièrement important en 2020 en raison de la crise du Covid-19 (figure 5).

Quelques exemples de traitement de signalements

Dans le contexte de la pandémie de Covid-19, l'ANSM a joué un rôle dans la gestion de la crise notamment sur les molécules utilisées en réanimation. À partir de janvier 2020, l'ANSM a appelé à la vigilance des laboratoires pharmaceutiques quant à l'évolution de la situation et à son impact sur les approvisionnements et la continuité d'activité. Un suivi quotidien des stocks disponibles et des approvisionnements a été mis en place pour les médicaments jugés prioritaires pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19. Parmi ces médicaments, des tensions nécessitant des mesures ont été en particulier observées pour cinq molécules utilisées en réanimation (atracurium, cisatracurium, midazolam, propofol, sufentanyl). Face à l'impossibilité pour les industriels d'honorer l'intégralité des commandes passées par les établissements de santé, l'État a constitué un stock régulé à partir des bilans et estimations des besoins réalisés par l'ANSM.

L'ANSM est intervenue sur les tensions d'approvisionnement pour les médicaments à base de losartan[5], seul ou en association. Suite à l'identification d'une nouvelle impureté de type azide dans certains de ces médicaments, l'Union européenne a demandé aux titulaires d'AMM d'en évaluer la présence potentielle et a lancé une investigation. Les lots concernés sur le marché ont fait l'objet d'un rappel à titre préventif, et la distribution de ceux qui n'étaient pas encore libérés a été bloquée, ce qui a engendré une situation de rupture de stock effective sur plusieurs spécialités de losartan. En France, douze laboratoires ont été concernés. L'ANSM a mis en place une cellule de coordination interne et a travaillé avec les représentants de patients et de professionnels de santé sur la prise en charge des patients concernés.

5. Antihypertenseur.

Les recommandations aux patients, aux médecins et aux pharmaciens, comprenant notamment un tableau de correspondance entre losartan et autres sartans pour accompagner les changements de traitement, ont été publiées sur le site de l'ANSM et relayées par les parties prenantes.

Le BCG Medac a aussi été sujet à de fortes tensions en 2021. Indiqué en immunothérapie dans le traitement de cancers non invasifs de la vessie, il est revenu sur le marché dans le contexte de l'arrêt de commercialisation de la spécialité Immucyst, sans alternative disponible. Les approvisionnements très limités de BCG Medac ont conduit à mettre en place un contingentement nominatif, revenant à évaluer l'urgence du traitement pour chaque patient en fonction de sa situation en coopération avec l'Association française d'urologie, et à autoriser des importations de médicaments initialement destinés à des marchés étrangers. Les approvisionnements ont progressé tout au long de l'année, ce qui a permis de lever le contingentement en février 2022.

Un objectif : prévenir les pénuries de médicaments

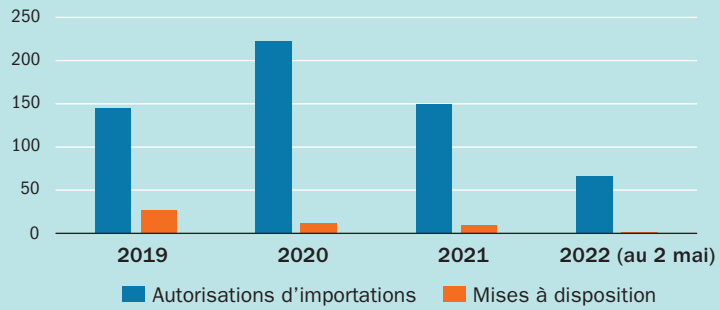
Les causes de ruptures de stock sont variées et détaillées dans la figure 6.

Outre ses missions dans la gestion des déclarations de ruptures ou de risques de rupture, l'ANSM a pour ambition de travailler plus en profondeur sur la prévention des pénuries, notamment à travers :

- le contrôle de l'application du décret n° 2021-349 relatif au stock de sécurité destiné au marché national ;
- l'analyse des plans de gestion de pénuries élaborés par les industriels pour chaque médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur afin d'évaluer les risques de rupture de stock et prévoir des mesures préventives ou palliatives en cas de rupture ;
- des sanctions en cas de non-application de la législation ;
- des efforts de transparence et de sensibilisation des parties prenantes avec lesquelles elle échange régulièrement : l'ANSM tient d'ores et déjà à jour la page de son site Internet « Disponibilités des produits de santé »,

figure 5

Importations et mises à disposition de 2019 à début 2022



Source : ANSM.

figure 6

Pourquoi et quand y a-t-il un risque de rupture de stock ? Les causes déclarées

DÉFAUT DES OUTILS DE PRODUCTION (± 15 %)
Exemples : retards de fabrication, pannes d'équipement…

MANQUE DE MATIERES PREMIÈRES ET D'ARTICLES DE CONDITIONNEMENT (± 15 %)

CAPACITÉ DE PRODUCTION INSUFFISANTE (± 15 %) ET AUGMENTATION DU VOLUME DE VENTE (± 20 %)

CONTRÔLES DES MÉDICAMENTS NON CONFORMES (± 9 %)

AUTRES (± 25 %)
Modifications d'AMM
Arrêts de commercialisation
Logistique

Source : ANSM.

et a notamment publié les listes des déclarations de ruptures et risques de rupture reçues en 2019 et 2020, ainsi que la liste des 422 médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur dont le stock minimal de sécurité doit être de quatre mois ;

- la perspective d'améliorer et de renforcer l'exploitation des données transmises annuellement par les industriels qui recensent pour chaque médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur les différents sites industriels impliqués à chaque étape de fabrication, du principe actif au produit fini et à son conditionnement, afin de mieux identifier la vulnérabilité des chaînes de production.

L'ANSM est également très impliquée dans les travaux au niveau européen portant sur les vulnérabilités des chaînes d'approvisionnement et la prévention des pénuries de médicaments. Le règlement renforçant le rôle de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et leur gestion[6] a institué de nouveaux groupes de travail. Parmi ces derniers, l'ANSM siège au groupe de pilotage sur les pénuries de médicaments et leur innocuité (*Medicines Shortages Steering Group*, MSSG). Mis en place en mars 2022, ce groupe coordonne les actions urgentes mises en œuvre dans l'Union européenne concernant l'approvisionnement en médicaments en cas d'événements majeurs ou d'urgences de santé publique. Pour ce faire, il travaille en collaboration avec le *SPOC Working Party*, groupe d'experts mis en place dès 2019, auquel l'ANSM participe également.

6. Règlement (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil du 25 janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux.

En parallèle, une action conjointe portant sur la disponibilité des médicaments a été lancée entre plusieurs États membres de l'Union européenne sous l'égide de la Commission européenne et de l'Agence exécutive européenne pour la santé et le numérique (HaDEA). Cette initiative s'inscrit dans le cadre du programme EU4Health 2021. Les vingt-deux États-membres participants travailleront sur les problématiques suivantes, une fois cette action conjointe officiellement validée :

- recensement des causes de pénuries et identification de procédures permettant de les détecter en amont ;
- partage des bonnes pratiques de signalement et gestion des pénuries : collecte des procédures nationales et développement d'un protocole commun à tous les pays, élaboration d'une liste de médicaments critiques ;
- renforcement et développement des outils de suivi et de signalement des pénuries : harmonisation des méthodologies et plateformes nationales, participation à l'élaboration de la plateforme prévue par le règlement européen ;
- mise en place de stratégies de prévention des risques de pénuries.

Au niveau national, différents travaux ont été engagés par la Cour des comptes et l'IGAS (Inspection générale des affaires sociales), avec l'objectif en particulier de définir une méthodologie permettant d'identifier les médicaments indispensables les plus vulnérables. Cette méthodologie s'appuie sur la criticité thérapeutique du médicament d'une part, et pour les plus critiques sur les vulnérabilités dans les chaînes de production d'autre part. L'objectif est de mettre en place avec les industriels des mesures de réduction des risques ciblées destinées à sécuriser les approvisionnements des médicaments les plus critiques.

L'environnement économique de la production de médicaments

Nathalie Coutinet
Centre d'économie de l'université Sorbonne Paris Nord (CEPN), UMR-CNRS 7234

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

Le médicament est un produit particulier régi par de nombreuses réglementations. Ce statut particulier du médicament tient à ses caractéristiques. Indispensable aux traitements, il est utilisé afin d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques[1]. À ce titre il est potentiellement dangereux. Pour cette raison, autorisations de mise sur le marché (AMM), bonnes pratiques de fabrication et de distribution encadrent ce marché depuis les années 1960.

Parce qu'il occupe une place centrale dans le processus de soins, des dispositifs de prévention et de gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments et de vaccins ont été élaborés par les pouvoirs publics. En France ces dispositifs s'inscrivent dans le cadre réglementaire européen défini par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil européen instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Il est notamment prévu que « *le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné* ». À cela s'ajoute l'obligation pour le titulaire d'une AMM de prévenir l'autorité compétente de l'État membre concerné de tout arrêt provisoire ou définitif de mise sur le marché d'un produit de santé [13].

Les évolutions récentes du marché des produits de santé ont poussé les pouvoirs publics à renforcer la législation en se centrant sur la question plus spécifique des ruptures d'approvisionnement des produits de santé. Le décret du 28 septembre 2012 identifie la rupture d'approvisionnement « *comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures* » [13]. Enfin, le décret du 20 juillet 2016 définit la notion de rupture de stock comme « *l'impossibilité pour un laboratoire de fabriquer ou d'exploiter un médicament ou un vaccin* ».

Si les autorités publiques ont progressivement modifié la réglementation et défini la notion de rupture, c'est en raison d'une augmentation particulièrement forte du nombre de cas depuis une quinzaine d'années (figure 1), augmentation telle que les ruptures d'approvisionnement de médicaments constituent une véritable préoccupation de santé publique.

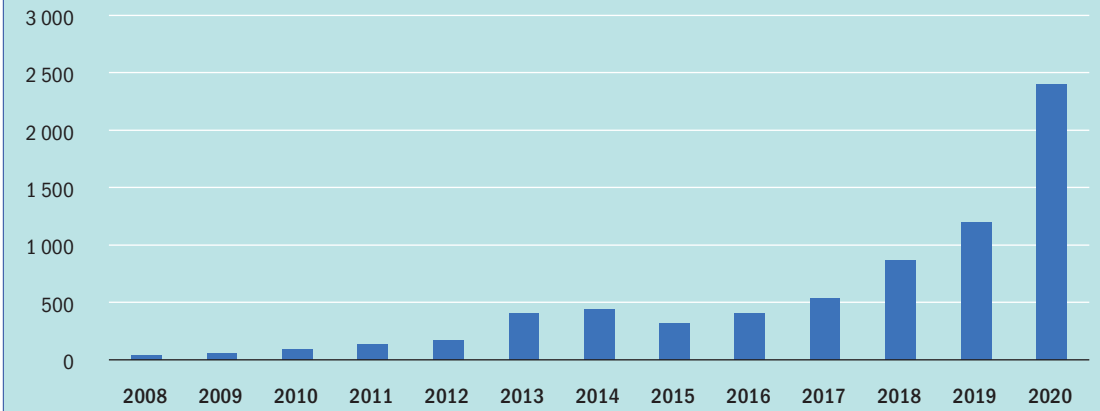
Comme le démontre une enquête réalisée par la Ligue contre le cancer[2], les pénuries sont susceptibles

1. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union européenne (UE) définissent un médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament.* » WHO. *Drug Dictionary Enhanced*. Directive européenne 65/65.

2. La Ligue contre le cancer a publié au printemps 2020 une étude intitulée Pénuries de médicaments : une perte de chance pour tous les malades. Focus sur le cancer. https://www.ligue-cancer.net/article/57712_penuries-de-medicaments-une-perte-de-chance-pour-toutes-les-personnes-malades

figure 1

Évolution du nombre de ruptures de 2008 à 2020



Source : données ANSM.

d'impacter la santé des patients. Celles-ci ont en effet conduit 45 % des patients à reporter leur traitement, à le modifier, voire à y renoncer ou à l'arrêter complètement, engendrant des conséquences psychiques et physiques potentiellement graves (augmentation des symptômes dans 14 % des cas, erreurs dans la prise de médicaments de substitution dans 4 % des cas). L'Ordre des pharmaciens rapporte plusieurs incidents dus à des difficultés d'approvisionnement et, par exemple, un décès, en 2020, lié à un surdosage à la suite de l'absence de Belustine® (délivré en boîte de cinq gélules) et de sa substitution par le Cecenu® (délivré en boîte de vingt gélules). Le patient, habitué à son ancien traitement, a pris en une seule fois la totalité des gélules de la boîte.

La notion de rentabilité domine

Si les causes des ruptures d'approvisionnement et de stocks sont nombreuses, elles ont comme caractéristiques communes d'être, dans la très grande majorité des cas, liées à la soif de profits des firmes pharmaceutiques. Délocalisations des usines de production, externalisations de certaines étapes de production à des sous-traitants, recentrage des activités sur les produits les plus rentables, et concentration des acteurs en sont les grands facteurs explicatifs.

Les ruptures d'approvisionnement sont nettement plus fréquentes pour les médicaments génériques que pour les princeps[3]. Les nouveaux médicaments, les plus innovants et les plus onéreux ne sont que rarement concernés, contrairement aux génériques, molécules anciennes et peu chères. Pour conserver leurs profits malgré les baisses de prix imposées par les régulateurs publics, les laboratoires pharmaceutiques ont délocalisé et externalisé tout ou partie de la production de ces molécules, générant ainsi des ruptures dans les chaînes de fabrication. Ils ont aussi réduit le nombre de sites de fabrication, si bien que, pour certains produits, une ou deux usines approvisionnent le monde entier. C'est le cas par exemple du Priftin® (rifapentine) produit par Sanofi dans une seule usine, ou du médicament générique midazolam, produit en Inde par huit fabricants pour approvisionner le monde entier. Les travaux de Berndt, *et al*. [7] et de Conti et Berndt [11] indiquent que le marché des médicaments génériques aux États-Unis, le plus touché par les pénuries, est fortement concentré : 40 % des médicaments sont produits par un seul fabricant et le nombre médian de fabricants pour un générique est de deux.

Certaines ruptures peuvent également être liées à des stratégies choisies par les firmes comme mesures de rétorsion vis-à-vis des pays dans lesquels les États ont refusé les prix imposés ou ont fait une demande de licence obligatoire auprès de l'OMC[4]. Enfin, dans quelques cas, ces ruptures sont organisées de façon à faire monter les prix. Selon la *Food and Drug Administration* (FDA), aux États-Unis, 18 % des molécules ayant subi une pénurie sur la période 2013-2017 ont connu, après la période de rupture, une augmentation de prix soutenue, soit de plus de 50 % (FDA, 2019).

Selon une étude de la FDA datant de 2019 sur les causes de première rupture pour 163 médicaments aux États-Unis sur la période 2013-2017, 62 % étaient liées à des problèmes de production ou de qualité, 12 % à une augmentation de la demande non anticipée, 5 % à des catastrophes naturelles, 3 % à des arrêts de production et 18 % à des causes inconnues [62][5]. Les problèmes de production et de qualité sont directement liés aux délocalisations et à l'éclatement géographique des étapes de production [3].

Des surcoûts pour les systèmes de santé

Au-delà des conséquences en termes de santé publique, les ruptures d'approvisionnement et de stock ont également des conséquences économiques et financières. En effet, les ruptures étant devenues chroniques et en forte augmentation, les acteurs (pharmacies hospitalières, pharmacies d'officine, patients et organismes de remboursement) ont été contraints de transformer leur organisation afin d'être en mesure d'y faire face. Le secteur hospitalier est l'un des plus touchés. Une enquête menée en 2018 par l'EAHP (*European Association of Hospital Pharmacists*) [18] dans trente-huit pays est particulièrement éclairante. Ses résultats montrent non seulement l'ampleur du phénomène mais également ses conséquences financières. Ainsi pour 91,8 % des pharmaciens hospitaliers interrogés, les pénuries sont un problème courant. Elles concernent dans 77 % des cas des médicaments génériques et dans 65 % des cas des princeps, et ce en dépit de l'existence d'un système de répertoires de celles-ci dans leur pays, système qu'ils jugent à 56 % peu efficace. La durée des ruptures est de 2,2 à 13,2 mois[6]. Les pharmaciens hospitaliers sont 81 % à estimer que les ruptures ont des conséquences financières. Celles-ci sont liées au fait qu'ils doivent soit acheter le produit à un prix plus élevé auprès d'un

3. Les médicaments princeps correspondent aux molécules originales, chimiques ou biologiques, protégées par des brevets ; les médicaments génériques sont des copies de médicaments de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public.

4. Le mécanisme des licences obligatoires est l'une des flexibilités dans le domaine de la protection des brevets incluses dans l'accord de l'Organisation mondiale du commerce sur la propriété intellectuelle, l'accord ADPIC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce. Les licences obligatoires permettent à un gouvernement d'autoriser la production d'un produit ou un procédé breveté sans le consentement du titulaire du brevet ou d'utiliser lui-même l'invention protégée par le brevet.

5. Pour réaliser cette analyse, les auteurs se sont appuyés sur les classifications des raisons des pénuries du Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Les différentes origines des pénuries sont : 1) exigences liées au respect des bonnes pratiques de fabrication, 2) retard réglementaire, 3) pénurie d'un ingrédient actif, 4) pénurie d'un composant d'ingrédient inactif, 5) arrêt de la fabrication du médicament, 6) retard d'expédition du médicament, 7) augmentation de la demande pour le médicament, 8) autre raison.

6. En France, la durée moyenne des ruptures est de 14 mois [13].

autre offreur, soit acheter une molécule alternative plus chère. Le coût des ruptures est également un coût en personnel : ils estiment passer en moyenne cinq heures par semaine à les gérer. Ainsi, dans leur établissement hospitalier, dans 29 % des cas les pénuries ont nécessité un réajustement budgétaire pour faire face au surcoût du traitement, et dans 28 % une réaffectation du temps du personnel, en dédiant notamment une personne à la gestion de celles-ci.

Une étude menée par Maryse Camus au sein du groupe hospitalier Sud Île-de-France[7] présente des résultats proches. En 2012, le temps passé à gérer les ruptures était de 2,1 heures par jour pour un préparateur en pharmacie hospitalière, et de 0,5 heure jour pour un pharmacien de secteur. Le surcoût direct des achats supplémentaires (pour 25 procédures) était de 3 634 euros et, en surcoût en personnel, de 12 270 euros (estimé à partir du tarif horaire brut en charge des différentes catégories impactées). Les sénateurs Daudigny et Decool, dans le rapport d'information du Sénat qu'ils ont dirigé, estiment, en 2018, que la gestion des situations de pénurie nécessite le concours de 16 équivalents temps plein par semaine au sein de l'AP-HP.

Selon un rapport de l'Association des hôpitaux américains, les pénuries de médicaments essentiels et l'augmentation consécutive de leur prix affectent les soins et mettent à rude épreuve les budgets des hôpitaux [63]. Ainsi, près de 80 % des hôpitaux constatent une augmentation de leurs dépenses suite à une pénurie. Selon Kacik, les études estiment que le coût en personnel des pénuries pour les hôpitaux américains s'élève à 359 millions de dollars par an [28], auquel il faut ajouter 230 millions par an pour substituer des alternatives thérapeutiques aux médicaments manquants [24].

L'hôpital n'est cependant pas le seul à supporter la charge financière des pénuries et ruptures. Les pharmaciens se trouvent également confrontés à des difficultés d'approvisionnement. Le Groupement pharmaceutique de l'Union européenne (GPUE) vient de publier les résultats d'une enquête réalisée en 2020 dans vingt-six États européens sur les pénuries de médicaments à l'officine [22]. Ces résultats indiquent que tous les pays ayant répondu à l'enquête ont connu des ruptures d'approvisionnement dans les pharmacies d'officine, et 65 % des pharmaciens estiment que la situation s'est aggravée par rapport à l'année précédente. Bien que toutes les classes thérapeutiques soient concernées, il semble que les médicaments à visée cardiovasculaire soient les plus fréquemment concernés. Les conséquences financières pour les pharmacies d'officine sont importantes dans la mesure où les ruptures affectent l'activité des officines. Les pharmaciens européens déclarent passer 6,3 heures par semaine à gérer ces ruptures. Ils estiment que le coût financier est lié au temps consacré à gérer les pénuries dans 92 % des pays répondants, à la perte de confiance des patients dans 80 % et à la dégradation de la satisfaction du personnel officinal dans 76 % d'entre eux[8].

Les patients et les organismes de remboursement sont également victimes des difficultés d'approvisionnement. L'enquête du GPUE informe également sur leurs conséquences pour les patients. Ainsi, 96 % des répondants estiment que celles-ci créent du désarroi ou du désagrément pour les patients et, pour 80 % d'entre eux, ceux-ci sont conduits à interrompre leur traitement. Ainsi, l'absence d'un traitement et son remplacement par un traitement alternatif engendrent une augmentation du coût car le traitement alternatif peut être soit plus cher soit non remboursé (57 %). Le traitement alternatif est aussi jugé moins efficace pour 50 % des répondants.

Une relocalisation et une organisation de la production de médicaments par les États

Pour tenter de résoudre le problème des pénuries et diminuer leurs conséquences financières et médicales, les pouvoirs publics se sont décidés à agir. Le 8 juillet 2019, Agnès Buzin, ministre chargée de la santé, a présenté un plan intitulé « 28 mesures pour agir contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France ». Les quatre axes de ce plan ne comportaient que des éléments informationnels et organisationnels sans s'attaquer aux réelles causes du problème. En 2020, la loi de finance de la sécurité sociale (LFSS) a renforcé les sanctions financières pour les laboratoires ne respectant pas leurs obligations en la matière. Les industriels sont dans l'obligation de constituer des stocks de sécurité de quatre mois pour tous les médicaments, ils doivent également, à leurs frais, trouver des solutions alternatives d'approvisionnement et informer de tout risque de rupture ainsi qu'élaborer des plans de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Enfin, en cas de manquements à ces obligations, ils encourent des sanctions financières. Cependant, le Conseil constitutionnel a invalidé certaines mesures, et le décret d'application du 30 mars 2021 a ramené l'obligation de constitution de stocks de quatre à deux mois minimum.

Si ces mesures semblent aller dans le bon sens, elles se sont révélées insuffisantes pour améliorer la situation. Ainsi, comme le soulignent Londeix et Martin [34], la crise du Covid-19 a montré l'incapacité du système actuel à assurer une réponse rapide et efficace aux pénuries. En effet, si globalement les causes des pénuries et ruptures sont relativement bien identifiées, l'opacité des lieux de production des molécules empêche les pouvoirs publics de mener une politique du médicament offensive.

7. https://www.aphif.fr/files/presentations_stage_3_a_du_14_15_octobre_2019/ruptures_de_stock__mcamus_stages_3a_aphif_2019_1_.pdf

8. En France, un système spécifique, dont disposent la plupart des officines, a été mis en place : le module Dossier Pharmaciens, DP-ruptures, qui permet aux pharmaciens d'officine de signaler les ruptures d'approvisionnement au laboratoire exploitant concerné, aux autorités sanitaires ainsi qu'à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ainsi, dès qu'un médicament n'est plus disponible pendant plus de 72 heures, une situation de rupture est déclarée.

C'est pour cette raison que les États européens doivent, s'ils veulent résoudre cette question, réinvestir et reprendre la main sur la production des molécules pharmaceutiques. Pour cela, ils peuvent s'appuyer sur la décision de nombreux hôpitaux américains. En effet, confrontés aux problèmes des pénuries, notamment de génériques, et au prix élevé de certaines molécules, une centaine d'hôpitaux ont créé, en 2018, un fabricant de médicaments génériques à but non lucratif, nommé Civica, dont la mission est de veiller à ce que les médicaments génériques essentiels soient accessibles et abordables. Civica s'est associé à plus de 1500 hôpitaux américains, représentant près d'un tiers des lits aux États-Unis, pour donner la priorité à la production de médicaments génériques et acheter des médicaments génériques en fonction des besoins cliniques des systèmes hospitaliers. En lien avec les autorités de régulation, Civica contrôle la fabrication de génériques sur le territoire.

Compte tenu des difficultés rencontrées en Europe, la création d'un pôle non lucratif consacré à la production de molécules génériques, notamment les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, permettrait de sortir de la dépendance de l'industrie et de résoudre cette question majeure de santé publique. La crise sanitaire a mis en évidence le retard pris en Europe tant dans le financement de la recherche que dans la capacité des autorités à sécuriser les approvisionnements.

Forts de ce constat, les gouvernements des pays membres ont décidé de créer l'agence *Health Emergency Preparedness and Response* (HERA), calquée sur la Barda américaine[9], dont la mission sera « *de prévenir, détecter et répondre rapidement aux urgences sanitaires. HERA, créé à la suite de la pandémie de Covid-19, anticipe les menaces et les crises sanitaires potentielles en recueillant des renseignements et en mettant en place les capacités de réponse nécessaires. En cas d'urgence, HERA assurera le développement, la production et la distribution de médicaments, de vaccins et d'autres contre-mesures médicales* ». Cette nouvelle agence devrait également avoir pour mission de sécuriser les approvisionnements et d'organiser au niveau européen la production des molécules essentielles et fréquemment sujettes à rupture.

9. La Barda est une autorité américaine dépendante du ministère de la Santé et du ministère de la Défense qui finance la recherche et développement ainsi que des capacités de production pharmaceutique. La Barda a joué un rôle clé dans le financement de la recherche pour les vaccins contre le Covid-19.

L'encadrement juridique de la lutte contre les pénuries de médicaments à usage humain

Carole Le Saulnier
Directrice des Affaires juridiques et réglementaires, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Les tensions d'approvisionnement ont des conséquences importantes, voire délétères pour les patients et l'organisation des soins. Devant l'augmentation récurrente des tensions d'approvisionnement des médicaments à usage humain, et sous l'impulsion des associations de patients, le législateur français a introduit dans le Code de la santé publique des obligations successives et croissantes vis-à-vis des industriels qui commercialisent et distribuent des médicaments sur le territoire national. Aujourd'hui, le dispositif français apparaît comme particulièrement abouti et pionnier dans la gestion des pénuries de médicaments.

Fondements et objectifs du dispositif mis en place

La rupture de stock est définie comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament (article R. 5124-49 du Code de la santé publique, CSP). La législation française liée à la lutte contre les pénuries de médicaments s'appuie sur la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil européen du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et plus particulièrement sur l'article 81, dont la rédaction est issue de la directive 2004/24/CE, qui prévoit que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament de manière à couvrir les besoins des patients. Ainsi, les mesures nationales n'ont fait que décliner cette obligation européenne afin de lui donner un véritable sens opérationnel.

Il convient d'ailleurs de signaler que ce phénomène n'est pas propre à la France et touche l'ensemble des États de l'Union européenne. Aussi, dans le cadre de la (future) révision de la législation pharmaceutique européenne, la Commission européenne souhaite-t-elle renforcer les mesures pour lutter plus efficacement contre les tensions d'approvisionnement. Une première étape a d'ores et déjà été franchie par le règlement 2022/123 du 25 janvier 2022 portant révision du mandat de l'Agence européenne des médicaments (EMA), qui permettra, en cas de crise sanitaire, la gestion par l'EMA des pénuries de médicaments et dispositifs médicaux.

Sur cette base, le dispositif français repose sur trois éléments majeurs :

- la notion de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), lesquels sont définis à l'article L. 5111-4 du Code de la santé publique comme « *médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une inter-*

ruption 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». Cette qualification relève de la responsabilité des titulaires d'AMM et exploitants au vu de l'arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des MITM et de l'arrêté du 26 juillet 2016 pour les vaccins. Ce n'est donc pas l'autorité sanitaire qui fixe la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. En revanche, elle peut procéder à cette qualification en cas de qualification erronée effectuée par un industriel ;

- des obligations ciblées sur différents acteurs de la chaîne pharmaceutique, c'est-à-dire, d'une part, sur les titulaires d'AMM et les exploitants, et, d'autre part, sur les grossistes-répartiteurs. Ces obligations s'accompagnent de sanctions ;
- l'anticipation des tensions en vue de la mise en place de solutions alternatives (par exemple par l'importation de spécialités équivalentes), permettant ainsi une continuité des soins. Cet objectif d'anticipation a toujours été au cœur de la législation française et se traduit par une déclaration le plus tôt possible des ruptures ou risques de rupture et l'élaboration de plans de gestion des pénuries élaborés par les laboratoires commercialisant les médicaments.

Historiquement, ce dispositif s'est construit à partir de 2004 avec des réformes législatives successives imposant des obligations de plus en plus contraignantes face à l'augmentation substantielle et continue des tensions d'approvisionnement, lesquelles touchent toutes les gammes thérapeutiques, et les médicaments disponibles en ville et à l'hôpital.

Initialement, seule une obligation de déclaration par les industriels à l'autorité sanitaire de régulation (à l'époque l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Afssaps) était prévue concernant les arrêts ou suspensions de commercialisation de médicaments sans alternative thérapeutique disponible (article L. 5124-6).

Puis, la loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur (article 4) a véritablement posé les bases d'un dispositif de gestion des tensions d'approvisionnement. Ainsi, l'entreprise pharmaceutique exploitant un médicament qui prenait la décision d'en suspendre ou d'en cesser la commercialisation devait en informer au moins six mois avant la date envisagée si ce médicament était utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles il n'existait pas d'alternatives disponibles sur le marché français. La cessation de commercialisation ne pouvait intervenir avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin.

Ce délai était fixé par l'Afssaps en accord avec l'entreprise, dans la limite de six mois après la notification, sauf circonstances exceptionnelles. Si le médicament n'était pas utilisé dans une ou des pathologies graves, pour lesquelles il n'y avait pas d'alternatives disponibles sur le marché français, la notification devait avoir lieu au plus tard deux mois avant la suspension ou l'arrêt de commercialisation. En cas d'urgence nécessitant que la suspension ou l'arrêt intervienne avant le terme des délais fixés ci-dessus, l'entreprise en informait immédiatement l'agence en justifiant de cette urgence. Elle devait en outre informer l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit sans alternative thérapeutique disponible, dont elle assurait l'exploitation, ainsi que de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit dont elle assurait l'exploitation, lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande. Lorsque le médicament était utilisé dans une ou des pathologies graves sans alternatives disponibles sur le marché français, l'entreprise devait apporter à l'agence sa collaboration à la mise en place de solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin et des mesures d'accompagnement nécessaires.

La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (article 151) est venue à nouveau renforcer les obligations existantes par l'instauration de plans de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et l'interdiction d'exportation de ces médicaments en cas de rupture de stock. Des obligations de service public ont également été imposées aux grossistes-répartiteurs, consistant à garantir la disponibilité des médicaments : garanties de stocks de 15 jours ; obligation de livrer les officines dans les 24 heures ; de référencer 90 % des médicaments ; mise en place d'un territoire de répartition ; système d'astreinte (article R. 5124-59).

Pour autant, les réformes successives n'ont pas réussi à enrayer la hausse continue des ruptures de stock de médicaments. C'est dans ce contexte que la constitution de stocks de sécurité s'est imposée, à l'instar de ce qui existe pour les carburants. L'article 48 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 et de son décret d'application n° 2021-349 du 30 mars 2021 sont ainsi venus renforcer de manière substantielle les obligations des titulaires d'AMM et exploitants de médicaments, ainsi que les sanctions subséquentes.

L'encadrement actuel

La loi rappelle que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments assurent un approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients en France. À cette fin, l'article L. 5121-29 (issu de l'article 48 de la loi du 24 décembre 2019 précitée) et le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national, prévoient que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent constituer un stock de sécurité destiné

au marché national d'au moins deux mois de couverture des besoins pour tout MITM et d'une semaine pour les autres médicaments (non-MITM).

Ce stock de sécurité doit être situé en France, dans l'Union européenne ou dans un pays de l'Espace économique européen. Ce stock correspond au nombre d'unités de produits finis d'une spécialité prête à être distribuée au moins équivalent à la durée de couverture des besoins, calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants, hors situations exceptionnelles.

Des dérogations sont possibles à la hausse ou à la baisse de ces seuils, sous certaines conditions, à la demande de l'industriel ou d'office par l'ANSM, après procédure contradictoire avec l'industriel. Les motifs permettant une dérogation à la baisse sont limitativement énumérés par le décret 30 mars 2021 précité :

- la durée de conservation de la spécialité est incompatible avec le seuil de deux mois ;
- la production de la spécialité est mise en œuvre de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine ;
- les besoins de la spécialité sont saisonniers ;
- la spécialité est un gaz à usage médical.

Le silence gardé par le directeur général de l'Agence pendant plus de deux mois sur une demande de dérogation du seuil du stock de sécurité par les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments vaut décision de rejet. À l'inverse, le directeur général de l'ANSM peut décider de fixer à quatre mois le seuil de stock d'un médicament lorsque celui-ci a fait l'objet de risques de rupture ou de ruptures réguliers dans les deux années civiles précédentes. Cette modification prend effet dans les six mois suivants sa notification et pour une durée de deux ans. Elle peut être renouvelée dans les mêmes conditions. En outre, tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent faire l'objet d'un plan de gestion des pénuries (article L. 5121-31). Des sanctions financières peuvent être décidées par le directeur général de l'ANSM (articles L. 5312-4-1 et L. 5423-9 du CSP) en cas de violation des obligations pouvant aller jusqu'à 30 % du chiffre d'affaires réalisé par le produit concerné. Ces sanctions sont publiées sur le site Internet de l'Agence.

Pour les non-MITM, le stock de sécurité peut être porté à un mois pour les médicaments relevant de plans de santé publique (tels les contraceptifs oraux) sur décision du ministre chargé de la santé.

Enfin, la loi rappelle que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments approvisionnent de manière appropriée et continue les grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de remplir leurs obligations de service public. Ils prennent toute mesure utile pour prévenir et pallier toute difficulté d'approvisionnement et permettent, en cas de rupture de stock, la mise à disposition des informations dont ils disposent aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de pharmacie à usage intérieur, aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs.

Ainsi, le dispositif français apparaît comme particulièrement abouti, pionnier en Europe, et l'on mesure le chemin parcouru entre les lois de 2004 et 2919. Deux étapes sont désormais à venir, celle d'un encadrement au niveau européen et celle d'un dispositif adapté aux tensions en matière de dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, car désormais les tensions d'approvisionnements touchent également ces produits de santé.

Stocks stratégiques nationaux : périmètre et principes de fonctionnement

La constitution de stocks stratégiques nationaux de produits de santé a débuté en France en 2001, à la suite d'une série d'attaques terroristes aux États-Unis en septembre de la même année au moyen d'enveloppes contaminées au bacille du charbon. Par la suite, ces stocks ont été constitués au fur et à mesure de l'identification et de l'émergence des risques (notamment infectieux, terroristes, industriels) pour soutenir l'application des plans gouvernementaux : pandémie grippale (2011), Ebola (2014), Plan national de réponse à un accident nucléaire ou radiologique majeur (2014), plan NRBC (nucléaire, radiologique, biologique ou chimique, 2016). Ces stocks sont détenus et gérés pour le compte de l'État par l'Établissement pharmaceutique de Santé publique France.

Il s'agit donc de stocks différents des stocks de sécurité que le Code de la santé publique (CSP) mentionne pour les médicaments, qui sont contrôlés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, et qui n'est pas l'objet du présent article[1].

1. Ce stock de sécurité de médicaments est contrôlé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé lors des visites d'inspection et au cours du traitement des déclarations de rupture. Il concerne en effet la constitution et le maintien des stocks de produits qui sont imposés à « tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament en France » depuis le 1er septembre 2021. Sa composition est précisée à l'article R. 5124-49-4 du CSP. Le stock peut être situé sur le territoire français, sur celui d'un autre État membre de l'Union européenne ou sur celui d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

Christine Debeuret
Pharmacienne responsable, Établissement pharmaceutique, Santé publique France
Stéphane Costaglioli
Directeur de la Direction alerte et crise, Santé publique France

Les stocks stratégiques nationaux : de quoi s'agit-il et qui décide ?

Une définition est apportée par la circulaire interministérielle du 26 septembre 2013 relative à l'élaboration du plan zonal de mobilisation des ressources sanitaires[2] : « *Les stocks stratégiques nationaux permettent à l'État de maintenir une capacité d'intervention en renfort pour répondre à des événements de grande ampleur, épidémiques, chimiques ou radionucléaires, accidentels ou terroristes.* »

Au sein du ministère chargé de la Santé, c'est la Sous-direction de la veille et de la sécurité (VSS) de la Direction générale de la santé qui « *définit les moyens nécessaires à la protection des populations face à des menaces sanitaires graves. Elle définit notamment la politique d'acquisition, de stockage et de distribution des produits de santé nécessaires à la protection de la population inclus dans les stocks stratégiques de l'État* »[3].

Les stocks stratégiques nationaux : qui les gèrent ?

Ces stocks sont placés sous la responsabilité de l'Agence nationale de santé publique (ANSP), appelée également Santé publique France et créée en mai 2016, en intégrant notamment l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus), institué par la loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur. L'article L. 1413-4 du CSP mentionne qu'« *à la demande du ministre chargé de la santé, l'agence procède à l'acquisition, la fabrication, l'importation, le stockage, le transport, la distribution et l'exportation des produits et services nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires graves. Elle assure, dans les mêmes conditions, leur renouvellement et leur éventuelle destruction* ». Ainsi, l'Établissement pharmaceutique de Santé publique France achète et assure le maintien en conditions opérationnelles et la disponibilité permanente, quelles que soient les circonstances, des stocks stratégiques de l'État.

Ces stocks stratégiques sont présents sur l'ensemble du territoire national (métropolitain et ultra-marin). Ils peuvent être mobilisés à tout moment selon un schéma directeur logistique qui tient compte de la cinétique de l'événement et qui permet, en cas d'événement sanitaire à cinétique rapide, une prise en charge des patients en moins de douze heures. Santé publique France s'appuie pour le stockage des médicaments sur une plateforme nationale propre et sur des plateformes de stockage sous-traitantes situées au sein de chaque zone de défense et de sécurité en métropole et en Outre-mer, ainsi que sur un réseau départemental de grossistes-répartiteurs (pour les comprimés d'iodure de potassium).

Les stocks stratégiques nationaux : comment les besoins sont-ils définis et à qui sont-ils destinés ?

Les besoins sont évalués dans le cadre de plans gouvernementaux de défense et de sécurité, élaborés sous l'égide du Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN), placé auprès du Premier ministre.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) est régulièrement saisi par le ministère chargé de la santé pour apporter un avis sur des sujets relatifs aux stocks stratégiques. Par exemple, dans son avis du 21 décembre 2012 relatif à la révision du Plan national de réponse à la variole d'août 2006, le HCSP recommandait un niveau de stock de 250 000 doses de vaccins de troisième génération pour vacciner 121 000 personnes, et de 4 020 000 doses en cas d'augmentation de la menace de réintroduction de la variole, tout en continuant le maintien du stock de première génération en cas d'indisponibilité du vaccin de troisième génération. Ce stock stratégique est mobilisé depuis la fin mai 2022 pour vacciner les personnes contacts à risque des cas atteints de la variole du singe sur le territoire national, suite à l'avis de la Haute Autorité de santé du 20 mai 2022[4].

Dans son avis du 6 juillet 2021 relatif à l'actualisation des recommandations concernant la protection des populations par l'iode stable en cas d'accident nucléaire, le HCSP indiquait que le stock national des comprimés d'iodure de potassium était composé notamment de « *stocks stratégiques départementaux correspondant au plan Orsec Iode à destination de la population générale au-delà du périmètre des 20 kilomètres, gérés par Santé publique France, avec implication des grossistes-répartiteurs, estimé à 130 millions de comprimés* ». Dans le cas des comprimés d'iode stable, une circulaire interministérielle du 11 juillet 2011 relative au dispositif de stockage et de distribution des comprimés d'iodure de potassium hors des zones couvertes par un plan particulier d'intervention (PPI)[5] détaille pour 2011 la composition du stock d'iodure de potassium pour une cible de 110 millions, son positionnement sur chaque département proportionnellement au nombre d'habitants (l'annexe 1 de la circulaire indique précisément le nombre de comprimés par département) ainsi que sur les plateformes de Santé publique France au sein des zones de défense et de sécurité. Cette circulaire est toujours en vigueur.

L'instruction du 30 août 2011 relative à la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie[6], suite au rapport du HCSP du 4 mars 2011, indique que le « *ministère chargé de la santé a constitué un stock national*

2. Instruction n° DGS/DUS/CORRUSS2013/274 du 27 juin 2013 relative à l'organisation territoriale de la gestion des situations sanitaires exceptionnelles.
3. Arrêté du 6 avril 2016 portant organisation de la Direction générale de la santé.
4. Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre Monkeypox.
5. Circulaire interministérielle DGS/DUS n° 2011-340 et DSC n° 2011-64 du 11 juillet 2011 relative au dispositif de stockage et de distribution des comprimés d'iodure de potassium hors des zones couvertes par un plan particulier d'intervention (PPI).
6. Instruction n° DGS/RI1/2011/348 du 30 août 2011 relative à la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie.

d'antitoxines diphtériques, dont l'acquisition, le stockage et la distribution » sont confiés à Santé publique France.

À côté des stocks stratégiques nationaux, des stocks tactiques et des stocks temporaires ou additionnels

L'Établissement pharmaceutique intervient également en appui des agences régionales de santé et des établissements de santé qu'il accompagne pour la gestion des stocks dits « tactiques » répartis sur tout le territoire, destinés à renforcer les moyens habituels des Samu (en cas d'accident ferroviaire, d'accident industriel ou d'attentat, notamment). Ces stocks tactiques permettent de répondre de manière précoce à de très nombreuses situations sanitaires exceptionnelles, en amont de la mobilisation des stocks stratégiques.

Par ailleurs, à côté des stocks stratégiques répondant aux plans gouvernementaux, des stocks nationaux de médicaments peuvent être constitués temporairement lors d'une crise sanitaire, notamment pour sécuriser les approvisionnements en médicaments. L'article L. 1413-1 du CSP indique que l'Agence nationale de santé publique « *peut également mener, à la demande du ministre chargé de la santé, les mêmes actions pour des médicaments, des dispositifs médicaux ou leurs accessoires ou des dispositifs médicaux de diagnostic* in vitro *ou leurs accessoires répondant à des besoins de santé publique, thérapeutiques ou diagnostiques, non couverts par ailleurs, qui font l'objet notamment d'une rupture ou d'une cessation de commercialisation, d'une production en quantité insuffisante ou lorsque toutes les formes nécessaires ne sont pas disponibles* ».

Ce fut le cas dès le début de la crise du Covid-19, qui a engendré des tensions très fortes sur l'approvisionnement de certains médicaments. C'est dans ce contexte qu'un stock national de médicaments de réanimation jugés prioritaires (curares et hypnotiques) a été constitué en avril 2020. Un dispositif exceptionnel a été mis en place par un décret du 23 avril 2020[7] afin que l'État puisse être l'acheteur et le distributeur exclusif de l'ensemble des médicaments. En lien avec l'ANSM, ce stock national a été complété de médicaments importés constituant un stock de plus de 100 spécialités. Trois nouvelles plateformes de stockage de médicaments ont donc été mises en place pour renforcer le dispositif logistique. Les distributions ont été réalisées conformément aux doctrines établies par le ministère chargé de la santé et ont permis d'approvisionner les établissements de santé en fonction de leurs stocks déjà disponibles selon le nombre de patients hospitalisés en réanimation et d'éviter ainsi une pénurie majeure. À la demande du ministère chargé de la santé, un stock cible a été maintenu après la fin du dispositif au 31 août 2020, permettant de compléter les approvisionnements des établissements lors des vagues suivantes d'épidémie de Covid-19.

Parallèlement, à la suite des décisions de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la Haute Autorité de santé (HAS), des recommandations de l'ANSM, des avis du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale du ministère chargé de la santé et des travaux menés conjointement entre les équipes du ministère et de Santé publique France, l'État a acquis, stocké et distribué des traitements préventifs et curatifs contre le coronavirus : vaccins et solvant de dilution, anticorps monoclonaux, antiviraux. Le travail collaboratif et concerté de l'ensemble de ces acteurs a permis de sécuriser au plus tôt les acquisitions, pour un grand nombre d'entre elles réalisées au niveau européen, le stockage de ces médicaments et d'organiser équitablement leur distribution dans des délais et conditions contraints vers plusieurs dizaines de milliers de points de livraison.

Enfin, la campagne de vaccination, qui a débuté en France le 27 décembre 2020, a permis de relever un véritable défi logistique, en assurant des vaccinations au plus près des populations grâce aux acteurs locaux fortement engagés. Cette mobilisation a permis une primovaccination complète pour près de 80 % de la population française et l'expédition de près de 200 millions de doses[8]. Les données détaillées relatives aux stocks nationaux des doses de vaccins sont disponibles depuis le début de la crise sur le site data.gouv.fr de l'État[9], auquel Santé publique France fournit les données pour une mise à disposition publique. Les plateformes et les établissements de santé ont été équipés en espace de stockage en froid négatif pour la conservation des vaccins. Un stock national a été constitué de façon à permettre de vacciner l'ensemble de la population en cas de reprise de l'épidémie.

La pandémie de Covid-19 a également mis en exergue la nécessité d'une sécurisation de la production comme des approvisionnements, et d'une action coordonnée à l'échelle européenne pour créer les conditions de l'autonomie sanitaire, conformément à la volonté de la Commission européenne de construire une « Union européenne de la santé »[10]. C'est dans ce cadre que, le 16 septembre 2021, l'Union européenne a instauré l'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA). Elle a, entre autres mesures, commencé à constituer une réserve stratégique (RescUE)[11] répartie entre différents États membres, qui s'enrichira dans quelques mois de médicaments, de vaccins et d'autres traitements permettant de prendre en charge des patients exposés à des agents chimiques,

7. Décret n° 2020-466 du 23 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de Covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

8. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la Covid-19 en France et dans le Monde https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde

9. Données relatives aux stocks des doses de vaccins contre la Covid-19

10. https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union_en

11. https://france.representation.ec.europa.eu/

biologiques, radiologiques et nucléaires. Les prochains travaux devront permettre de trouver la bonne articulation entre stock stratégique national et stock stratégique européen.

Au total, les stocks nationaux stratégiques constitués et gérés à la demande de l'État par Santé publique France sont des outils complémentaires aux dispositifs de droit commun essentiels à la protection des citoyens. Ils permettent de garantir les capacités de réponse de l'État en cas de menaces sanitaires graves ou lors de circonstances exceptionnelles pour lesquelles le système de santé ne disposerait pas des moyens nécessaires ou suffisants à la mise en œuvre d'une réponse adaptée, rapide et efficace. Le périmètre des « stocks stratégiques » est évolutif pour répondre au mieux aux menaces identifiées, tout en tenant compte des expériences de crises sanitaires, dans un contexte de construction européenne de la santé.

La feuille de route ministérielle 2019-2022 « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France »

Martine Bouley
Guillaume Gilardeau
François Bruneaux
Hélène Monasse
Direction générale de la santé

Face aux difficultés croissantes d'approvisionnement en médicaments qui touchent près d'un Français sur quatre[1], la feuille de route ministérielle (FDR) « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France »[2] a été élaborée pour répondre aux attentes des patients, renforcer les dispositifs juridiques et prévenir les pénuries de médicaments. Cette feuille de route est construite autour de vingt-huit actions regroupées en quatre axes :

- promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs, du professionnel de santé au patient ;
- lutter contre les pénuries de médicaments par de nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament ;
- renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments ;
- mettre en place une nouvelle gouvernance nationale.

L'ensemble des acteurs ont été mobilisés pour mettre en place des actions concrètes et un comité de pilotage a été chargé de la gouvernance, du pilotage et du suivi de la feuille de route. Si la pandémie de Covid-19 a mis en lumière la fragilité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, les autorités françaises avaient déjà initié un changement de paradigme avant que l'Europe et le monde ne traversent la crise sanitaire actuelle. Par notre implication dans les actions menées, en cohérence avec celles de l'Union européenne (UE), la France veille à relever les défis qui contribueront à assurer une politique de santé plus solidaire, adaptable et résiliente.

Les mesures nationales pour prévenir et lutter contre les pénuries

Les dispositifs juridiques de prévention et de gestion des pénuries de médicaments ont été renforcés, notamment dans les domaines suivants.

- En cas de pénurie d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)[3], le pharmacien d'officine peut désormais remplacer le médicament indisponible initialement prescrit par un autre médicament, conformément à la recommandation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en application de l'article 34 de la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé.
- Afin de renforcer la capacité de régulation des pénuries de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM, des mesures pour anticiper la gestion des pénuries, renforcer son pouvoir de régulation et augmenter son pouvoir de sanctions ont été mises en œuvre conformément à l'article 48 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020. Ainsi, les plans de gestion des pénuries (PGP), outils innovants en France permettant de sécuriser la chaîne d'approvisionnement des principes actifs et des produits finis, ont été étendus à tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. En outre, pour sécuriser l'approvisionnement en France des spécialités pharmaceutiques, les industriels doivent constituer un stock de sécurité qui ne peut excéder quatre mois pour tout médicament. Le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national

1. Pénuries de médicaments et de vaccins, enquête France Assos santé réalisée par BVA du 29/11/2018 au 1/12/2018.

2. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

3. « *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.* »

précise le dispositif avec la fixation d'un seuil de stock d'une durée de deux mois pour tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et d'un maximum de quatre mois pour ceux ayant fait l'objet de risques de ruptures ou de ruptures de stock réguliers dans les deux années civiles précédentes. Ces mesures sont complétées par l'obligation d'importation, aux frais de l'industriel, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels une rupture ou un risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, et en cas d'échec de toutes les autres solutions. Un décret du Conseil d'État, dont la publication est prévue fin 2022, prévoit les modalités de mise en œuvre de cette obligation. En miroir, des sanctions s'imposent en cas de non-respect des obligations des industriels en matière de lutte contre les ruptures.

- Lors de la crise de Covid-19, le réseau des pharmaciens hospitaliers, l'Établissement pharmaceutique de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris, Santé publique France et l'ANSM ont été mobilisés par le ministère chargé de la santé afin de permettre la production en urgence de préparations de cisatracurium, curare en rupture de stock. Un *scale-up*[4] a été réalisé avec un sous-traitant privé pour les besoins des patients sur le territoire. Cette expérience, menée pendant la crise, a été pérennisée par l'article 61 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (LFSS). Un décret du Conseil d'État précisera les modalités d'ici fin 2022.

Les leçons de la crise du Covid-19 : renforcer la souveraineté sanitaire afin d'éviter les pénuries en santé

Au niveau national, un accord-cadre 2021-2024 a été signé en mars 2021 entre Les Entreprises du médicament (LEEM) et le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Cet accord-cadre mobilise des leviers pour renforcer le développement et la production des médicaments sur le territoire dans le souci de favoriser une souveraineté et une sécurité d'approvisionnement. Postérieurement à sa signature a été insérée dans l'article 65 de la LFSS pour 2022 la possible prise en compte de la « *sécurité d'approvisionnement du marché français que garantit l'implantation des sites de production* ».

Dans le cadre du plan France Relance[5], de nombreux dispositifs visant à redévelopper des productions en France ont été lancés depuis 2020. Le ministère chargé de la Santé collabore aux différents outils mis en place par la Direction générale des entreprises. Ces actions sont un pas décisif vers une plus grande souveraineté de la France et de l'Union européenne.

Le projet important d'intérêt européen commun (PIIEC), instrument juridique à la disposition des États membres de l'Union européenne et dont le recours a été recommandé dans différents rapports[6], permet de déroger, sous certaines conditions, aux règles contraignant les aides d'État afin de pouvoir financer directement les entreprises. Ainsi, lors de la conférence santé-industrie labellisée sous la présidence française de l'Union européenne (PFUE) « Pour une Europe de la santé indépendante, compétitive et innovante » du 3 mars 2022[7], la volonté de certains États membres de porter un PIIEC dans le domaine de la santé a été concrétisée par la signature d'un manifeste afin de soutenir l'innovation et d'améliorer la qualité et l'accès aux soins de santé pour les patients européens.

Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs

Une plus grande transparence, un partage et une qualité accrue des données de stocks sont nécessaires pour réduire concrètement l'impact des pénuries pour les patients. Ainsi, le DP-Ruptures[8], développé par l'Ordre des pharmaciens et permettant aux pharmaciens de signaler les ruptures d'approvisionnement au laboratoire exploitant concerné, est élargi aux distributeurs et a été largement déployé dans les pharmacies à usage intérieur.

La crise a permis d'aboutir à la mise en place de solutions innovantes de partage d'informations de disponibilité des médicaments. Ont été notamment développés :

- E Dispostock, par la Direction générale de l'offre de soins, permettant la remontée des stocks de produits de santé par les établissements de santé et de disposer d'une solution pérenne du suivi de ces stocks ;
- Track stock, plateforme mise au point et financée par le Leem, le Gemme (association Générique même médicament) et le Lemi (Les Laboratoires des médicaments d'importation parallèle). Il s'agit d'une base d'information centralisée sur les stocks de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en situation de tension d'approvisionnement et disposant d'alternatives commercialisées. Son usage se fait sous l'égide de l'ANSM.

La prévention contre l'« iatrogénie rupture », pouvant être à l'origine d'erreurs médicamenteuses, doit être le moteur de l'information et de la communication. De nombreux rapports [4, 16, 19] et études explicitent les conséquences des ruptures de médicaments sur les patients, dont notamment l'étude exploratoire menée par la Ligue contre le cancer. Cette étude a

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

4. Un scale-up est dans ce contexte une opération de sous-traitance publique/privée avec un façonnier pharmaceutique pour la production des préparations hospitalières de cisatracurium à une échelle industrielle.

5. https://www.entreprises.gouv.fr/fr/france-relance

6. Rapport n° 2021/07/CGE/SG/MA N°2021-058R « Les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé »

7. https://presidence-francaise.consilium.europa.eu/fr/evenements/pour-une-europe-de-la-sante-independante-competitive-et-innovante/

8. http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures

vocation à montrer comment personnes malades et professionnels de santé témoignent de difficultés lors d'une pénurie d'un médicament utilisé dans le traitement du cancer. L'étude Cirupt, sur les conséquences iatrogènes d'une rupture de stock, réalisée par le Réseau français de centres régionaux de pharmacovigilance, a colligé les effets indésirables ou d'erreurs médicamenteuses entraînés par les ruptures d'approvisionnement déclarés par les professionnels de santé et les patients. Les résultats sont attendus prochainement. Des recommandations, sous l'égide des autorités nationales, seront mises en œuvre pour mieux prévenir l'« iatrogénie rupture ».

Le renforcement de la coopération européenne

La réponse aux pénuries de médicaments ne peut être uniquement française, aussi, la France a proposé dans le cadre de la feuille de route une meilleure coordination européenne. Le ministère chargé de la santé est fortement impliqué dans la Stratégie pharmaceutique pour l'Europe[9]. Adoptée le 25 novembre 2020, elle vise à créer un cadre réglementaire et à aider l'industrie à promouvoir une recherche et des technologies destinées aux patients afin de répondre à leurs besoins thérapeutiques tout en remédiant aux défaillances du marché. Dans ce cadre, la France est favorable à l'amélioration de la sécurité de l'approvisionnement en renforçant notamment les obligations d'approvisionnement et de transparence, par des notifications plus précoces des pénuries ou des arrêts de commercialisation par les industriels auprès des autorités nationales compétentes. Il est également proposé une obligation de plan de gestion des pénuries au niveau de l'Union européenne pour tout médicament essentiel.

Enfin, une cartographie européenne des chaînes d'approvisionnement devrait être réalisée et la France encourage une plus grande transparence et surveillance de la chaîne d'approvisionnement. La relocalisation de la production pharmaceutique au sein de l'Union européenne, ainsi que l'innovation dans ce domaine pourraient être une garantie de l'autonomie stratégique de l'Union européenne.

La feuille de route s'achève cette année et un bilan sera réalisé. Dans sa continuité, le ministère chargé de la santé poursuit des actions ambitieuses pour placer les patients au cœur de toutes les politiques sanitaires.

9. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_2173

Les conséquences sanitaires

Les ruptures ou tensions concernent tous les médicaments, des anti-infectieux, antibiotiques, médicaments du système cardiovasculaire ou du système nerveux aux anticancéreux. Avec des conséquences délétères pour les patients et les soignants.

Impacts des pénuries de médicaments sur la santé

Joël Ankri
MD-PhD,
professeur émérite,
université Paris-Saclay, université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), Inserm

Les pénuries de médicaments sont de plus en plus fréquentes en France comme dans de nombreux pays. En désorganisant l'offre et la continuité des soins, leurs conséquences en matière de santé publique peuvent être importantes et elles le sont d'autant plus pour les patients concernés. Ces deux dernières années, dès le début de la crise sanitaire de Covid-19, l'approvisionnement de nombreux médicaments a suscité des inquiétudes tant pour les professionnels que pour les patients, et certains médicaments ont effectivement manqué ou ont été en tension, en particulier en réanimation.

Cependant, les pénuries de médicaments ne sont pas apparues avec le coronavirus. On assiste à un phénomène qui s'amplifie depuis plus de dix ans. Encore anecdotique en 2008 avec environ 44 médicaments déclarés en rupture de stock en France, le nombre de signalements de ruptures et/ou de tensions d'approvisionnement augmente de façon régulière. Il est passé à 404 en 2013 et à 538 en 2017 pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), vendus en pharmacie de ville et à l'hôpital [33].

L'hôpital est le lieu de soin le plus touché par les conséquences de ces ruptures, du fait du type de médicaments utilisés, de leurs classes pharmacologiques mais aussi des circuits d'organisation de la fourniture des médicaments. Le malade hospitalisé sera donc plus atteint par ces pénuries, et les conséquences peuvent être extrêmement graves sans qu'il soit vraiment au courant de ces situations de pénuries. Le patient de ville, quant à lui, allant directement chercher ses médicaments à l'officine, est plus vite et plus directement informé.

Ainsi, les ruptures d'approvisionnement de médicaments sont des événements certes inquiétants du fait de leur nombre croissant, mais surtout pour les risques qu'ils entraînent pour les patients. Quels que soient les agents ou causes de ces pénuries (industriels, grossistes-répartiteurs, pouvoirs publics, manque de matières premières…), nous analyserons les conséquences sur la santé des individus.

Des conséquences multiformes selon les médicaments et les pathologies

S'il existe de nombreux articles, rapports, publications diverses sur le sujet, ils se concentrent principalement sur les causes et les modes organisationnels. Or le patient est la première victime de ces pénuries et ruptures d'approvisionnement. La difficulté d'en faire une analyse synthétique est liée au fait que le risque sanitaire est multiforme selon le type de médicament, le type de

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

pathologie, l'existence d'un médicament de remplacement, etc. Globalement, les conséquences vont être liées à un retard de la prise en charge du patient, à une hospitalisation prolongée avec ses répercussions propres, à une angoisse ou une majoration de l'angoisse du malade, aux erreurs médicamenteuses liées aux alternatives thérapeutiques mises à disposition dans ce contexte particulier. Surtout, ces pénuries peuvent conduire à une perte de chance mettant en jeu le pronostic vital. Ces conséquences peuvent être appréciées à travers des enquêtes auprès des acteurs impliqués et des publications sur des pathologies particulièrement concernées.

À la fin 2018, une enquête BVA de France Assos Santé, auprès d'un échantillon de 995 personnes, montre que 5 % des répondants se sont vu refuser un médicament ou un vaccin du fait de pénurie. Ce taux monte à 31 % pour les personnes présentant une affection de longue durée (ALD). 45 % des personnes confrontées à ces pénuries ont été contraintes de reporter leur traitement, de le modifier, voire d'y renoncer, rapporte l'enquête. Les conséquences sur la santé ont été tout d'abord psychiques : une anxiété a été rapportée dans 21 % des cas, passant à 41 % des répondants quand ceux-ci étaient en ALD. Elles sont également physiques, avec une augmentation des symptômes dans 14 % des cas. Les erreurs dans la prise du médicament de substitution est signalée dans 4 % des cas et ces erreurs sont potentiellement graves. Une hospitalisation a même été nécessaire pour près d'une personne sur vingt [21].

L'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (AEPH) s'est également penchée, dans une étude en 2018, sur les conséquences des pénuries au sein des hôpitaux européens. Les pharmaciens d'hôpitaux français interrogés ont estimé à 97 % que les pénuries de médicaments avaient globalement des conséquences sur la qualité des soins reçus par les patients. D'autres études ont mesuré les conséquences sanitaires en fonction de la classe pharmacologique incriminée ou de la spécialité médicale.

Nous avons évoqué les conséquences dans les situations d'urgence qui mettent en jeu le pronostic vital mais aussi dans les situations aiguës nécessitant par exemple une antibiothérapie, et nous savons que dans ces cas un mauvais suivi du traitement peut entraîner des résistances, en plus d'une perte d'efficacité. De la même façon, la pénurie de médicaments antimicrobiens est critique car cela entraîne un retard de traitement, une infection chronique, voire une issue fatale. Des études ont prouvé que l'interruption du traitement en raison de la pénurie de médicaments pour la thérapie antirétrovirale (ART) a conduit à des résultats inférieurs aux normes, à des accumulations de mutations de résistance aux médicaments et à l'échec du traitement [37].

Sauf en cas de situation épidémique, les pénuries de vaccins ne présentent pas souvent un risque immédiat pour la santé des usagers. Cependant, une pénurie récurrente d'un vaccin peut remettre en cause la stratégie vaccinale et donner lieu à des épidémies. La hausse de la demande liée aux campagnes de vaccination a ainsi mené en 2018 à une pénurie de vaccins contre la grippe, alors que l'épidémie hivernale n'avait pas encore débuté. Des pénuries de vaccins contre la rougeole ont entraîné également la recrudescence de la maladie, conséquence de la couverture vaccinale insuffisante. Entre 2008 et 2011, la France a connu des épidémies récurrentes de rougeole et des ruptures simultanées du vaccin, aussi bien sur le marché de ville que sur le marché hospitalier. Pendant ces quatre années, plus de 21 000 cas avaient été déclarés en France, pays de l'Europe de l'Ouest le plus touché. Près du tiers des malades avaient été hospitalisés, dont 800 pour des pneumonies graves. Dix personnes étaient alors décédées de la maladie.

Ces pénuries peuvent concerner tout type de médicaments. Une enquête menée dans plusieurs États du sud-est des États-Unis (Caroline du Nord, Caroline du Sud, Géorgie et Floride) a montré également que la pénurie de médicaments entraînait un pourcentage important d'erreurs de médication chez les patients, entraînant des conséquences sanitaires et un fardeau accru pour les patients et créant une situation dangereuse pour le personnel et les patients [38]. Par exemple, l'alfuzosine, utilisé dans l'hypertrophie prostatique, a remplacé la tamsulosine de la même classe pharmacologique, qui était en pénurie. Cependant l'alfuzosine modifie la conduction intracardiaque (augmentation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme [26, 59]) et est donc source de troubles du rythme cardiaque parfois graves.

Le cancer : une pathologie particulièrement concernée

En ce qui concerne les pathologies chroniques, la cancérologie est très impactée : en 2017, parmi les traitements signalés à l'ANSM, 22 % concernaient cette spécialité. La même année, l'Institut national du cancer (INCa) estimait qu'une quarantaine de médicaments essentiels en cancérologie avaient manqué, et soulignait le risque de perte de chance pour les malades et des décès prématurés, l'absence de traitement de substitution pouvant également entraîner des risques de récidive ou conduire à des chirurgies mutilantes. Il soulignait le fait que certains traitements substitutifs s'avéraient moins efficaces que la spécialité indisponible. À titre d'exemple, l'arrêt de production du BCG, utilisé dans le traitement du cancer de la vessie, a été associé à une hausse du nombre de récidives de ce cancer, et à un plus grand nombre d'ablations totales de la vessie.

Ce constat a poussé la Ligue contre le cancer à mener en 2019 une étude auprès des professionnels de santé : 45 % des personnes interrogées indiquaient de fréquentes pénuries pour les chimiothérapies injectables, 36 % pour les chimiothérapies orales, 64 % pour les médicaments correcteurs des effets indésirables. 70 % des professionnels qui étaient confrontés à ces pénuries déploraient ne pas savoir clairement à qui s'adresser pour recueillir des informations pour les aider dans cette situation et dans leur choix de médicaments

de substitution. La très grande majorité (75 %) des professionnels considéraient que malgré l'existence de médications de substitution, les pénuries entraînent une perte de chance pour les patients et 45 % constataient une détérioration de la survie à cinq ans.

Un autre exemple peut être donné : lors de la modification du protocole de traitement de la maladie de Hodgkin à la suite de la rupture de stock en 2009 du médicament anciennement utilisé, on a assisté à une baisse du taux de survie à deux ans (75 % contre 88 %) [60], avec une chute à 60 % dès la deuxième année de traitement. Connaissant la valeur prédictive de la survie à deux ans sur la survie à dix ans, ce type de résultat laisse présager des conséquences importantes dans cette pathologie. Les situations de pénurie sont donc particulièrement graves pour ces patients et leur fréquence est d'autant plus inquiétante.

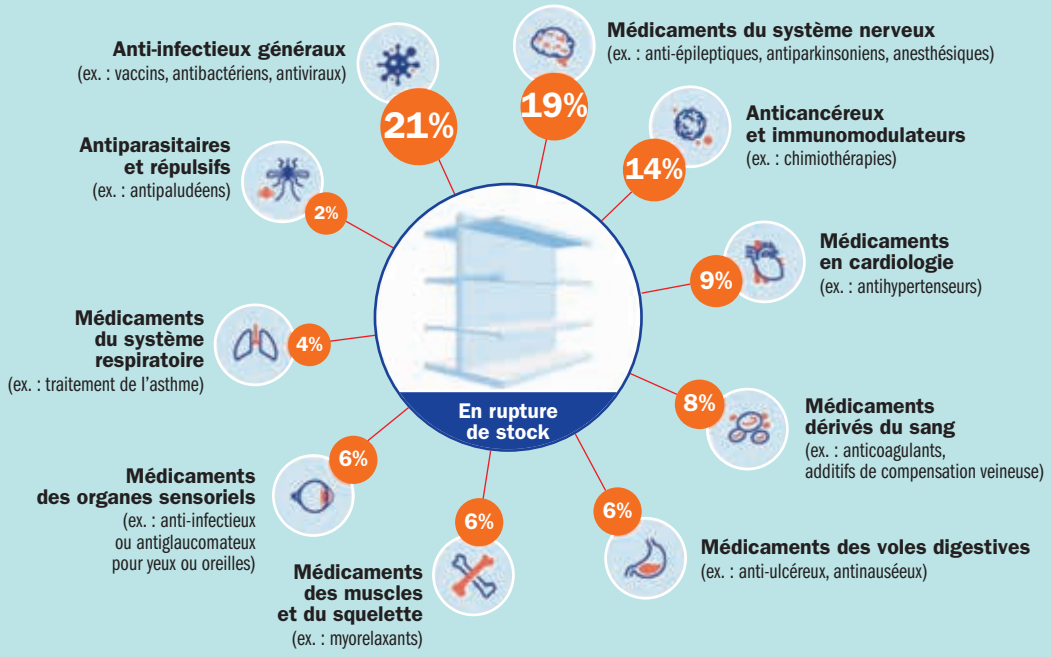
Le recours à des médicaments contrefaits ou non contrôlés

La pénurie de médicaments peut également augmenter les achats en ligne de produits contrefaits, particulièrement dans les pays émergents. Les pénuries de médicaments, en effet, conduisent à des alternatives inappropriées en matière de prescription, d'hospitalisation prolongée, de réadmission, de morbidité et de mortalité dans les pays en développement. La qualité des médicaments disponibles en ligne pose question. De nombreuses études ont révélé que les achats en ligne se produisent aussi dans des pays à revenu élevé comme Malte, le Royaume-Uni et les Pays-Bas, avec un risque accru de médicaments contrefaits et une augmentation des prix des médicaments par rapport à l'achat local [29]. De plus, certains médicaments sur ce marché dit « gris » sont inférieurs aux normes avec le temps, car stockés dans des conditions non optimales, et conduisent à des répercussions sur la santé des individus [65].

Tous les médicaments peuvent être concernés par ces pénuries (figure 1) et on peut facilement, pour chacune d'entre elles, imaginer les conséquences cliniques immédiates comme celles induites par une rupture pour un antiépileptique, un anticoagulant, un traitement de l'asthme.

figure 1

Les dix classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures de stock de médicaments : plus de la moitié des ruptures concerne les anti-infectieux, les médicaments du système nerveux et les anticancéreux



Source : LEEM, 2019.

La nécessité d'évaluer les effets des pénuries et de trouver des solutions

Il faudrait disposer d'un dispositif dans le cadre de la pharmacovigilance pour mesurer ces effets, qui sont des effets indésirables, et les quantifier afin que les réponses soient adaptées.

Concernant toutes les pathologies, lorsqu'une tension d'approvisionnement ou une rupture est annoncée ou constatée, une solution de substitution est recherchée. En l'absence de générique, cette solution peut passer par la définition d'une nouvelle posologie si un autre dosage est disponible pour le même médicament. Cependant il n'existe pas de moyen de contrôler la qualité des alternatives proposées et les risques potentiels pour la santé des patients. Sans solution mise en place par les industriels, l'ANSM est chargée d'optimiser la gestion des unités de médicaments encore disponibles, souvent à travers un contingentement qualitatif consistant à réserver l'usage de ces médicaments à certaines indications. L'ANSM procède également à la recherche d'alternatives thérapeutiques. Mais, rappelons-le, le changement de traitement peut entraîner des erreurs d'administration, de la part des professionnels de santé comme des patients eux-mêmes, notamment à cause des changements de dosages, des nouveaux modes d'administration ou encore d'un étiquetage en langue étrangère dans le cas où le produit est importé en urgence.

Pour lutter contre ces états de fait, en France, la loi 2016-41 a introduit deux nouveaux concepts importants dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et les plans de gestion des pénuries. Le médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) est défini comme un médicament (ou une classe de médicament) pour lequel « *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 au regard de la gravité ou de potentiel évolutif de la maladie* ». Pour ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les laboratoires exploitants ces produits doivent élaborer et mettre en œuvre des plans de gestion des pénuries (PGP) dans le but de prévenir et de pallier toute rupture de stock. Ces plans prévoient notamment la constitution de stocks de médicaments, le recours à d'autres sites de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique et l'identification de spécialités pharmaceutiques pouvant constituer une alternative thérapeutique. L'ANSM est chargée d'établir la liste des médicaments et des classes de médicaments considérés d'intérêt thérapeutique majeur.

Néanmoins, au-delà des effets cliniques et des mesures mises en place, les pénuries entraînent fréquemment des plaintes, de la frustration, de la colère, de l'insatisfaction, une diminution de l'observance, et des effets psychologiques chez les patients. Cette situation rend aussi les médecins insatisfaits, stressés, exaspérés, perdant la confiance des patients [23, 44, 64]. Les médecins risquent de devoir choisir les patients qui recevront les médicaments disponibles en nombre limité, ou sont obligés de choisir une thérapie alternative. Ils doivent consacrer plus d'efforts et de temps à la gestion des pénuries. Quant aux patients, phénomène inquiétant, ils perdent confiance dans les hôpitaux et dans le système de soins [42, 64].

Pénurie de médicaments : la démarche en médecine générale, la relation avec les patients

Pierre-Louis Druais
Professeur de médecine générale, vice-président de la Commission recommandations, parcours, pertinence, indicateurs, Haute Autorité de santé

Les pénuries de médicaments étaient encore minoritaires il y a quelques années, elles ont triplé ces cinq dernières années. Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), on dénombrait 405 pénuries en 2016, contre près de 2 500 en 2020, phénomène aggravé à la suite de la crise sanitaire [5].

Ces pénuries déclarées par les laboratoires concernent surtout des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), dont l'interruption peut induire une perte de chance pour les patients, voire engager le pronostic vital, particulièrement pour les patients atteints de cancer ou de maladies neuro-évolutives. Face à ces situations difficiles à anticiper, le médecin traitant peut être entravé dans sa décision thérapeutique face à une maladie à la phase aiguë ou lors du renouvellement d'un traitement au bénéfice des patients porteurs de pathologie chronique.

La révélation d'une indisponibilité durable d'un médicament est établie le plus souvent *a posteriori* de la rédaction de l'ordonnance, mettant parfois en jeu la confiance et la relation de soins entre le patient et le médecin. La plupart des médicaments en pénurie sont des produits anciens, peu onéreux, qui se retrouvent donc en concurrence directe avec les médicaments

de dernière technologie, souvent plus coûteux, sans que le rapport bénéfice risque justifie la substitution. Cette situation peut générer une mise en question de la crédibilité et de la compétence du prescripteur, qui a « *manqué de vigilance* ».

Le rôle du pharmacien lors de la délivrance et ses liens indispensables avec le médecin sont essentiels pour amortir cette « *mauvaise nouvelle* » qui constitue un choc majeur pour les personnes malades confrontées au problème. Parfois, même le fait que l'information est délivrée par différents interlocuteurs de manière graduelle ou parcellaire, voire contradictoire, témoigne du fait qu'il n'existe pas de protocole d'annonce de l'indisponibilité d'un médicament dans le cadre de la relation soignant-soigné. Le pharmacien, en accord avec le médecin, recherche une alternative. Les produits de substitution disponibles à un moment précis demanderont parfois d'adapter les doses ou la posologie avec l'exigence d'une réévaluation du traitement à distance. Lors de la substitution, l'émergence dans le protocole thérapeutique de médicaments génériques apporte une complexité supplémentaire, source d'anxiété et de doute, particulièrement pour les personnes âgées dont les habitudes sont perturbées.

L'information : une nécessité pour les professionnels de santé et les patients

Lorsqu'une information structurée existe, les laboratoires renvoient à une alternative thérapeutique dans 30 % des cas. Une substitution à un médicament peut nécessiter un temps d'adaptation à ce changement de posologie ou entraîner des effets secondaires indésirables importants [58]. La situation est encore plus pénible en cas d'absence de substitution avec une annulation du traitement, comme c'est le cas pour presque 20 % des patients.

S'informer sur la rupture de production pour savoir s'il s'agit d'un problème ponctuel ou durable est donc indispensable. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) indique sur son site un certain nombre de ruptures d'approvisionnement. Une liste des classes thérapeutiques et des principes actifs concernés permet de connaître les grands domaines concernés : anticancéreux, antibiotiques de prescription courante, anti-inflammatoires, traitements hormonaux, substances antihémorragiques. Des familles entières d'antihypertenseurs, d'anti-épileptiques, de médicaments antiparkinsoniens s'ajoutent à la liste.

Le rapport d'activité de l'ANSM pour l'année 2019 précise que c'est dans la sphère des traitements pour le système cardiovasculaire que l'impact de la pénurie est le plus fort en médecine générale (environ 25 %). Viennent ensuite les anti-infectieux (21 %), devant les traitements pour le système nerveux (19 %) et les anticancéreux (14 %). Ces chiffres ne sont pas anodins quand on sait, par exemple, que quotidiennement 25 % des motifs de consultation en médecine générale concernent la sphère cardiovasculaire.

Les pharmacies disposent d'un Dossier pharmaceutique de ruptures (DP-Ruptures), qui recense et explique les ruptures de stock. C'est encore insuffisant selon la revue *Prescrire,* qui réclame régulièrement davantage d'informations en direction des patients et des médecins, et une mobilisation des pouvoirs publics, les seuls à pouvoir obliger les laboratoires pharmaceutiques à anticiper ces ruptures de stock et à proposer des alternatives.

L'annonce d'une indisponibilité de médicaments correspond à un moment globalement très difficile, d'après les personnes qui y ont été confrontées. En effet, 94 % d'entre elles évoquent cette nouvelle comme synonyme de sentiments négatifs : incompréhension d'abord, inquiétude et colère ensuite ; l'annonce d'une indisponibilité de médicaments est extrêmement pénible à supporter pour les personnes concernées.

Ces situations sont encore plus délétères dans une période ou l'offre de soins, la disponibilité des professionnels, et la permanence des soins sont raréfiées. L'écoute, l'information de personnes et le suivi sont indispensables dans les premiers temps de toute modification thérapeutique, afin de minimiser les impacts négatifs et les risques de complications. Le rôle du médecin est aussi d'inclure une démarche préventive contre l'« iatrogénie rupture » : certains patients sont susceptibles de remplacer le médicament manquant par un autre sans l'accompagnement d'un professionnel de santé, source d'effets indésirables, voire d'incompatibilité médicamenteuse. C'est le rôle du médecin traitant et/ou du pharmacien d'être l'interlocuteur privilégié des patients et des familles ; une tâche supplémentaire qui s'ajoute au quotidien déjà chargé de tous ces professionnels de soins de santé primaire.

En 2016, un décret a renforcé la vigilance autour des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), pour lesquels les entreprises pharmaceutiques ont désormais l'obligation de prévenir sans délai l'ANSM en cas de rupture d'approvisionnement. Pour 2020, l'ANSM précise que « *la forte augmentation du nombre de signalements est liée à la demande* […] *aux laboratoires de déclarer les risques de ruptures et ruptures de stock 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* ».

En 2019, un rapport du ministère chargé de la santé [20] clarifie les causes et conséquences de ces pénuries et fait des propositions pour, tant au niveau français qu'au niveau européen, anticiper et contrer les effets néfastes de ces ruptures, dont les principales victimes sont les patients. Le rôle des usagers commence à être reconnu en les impliquant dans l'évaluation des plans de gestion des pénuries (PGP) depuis quelques années.

Reste à connaître un bilan des évolutions attendues, la récente crise sanitaire ayant occulté de nombreuses difficultés de notre système de santé.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

Comment gérer le problème en pharmacie ?

Sophie Sergent
Pharmacienne d'officine (1998-2004 et 2007-2020), administratrice grossiste de la CERP Rouen (coopérative d'exploitation et de répartition pharmaceutique) (2004-2015), membre du bureau national de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (2015-2020), conseillère ministérielle (novembre 2020 à novembre 2021)

Les missions du pharmacien d'officine

Les missions du pharmacien ont été décrites par la loi hôpital, patients, santé et territoires (HPST) de 2009, qui précise sa fonction de professionnel de santé de premier recours (dispensation, dépistage, prévention, orientation diagnostique, coordination avec les autres acteurs, pharmacien référent, correspondant).

Au fur et à mesure de la promulgation des lois de santé (notamment la loi de modernisation du système de santé de 2016, la loi relative à l'organisation et à la transformation du système de santé de 2019, loi Rist d'avril 2021) et des différentes lois de financement de la sécurité sociale qui ont suivi, les pharmaciens ont vu leurs missions dans le parcours de santé du patient se confirmer et se développer, toujours en lien avec le médicament, qu'il soit préventif (vaccin) ou curatif, ou dans la participation à des actes de télésanté ou des exercices coordonnés afin d'améliorer le parcours du patient.

Dispensation

La dispensation est l'acte consistant à l'accompagnement de la délivrance du médicament et ou du dispositif médical, acte également de conseil de bon usage afin d'optimiser la prise en charge. La dispensation s'accompagne des conseils nécessaires à l'adhésion (accepter le traitement) et à l'observance (le prendre régulièrement). La dispensation n'est donc pas le simple fait de délivrer un médicament sans intervention pharmaceutique, mais bien de s'assurer, en toute situation, qu'il s'agit du bon médicament, pour la bonne personne, au bon moment, pour la bonne pathologie et au bon dosage (règles des 5 B).

Bon usage et adhésion

En lien avec la dispensation, les pharmaciens ont, depuis la signature de leur nouvelle convention le 9 mars 2022 (arrêté publié au *JO* du 10 avril 2022), une rémunération tenant compte de l'adhésion au traitement, du bon usage et de la régularité de la dispensation des médicaments prescrits. De plus, la dispensation adaptée (en vigueur en 2021) et la dispensation à l'unité (convention 2022) permettent la juste dispensation dans un but écoresponsable et afin de lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse.

Bilan partagé et entretiens pharmaceutiques

Ces missions permettent au pharmacien d'accompagner les patients chroniques dans la bonne compréhension de leur traitement et la gestion de leurs effets indésirables : c'est un véritable rôle d'accompagnement. Ces missions ont été prolongées dans la nouvelle convention par les deux syndicats représentatifs de la profession, et concernent certaines pathologies (cancers, asthme) et certains traitements (anticoagulants). D'autres accompagnements suivront, notamment en préventif dans la prise de médicaments chez la femme enceinte.

Pharmacien référent

Le pharmacien référent permet à un Ehpad d'avoir une analyse pharmaceutique sur les prescriptions médicamenteuses et dispositifs médicaux aux résidents. Il procède à l'analyse des prescriptions afin de limiter au maximum l'effet iatrogène des associations médicamenteuses (effets *under use, over use, mis use*).

Pharmacien correspondant

Définie dans la loi sur l'organisation et la transformation du système de santé de 2019, article 53, la convention précise le périmètre et la rémunération du rôle du pharmacien correspondant dans la continuité du traitement et l'adaptation des doses. En lien avec le médecin traitant, il intervient dans les zones définies comme zone d'intervention prioritaire (ZIP) et zone d'action complémentaire (ZAC) (convention pharmaceutique de 2022), et au sein d'exercices coordonnés (maison de santé pluriprofessionnelle, communauté professionnelle territoriale de santé).

Vaccination

Outre la vaccination antigrippe autorisée depuis la LFSS 2019 (art. L. 5125-1-1 du CSP), le pharmacien pourra renouveler dans le schéma vaccinal les vaccins de l'adulte, et facturer à l'assurance maladie, dès octobre 2022 (date d'entrée en vigueur de la mesure conventionnelle), une liste de vaccins qu'il pourra administrer seulement, ou prescrire et administrer.

Le dépistage (cancer colorectal, TROD angine, test Covid-19…)

Le dépistage faisant partie intégrale des soins de premiers recours, le pharmacien a montré toute son expertise durant la crise du Covid-19 en réalisant plus de 90 % des tests antigéniques. Il a géré les approvisionnements pour son usage professionnel comme pour l'approvisionnement de toutes les autres professions de santé habilitées à réaliser les dépistages.

La découverte de la rupture

La découverte de la rupture d'un médicament (définie par le décret du 28 septembre 2012) se fait principalement à plusieurs niveaux.

- L'impossibilité de commander un médicament pendant 72 heures déclenche un signal sur le service DP-Ruptures, service auquel sont rattachés plus de 90 % des logiciels officinaux au 30 juin 2022 (site du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens).
- Lorsqu'à la présentation d'une ordonnance comportant un médicament ou un dispositif médical, la dispensation

n'est pas possible car le stock de l'officine est vide : une délivrance précédente a été réalisée et a vidé le stock, le réapprovisionnement est programmé informatiquement sans date de livraison.

- Lors du passage de commande informatique (midi et soir), le grossiste signale par retour pharma-ML (norme de communication universelle pour logiciels professionnels pharmaceutiques) que le produit n'est pas disponible pour plusieurs raisons (manque laboratoire, manque grossiste, manque quota).
- Le laboratoire concerné par la rupture peut envoyer une information au pharmacien titulaire, précisant la rupture, ses causes, ses alternatives d'approvisionnements et la date présumée de retour à la normale de livraison.

La prise en compte personnalisée des ruptures

Depuis plusieurs années, la liste des médicaments dont l'approvisionnement n'est pas garanti (manque de fluidité, rupture mensuelle, rupture longue, arrêt de fabrication…) augmente et perturbe les différentes missions du pharmacien, impactant la bonne observance du traitement par le patient (changement de laboratoire princeps, changement de générique pour une même molécule, rupture dans la continuité des soins). Selon le degré d'urgence de la dispensation, les pharmaciens se rapprocheront de leurs confrères les plus proches, de leurs grossistes ou directement du laboratoire.

Confrères pharmaciens

La bonne entente entre les pharmaciens leur permet de se « dépanner » d'une ou plusieurs boîtes de médicaments ou d'un dispositif médical en cas de rupture, en adressant par exemple le patient dans l'officine qui possède encore le médicament manquant ; ils participent ainsi à la continuité des soins avec traçabilité.

Grossiste prioritaire

Un échange précieux avec le fournisseur principal permet une bonne compréhension de la situation et optimise la gestion de la pénurie, quand cela est possible.

Autre grossiste

Il arrive que le grossiste principal du pharmacien soit en incapacité de livrer les commandes, que le grossiste secondaire peut livrer du fait d'un stock résiduel présent ou d'une réception de commande avancée. Le fait que les pharmaciens d'officine soient connectés au stock de leurs fournisseurs répartiteurs permet une réponse rapide à la situation, et ainsi une meilleure gestion de l'alternative.

Laboratoire pharmaceutique

Si la pénurie ou la rupture dure, le pharmacien peut contacter le laboratoire afin d'en connaître les raisons en l'absence de réponse du grossiste à ce sujet. Dans certains cas, les laboratoires fabricants ont des stocks d'urgence qu'ils peuvent débloquer selon la situation.

Les alternatives

Les génériques

Lorsque la molécule appartient à la liste des génériques et que la rupture ne concerne pas le principe actif, les génériques sont une solution confortable d'alternative ; il faudra toutefois veiller à ce que le patient ait bien identifié la nouvelle boîte.

Les comarketings

Il existe quelques molécules non génériquables mais produites sous des noms différents et faciles à substituer.

L'appel aux prescripteurs

En l'absence de solution de substitution, le pharmacien contacte le prescripteur pour l'informer de la pénurie et recueillir ou suggérer l'alternative.

Les achats directs aux laboratoires

Le problème peut venir d'une livraison tardive du laboratoire aux grossistes ; l'achat direct est alors une solution.

Le stock résiduel chez le patient

Il arrive que la rupture d'approvisionnement soit de courte durée et que le patient ait encore du stock. La mission d'entretien du pharmacien permet alors d'identifier une absence de perte de continuité des soins liée au stock résiduel.

Les recompositions de dosages

Il arrive que des médicaments comportant deux principes actifs puissent être dispensés sous la forme de deux médicaments différents, sans rupture de soins ; là encore une explication claire est nécessaire pour éviter toute confusion sur les dosages.

Les préparations magistrales

En absence de spécialité équivalente disponible sur le marché, le pharmacien peut, le cas échéant, réaliser des préparations magistrales contenant les mêmes éléments.

Les conséquences

Elles sont nombreuses et, au-delà de perturber le travail quotidien du pharmacien et de ses collaborateurs, générant des risques d'erreurs liés à la désorganisation du travail, et une perte de temps, elles touchent principalement les patients (perte d'adhésion du patient, perte de chance, aggravation des symptômes, sensation d'abandon).

De plus, les ruptures d'approvisionnement alimentent une colère sur la non-qualité des services de l'État, accusés d'être incapables de prendre en considération les besoins sanitaires des patients.

Enfin, les ruptures abiment l'image des professionnels pharmaceutiques, qui, selon les patients, sont incapables de commander les médicaments dont ils ont besoin. C'est une perte de crédibilité, de la part des patients comme des prescripteurs, qui ne comprennent pas toujours les contraintes auxquelles les pharmaciens d'officine font face dans cette situation.

Pénuries de médicaments : conséquences individuelles, sur la santé publique et dans les traitements du cancer

Catherine Simonin
Membre du bureau de France Assos Santé, administratrice de la Ligue contre le cancer

Depuis plus de dix ans, les associations sont régulièrement alertées par l'indisponibilité de médicaments en pharmacie de ville. Des études plus récentes – dont celle de la Ligue contre le cancer[1] – ont permis de documenter les pénuries de médicaments à l'hôpital, importantes dans leurs ampleurs, lourdes de conséquences, mais majoritairement non connues par les personnes concernées, principalement en raison d'un manque d'information lors des choix de médicaments de remplacement.

Toutes les classes thérapeutiques sont touchées, notamment des médicaments vitaux, des anticancéreux, des vaccins, mais également des médicaments à usage courant. Les conséquences pour les patients sont nombreuses : perte de chance, difficulté d'adhésion au traitement, effets indésirables engendrés par l'imposition de changements de traitements, déstabilisation des personnes les plus fragiles lors des remplacements, progression de la maladie [36].

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

Les conséquences en termes de santé publique sont tout aussi inacceptables. Les risques de transmissions de certaines pathologies augmentent (syphilis, VIH, hépatites virales), les pénuries de vaccins sabordent des années d'efforts en santé publique. Le développement croissant de l'offre de médicaments sur Internet amène également de sérieuses inquiétudes en termes de sécurité sanitaire. D'importantes mesures doivent être urgemment mises en œuvre pour limiter les pertes de chance pour les personnes malades et les conséquences en termes de santé publique.

En janvier 2019, France Assos Santé publiait une enquête exclusive réalisée par l'institut BVA[2] auprès d'un échantillon représentatif de la population française. Les résultats ont pointé les conséquences directes sur la santé et la qualité de vie de millions de personnes malades. Une personne sur quatre (25 %) affirmait alors avoir déjà été confrontée à une pénurie de médicaments. En 2022, les personnes s'estimant concernées représentent 29 % de la population française, confirmant une inquiétante augmentation de la problématique.

Selon l'enquête de la Ligue nationale contre le cancer publiée en 2020, 75 % des professionnels de santé confirmaient avoir été confrontés à des situations de pénuries et avoir constaté des pertes de chance pour leurs patients. L'enquête publiée en 2021 signale que les personnes malades subissent toujours les conséquences des défaillances majeures d'un système de production et dénonce non seulement la persistance mais aussi l'aggravation des pénuries.

D'autres enquêtes, comme celles réalisées régulièrement par l'Association européenne des pharmaciens d'hôpitaux (EAHP)[3], montrent également une très nette aggravation de la situation (95 % des hôpitaux concernés en 2019, 91,8 % en 2016). Les traitements contre le cancer représentent 47 % de la totalité des pénuries constatées.

Perte de chance et de qualité de vie pour les personnes malades

La rupture d'approvisionnement est définie par la loi «*comme l'incapacité de dispenser un médicament dans un délai de 72 heures*». L'indisponibilité d'un médicament a des conséquences immédiates pour les personnes, notamment celles souffrant de pathologies chroniques où l'adhésion au traitement est essentielle (efficacité, risque de développement de résistance) et constitue un travail au long cours.

Pour les traitements disponibles en pharmacie de ville, les observatoires associatifs ont mis en exergue l'organisation de systèmes D : entraide, dépannage, nomadisme, adaptation de dosages, changement de traitement sans avis médical, qui interrogent notamment sur de potentiels risques sanitaires.

Les changements de traitements par le corps médical ne sont également pas dénués de risque ou de perte de chance. Dans le traitement du cancer de la vessie, la seule alternative couramment reconnue aux traitements de référence en pénuries (BCG intravésical et Ametycine®) est la cystectomie (ablation), opération très lourde et altérant durablement la qualité de vie des personnes.

Conséquences en termes de santé publique

Les conséquences des pénuries de médicaments sur la santé publique méritent d'être davantage documentées, certaines alertes sont alarmantes.

- L'indisponibilité de certains antibiotiques (comme l'Extencilline®) engendre des risques de résistance et met en péril tout le travail pédagogique autour de leur

1. https://www.ligue-cancer.net/article/57712_cher-patient-pour-votre-medicament-merci-de-patienter
2. https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2019/01/Penuries-medicaments-Resultats-BVA-dec2018.pdf
3. EAHP's 2019 Medicines Shortages Report – the problem continues to grow | European Association of Hospital Pharmacists

La mobilisation de la ligue nationale contre le cancer

La Ligue contre le cancer s'est saisie de la question des pénuries de médicaments et de leurs conséquences pour les personnes malades bien avant l'arrivée de la pandémie de Covid-19. En effet, constatant un manque d'évaluation des pertes de chance pour les personnes malades liées à ces ruptures, la Ligue contre le cancer a lancé une enquête[1] auprès des personnes malades et des professionnels de santé afin d'évaluer les conséquences de cette situation pour les personnes malades.

Les résultats sont sans appel, sur 500 professionnels de santé interrogés :

- 53 % s'estiment mal informés sur les ruptures de ces médicaments. Trois professionnels sur quatre ont été confrontés à une pénurie de médicament ;
- 94 % des professionnels de santé estiment que les autorités sanitaires doivent garantir une meilleure régulation auprès des acteurs du médicament.

Concernant le vécu des pénuries pour les personnes malades, 67 % des personnes interrogées s'estiment mal informées. 80 % souhaitent que les laboratoires soient plus sévèrement sanctionnés.

À partir de ce constat, la Ligue a dressé une série de demandes. En effet, comment envisager en 2022 de ne pas disposer du médicament qui est indispensable pour soigner un cancer ? Les personnes concernées demandent à disposer de toute l'information, y compris sur les substitutions de médicament car les effets indésirables peuvent être différents d'un traitement à un autre.

Au regard de ce constat, la Ligue nationale contre le cancer demande, dans le cadre de l'application des droits des patients, que toute décision de prise en soins en oncologie soit expliquée et concertées avec les personnes concernées, avec une information loyale accessible et compréhensible. Pour ce faire, la ligue nationale contre le cancer demande :

- le recensement par les pouvoirs publics, de façon systématique des personnes qui n'ont pas eu accès à leur médicament initialement prescrit ;
- la mise en place d'un système d'information sur les pénuries de médicaments à destination des professionnels de santé et particulièrement des professionnels de l'ambulatoire. Ce système d'information doit renforcer la transparence des informations sur l'origine, la fréquence et l'historique de la pénurie ;
- en application de la Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des usagers du système de santé, toutes les mesures à prendre par les pouvoirs publics pour assurer l'information des personnes malades et ne pas renforcer leur défiance ;
- la mise en place d'études pour mesurer les conséquences sur les personnes malades, réalisées par une autorité indépendante ;
- l'application des dispositions réglementaires par les industriels, des sanctions financières devant être appliquées en cas de non-respect réglementaire.

1. https://www.ligue-cancer.net/article/59750_penurie-de-medicaments

bon usage et de la préservation/limitation des antibiotiques à spectres étroits.

- Dans le traitement du VIH ou de certaines maladies infectieuses comme la syphilis, l'indisponibilité des traitements a posé de sérieux problèmes sanitaires sur le plan individuel (développement de résistances, inefficacité des traitements) mais aussi en termes de santé publique en augmentant les risques de transmission.
- Les pénuries de vaccins grèvent la mise en œuvre des politiques vaccinales, génèrent d'importantes pertes de chance et de sécurité pour les personnes qui bénéficient de la protection collective de la vaccination (personnes immunodéprimées notamment). Les pénuries de vaccins contre l'hépatite B (2016-2018) ont également engendré des conséquences sanitaires indirectes en freinant la formation et le recrutement de professionnels de santé soumis à l'obligation vaccinale.

Le rationnement, la solution ?

Compte tenu de récurrentes difficultés d'approvisionnement en BCG Medac dans le traitement du cancer de la vessie, des priorisations ont été établies en 2019 puis en 2021 pour réserver les traitements sur des critères cliniques prédéfinis (score), excluant de fait l'accès aux traitements pour certaines personnes pour lesquelles ce traitement constituait pourtant la référence, et engendrant un risque non négligeable d'aggravation de la maladie.

Dans un autre domaine, les priorisations d'accès aux vaccins contre l'hépatite B pour faire face aux récurrentes pénuries sur la période 2016-2018 constituent également un exemple intéressant des choix à établir sur des critères individuels et sur le plan de la santé publique. Le Haut Conseil de la santé publique avait alors été sollicité pour définir la liste des personnes prioritaires. Malgré un vaccin efficace, le virus de l'hépatite B a provoqué à lui seul 542 (7 %) des nouveaux cancers du foie recensés parmi les 7 693 nouveaux patients hospitalisés pour carcinome hépatocellulaire en France en 2017. Les cancers du foie ont un pronostic très défavorable, avec une survie nette à cinq ans de 16 %.

Pénuries de médicaments : quelles solutions ?

En termes de solutions, France Assos Santé – dont la Ligue contre le cancer est membre – considère que le renforcement de notre indépendance sanitaire et la relocalisation en France ou en Europe de certains produits de santé ne constitue qu'une réponse partielle à la problématique des pénuries, qui préexistait à la crise du Covid-19. Celle-ci amène cependant un élément de réflexion supplémentaire, à savoir sur des pénuries causées par une augmentation exponentielle de la demande de médicaments ou des rétentions de stocks ponctuels de produits finis par les pays producteurs (Inde notamment pour certains antibiotiques, États-Unis).

Notre union pense nécessaire de différencier le soutien à la production de médicaments « innovants », qui ne font généralement pas l'objet de pénuries, et de médicaments anciens, qui représentent en France la majorité des pénuries[4] et dont la production n'est jugée pas assez rentable par les industriels (BCG dans le traitement du cancer de la vessie, par exemple).

La solution d'une éventuelle production publique ou à but non lucratif, nationale ou européenne, doit être désormais envisagée sur un tout petit nombre de spécialités courantes faisant l'objet de ruptures, à l'instar de l'initiative lancée dès 2018 aux États-Unis.

Le renforcement des stocks nationaux et la constitution de stocks européens constituent également des réponses structurelles qui permettraient de prévenir les pénuries et de limiter les conséquences pour les personnes malades et pour la santé publique.

4. The French reporting system for drug shortages : description and trends from 2012 to 2018: an observational retrospective study. Étude de l'Agence nationale de sécurité du médicament https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059530/

tribunes

Maladie de Parkinson : double peine

Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont souvent dû faire face à des pénuries de médicaments dont elles ont instamment besoin. France Parkinson, l'association qui les représente, plaide pour un système refondé des mécanismes de production du médicament en France.

Amandine Lagarde
Directrice générale de l'association France Parkinson
Didier Robiliard
Président de l'association France Parkinson

Les traitements principaux de la maladie de Parkinson visent à compenser la dopamine qui n'est plus produite par les neurones dopaminergiques atteints par la maladie. Ces traitements sont principalement des médicaments pris par voie orale qui sont soit à base de levodopa (le précurseur de la dopamine) ou soit des agonistes dopaminergiques (molécules qui vont mimer l'action de la dopamine dans le cerveau).

Les médicaments font donc partie intégrante du traitement de la maladie de Parkinson et sont absolument indispensables à la régulation des troubles engendrés par la maladie et au maintien de l'autonomie et de la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. Leur bonne efficacité dépend à la fois de l'adaptation des doses et du nombre de prises médicamenteuses tout au long de la journée. Ils doivent en outre être pris à heures fixes et précises.

Sans ces prises médicamenteuses quotidiennes et multiples, les symptômes, présents dès le diagnostic et qui s'accentuent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, handicapent considérablement les personnes malades et rendent la moindre tâche très pénible à réaliser.

Des traitements médicamenteux essentiels et indispensables régulièrement impactés par des pénuries

Les malades de Parkinson sont fréquemment impactés par des pénuries de stocks de médicaments antiparkinsoniens. Cela a été le cas notamment ces dernières années avec la pénurie qui a concerné le traitement Sinemet® à base de L-dopa qui est intervenue dès la fin de l'année 2017 et sur le premier trimestre 2018, et qui s'est renouvelée en août 2018 sur un temps long, jusqu'en mars 2019.

Si un générique existait bien pour ce traitement, il s'est retrouvé de fait aussi en tension. Par ailleurs les génériques n'ont pas toujours la même efficacité que l'original sur certains malades, et restent donc une solution partielle.

Cela fait maintenant de trop longues années que des pénuries de médicaments sont constatées sur les traitements de la maladie de Parkinson. La plupart du temps il s'agit de médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur. Très souvent ce sont des médicaments qui représentent l'essentiel de l'éventail thérapeutique mais qui, parce qu'anciens, sont « génériquables » et donc moins lucratifs pour l'industrie pharmaceutique – les innovations aux prix parfois astronomiques ne connaissent pas de pénuries. Souvent également il s'agit de médicaments pour lesquels il n'y a pas de substitution possible. Ils sont qualifiés de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, mais les pénuries montrent que les mots perdent leur sens lorsqu'il s'agit d'intérêts financiers.

Les impacts de ces ruptures de stock de médicaments sur les personnes malades

Or l'intérêt thérapeutique majeur n'est pas un vain mot. Imaginez l'inquiétude des malades de Parkinson – et de leurs proches – lorsqu'il faut réduire et, pire, arrêter la prise de médicaments qui leur permettent de se mouvoir, d'avoir une vie relationnelle, de continuer à agir au sein de la société, bref de mieux vivre.

Imaginez l'angoisse du malade privé d'un traitement dont le bon dosage a été si difficile à définir, et sans lequel il sait qu'il va devoir affronter plus durement l'évolution implacable de la maladie. Imaginez ce qu'il ressent lorsqu'il entend des autorités publiques lui expliquer doctement comment il faut vite s'engager dans un processus de diminution des prises de médicament pour éviter à temps un sevrage brutal.

Ce sont des situations, bien réelles, de ce qu'il faut nommer non-assistance à personne en danger, qui sont vécues par les centaines de milliers de personnes touchées par la maladie de Parkinson à chaque fois que des ruptures de médicaments interviennent. Alors que les personnes atteintes par la maladie de Parkinson font face bien trop fréquemment à des discontinuités répétées dans leurs parcours de soins et de santé, comme tant d'autres personnes atteintes de maladies chroniques, elles ont la double peine de devoir subir pendant trop de mois des ruptures graves dans l'approvisionnement de médicaments qui leur sont indispensables. Les malades doivent dans pareille situation se contenter des miettes que les laboratoires veulent bien accorder. Ou encore suivre les recommandations de l'Agence nationale de la sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), qui les oriente vers des médicaments plus ou moins équivalents, dont les stocks sont eux-mêmes insuffisants pour compenser dans la durée les ruptures d'approvisionnement.

La mobilisation de l'association France Parkinson durant la pénurie de Sinemet en 2017, 2018, 2019

L'association France Parkinson s'est mobilisée, comme à chaque rupture de stock d'un traitement antiparkinsonien, pour alerter sur les dangers occasionnés pour les personnes malades, demander aux pouvoirs publics d'agir pour faire cesser ce type de situation dramatique et informer les malades pour faire face au mieux à ces situations : entretien avec le cabinet du ministre chargé de la santé, communiqués de presse du Collectif Parkinson, publications de recommandations auprès des professionnels et des usagers pour éviter un arrêt brutal du traitement pouvant avoir de lourdes conséquences, collaboration avec l'ANSM pour une information large aux patients, tribune des associations de patients soutenues par les neurologues parue dans *Le Parisien*, lancement d'une pétition fin octobre 2018 ayant recueilli 35 000 signatures, vidéo de sensibilisation du grand public, question écrite au gouvernement à l'Assemblée nationale, courrier au Défenseur des droits, rendez-vous avec le directeur de l'ANSM.

Les préconisations et actions en faveur de la constitution d'un stock minimal de traitements

La question n'est hélas pas nouvelle. Bien des préconisations ont été faites aux pouvoirs publics, dont France Parkinson s'est fait régulièrement l'écho. Citons par exemple les recommandations en 2018 du rapport du Sénat fait au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins, présidée par Yves Daudigny. On y trouve notamment la perspective d'« *instituer un programme public de production et distribution de quelques médicaments essentiels* », ou encore la nécessité de « *sanctionner financièrement tous les industriels qui n'assureraient pas un approvisionnement approprié et continu du marché français en médicaments essentiels* », voire la proposition d'« *ouvrir aux pharmaciens la possibilité de proposer aux patients une substitution thérapeutique d'une spécialité en rupture* ». Il aura fallu cependant encore quelques années pour avancer.

Depuis le 1er septembre 2021, les laboratoires pharmaceutiques ont clairement l'obligation de constituer un stock de sécurité minimal de deux mois pour tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Les modalités de mise en œuvre d'une telle obligation incombent à l'ANSM. Le dispositif repose notamment sur la demande faite aux laboratoires pharmaceutiques d'élaborer des plans de gestion des pénuries avec, le cas échéant, une proposition de solutions permettant la poursuite des traitements dans les meilleures conditions possibles.

C'est sans doute un progrès, mais il faut aller à la source du problème. Car ce dont nous parlons, ce sont en réalité des productions de médicaments transférées depuis une quinzaine d'années hors de France, avec pour but les coûts de production les plus faibles. La logique de marché encore et toujours. Au point que le constat est désormais clairement établi de la nécessité de relocaliser en France la production de ces médicaments essentiels. Ainsi, quatre ans après le rapport du Sénat, le ministère de l'Économie et des Finances a annoncé, mi-février, le financement de seize projets présentés par des industriels nationaux.

France Parkinson entend d'abord rappeler que la question première d'un tel appel à projets doit impérativement être la production de médicaments répondant aux critères de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Ensuite, si nous prenons acte de la perspective de confier à l'industrie pharmaceutique elle-même la résolution d'un problème qu'elle a pourtant créé de toutes pièces, nous restons très dubitatifs, échaudés que nous sommes par tant d'incapacités dont ont fait preuve les administrations publiques.

C'est pourquoi nous souhaitons que soit prise en compte par les pouvoirs publics la proposition de créer un « Établissement français du médicament »[1]. Aux États-Unis, plusieurs établissements de santé, ne faisant aucune confiance à l'industrie pharmaceutique, jugée responsable des pénuries, ont opté pour une solution de ce type. Et plusieurs pays en Europe y songent ardemment.

Ce n'est pas par angélisme, qui caractériserait notre association de patients, que nous plaidons pour un système refondé des mécanismes de production du médicament en France, c'est en responsabilité, comme l'acteur essentiel du système de soins que nous sommes, parce que représentant les personnes malades qui éprouvent quotidiennement ce qu'est la maladie de Parkinson, et dont l'avis est déterminant pour la qualité des thérapeutiques.

Le médicament n'est pas un produit comme un autre. La personne malade n'est pas un consommateur comme un autre. La santé ne peut pas être régie ni dominée par les seules lois du marché. La santé est affaire de soin, de prendre soin, et c'est au nom de cette solidarité que l'État doit jouer pleinement son rôle de régulation. La responsabilité politique est convoquée au premier chef lorsqu'il s'agit de souffrance, de dépendance, de droit des humains.

Il y a cinq ans déjà, le président de la République développait l'ambition d'un système de santé autour de la personne malade, en retenant comme « *la priorité des priorités* » l'accès aux soins dont elle a besoin. Eh bien, il y a urgence à mettre enfin le réel en cohérence avec les ambitions affichées. France Parkinson y veille et y veillera.

1. *Cf.* la tribune « Il serait paradoxal de donner à l'industrie pharmaceutique la maîtrise d'œuvre de la relocalisation alors qu'elle a été responsable de délocalisations délétères », publiée dans *Le Monde* du 16 avril 2022.

tribunes

Pénuries de médicaments : l'inquiétant révélateur de firmes pharmaceutiques ayant perdu de vue leur responsabilité sociale

Depuis de nombreuses années, la revue *Prescrire* dénonce les pénuries de médicaments. Regards et analyse d'un organisme au cœur du problème…

Pierre Chirac
Vice-président de la revue *Prescrire*

Beaucoup de maladies sont aujourd'hui correctement voire bien maîtrisées par des médicaments. Et beaucoup de patients sont amenés à prendre régulièrement des médicaments, parfois de manière impérative. Encore faut-il que leurs médicaments soient disponibles !

Pénuries de médicaments : un phénomène ancien, qui s'aggrave

Les pénuries de médicaments essentiels sont devenues une préoccupation importante des patients et des soignants dans le monde entier. Ces pénuries ne sont pas récentes, mais elles se sont beaucoup aggravées et multipliées au cours des dernières années.

Une tendance pernicieuse observée depuis longtemps

Prescrire a publié près de cent textes sur les pénuries de médicaments, le premier en 1999, au sujet de la fin d'une pénurie de vaccin Pentacoq datant de 1998 [50]. Dès 2001, il y a plus de vingt ans, nous soulignions la multiplication des pénuries, le manque d'information des firmes sur ces pénuries, et la passivité des autorités de santé pour proposer des alternatives et aider les patients et les soignants [56]. *Prescrire* écrivait déjà : « *L'impression générale est que certaines firmes ne se soucient plus de l'approvisionnement régulier en spécialités* » ; « *Les patients ne doivent pas subir les conséquences des restructurations industrielles, des stratégies commerciales, des atermoiements sur des questions de rentabilité, voire de la pénurie organisée pour promouvoir des « nouveautés plus chères »* » ; « *Les autorités françaises chargées du médicament et de la santé publique, l'Afssaps* [nom de l'agence française du médicament de l'époque, aujourd'hui ANSM] *et la DGS* [Direction générale de la santé], *notamment, ne paraissent pas se préoccuper sérieusement des ruptures de stock* » [56]. La situation n'a fait que s'aggraver au cours des vingt années suivantes, au point de provoquer enfin des réactions de la part des autorités française et européenne (lire plus loin).

Une situation qui s'aggrave

Chaque année, de plus en plus de médicaments manquent en officine et à l'hôpital. L'agence française du médicament (ANSM) a ainsi relevé en 2017 plus de cinq cents cas de médicaments considérés comme « *d'intérêt thérapeutique majeur* » pour lesquels elle constate des « *tensions d'approvisionnement* », voire des ruptures de stock [40].

Des pénuries durables de plusieurs vaccins ont obligé à plusieurs reprises la Commission technique des vaccinations (CTV) de la Haute Autorité de santé (HAS) à revoir les protocoles de vaccination, qui devraient pourtant être une procédure entièrement guidée par des considérations scientifiques et de santé publique [46] !

Des conséquences délétères pour les patients

Les pénuries de médicaments essentiels entraînent des risques pour les patients et représentent une dégradation du droit d'accès à des soins de qualité.

Des pertes de chance pour les patients

Des patients sont moins bien soignés, voire mis en danger, quand des médicaments néces-

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

saires à leur traitement ne sont pas disponibles et n'ont pas d'alternative, ou doivent être remplacés par des médicaments moins appropriés, ou à risque d'erreur (par exemple quand le médicament importé ne correspond pas tout à fait au médicament habituel) [53, 57].

En France, le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a pris l'initiative de conduire une étude prospective (Cirupt) pour évaluer l'iatrogénie induite par les pénuries, et il a demandé aux soignants de notifier les effets indésirables observés [47, 49].

Droit aux soins bafoué et maltraitance des patients

La dégradation de la qualité des soins dont les firmes sont responsables du fait des pénuries de médicaments se double d'un préjudice moral pour les patients, comme l'a souligné en 2018 la Commission nationale consultative des droits de l'homme (CNCDH) [10, 48]. La CNCDH constate que l'ANSM a dénoncé en 2015 la production en flux tendu dans les firmes, mais sans effet semble-t-il. La CNCDH remarque que la situation s'est aggravée considérablement, malgré les risques pour les patients et en dépit des dispositions législatives. La CNCDH classe les pénuries de médicaments au rang des maltraitances des patients au sein des structures de soins [10, 48].

Pertes de temps coûteuses pour les soignants

Médecins et pharmaciens sont fortement perturbés dans leur exercice professionnel par les pénuries de médicaments. Les médecins doivent s'assurer que les médicaments prescrits sont disponibles, ou chercher d'autres options. Et les équipes pharmaceutiques perdent un temps considérable chaque semaine à gérer les conséquences des ruptures de stock de médicaments.

Fin 2019, le Groupement pharmaceutique de l'Union européenne (GPUE), organisme qui représente à Bruxelles syndicats et ordres professionnels, a recueilli dans vingt-quatre pays le point de vue de pharmaciens d'officine sur l'impact des pénuries de médicaments en Europe dans les douze mois précédents [22, 54]. Cette enquête montre, dans la plupart des pays européens, une fréquence élevée des pénuries, en croissance continue, avec un impact fâcheux sur les patients et la pratique quotidienne des pharmaciens, et un manque d'information, d'outils et de moyens légaux pour fournir des solutions aux patients [22, 54]. Presque tous les groupes thérapeutiques étaient concernés, dans la plupart des pays. Les pénuries ont touché plus de cent médicaments dans vingt et un des vingt-quatre pays, plus de quatre cents médicaments dans cinq pays [22, 54].

Dans cette enquête, les pharmaciens estiment à six heures et demie par semaine en moyenne le temps consacré par chaque équipe officinale pour gérer les conséquences des pénuries médicamenteuses [22, 54].

Un problème de santé publique mondial

La multiplication des pénuries de médicaments essentiels résulte principalement de choix et priorités des firmes pharmaceutiques, ce qui met en évidence des faiblesses stratégiques des États, comme on a pu le voir pendant la première vague de la pandémie de Covid-19.

Le modèle d'affaires des firmes en cause

Quelles sont les causes de ces ruptures de stock ? Selon l'ANSM, « *les difficultés d'approvisionnement ont des origines multifactorielles : complications survenues lors de la fabrication des matières premières ou des produits finis, défauts de qualité sur les médicaments, capacité de production insuffisante, morcellement des étapes de fabrication, etc.* » [1].

L'aggravation de la situation est liée au fait que de moins en moins d'usines dans le monde produisent pour une demande mondiale de plus en plus importante, et que certaines matières premières pharmaceutiques sont produites dans une seule usine au monde, souvent en Inde ou en Chine [57].

Existe-t-il un impératif scientifique ou technique qui voudrait qu'une seule usine au monde soit capable de produire ces matières premières ? Non, il s'agit seulement de motifs économiques, les firmes pharmaceutiques préférant rogner sur les coûts de production et notamment acheter leurs matières premières en Asie, comme les firmes d'autres secteurs industriels [39].

Insécurité sanitaire et dépendance stratégique

La pandémie de Covid-19 a montré la grande insécurité sanitaire et stratégique créée par une dépendance à un nombre réduit d'usines situées hors de l'Europe, et l'inadaptation du modèle économique des firmes et du mode de régulation des autorités publiques pour protéger la population. Peut-être cette crise aura-t-elle pour conséquence de rappeler aux pouvoirs publics et aux firmes pharmaceutiques leurs obligations de base en matière de sécurité sanitaire ?

Il faut que les pouvoirs publics français et européens prennent des mesures fortes pour contraindre les firmes à assurer en permanence la disponibilité des médicaments essentiels. Beaucoup de choses ont été faites, mais souvent de manière lente et tardive au vu de l'aggravation du problème depuis plus de vingt ans.

En France, des réponses politiques et juridiques croissantes

Au fil des années, la lutte contre les pénuries de médicaments a suscité diverses initiatives de la part des autorités françaises, avec une efficacité encore peu visible, reflet du rapport de force entre firmes et autorités sanitaires.

Succession de mesures

La réponse des autorités françaises a été graduée, au fur et à mesure que les pénuries se multipliaient : obligation pour les firmes d'informer les autorités en amont, obligation d'avoir un plan de gestion des pénuries, obligation de détenir un stock d'avance, sanctions en cas de non-respect des obligations. En voici un résumé non exhaustif.

- En France, depuis la loi de santé publique de 2004, et des ajouts apportés par deux lois de 2007, les firmes doivent prévenir six mois à l'avance de leurs arrêts de commercialisation ou risques de ruptures de stock [45].
- En 2011, la loi dite de sécurité du médicament a notamment prévu que les firmes informent plus longtemps en avance (un an) des ruptures de stock prévisibles et que les grossistes-répartiteurs précisent les volumes de médicaments qu'ils entendaient exporter[1].
- En 2016, la loi dite de modernisation du système de santé a renforcé ces obligations, en prévoyant la mise en place par les firmes de « plans de gestion des pénuries » : « *Ces plans de gestion des pénuries peuvent notamment prévoir la constitution de stocks de médicaments destinés au marché national en fonction des parts de marché de chaque entreprise pharmaceutique, d'autres sites de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique, d'autres sites de fabrication des spécialités pharmaceutiques, ainsi que, le cas échéant, l'identification de spécialités pharmaceutiques pouvant constituer une alternative à la spécialité pharmaceutique en défaut* »[2, 3].

1. Articles 45 et 46 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. *Journal officiel* du 30 décembre 2012.
2. Article 151 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. *Journal officiel* du 27 janvier 2016.
3. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. *Journal officiel* du 22 juillet 2016.

● Une étape supplémentaire a été franchie avec l'obligation faite aux firmes de constituer des stocks d'avance pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Introduite par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, l'obligation de deux mois de stock (sauf exceptions) a été portée à quatre mois par l'ANSM pour certains médicaments [2].

● Enfin, des sanctions sont prévues quand les firmes ne respectent pas leurs obligations, et plusieurs firmes ont été sanctionnées. Reste à savoir si le montant des sanctions s'avérera suffisamment dissuasif pour les firmes [51].

Europe : une réaction forte à construire

Dans le domaine du médicament en général et des pénuries en particulier, le niveau le plus déterminant est celui de l'Union européenne : législation européenne, Commission européenne et Agence européenne du médicament (EMA).

Une obligation légale de base non respectée

La directive européenne 2001/83 CE du 6 novembre 2001 « *instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* », régulièrement amendée jusqu'en 2019, édicte en son article 81 : « *Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné* »[4]. Ainsi, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) entraîne comme obligation pour son titulaire d'approvisionner le marché, de manière appropriée (en quantité suffisante) et continue (sans rupture ni pénurie).

Force est de constater que cette obligation n'est pas respectée, et ce de moins en moins, en France et dans l'Union européenne.

EMA : pas toujours bien inspirée, mais au pouvoir étendu

Pour limiter les pénuries de médicaments liées à des problèmes de qualité de fabrication, l'Agence européenne du médicament a proposé en 2018 d'assouplir le respect des bonnes pratiques de fabrication… une idée néfaste combattue notamment par *Prescrire* [52].

Suite aux pénuries de médicaments et de dispositifs médicaux observées pendant les premiers mois de la pandémie de Covid-19, l'Union européenne a donné à l'EMA un rôle renforcé dans la prévention et la gestion des pénuries de produits de santé « critiques » pendant les crises sanitaires [55].

Stratégie pharmaceutique européenne : une occasion à saisir

La stratégie pharmaceutique européenne adoptée par la Commission européenne en novembre 2020 repose sur quatre piliers, comprenant des actions législatives et non législatives, dont l'un est de « *renforcer les mécanismes de préparation et de réaction aux crises, disposer de chaînes d'approvisionnement diversifiées et sûres et remédier aux pénuries de médicaments* » [9]. La Commission européenne a par ailleurs publié en décembre 2021 un rapport sur les pénuries [19].

Dans un document conjoint, plusieurs organisations européennes et nationales – dont France Assos Santé, *Prescrire*, La Ligue contre le cancer, Aides et TRT-5 – ont demandé que la révision en cours de la législation pharmaceutique européenne soit l'occasion d'inscrire la prévention des pénuries parmi les priorités de la politique européenne du médicament, en faisant des propositions concrètes d'amélioration [17].

Espérons que l'Europe se dote d'une politique ambitieuse et efficace qui n'hésite pas à renforcer les obligations (assorties de sanctions) des firmes en termes d'approvisionnement en médicaments essentiels.

Des firmes à rappeler à leur responsabilité sociale

La valeur sociale des firmes pharmaceutiques est maximale pour la société et les patients :

● si leur activité est orientée vers les besoins de santé les plus importants en termes de santé publique ;

● si les nouveaux médicaments représentent des progrès cliniques tangibles pour les patients ;

● si ces médicaments sont solidement évalués avant et après l'autorisation de mise sur le marché ;

● si le prix des nouveaux médicaments utiles en permet l'accès à ceux qui en ont besoin ;

● si l'évolution des dépenses pharmaceutiques ne se fait pas au détriment des comptes sociaux et d'autres dépenses également utiles à la santé des personnes (prévention, diagnostic, hôpital, social, alimentation, logement, etc.) ;

● et si, condition fondamentale, les médicaments sont fabriqués avec la quantité et la qualité requises, et disponibles en continu dans les pharmacies à l'hôpital et en ville.

Depuis les années 2000, on observe une dégradation de la valeur sociale des firmes pharmaceutiques :

● dans le domaine de la recherche et développement, car la financiarisation des firmes les pousse à demander des prix de plus en plus exorbitants pour des médicaments (par ailleurs mal évalués) visant des marchés très limités (niches) et reflétant mal l'ensemble des besoins ;

● et dans le domaine de la production, où les ruptures de stock se multiplient, y compris pour des médicaments et vaccins essentiels pour les patients.

Firmes pharmaceutiques et États doivent revoir leurs responsabilités respectives au service de l'intérêt général, quand le « laisser-faire » n'est manifestement pas une option viable pour les patients et ceux qui les soignent.

4. Article 81 de la directive 2001/83 CE du Parlement européen et du Conseil européen du 6 novembre 2001 instaurant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel de l'Union européenne* du 26 juillet 2019.

tribunes

Relocaliser, oui, mais comment ?

Plaidoyer pour une production locale publique afin de garantir l'accès de tous les patients aux médicaments dont ils ont besoin.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

Pauline Londeix
Jérôme Martin
Cofondateurs de l'Observatoire de la transparence dans les politiques du médicament (OTMeds) [34], co-auteurs de *Combien coûtent nos vies ?* (Éditions 10/18, septembre 2022)

Comprendre les causes structurelles des pénuries de médicaments, c'est se donner les moyens de mieux les prévenir. Selon une étude menée par l'UFC-Que Choisir en 2020 sur les signalements de ruptures à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les causes rapportées sont pour 37 % des pénuries effectives déclarées en 2020 un problème d'approvisionnement en matière première, pour 23 % des raisons industrielles, notamment des incidents de production, pour 16 % un arrêt de la commercialisation, donc un choix conscient et « anticipable », et pour 6 % un défaut de qualité du produit [61].

Les ruptures ou tensions concernent toutes les classes thérapeutiques allant des anti-infectieux, antibiotiques, médicaments du système cardiovasculaire, du système nerveux aux anticancéreux. Certains des médicaments touchés par les pénuries existent depuis plus de cent ans : l'explosion de telles pénuries dans la septième puissance mondiale devrait être au cœur des débats politiques.

Les médicaments les plus touchés sont des médicaments essentiels, majoritairement anciens. Un quart d'entre eux étaient commercialisés depuis plus de trente-trois ans. Les entreprises du médicament renvoient la faute sur les génériques : la baisse des prix qu'ils occasionnent obligerait les industriels à diminuer leur investissement dans une chaîne de production de qualité, à renoncer à les produire ou à choisir des acheteurs plus « généreux ». Or, même des génériques génèrent des profits non négligeables, comme le montrent les études de l'équipe du pharmacologue Andrew Hill de l'université de Liverpool [41]. L'argument ne tient donc pas. Il faut plutôt chercher les causes structurelles des pénuries dans les choix stratégiques des industriels, qui abandonnent la commercialisation ou négligent la fabrication de médicaments anciens, pourtant essentiels, quand ils ne les estiment plus assez rentables, selon des critères économiques et non des critères de santé publique.

Il faut aussi prendre en compte les pénuries qui ne sont pas signalées à l'ANSM, et qui sont sciemment entretenues par les entreprises du médicament afin de peser dans les négociations, notamment sur les prix. En 2018, Vertex a par exemple suspendu des essais cliniques sur son traitement, pourtant révolutionnaire, pour les personnes atteintes de mucoviscidose, afin d'obtenir un prix que l'entreprise jugeait plus intéressant en s'appuyant sur la colère et la détresse des malades pour amener l'État à céder [31]. Les pénuries sont donc des moyens de pression pour obtenir des aides financières supplémentaires ou des prix plus élevés, que le médicament soit ancien, et concurrencé par des génériques, ou nouveau, et soumis à des négociations que l'industriel ne trouve pas assez avantageuses. Les pénuries de médicaments sont directement liées à leur inscription dans les logiques marchandes de profits, d'offre et de demande.

La production pharmaceutique se déploie en plusieurs phases : il y a tout d'abord la fabrication de la matière première, les principes actifs, désignés par l'acronyme anglais API (*Active Pharmaceutical Ingredient*). Ce vrac pharmaceutique est produit par diverses procédures dépendant du type de médicament. La matière première est ensuite transformée en médicaments, avec leur

galénique, leur dosage par des façonniers, qui rajoutent notamment des excipients. La dernière étape est celle du conditionnement et de l'emballage, qui elle aussi peut être complexe, comme le montre le conditionnement des vaccins à ARN-messager contre le Covid-19 nécessitant des conditions de réfrigération extrêmes. Il est très courant que la plupart de ces étapes soient sous-traitées par les multinationales pharmaceutiques.

Des délocalisations de productions à haut risque

La phase décisive pour combattre les pénuries est celle de la production des API, qui a été délocalisée pour une immense part en Inde et en Chine. C'est notamment sur elle que doit porter un effort de production locale, car :

1. plus d'un tiers des ruptures de médicaments rapportées à l'ANSM en 2020 étaient liées à un problème d'approvisionnement en matière première. La concentration et l'hyperspécialisation qui caractérisent le secteur pharmaceutique depuis trois décennies [3] conduisent très souvent à ce que différents façonniers s'approvisionnent chez le même producteur d'API. Un problème chez celui-ci impacte donc l'ensemble des sous-traitants qui s'approvisionnent chez lui, créant une réelle dépendance et limitant les solutions alternatives en cas de pénuries ;

2. le rééquilibrage du risque environnemental impose une relocalisation en Europe de la fabrication de matière première, particulièrement polluante. Il n'est pas éthique que des populations assument de façon concentrée les dommages écologiques causés par les médicaments que nous consommons. Une production locale d'API implique donc aussi une réflexion collective sur les solutions pour limiter l'impact environnemental, réflexion que l'on peine à voir aujourd'hui, et qui est entravée par l'opacité entourant la chaîne de fabrication [30] ;

3. les tensions internationales, les bouleversements géostratégiques font qu'il est imprudent de dépendre de la production de la matière première située dans une poignée de pays. Qu'arrivera-t-il en cas de conflit, de confinements de ces pays, de blocage des exportations [35] ? La production pharmaceutique doit également être pensée en termes de sécurité sanitaire mondiale.

Pour une production relocalisée et publique

Une production locale forte, notamment des matières premières, respectueuse des normes environnementales les plus exigeantes, est donc indispensable. Elle doit être coordonnée au niveau européen : l'idéal serait qu'un même produit soit fabriqué dans trois pays différents afin d'offrir un éventail de choix en cas de problème sur un site. Cette production doit s'asseoir sur une stratégie de planification sanitaire, élaborée par les divers acteurs de la santé publique, pour définir les médicaments que nous devons produire localement.

Ce choix doit combiner des critères quantitatifs (déterminer les médicaments qui ont été souvent en rupture et qui concernent de nombreuses personnes), des critères plus ciblés (déterminer par exemple des maladies plus rares, ou orphelines, pour lesquelles des pénuries de traitement ont encore plus d'impact car les producteurs sont peu nombreux) ou des critères stratégiques (sur quels médicaments est-il intéressant de proposer une production locale publique afin de rééquilibrer le rapport de force avec les industriels, notamment dans la négociation des prix ?).

Mais, surtout, cette production doit être publique, en moins en partie, afin de sortir les produits de santé des logiques marchandes qui favorisent les pénuries, car les industriels feront toujours des choix en fonction d'opportunités de marchés. En cela, le Brésil offre un modèle de production pharmaceutique de qualité [34], élaboré au fil des ans en s'appuyant sur une Constitution qui protège le droit à la santé. Ce modèle cherche par ailleurs à combattre l'impact négatif de la propriété intellectuelle sur l'accès aux soins[1], qui est un autre levier pour sortir le médicament des logiques marchandes. Le Brésil a donc apporté la preuve qu'une production publique existe. D'autres choix existent, comme la production hospitalière, démantelée en France alors qu'elle a été réactivée aux Pays-Bas pour permettre la fabrication d'anticancéreux et lutter contre les prix inacceptables imposés par les industriels [34].

On peut d'ailleurs tabler sur l'économie massive qu'engendrerait une production locale publique, car elle permettrait de réduire l'explosion des prix des traitements, qui menace la pérennité de notre système de soins. Par ailleurs, les aides publiques qu'exigent les industriels pour relocaliser sont aussi coûteuses que peu légitimes : pourquoi l'État devrait-il soutenir financièrement les conséquences des choix des multinationales de délocaliser pour maximiser leurs profits ? Enfin, les pénuries elles-mêmes engendrent des coûts pour la société. Elles mobilisent par exemple les ressources de l'ANSM, des soignants, des associations de patients pour trouver des solutions et s'y adapter quand elles impliquent des changements de galénique ou de posologie.

En 2020, 2021 et 2022, par exemple, l'Octim, un médicament indispensable à la prise en charge de l'hémophilie A mineure, était indisponible. Alors qu'il prenait la forme d'un spray nasal facile d'utilisation, le médicament de substitution identifié par l'ANSM était sous forme injectable. Ce type de changement implique donc un accompagnement des patients, de l'éducation thérapeutique, et, dans ce cas précis, un travail avec l'Association française des hémophiles et avec des professionnels de santé concernés, pour que la forme injectable soit utilisable, autant d'argent public qui n'est pas utilisé pour autre chose.

Le phénomène impacte par ailleurs le fonctionnement de l'hôpital. En Europe, une étude réalisée fin 2018 indiquait que le temps hospitalier moyen passé à gérer des ruptures était de cinq heures par semaine [18]. Une production publique endiguant les pénuries peut réduire ces coûts.

Mais ces considérations économiques, indispensables, ne doivent pas faire oublier l'enjeu principal : le droit à la santé, menacé par les pénuries. Selon un sondage réalisé par la Ligue contre le cancer en 2019, 45 % des médecins suivant des malades du cancer estiment que, pour leur patient affecté par des ruptures, il y a détérioration de la survie cinq ans après le diagnostic de la maladie[2]. Pendant le premier confinement lié au Covid-19, les tensions sur les médicaments essentiels à la réanimation ont poussé les soignants à rabaisser les standards de prise en charge de la fin de vie [25]. Assurer l'accès de tous aux médicaments dont ils ont besoin par une production locale publique est indispensable pour faire respecter le droit à la santé.

1. En décembre 2021, la commission Covid-19 du Lancet réunissant vingt-cinq experts internationaux dressait le bilan négatif du système de propriété intellectuelle, qu'elle juge « cassé ». Voir : The Lancet Covid-19 Commission. Global Diplomacy And Cooperation in Pandemic Times. Décembre 2021.

2. Sondage Ipsos réalisé du 29 octobre au 4 décembre 2019 pour la Ligue contre le cancer auprès d'un échantillon représentatif de cinq cents professionnels de santé.

Bibliographie générale

1. ANSM. « Médicaments ayant fait l'objet d'un signalement de rupture ou de risque de rupture de stock ». ANSM, 7 mars 2022, 2 p. ansm.sante.fr.

2. ANSM. « Stock minimal de sécurité augmenté à 4 mois pour 422 médicaments ». ANSM, 7 mars 2022, 2 p. ansm.sante.fr

3. Abecassis P., Coutinet N. *Économie du médicament*. La Découverte, « Repères », 2018, 128 p.

4. Académie nationale de pharmacie. Rapport sur l'indisponibilité des médicaments. Juin 2018. https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

5. Ammouche M. « Pénuries de médicaments : une enquête chiffre leurs conséquences sur la santé des patients ». Egora.fr, 17 janvier 2019. https://www.egora.fr/actus-medicales/sante-publique/45899-penuries-de-medicaments-une-enquete-chiffre-leurs-consequences

6. Benhabib A., Loughlissen S., Ratignier-Carbonneil C., *et al*. « The French reporting system for drug shortages: description and trends from 2012 to 2018: an observational retrospective study ». *BMJ Open*, mars 2020.

7. Berndt E., *et al*. « The landscape of U.S. generic prescription drug markets, 2004-2016 ». National Bureau of Economic Research, *Working Paper*, 2017, 23640. https://www.nber.org/papers/w23640

8. Biot J., *et al*. *Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels : rapport au Premier ministre*. 18 juin 2020.

9. Commission européenne. « Une stratégie pharmaceutique pour l'Europe ». Commission européenne, 2020. ec.europa.eu

10. Commission nationale consultative des droits de l'homme. *Agir contre les maltraitances dans le système de santé : une nécessité pour respecter les droits fondamentaux*. CNCDH, 22 mai 2018, 76 p.

11. Conti R. M., Berndt E. « Four facts concerning competition in U.S. generic prescription drug markets ». The National Bureau of Economic Research, *Working Paper*, 2019, 26194. https://www.nber.org/papers/w26194

12. Cour des comptes. *La Sécurité des approvisionnements en produits de santé. Rapport public annuel 2022*. Cour des comptes, février 2022, 26 p.

13. Daudigny Y., Decool J.-P. *Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament*. Rapport d'information du Sénat n° 737, 2018.

14. De Mazancourt T., Giorgi D., Picard R. *Les Vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé*. Inspection générale des affaires sociales et Conseil général de l'économie, décembre 2021, 155 p.

15. Decool J.-P. Rapport d'information du Sénat n° 737 (2017-2018), fait au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins. Déposé le 27 septembre 2018.

16. Dufeu A., Touraine J.-L. « Les médicaments ». Rapport d'information de l'Assemblée nationale n° 4275-2021. https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b4275_rapport-information

17. European Alliance for Responsible R&D and Affordable Medicines. « The prevention of medicine shortages in the EU: A key priority of the pharmaceutical legislation revision process ». 7 avril 2022, 4 p. https://acceso-justomedicamento.org/wp-content/uploads/2022/04/Concept-paper_-shortages-of-medicines.pdf

18. European Association of Hospital Pharmacists. *Survey on Medicines shortages to improve patient outcomes*. Rapport de l'EAHP, Novembre 2018. https://eahp.eu/sites/default/files/report_medicines_shortages2018.pdf

19. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Jongh T., Becker D., Boulestreau M., *et al*. *Future-Proofing Pharmaceutical Legislation: Study on Medicine Shortages: Final Report (Revised)*. Publications Office of the European Union, 2021, 284 p. https://data.europa.eu/doi/10.2875/211485

20. Feuille de route ministérielle 2019-2022 pour lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

21. France Assos Santé. *Pénuries de médicaments et de vaccins.* Enquête BVA pour France Assos Santé, 2018.

22. Groupement pharmaceutique de l'Union européenne. *GPUE Medicine Shortages Survey 2020 Results*. GPUE, 2021. https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/03/2020-PGEU-Medicine-Shortages-Survey-Results-v2.pdf

23. Hedman L. « Global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems ». *WHO Drug Information*, 2016, 30 (2), 180-5.

24. Hernandez I., Sampathkumar S. « Changes in drug pricing after drug shortages in the United States ». *Annals of Internal Medicine*, 2019.

25. Horel S. « Coronavirus et médicaments : les "astuces" de l'AP-HP pour essayer d'économiser les stocks ». *Le Monde*, 3 avril 2020. https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/04/03/medicaments-les-astuces-de-l-ap-hp-pour-essayer-d-economiser-les-stocks_6035403_3244.html

26. Hsia I. K. H., Dexter F., Logvinov I., Tankosic N., Ramakrishna H., Brull S. J. « Survey of the national drug shortage effect on anesthesia and patient safety ». *Anesth Analgesia*, 2015, 121, 502-6.

27. Igas. *Évaluation de la politique française des médicaments génériques*. Rapport n° RM2012-115P de l'Igas, septembre 2012.

28. Kacik A. « Drug shortages drain at least $359M from health systems ». *Modern Healthcare*, juin 2019. https://www.Modernhealthcare.Com/Finance/Drug-Shortages-Drain-Least-359m-Health-Systems

29. Koenraadt R., Van De Ven K. « The Internet and lifestyle drugs: An analysis of demographic characteristics, methods, and motives of online purchasers of illicit lifestyle drugs in the Netherlands ». *Drugs Edu Pre Po*, 2018, 25, 345-55.

30. Larsson J., Fick J. « Transparency throughout the production chain – a way to reduce pollution from the manufacturing of pharmaceuticals? » *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2009, 53, 161-163.
31. Lebrun A.-L. « Mucoviscidose: l'annulation d'essais cliniques suscite l'inquiétude des associations de patients ». *Le Figaro*, 24 février 2018. https://sante.lefigaro.fr/article/mucoviscidose-l-annulation-d-essais-cliniques-suscite-l-inquietude-des-associations-de-patients
32. Leem. Enquête Ipsos pour le Leem, 2018.
33. Leem. *Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem*. Leem, Atelier presse, 19 février 2019.
34. Londeix P., Martin J. *Relocalisation de l'industrie pharmaceutique en Europe et dans les États membres*. OTMeds, mars 2022, 86 p.
35. Londeix P., Martin J. « La situation internationale nous impose de poser les bases d'une production française de médicaments ». *Le Monde,* 4 mars 2022. https://www.lemonde.fr/idees/article/2022/03/04/la-situation-internationale-nous-impose-de-poser-les-bases-d-une-production-francaise-de-medicaments_6116077_3232.html
36. McBride A., Holle L. M., Westendorf C., Sidebottom M., Griffith N., Muller R. J., Hoffman J. M. « National survey on the effect of oncology drug shortages on cancer care ». *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70, 609-17.
37. Meloni S. T., Chaplin B., Idoko J., Agbaji O., Akanmu S., Imade G., *et al.* « Drug resistance patterns following pharmacy stock shortage in Nigerian Antiretroviral Treatment Program ». *AIDS Res Ther*, 2017, 14 (1).
38. Miljković N., Godman B., Kovačević M., Polidori P., Tzimis L., Hoppe-Tichy T., *et al.* « Prospective risk assessment of medicine shortages in Europe and Israel: Findings and implications ». *Front. Pharmacol*, 2020, 11, 357.
39. Mullin R. « Drug chemical makers brace as China cracks down on pollution ». *C&EN*, 12 février 2018, 2 p. https://cen.acs.org/
40. « Médicament : les signalements de rupture et de risque de rupture en hausse de 30 % en 2017 (ANSM) ». Dépêche APM du 13 février 2018, 2 p.
41. OTMeds. « Non, les génériques ne sont pas responsables des pénuries de médicaments ». Communiqué du 3 mai 2020. https://otmeds.org/communique-de-presse/non-les-generiques-ne-sont-pas-responsables-des-penuries-de-medicaments
42. Phuong J. M., Penm J., Chaar B. B., Oldfield L. D., Moles R. « The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review ». *PLoS ONE*, 2019, 14 (5).
43. Quilty S. « Medicine shortages in Australia: The reality ». *AMJ,* 2014, 7, 240-2.
44. Rinaldi F., De Denus S., Nguyen A., Nattel S., Bussières J.-F. « Drug shortages: Patients and health care providers are all drawing the short straw ». *Can J Cardiol*, 2017, 33, 283-6.
45. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Arrêts de commercialisation : obligations pour les firmes et l'Afssaps ». *Prescrire,* 2007, 27 (287), 669.
46. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Calendrier vaccinal 2017 ». *Prescrire,* 2017, 37 (408), 770-2.
47. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Le réseau français des centres de pharmacovigilance Cirupt, une étude sur les conséquences iatrogènes des ruptures de stock ». *Prescrire,* 2020, 40 (439), 392-3.
48. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Maltraitance des patients au sein des structures de soins : les identifier et les prévenir ». *Prescrire,* 2020, 40 (437), 214-8.
49. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Notifier les conséquences néfastes des ruptures de stock ». *Prescrire,* 2017, 40 (438), 266.
50. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Pentacoq : fin des ruptures de stock ? » *Prescrire,* 1999, 19 (191), 33.
51. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Premières sanctions de firmes pour pénurie de médicament ». *Prescrire,* 2019, 39 (431), 705.
52. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Prescrire's contribution to EMA's public consultation concerning the EU template for GMP non-compliance statement ». *Prescrire*, 14 mai 2018, 2 p.
53. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Pénuries de médicaments : sources d'erreurs et événements indésirables parfois graves, à notifier ». *Prescrire,* 2020, 40 (440), 422-3.
54. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Pénuries de médicaments : une (grosse) épine dans le pied des pharmaciens ». *Prescrire,* 2021, 41 (447), 71.
55. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Rôle de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises sanitaires ». *Prescrire,* 2019, 42 (461), 228.
56. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Trop de ruptures de stock ! » *Prescrire,* 2001, 21 (217), 351.
57. Rédaction de la revue *Prescrire*. « Vaccins et médicaments : pénuries inacceptables ». *Prescrire,* 2018, 38 (416), 455.
58. Sautreau Y. *Pénurie de médicaments en France : état des lieux, causes et législation*. Sciences du vivant [q-bio], 2019, dumas-02966828.
59. Shaban H., Maurer C., Willborn R. J. « Impact of drug shortages on patient safety and pharmacy operation costs ». *Fed Pract*, 2018, 35, 24-31.
60. Shukar S., Zahoor F., Hayat K., Saeed A., Gillani A. H., Omer S., Hu S., Babar Z. U., Fang Y., Yang C. « Drug shortage: causes, impact and mitigations strategies ». *Front Pharmacol*, 9 juillet 2021, 12, 693426.
61. UFC-Que choisir. « Pénuries de médicaments. Devant la responsabilité criante des laboratoires, les pouvoirs publics doivent sortir de leur complaisance ». 9 novembre 2020.
62. US Food and Drug Administration. *Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions*. FDA, rapport de la Drug Shortages Task Force, 2019.
63. University of Chicago. *Recent Trends in Hospital Drug Spending and Manufacturer Shortages*. Rapport final à : American Hospital Association (AHA), Federation of American Hospitals (FAH), American Society of Health System Pharmacists (ASHP). 2019, 01-15.
64. Walker J., Chaar B. B., Vera N., Pillai A. S., Lim J. S., Bero L., *et al.* « Medicine shortages in Fiji: A qualitative exploration of stakeholders' views ». *PLoS ONE*, 2017, 12 (6).
65. Zwaida T. A., Beauregard Y., Elarroudi K. *Comprehensive Literature Review about Drug Shortages in the Canadian Hospital's Pharmacy Supply Chain*. International Conference on Engineering, Science, and Industrial, 2019.