

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

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 multifformes 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

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

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 récurrence 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 récurrences 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

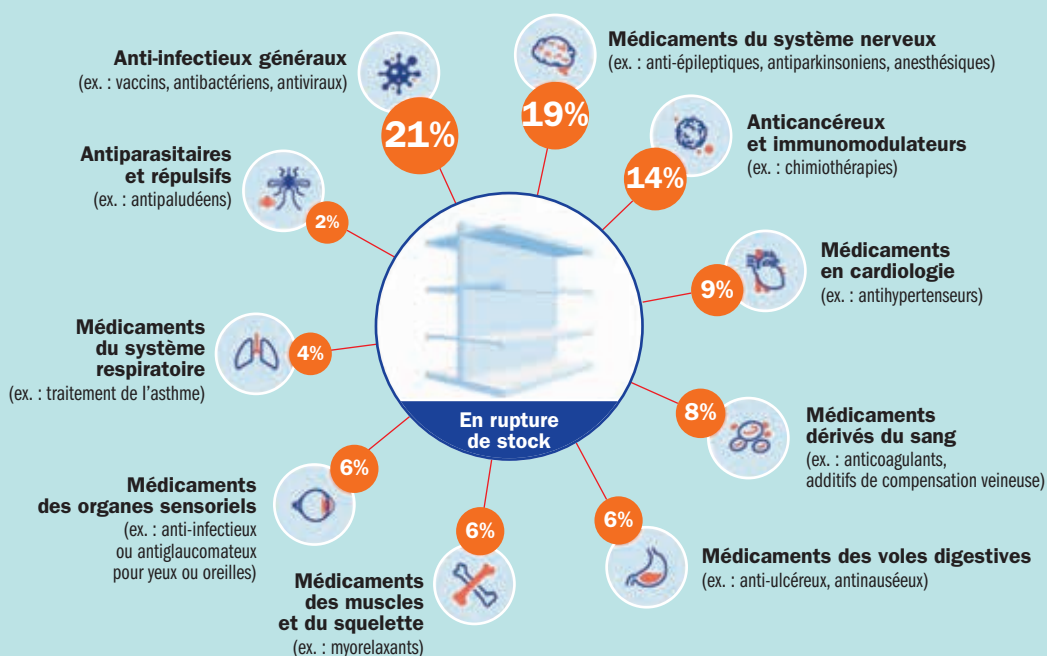
La pénurie de médicaments peut également augmenter les achats en ligne de produits contrefaits, particu-

lièrement 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 mineures 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 où 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 accom-

pagnements 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

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

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 cancer¹ – 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 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 BVA² 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-patientier

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 enquête¹ 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 concertée 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 pénuries⁴ 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/>