

Le nombre d'alertes de l'Agence de sécurité du médicament est passé de 2 en

Va-t-on manquer

Des labos à nos pharmacies, les difficultés d'approvisionnement se multiplient. Nombre de spécialités font régulièrement défaut, provoquant l'inquiétude des patients et l'exaspération des médecins et pharmaciens. Texte Afsané Sabouhi

En janvier dernier, quand j'ai appris que le laboratoire arrêta de fabriquer la Butazolidine, j'ai fait le tour de toutes les pharmacies alentour et je me suis constitué dix-huit mois de stock», confie Thomas Tzuck, un ingénieur retraité qui souffre depuis plus de cinquante-cinq ans de spondylarthrite ankylosante, un enraidissement progressif de la colonne vertébrale. «Je sais que cela ne se fait pas, mais je suis promis à la chaise roulante si je n'ai pas ce médicament.» En effet, le seul anti-inflammatoire censé soulager la douleur, la

Butazolidine, n'est plus fabriqué depuis fin 2011. En cause : la décision de déremboursement du médicament par l'assurance-maladie, à la suite d'un avis de la Haute Autorité de santé estimant que le service médical rendu était insuffisant. Dans la foulée, les médecins ont donc drastique-

ment réduit les prescriptions. A tel point que le laboratoire Novartis a préféré cesser la commercialisation à perte de cette molécule qui ne lui rapportait déjà pas grand-chose : elle était vendue 1,12 € la boîte. «Lorsque la nouvelle s'est répandue, via les réseaux sociaux et les forums d'associations, il y a vraiment eu un vent de panique parmi les malades», raconte Franck Gérard, le président de l'association ACS pour l'action contre les spondylarthropathies. «Certains se sont rués dans les pharmacies pour acheter des boîtes par dizaines, comme Thomas ; d'autres ont échangé des adresses de sites Internet pour s'approvisionner à l'étranger, au risque de tomber sur des contrefaçons.»

Face à cette maladie particulièrement douloureuse, l'idée de devoir abandonner un traitement qui soulage pour une nouvelle molécule inquiète, et en a même poussé certains à perdre de vue leur propre sécurité. «Des malades ont appris qu'il existait une forme vétérinaire de la Butazolidine, que l'on donne aux chevaux de course comme produit dopant. Ils réduisent les comprimés en poudre et les pèsent eux-mêmes pour revenir à la dose habituelle de 100 mg. Ce n'est pas normal de laisser des malades en arriver à ces extrémités», s'inquiète Franck Gérard. «Mais finalement, ce sont les canassons qui nous sauvent, plaisante Thomas Tzuck. Tant qu'il y aura des courses, notre molécule, la

phénylbutazone, continuera d'être fabriquée...» Heureusement, l'insistance de l'association ACS a payé : c'est la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris qui devrait finalement assurer la fabrication des comprimés. Les malades souffrant de spondylarthrite ne devraient donc bientôt plus rentrer bredouilles de la pharmacie. Ce qui n'est pas le cas de tout le monde...

«A chaque fois que je passe une commande à mon grossiste, il y a 4 ou 5 médicaments non disponibles», regrette cette pharmacienne grenobloise. «Au total, cela revient à une quinzaine de produits manquants par semaine dans mon officine.» Les ruptures de stock sont devenues un problème récurrent partout en France. En 2011, l'Union syndicale des pharmaciens d'officine a répertorié plus de 300 médicaments, sur les quelque 5 600 vendus en pharmacie. Des traitements de tous les jours — antidouleurs, anticholestérol ou antihypertenseurs — aux plus indispensables comme les anticancéreux ou les molécules antirejet des patients greffés.

Pour les traitements courants, le problème n'est pas insurmontable : il y a toujours un générique disponible, la possibilité d'utiliser un autre dosage ou une molécule de la même famille. Mais cela demande un surcroît de

2002 à 20 pour les 4 premiers mois de 2012

de médicaments ?

temps au pharmacien, qui doit appeler le médecin pour qu'il change son ordonnance et convaincre le patient. Cela devient plus compliqué lorsque la pénurie touche des médicaments dits d'«intérêt thérapeutique majeur». Souvent, ils ne sont pas encore disponibles sous forme de génériques et concernent des pathologies lourdes pour lesquelles un changement de traitement est difficilement envisageable. «Une fois, en rentrant de voyage, j'ai réalisé que je venais de finir ma dernière boîte de médicaments», raconte Stéphane, séropositif depuis 1991. «Du coup : passage en catastrophe à la pharmacie. Et là, on m'annonce une rupture de stock. Panique totale ! Finalement, c'est la pharmacie de l'hôpital qui m'a dépanné... mais j'ai manqué trois jours de traitement.»

Un laps de temps non négligeable quand il s'agit de lutter contre le VIH ou d'empêcher l'organisme de rejeter un organe greffé.

C'est justement pour éviter ces interruptions que l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM, l'ex-Afssaps) a mis en place un système spécifique. En principe, elle est censée alerter médecins et pharmaciens lorsqu'une rupture de stock est prévue. Mais le système est dépassé. Aux protestations récurrentes du collectif TRT-5 d'associations de lutte contre le sida, s'ajoutent désormais celles des professionnels de santé. Les pharmaciens sont lassés de courir après ces médicaments manquants. En témoigne Jean-Luc Audhoui, pharmacien à Versailles (78) et représentant de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France : «On ne

veut pas laisser notre patient sans rien. Du coup, on passe une demi-douzaine de coups de fil pour trouver une solution. Au médecin, au grossiste, à des confrères, à la pharmacie de l'hôpital, au laboratoire... On perd 1 h ou 2, entre 2 et 4 fois par semaine !»

Et le ras-le-bol touche désormais les médecins. En juillet 2011, les anesthésistes avaient dénoncé des pénuries récurrentes de produits injectables. Cette année, début avril, les psychiatres ont interpellé l'ANSM à propos de la rupture de stock du Semap, probable prélude à un arrêt de commercialisation en Europe. Or, c'est le seul traitement des crises délirantes chez les personnes en extrême précarité. Les équipes de psychiatrie mobile l'utilisent notamment pour les SDF souffrant de schizophrénie, car ce comprimé agit pendant une semaine. Plus approprié qu'une prise orale ou une injection quotidienne. Des discussions sont en cours, là encore avec la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris, pour qu'elle importe des comprimés de Semap fabriqués en Inde pour le marché local.

80% des matières premières proviennent d'Asie

Entre-temps, les médias et le ministère de la Santé se sont saisis du problème. Première avancée positive, les causes de ces ruptures d'approvisionnement sont mieux comprises. La plus facile à éviter est un classique estival : les départs en vacances de patients non prévoyants. Deux pharmacies sont alors déstabilisées : celle de leur lieu de séjour, qui doit fournir un traitement chronique imprévu, et celle de leur domicile, qui se retrouve avec un stock de médicaments invendus. Edith, pimpante octogénaire parisienne, est un exemple à suivre : «Quinze jours avant de partir dans ma maison de vacances en Vendée, je viens chercher mes médicaments pour deux mois. Entre mon diabète, mon cœur qui s'affole et mes douleurs aux genoux, ma valise est bien remplie !»

Malgré tout, ces «couacs» estivaux restent une cause marginale de ruptures de stock. La plus importante concerne les difficultés rencontrées au cours de la fabrication. L'industrie pharmaceutique fonctionne de plus en plus à flux tendu, avec 80 % de ses matières premières en provenance d'Asie, principalement d'Inde et de Chine. Le moindre problème de qualité, de logistique ou un dysfonctionnement sur une chaîne de ■■■

Les faits

Les Français achètent **3 milliards** de boîtes de médicaments par an. Avec **43 pharmacies** pour 1 000 km², chacun en a une à **5 min** en moyenne de chez lui. Mais parmi les **12 000 médicaments** commercialisés en France, **70 à 80 indispensables** sont en rupture de stock ou le seront bientôt. Au total, en 2011, **300 molécules** vendues en pharmacie n'étaient plus disponibles. En parallèle, l'innovation n'avance plus : la revue **Prescrire** n'a pas attribué sa «**pilule d'or**», qui récompense un progrès thérapeutique décisif, depuis 2007.

Marc Stoltz, directeur de l'inspection et des établissements à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, ex-Afssaps) jusqu'en mai 2012.

D.R.

12 ruptures de stock à craindre pour cet été

L'ANSM recense les médicaments sans alternative thérapeutique possible ou dont les difficultés d'approvisionnement peuvent entraîner un risque de santé publique. Retrouvez la liste détaillée et mise à jour sur www.ansm.sante.fr dans la rubrique Infos de sécurité.



Nom du médicament	Indication	Motif de rupture
Altim (seringue préremplie)	Arthrite, tendinite, sciatique	Problème de fabrication
Mircera (seringue préremplie)	Anémie liée à une insuffisance rénale chronique	
Atarax (comprimés)	Anxiété, prévention avant anesthésie générale	
Ascabiol (lotion)	Gale	Difficultés d'approvisionnement en matières premières ou en contenants
Pegasis (seringue préremplie)	Hépatites chroniques B et C	
Isoptine (ampoule injectable)	Troubles du rythme cardiaque	
Gammagard (perfusion)	Déficit immunitaire	
Normison (comprimés)	Insomnie occasionnelle	Suspension du fabricant Genopharm suspecté d'avoir commercialisé un anticancéreux périmé
Myambutol (comprimés)	Tuberculose	
Semap (comprimés)	Délire psychotique ou schizophrénie	
Striadyne (ampoule injectable)	Urgence cardiologique	
UFT (gélules)	Cancer colorectal métastatique	

SOURCE : AFSSAPS - MAI 2012 ILLUSTRATION : ANTOINE LEVESQUE



■ ■ ■ fabrication peut se répercuter jusqu'à au comptoir de la pharmacie. Car, pour des raisons de contrôle qualité, la remise en route de la production peut prendre plusieurs semaines. Sans compter les imprévus qui peuvent ensuite perturber la distribution. Durant l'hiver 2010, l'épisode neigeux avait ainsi totalement bloqué pendant plusieurs jours le centre de répartition du laboratoire Abott en Normandie. Résultat : quatre antirétroviraux en rupture dans les officines.

Une entreprise peut également décider d'elle-même d'arrêter la fabrication d'un médicament, comme Novartis avec la Butazolidine. Dans ce cas, elle a l'obligation légale de prévenir l'ANSM. Avant décembre 2011, le préavis était seulement de six mois. Il est désormais passé à un an pour que l'agence ait le temps d'organiser une alter-

Les patients français sont victimes d'exportations parallèles...

native. Mais prévenir l'agence ne suffit pas. Les patients eux aussi auraient besoin d'être informés en amont, histoire d'éviter les mouvements de panique des personnes prêtes à tout pour trouver leur traitement.

Autre phénomène en cause, qui crée un vif débat parmi les professionnels : les problèmes dans le circuit de distribution. Une fois le médicament fabriqué, l'industriel le vend à différents grossistes-répartiteurs qui ont l'obligation d'approvisionner toutes les pharmacies du territoire français. Ceux-ci sont également autorisés à exporter ces médicaments. A une condition : ils doivent garantir quinze jours de stock sur 90 % des produits vendus en France. Problème : notre Sécurité sociale imposant aux laboratoires des prix jusqu'à 20 % plus bas qu'en Allemagne ou en Italie, le marché français est moins intéressant financièrement pour les grossistes. Ils sont tentés de déléguer leur mission de service public et de se concentrer davantage sur le marché étranger. Les

patients français sont donc victimes d'exportations parallèles, qui se font désormais au détriment de l'approvisionnement des officines hexagonales.

Montrés du doigt, les grossistes se rejettent mutuellement la faute, entre les historiques et les derniers arrivés sur le marché, les « short liners ». Ces derniers ont le statut de grossistes mais flirtent avec la loi en ne disposant souvent que des spécialités les plus courantes et pas de tous les médicaments commercialisés. Du coup, ils sont accusés de s'être spécialisés dans l'export par choix de la rentabilité et d'être responsables du déséquilibre de toute la chaîne d'approvisionnement des pharmacies. « Nous ne disposons que de 2 % des stocks totaux », objecte Yann Rivoal, président et pharmacien du short-liner Phictal. « Ce sont les grossistes historiques qui possèdent le reste et ils ne se privent pas de vendre, eux aussi, à nos voisins. »

Pour éviter ces reventes à l'étranger, l'industrie pharmaceutique a la possibilité de fixer des quotas sur certains médicaments : le fabricant décide alors d'évaluer la quantité dont les Français ont besoin et la répartit entre les différents grossistes. « Or, les ruptures de stock se concentrent essentiellement sur les quelque 600 produits soumis à quotas, car la moindre erreur dans l'approximation du nombre de boîtes est visible jusqu'en pharmacie, surtout quand il s'agit d'un produit distribué en petit nombre comme un antirétroviral », explique Emmanuel Déchin, secrétaire général de la Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique, qui regroupe les grossistes historiques. « Il faut arrêter ce jeu malsain entre les laboratoires et les grossistes, exportations parallèles contre quotas », tempête Gilles Bonnefond, président de l'Union syndicale des pharmaciens d'officine. « Les seuls perdants sont les patients qui n'ont pas de traitement, et les pharmaciens qui perdent leur temps ! » Après les

Médicaments sur Internet : attention danger

Même si la loi l'interdit, les sites Web de vente de médicaments de prescription fleurissent. En septembre 2011, lors d'un vaste coup de filet dans 81 pays, 171 ont ainsi été identifiés. Sur les 12 sites localisés en France, les douanes ont saisi près de 110 000 médicaments de contrebande. En

majorité des traitements de la dysfonction érectile (Cialis, Viagra...) mais aussi beaucoup de coupe-faim et d'anabolisants. Or, selon l'OMS, 50 % des molécules vendues sur la Toile sont des contrefaçons. « Soit ils ne contiennent rien, soit ils contiennent des substances autres que les princi-

pes actifs du médicament d'origine, et là, c'est beaucoup plus grave », souligne Stéphanie Fleuret, des Entreprises du médicament (Leem). D'après les analyses de l'ANSM en 2009, ces produits peuvent s'avérer très dangereux, notamment en raison d'effets secondaires non répertoriés. S.C.



BURGER/PHANIE

ruptures de stock très médiatisées de l'été 2011 concernant des médicaments anesthésiants, Xavier Bertrand, alors ministre de la Santé, a décidé de siffler la fin de la partie.

Un décret entend réorganiser le système pour venir à bout des problèmes d'approvisionnement. Il comporte trois grandes mesures. Premièrement, pour les médicaments sensibles — dont la liste précise reste à définir —, l'ANSM va exiger de chaque industriel qu'il mette en place un plan de gestion des pénuries. « Il devra anticiper les incidents en prévoyant des sites alternatifs pour fournir les matières premières ou fabriquer le médicament, et en identifiant une molécule de substitution », explique Marc Stoltz, en charge de ces questions pour l'ANSM. En cas de rupture de stock avérée depuis 72 h pour ces médicaments sensibles, les pharmaciens pourront également appeler directement les laboratoires, qui disposeront d'un centre d'appels dédié pour les approvisionnements d'urgence. Ce système de plateformes disponibles 24 h sur 24 et 7 jours sur 7 est expérimenté avec succès depuis octobre 2011 pour les antirétroviraux. Dernière mesure, pour couper court aux exportations parallèles, il sera interdit à une même entreprise d'être à la fois grossiste-répartiteur et distributeur en gros à l'export. Levée de boucliers du côté des grossistes-répartiteurs, qui s'estiment court-circuités par les centres d'appel d'urgence et pénalisés par l'interdiction de l'export. « Quand on veut tuer son chien, on l'accuse d'avoir la rage. Si on voulait tuer la profession, on ne s'y prendrait pas autrement ! », s'empare Emmanuel Déchin. Sans nier le problème des ruptures de stock et la nécessité d'y remédier, ils refusent d'endosser toute la responsabilité et ont multiplié les critiques contre ce texte. L'Autorité

de la concurrence — un organe indépendant qui a pour objectif d'assurer le respect de l'ordre public économique — doit rendre ce mois-ci un avis sur ce décret. Elle jugera notamment si le circuit d'approvisionnement direct entre les laboratoires pharmaceutiques et les pharmacies relève ou non de la concurrence déloyale. De leur côté, patients, pharmaciens et médecins sont satisfaits qu'une solution soit en vue. Même si le décret est toujours en attente de publication.

En 2020, aucun médicament ne sera en mesure de traiter de banales infections urinaires

Mais, régler le problème des circuits de distribution ne suffira pas à nous mettre à l'abri du manque de médicaments dans les décennies à venir. Car un autre souci secoue l'industrie pharmaceutique : l'innovation est devenue une denrée rare et cela risque dans quelques années d'avoir des conséquences directes sur notre santé. Pour preuve, au cours de la décennie 1990-2000, la revue indépendante *Prescrire* a décerné seulement deux fois sa « pilule d'or », un prix qui récompense un progrès thérapeutique décisif. Alors qu'entre 1980 et 1990 elle avait été accordée à neuf reprises. Du côté du Leem, le syndicat des entreprises du médicament, on réfute cette idée : « L'innovation pharmaceutique est en train de changer de nature », explique Philippe Lamoureux, son directeur général. « Le médicament qui transforme à lui tout seul la vie de plusieurs millions de patients, c'est terminé pour le moment. Aujourd'hui, le progrès est dans la combinaison de plusieurs techniques. Contre le cancer par exemple, on associe de plus en plus le médicament à un biomarqueur, ce qui nous permet de savoir à l'avance si un

patient va répondre au traitement et de mieux cibler son action sur la tumeur. »

La classe des antibiotiques reste cependant symptomatique des problèmes actuels : plus aucune recherche n'est menée pour trouver de nouvelles molécules alors que les bactéries deviennent de plus en plus résistantes aux traitements existants. Et le problème ne touche pas seulement des bactéries rares. A force de tirer la sonnette d'alarme, les spécialistes des maladies infectieuses ont obtenu un plan d'action national pour sensibiliser les Français. Le message fait son chemin : « Les antibiotiques, c'est pas automatique. » Mais les résistances bactériennes gagnent du terrain : en 2020, certaines femmes auront de banales infections urinaires qu'aucun médicament ne pourra traiter. Très inquiets, les spécialistes brandissent cette perspective choc à long terme de congrès médical... En vain. L'industrie ne veut pas investir dans ce domaine. « Si on trouve une nouvelle génération d'antibiotiques, la première décision des autorités sanitaires, sera de nous interdire de la commercialiser pour la garder en dernier recours pour les patients résistants à tous les autres traitements, analyse Philippe Lamoureux. Pour nous, industriels, il n'y a donc aucun marché, aucun modèle économique viable. »

Une des solutions proposées par les labos repose sur le partage des risques. Autrement dit, les pouvoirs publics — à l'échelle européenne par exemple — pourraient subventionner les industriels pour les inciter à développer des médicaments non rentables, mais indispensables pour la santé publique. C'est le cas depuis 2000 avec le statut de « médicament orphelin ». Un règlement européen prévoit une dispense de certaines taxes et une durée d'exclusivité commerciale

Les pénuries sont quotidiennes

Coups de fil aux labos, aux grossistes, aux hôpitaux ou à d'autres officines... Chaque semaine, les pharmaciens passent plusieurs heures à chercher des alternatives aux médicaments en rupture.

Les firmes fonctionnent à flux tendu

Le moindre incident sur la chaîne de fabrication du médicament peut entraîner un arrêt de la production de plusieurs semaines.



PATRICK ALLARD/REA

de dix ans pour encourager les firmes à chercher des traitements pour des pathologies rares, comme la maladie de Gaucher, qui touche 1 naissance sur 60 000, ou l'angio-œdème héréditaire, qui se caractérise par des épisodes récurrents de gonflements au niveau du visage, des muqueuses et des organes internes. Un délai intéressant, car l'exclusivité commerciale des médicaments orphelins débute à partir de la commercialisation du produit. Pour les médicaments classiques, le brevet court sur vingt ans... mais à partir de la découverte de la molécule. Or, comme le développement et les essais cliniques prennent plusieurs années avant la commercialisation, il reste souvent moins de dix ans de réelle exclusivité commerciale. Preuve du succès de ce statut de médicament orphelin : en janvier 2012, on en comptait déjà 62 sur le marché. De quoi donner des idées aux spécialistes des maladies infectieuses qui envisagent un statut d'« antibiotique orphelin ». ■

NOS RÉFÉRENCES

@ Internet

■ www.ansm.sante.fr
Le site de l'ANSM où sont actualisées les alertes de ruptures de stock.

■ www.trt-5.org
Le collectif associatif de lutte contre le sida TRT-5, très actif pour

dénoncer les pénuries d'antirétroviraux.

■ www.acs-france.org
Un point sur l'action de cette association de malades qui s'est battue contre l'arrêt de la Butazolidine.

Plus d'infos sur le sujet avec France Info

« Tout comprendre » par Pascal Le Guern, le mardi 10 juillet à 14 h 20 et 23 h 22 avec *Ça m'intéresse*.

