

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2040

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

MALGOUYRES Gaëtan

**Ruptures d'approvisionnement en médicaments :  
Quels impacts en psychiatrie ?**

Date de soutenance

18 Juin 2024

Directeur de thèse : SEGONDS Mylène

**JURY**

Président : Professeur SALLERIN Brigitte  
1<sup>er</sup> assesseur : Docteur RANJEVA Catherine  
2<sup>ème</sup> assesseur : Docteur MONSARRAT Brigitte  
3<sup>ème</sup> assesseur : Docteur SEGONDS Mylène

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 17/04/2024**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitolo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

## REMERCIEMENTS

La rédaction de cette thèse a été très longue et difficile. Ce fût un chemin semé d'embûches avec de nombreuses évolutions liées à l'actualité, associé à la difficulté d'obtenir certaines informations. C'est pour cela que je souhaite grandement remercier toutes les personnes qui ont rendu la rédaction de cette thèse possible.

Je souhaite tout d'abord remercier ma directrice de thèse, le Docteur Mylène Segonds, qui m'a conseillé, écouté, soutenu tout au long de la réalisation de cette thèse. Je la remercie également grandement pour sa patience et son professionnalisme.

Je remercie ensuite l'ensemble des psychiatres et internes en psychiatrie qui ont participé au questionnaire et partagé un peu de leur temps précieux pour permettre la réalisation de ce travail.

Je remercie particulièrement les Docteurs Antoine Oliveira, Valentin Raymond et Myriam Added pour avoir répondu à mon questionnaire et l'avoir diffusé auprès de leurs confrères dans leurs établissements respectifs.

Je remercie également ma cousine Audrey Camus qui en tant qu'infirmière en psychiatrie, a diffusé mon questionnaire aux psychiatres de son service.

Je souhaite ensuite remercier l'ensemble des pharmaciens ainsi que leurs équipes qui m'ont accueilli, accompagné et qui ont partagé avec moi leurs connaissances pour m'apprendre leur métier au cours des différents stages d'application ou au cours de mes emplois en tant qu'étudiant en pharmacie. Ce paragraphe est particulièrement dédié aux Docteurs François Lacombe, Brigitte Monsarrat, David Szatny et Martine Vidor.

J'ai une pensée émue pour Martine Vidor qui nous a quittés subitement en novembre dernier alors qu'elle se faisait une joie de pouvoir lire ma thèse et participer au jury. J'ai évidemment une pensée pour les membres de sa famille que j'apprécie tous énormément.

Je remercie bien sûr le docteur Benoit Mir pour son soutien et sa patience au cours de la rédaction de ma thèse, de m'avoir accordé du temps pour terminer ce travail et surtout pour continuer à m'apprendre le métier de pharmacien tout en m'accordant sa confiance.

Je souhaite remercier le Professeur Brigitte Sallerin d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je la remercie également ainsi que l'ensemble des enseignants de la faculté de pharmacie pour tous les excellents enseignements qui nous ont été donnés durant les études de pharmacie.

Je remercie le Docteur Catherine Ranjeva pour sa participation à ce jury et je renouvelle mes remerciements au Docteur Brigitte Monsarrat pour sa participation au jury.

Je remercie Virginie Faudet-Foissac pour sa relecture.

Je souhaite évidemment remercier toute ma famille pour leur soutien sans faille, en commençant par mes parents, Jean-Michel et Karine qui sont toujours là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments. Je fais tout pour les rendre fiers et leur rendre tout ce qu'ils font pour moi.

Je remercie grandement mes sœurs Romane et Joannik pour leur soutien, leur joie de vivre et d'être présentes pour moi tout simplement.

Je remercie mes grands-parents que je souhaite rendre fiers. Je pense souvent à eux même si je les vois beaucoup moins souvent depuis quelques temps.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu oublier et qui, de près ou de loin ont participé à l'élaboration de ce travail.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ENSEIGNANTS .....</b>	<b>2</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>LES RUPTURES DE MEDICAMENTS.....</b>	<b>15</b>
I.    DEFINITION.....	16
II.   CHIFFRES.....	18
III.  IMPACTS SUR LA SANTE PUBLIQUE .....	20
IV.  CAUSES DES RUPTURES.....	26
1. <i>La chaîne d’approvisionnement en médicaments .....</i>	<i>27</i>
2. <i>Les causes de ruptures aux étapes de fabrication et de production .....</i>	<i>28</i>
3. <i>Les causes de ruptures à l’étape de la distribution .....</i>	<i>31</i>
4. <i>Les causes de ruptures à l’étape de la dispensation .....</i>	<i>33</i>
V.   SOLUTIONS POUR LUTTER CONTRE LES RUPTURES.....	34
1. <i>Les MITM .....</i>	<i>34</i>
2. <i>Les médicaments essentiels.....</i>	<i>35</i>
3. <i>Solutions proposées pour agir sur la chaîne d’approvisionnement .....</i>	<i>36</i>
4. <i>Le DP-Ruptures .....</i>	<i>38</i>
<i>Feuille de route ministérielle 2024-2027 .....</i>	<i>39</i>
<b>LES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES .....</b>	<b>43</b>
I.    LA SCHIZOPHRENIE .....	44
1. <i>Symptômes .....</i>	<i>45</i>
a)  Les symptômes positifs .....	45
b)  Les symptômes négatifs .....	45
c)  La désorganisation .....	46
d)  Les troubles cognitifs :.....	46
2. <i>Physiopathologie de la schizophrénie.....</i>	<i>47</i>
Les voies dopaminergiques :.....	47
3. <i>Les antipsychotiques.....</i>	<i>48</i>
4. <i>Thérapeutique .....</i>	<i>50</i>
a)  Traitement en phase aiguë.....	50
b)  Traitement au long court .....	50
c)  Les NAP .....	52
II.   LES TROUBLES BIPOLAIRES.....	54
1. <i>Les symptômes.....</i>	<i>55</i>
a)  Episode maniaque.....	55
b)  Hypomanie .....	55
c)  Episode dépressif .....	55
d)  Etats mixtes.....	55
2. <i>Les types de troubles bipolaires.....</i>	<i>56</i>
a)  Troubles bipolaires de type I.....	56
b)  Troubles bipolaires de type II.....	56
c)  Troubles bipolaires de type III .....	56

d) Les états dits « frontière ».....	56
e) Les cycles rapides.....	56
3. <i>Le traitement médicamenteux</i> .....	57
III. IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE ET INTERET DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE .....	59
<b>LES IMPACTS EN PSYCHIATRIE .....</b>	<b>63</b>
I. EXEMPLE D'UNE RUPTURE DE MEDICAMENT EN PSYCHIATRIE : LES DERIVES DU VALPROATE EN 2019 .....	64
II. A L'OFFICINE .....	66
1. <i>L'impact général des ruptures à l'officine</i> .....	66
2. <i>Impact des ruptures au comptoir avec des patients suivis en psychiatrie</i> .....	67
a) Le patient anxieux .....	67
b) Le patient détaché .....	71
c) Le patient agressif .....	72
d) Les proches.....	73
III. IMPACTS EN CONSULTATION .....	75
1. <i>Introduction et présentation du sondage</i> .....	75
2. <i>Matériel et méthodes</i> .....	76
Population cible .....	76
3. <i>Résultats de l'enquête</i> .....	77
Réponses reçues .....	77
4. <i>Analyse des résultats et discussion</i> .....	83
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>86</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>88</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>93</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

LEEM : Les Entreprises du Médicament

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

UE : Union Européenne

PGEU : Pharmaceutical Group of European Union

MITM : Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur

FSH : Hormone de Stimulation Folliculaire

LH : Hormone Lutéinisante

NAP : Neuroleptiques à Action Prolongée

CMP : Centre Médico-Psychologique

NFS : Numération de la Formule Sanguine

## LISTE DES FIGURES

1. Définitions d'après le plan d'action du LEEM.....	17
2. Evolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stocks.....	18
3. Répartition par classe thérapeutique des signalements de ruptures et risques de ruptures .....	18
4. Evolution de la durée médiane des ruptures .....	19
5. Réponses à la question 3 de l'enquête de France Assos Santé sur les ruptures de médicaments...	20
6. Réponses à la question 6 de l'enquête de France Assos Santé sur les ruptures de médicaments...	21
7. Réponses à la question 7 de l'enquête de France Assos Santé sur les ruptures de médicaments...	21
8. Réponses à la question 1 de l'enquête de PGEU.....	22
9. Réponses à la question 2 de l'enquête de PGEU.....	22
10. Réponses à la question 7 de l'enquête de PGEU.....	23
11. Réponses à la question 8 de l'enquête PGEU.....	23
12. Réponses à la question 11 de l'enquête e PGEU.....	24
13. Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement en France.....	26
14. Nombre de sites de fabrication de substances pharmaceutiques actives pour les médicaments commercialisés dans l'Espace économique européen.....	28
15. Tableau comparatif du prix des médicaments délivrés sur ordonnance en France et en Allemagne .....	31
16. Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures en janvier 2023.....	38
17. Localisation des voies dopaminergiques dans le cerveau.....	48
18. Arbre décisionnel pour la schizophrénie (Vidal RECO).....	51
19. Nombre d'hospitalisations en psychiatrie pour des patients traités par aripiprazole injectable une fois/mois (prospective) comparativement aux mêmes patients traités par aripiprazole par voie orale (retrospective).....	52
20. Arbre décisionnel pour les troubles bipolaire (Vidal RECO).....	58
21. Distribution du nombre d'hospitalisations en cinq ans exposés ou non exposés à Bipolis® .....	60
22. Modèle hiérarchiques de la paranoïa (Freeman, 2005).....	70
23. Répartition des participants .....	76
24. Réponses à la question 1.....	77
25. Réponses à la question 2.....	78
26. Réponses à la question 3.....	79
27. Réponses à la question 4.....	80
28. Réponses à la question 5.....	80
29. Réponses à la question 6.....	81
30. Réponses données par les participants ayant répondu oui à la question 6.....	81

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Lettre adressée aux pharmaciens par le laboratoire Janssen® lors des tensions d'approvisionnement en Xeplion®

Annexe 2 : Protocole spécifique à la délivrance de Corgard® 80 mg

Annexe 3 : Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L5131-21 du code de la santé publique

Annexe 4 : Article publié le 02 janvier 2020 sur Vidal.fr concernant les pénuries de Dépamide® et Dépakote®

Annexe 5 : Ruptures d'approvisionnement : causes, actions de prévention et de résolution [5]

Annexe 6 : Lettre adressée aux professionnels de santé par le laboratoire Sanofi® annonçant l'arrêt de commercialisation du Piportil®

Annexe 7 : Lettre adressée aux professionnels de santé par les laboratoires Sanofi® et Delbert® annonçant la reprise par ce dernier de l'exploitation du Piportil®

Annexe 8 : Lettre adressée aux professionnels de santé par les laboratoires Delbert® annonçant la reprise de l'AMM du Piportil® et son retour pour janvier 2016

Annexe 9 : Questionnaire à destination des psychiatres et internes en psychiatrie

## INTRODUCTION

Lors de mon stage de cinquième année réalisé à l'hôpital Gérard Marchant à Toulouse, je me suis découvert un vrai intérêt pour la psychiatrie. En effet, la pharmacologie des médicaments psychiatriques m'intéressait déjà beaucoup, mais au contact des professionnels de santé de l'établissement et des patients, j'ai découvert une autre facette de cette branche particulière de la médecine, et en particulier le contact avec les patients qui sont extrêmement attachants. Ce stage m'a passionné et m'a permis de mieux comprendre ces pathologies que je ne connaissais pas très bien jusque-là.

Une fois retourné en officine, j'ai eu à cœur de faire le lien entre ce que j'avais appris en milieu hospitalier, et le quotidien du pharmacien d'officine

« Rupture fabricant », « tension d'approvisionnement », « contingentement » ... ces messages sont reçus quotidiennement par les pharmaciens au moment de passer leurs commandes, que ce soit à l'officine ou dans les PUI des établissements de santé. Les ruptures de médicaments font aujourd'hui partie intégrante du quotidien des pharmaciens et prennent une place importante dans l'exercice de leur art. Les pharmaciens perdent énormément de temps à gérer ces ruptures et doivent de plus les annoncer aux patients en faisant face à leurs réactions, différentes d'un individu à l'autre. En ayant observé plusieurs réactions de patients atteints de pathologies psychiatriques suite à l'annonce d'une rupture de leur médicament, je me suis interrogé sur l'impact réel que pouvaient avoir ces ruptures sur le patient, mais aussi, comment étaient perçues ces ruptures par les psychiatres qui suivent ces patients au quotidien.

Je me suis alors questionné afin de savoir si les psychiatres étaient régulièrement contactés par les pharmacies pour modifier des traitements à cause des ruptures et si les patients se plaignaient de ces ruptures. L'hypothèse d'un impact et de conséquences sur la santé des patients souffrant de pathologies psychiatriques paraît probable.

Dans une première partie, nous analyserons les ruptures de médicaments dans leur globalité, avec leur définition, leurs causes, leurs conséquences et les solutions proposées pour lutter contre. Nous décrirons ensuite deux grandes pathologies psychiatriques que sont la schizophrénie et les troubles bipolaires, pour lesquelles j'ai pu observer la symptomatologie et les modalités de prise en charge lors de mon stage en milieu hospitalier au Centre Hospitalier Gérard Marchant. Nous discuterons ensuite l'impact de ces ruptures sur les patients atteints de pathologies psychiatriques à l'officine, au travers de cas de comptoir que j'ai pu observer dans ma pratique quotidienne. Enfin nous tenterons de visualiser l'impact des ruptures sur les patients et les psychiatres grâce aux réponses à un questionnaire adressé aux psychiatres et internes en psychiatrie.

# **LES RUPTURES DE MEDICAMENTS**

Les ruptures de médicaments ne sont pas une nouveauté en France et depuis déjà de nombreuses années, l'Etat cherche des solutions et prend des mesures pour lutter contre ce fléau. Mais avec l'augmentation des ruptures depuis quelques années, les institutions ont été obligées d'intensifier la mise en place de lois pour lutter contre ces ruptures et logiquement, avant de lutter contre ces ruptures, il fallait commencer par les définir précisément.

## I. Définition

La définition de rupture d'approvisionnement est introduite dans la législation par le décret 2012-1096 du 28 septembre 2012.

La rupture d'approvisionnement concerne « l'incapacité d'une pharmacie d'officine ou d'une PUI de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures ».

Le décret 2016-993 du 20 juillet 2016 publié dans le journal officiel de la République Française le 22 juillet 2016 affine la définition de rupture d'approvisionnement et introduit une distinction entre les ruptures d'approvisionnement et ruptures de stock en médicaments : la rupture d'approvisionnement concerne « l'incapacité d'une pharmacie d'officine ou d'une PUI de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures » après avoir interrogé deux grossistes-répartiteurs. Le délai de 72h peut être réduit à l'initiative du pharmacien selon la compatibilité avec la poursuite du traitement par le patient.

La rupture de stock correspond à « l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament ».

Dans son plan d'action publié en 2019, le LEEM qui représente les entreprises du médicament en France, définit plusieurs cas de figures en ajoutant aux définitions de rupture d'approvisionnement et de rupture de stock, celle de tension d'approvisionnement et de pénurie.

La rupture de stock se définit comme une « rupture au niveau de la chaîne de fabrication du médicament, qui peut avoir plusieurs explications : soit le médicament ne peut pas être fabriqué, soit il n'est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n'est pas totalement conforme aux normes exigées ».

[1, 2, 3]

Concernant la tension d'approvisionnement, elle est définie ainsi : « le fabricant dispose d'une quantité insuffisante de médicaments, d'où une incapacité temporaire à fournir le marché habituel. Un risque de rupture est identifié ».

La pénurie correspond à une « indisponibilité temporaire d'un médicament résultant d'une rupture de stock d'amont et/ou d'une rupture d'approvisionnement d'aval ».

## Glossaire

**Rupture de stock** : rupture au niveau de la chaîne de fabrication du médicament, qui peut avoir plusieurs explications. Soit le médicament ne peut pas être fabriqué, soit il n'est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n'est pas totalement conforme aux normes exigées.

**Rupture d'approvisionnement** : le médicament est fabriqué mais il n'est pas distribué dans toutes les pharmacies. C'est l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou hospitalière de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir passé commande.

**Tension d'approvisionnement** : le fabricant dispose d'une quantité insuffisante de médicaments, d'où une incapacité temporaire à fournir le marché habituel. Un risque de rupture est identifié.

**Pénurie** : indisponibilité temporaire d'un médicament résultant d'une rupture de stock d'amont et/ou d'une rupture d'approvisionnement d'aval.

**Durée médiane** : 52 jours (Source CNOP 2018)

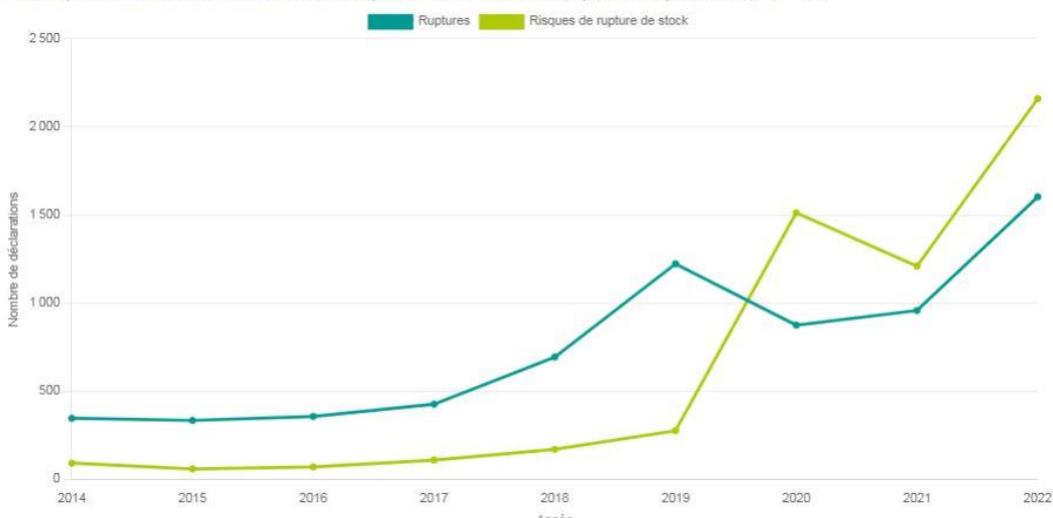
### 1. Définitions d'après le plan d'action du LEEM

[3]

## II. Chiffres

D'après le rapport d'activité de l'ANSM publié en 2021, 2160 ruptures et risques de ruptures de stock ont été signalés à l'ANSM concernant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, puis ce chiffre a atteint 3761 en 2022 (source : data.ansm). Ce chiffre était de 2446 en 2020. Ces signalements concernent tous types de spécialités, n'épargnant aucune classe thérapeutique et touchent à la fois les pharmacies d'officine et les PUI des établissements de santé. En 2023, le nombre de ruptures et risques de ruptures de stock signalés à l'ANSM est arrivé à 4925, soit une augmentation de quasiment 130% depuis 2021.

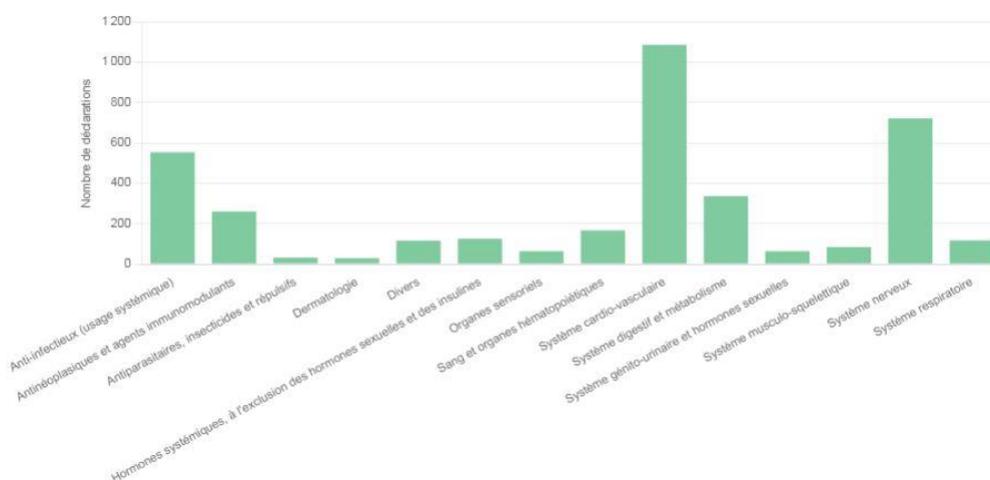
Historique du nombre de déclarations de ruptures de stock et de risques de rupture de stock ⓘ



### 2. Evolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stocks

Nombre de déclarations de ruptures ou risques de rupture de stock et nombre de médicaments par classe thérapeutique ⓘ

2022 ▾



### 3. Répartition par classe thérapeutique des signalements de ruptures et risques de ruptures

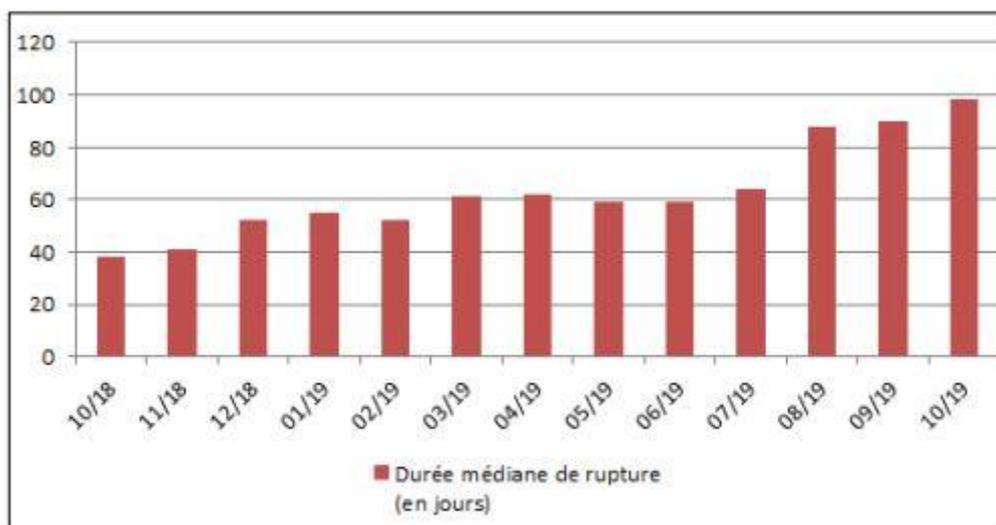
[4,5]

A la mi-août 2022, 12,5% des références étaient concernées par des ruptures et risque de ruptures. Parmi celles-ci, la moitié était en situation de pénurie avérée.

Les ruptures de médicaments étant en augmentation ces dernières années, elles ont vu leur nombre exploser depuis l'arrivée de la crise Covid. Bien que cette crise ne soit qu'une cause parmi tant d'autres, elle a accéléré le processus d'apparition de ruptures pour certaines spécialités comme le paracétamol par exemple.

Avec la création et la mise en place de moyens de lutte pour combattre, prévenir et déclarer plus rapidement ces ruptures, le nombre de déclarations a également drastiquement augmenté ces dernières années. Cependant ne nous méprenons pas, le nombre de déclarations augmente grâce à ces moyens mis à disposition et de nombreuses ruptures qui n'auraient pas été déclarées auparavant viennent gonfler les statistiques. Malgré tout, le nombre de ruptures est bien en constante augmentation et explose à l'heure actuelle.

Il faut également prendre en compte le fait que la durée de ces ruptures est de plus en plus longue avec une durée médiane qui frôle les 100 jours en octobre 2019 d'après le CNOP.



#### 4. Evolution de la durée médiane des ruptures

[4, 6,7]

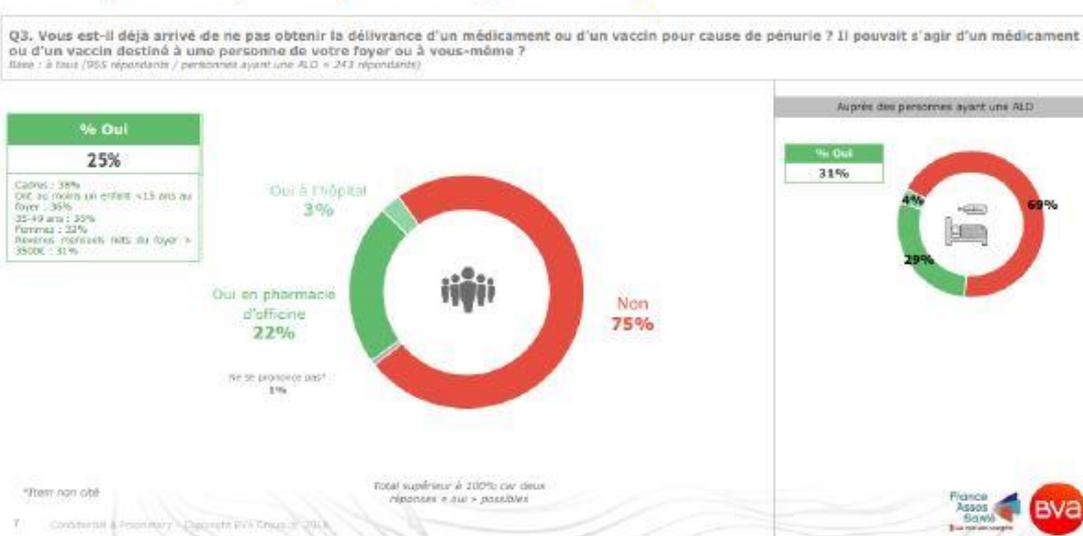
### III. Impacts sur la santé publique

Ces chiffres, qui montrent l'évolution et l'augmentation du nombre de ruptures, font tout naturellement s'interroger de l'impact sur la santé publique. En effet, les premiers touchés par ces ruptures sont les patients et potentiellement leur santé.

Les ruptures peuvent ainsi conduire à des erreurs d'administration ou de dispensation et des pertes de chance chez les patients concernés. On va pouvoir rencontrer des modifications de traitement à l'origine de perte d'efficacité, d'erreurs de posologie, d'ajout d'interactions médicamenteuses, d'erreurs d'administration et de dispensation, mais également des retards de prise en charge voire des arrêts de traitement. Tout cela peut aboutir à des risques pour la santé du patient et des hospitalisations supplémentaires et donc des dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie.

Une enquête BVA de France Assos Santé menée sur un échantillon de 955 personnes en 2018, démontre que 25% d'entre eux se sont déjà vus refuser la délivrance d'un médicament ou d'un vaccin à cause d'une pénurie et ce taux monte à 31% pour les personnes en ALD. Dans cette enquête, il ressort que quasiment la moitié des patients concernés par les ruptures (45%) ont été contraints de reporter, modifier ou renoncer et arrêter leur traitement. Avec bien évidemment des conséquences parfois graves : augmentation des symptômes (14%), erreurs de prise du médicament de substitution (4%) et même hospitalisation dans 1 cas sur 20. De plus, il en ressort surtout la génération d'une anxiété pour les patients dont le traitement a été reporté ou modifié. Cette anxiété pourra être à l'origine d'erreurs de prise ou d'autres problèmes de santé.

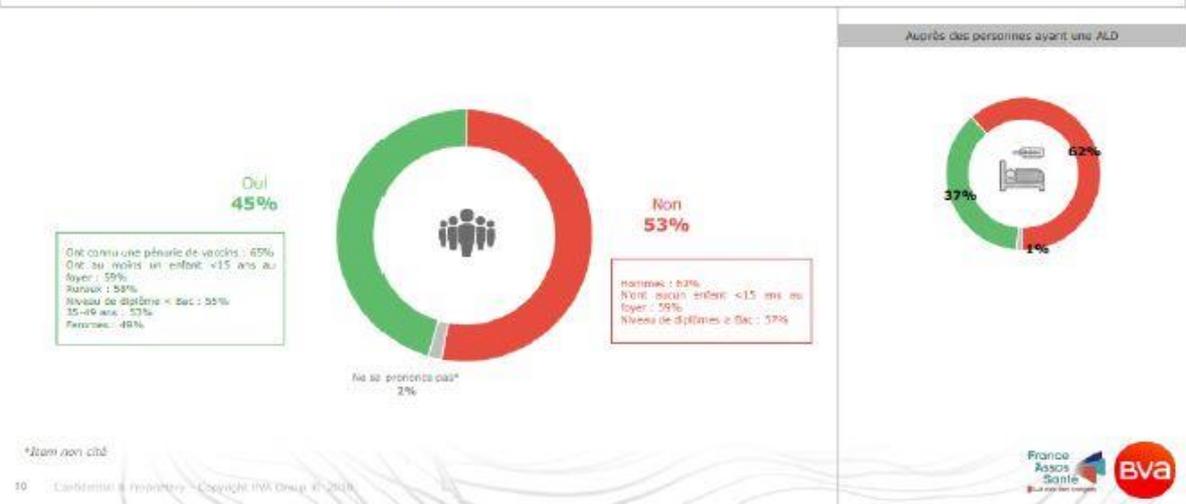
#### 1 Français sur 4 s'est déjà vu refuser la délivrance d'un traitement pour cause de pénurie. Un taux plus élevé pour les personnes ayant une ALD



#### 5. Réponses à la question 3 de l'enquête de France Assos Santé sur les ruptures de médicaments

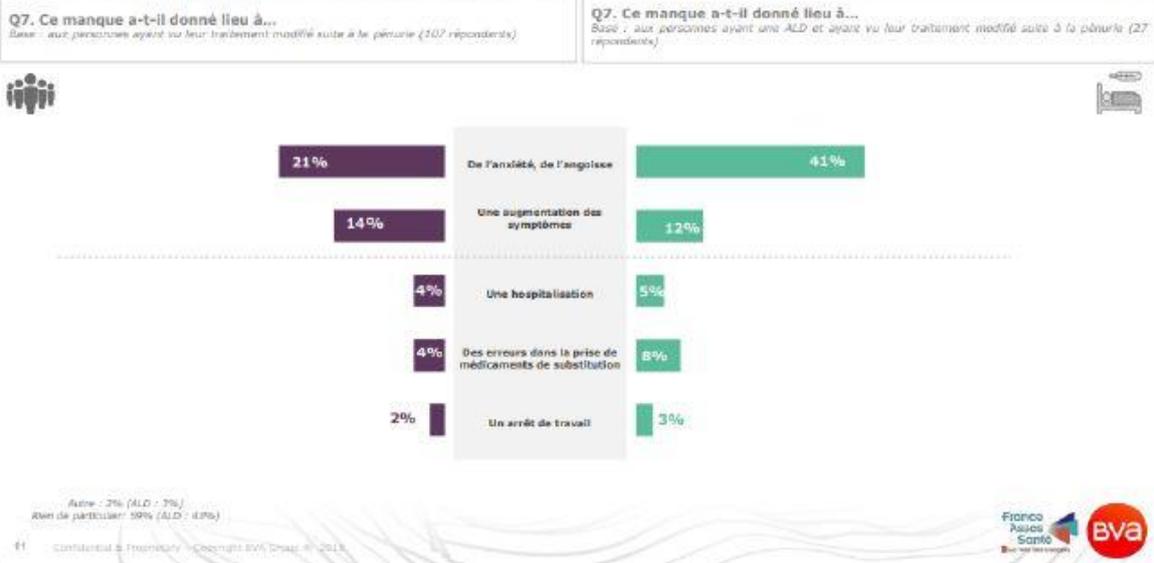
[8, 9]

**Q6. Ce manque a-t-il provoqué le report, le non commencement, la réduction ou l'arrêt du traitement ?**  
 Base : aux personnes ayant connu une pénurie de médicaments (235 répondants / personnes ayant une ALD = 74 répondants).



## 6. Réponses à la question 6 de l'enquête de France Assos Santé sur les ruptures de médicaments

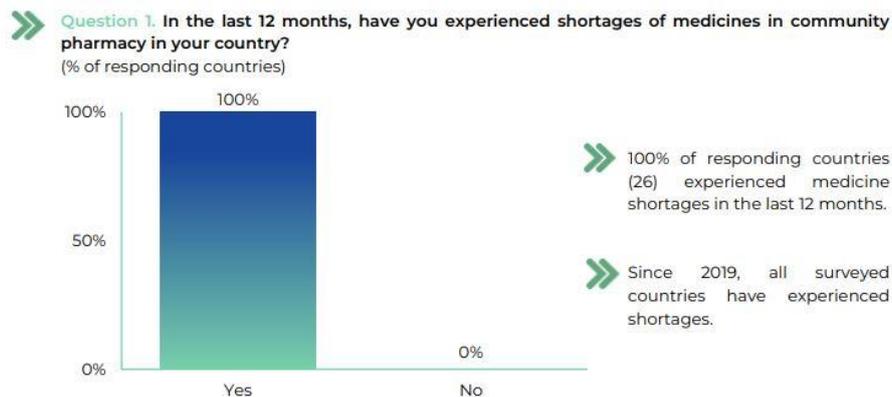
### Première conséquence : la génération d'anxiété, très présente chez les personnes en ALD, suivie d'une augmentation des symptômes



## 7. Réponses à la question 7 de l'enquête de France Assos Santé sur les ruptures de médicaments

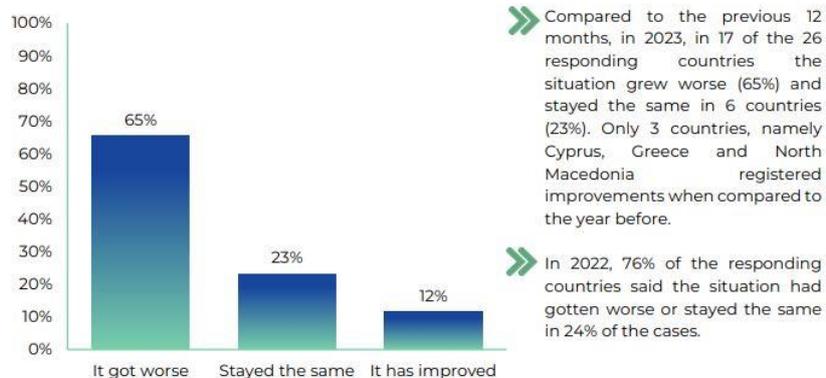
Au niveau européen, le Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne (PGEU) a publié un rapport sur les ruptures de médicaments en 2023. Les membres de la communauté pharmaceutique de 26 pays européens ont répondu à l'enquête.

Il en ressort que 100% des pays interrogés ont été confrontés à des ruptures de médicaments au cours des 12 derniers mois. Selon 65% d'entre eux, la situation a empiré sur les derniers mois.



### 8. Réponses à la question 1 de l'enquête de PGEU

» **Question 2. If you have experienced shortages, how would you compare to the situation in the previous 12 months:**  
(% of responding countries)



### 9. Réponses à la question 2 de l'enquête de PGEU

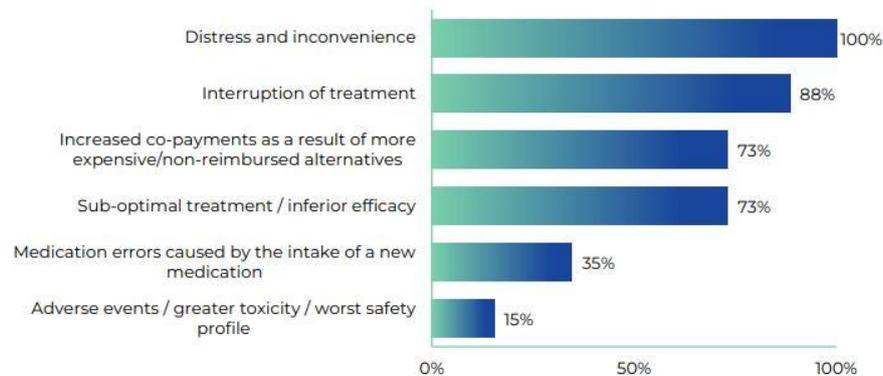
Les classes thérapeutiques les plus touchées sont les mêmes qu'au niveau national (anti-infectieux, système nerveux et système cardiovasculaire) ; les dispositifs médicaux sont également concernés et affectent le quotidien des patients. Sur ce dernier point, la France cite l'exemple d'une rupture de capteurs de glycémie, qui implique la reprise de mesures par l'utilisation de stylos auto-piqueurs et donc la nécessité pour les patients diabétiques de se piquer les doigts plusieurs fois par jour, et de se former à une « nouvelle technique » avec toutes les contraintes et les risques que cela engendre.

[10]

L'enquête démontre ensuite que ces ruptures ont un impact direct sur les patients, plus ou moins grave mais néanmoins réel. La Slovénie alerte sur la perte de confiance des patients vis-à-vis du système de santé à cause des ruptures incessantes.

**Question 7. In your experience, how have medicine shortages adversely affected patients in your country?**

(multiple answers per country, % of responding countries)

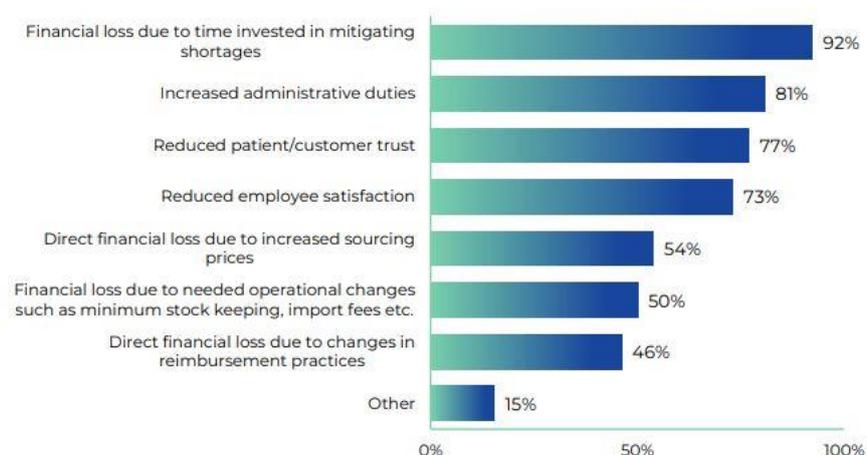


### 10. Réponses à la question 7 de l'enquête de PGEU

Le PGEU se focalise également sur l'exercice pharmaceutique et interroge sur l'impact pour les pharmacies d'officine. Il en ressort principalement des pertes financières, une augmentation de la charge de travail administrative, une baisse de confiance des patients et du moral des équipes. La France alerte également sur l'agressivité des patients et des cas d'agressions survenues à la suite de ruptures et d'impossibilité de délivrances. L'Irlande rapporte également le nombre croissant d'appels téléphoniques des patients qui, associés à la charge de travail supplémentaire induite par les ruptures, sont un facteur de stress supplémentaire pour les équipes officinales.

**Question 8. In your experience, how have medicine shortages affected community pharmacies in your country?**

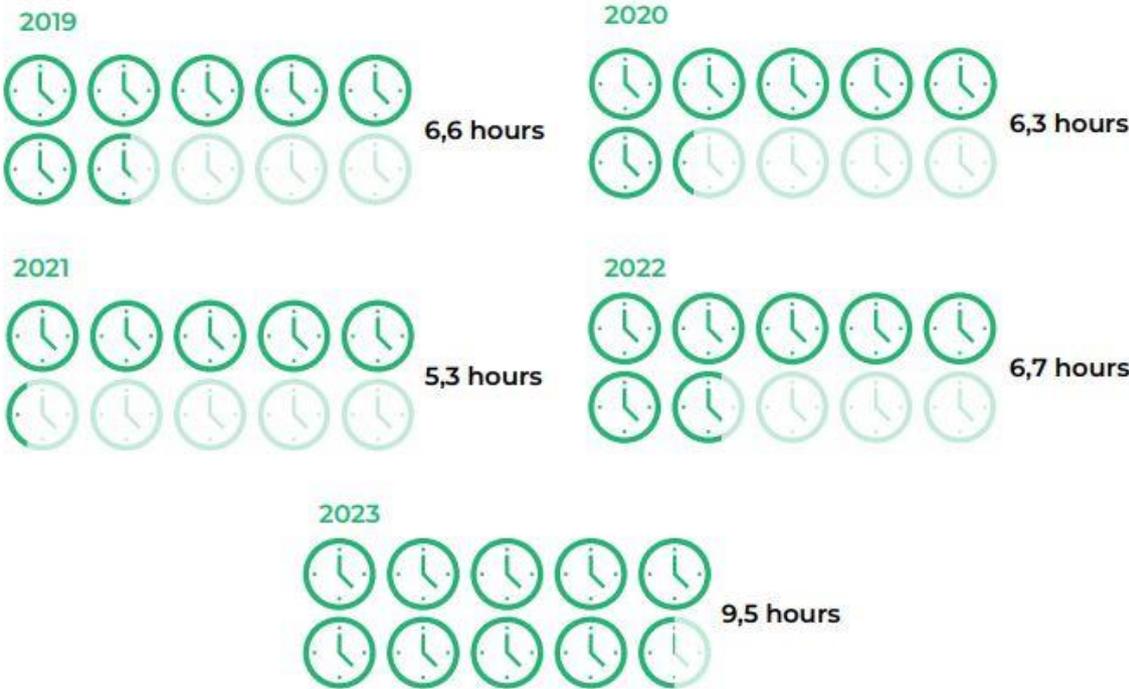
(multiple answers per country, % of responding countries)



### 11. Réponses à la question 8 de l'enquête PGEU

Le temps passé par les équipes officinales pour gérer ces ruptures ne cesse de croître, et occupe de plus en plus de place dans le quotidien des pharmacies, évalué à environ 9,5 heures par semaine en 2023. Au Pays-Bas, la société néerlandaise pour la promotion de la pharmacie (KNMP) a mené une enquête dont le bilan estime que chaque pharmacie devrait avoir l'équivalent d'un employé à plein temps uniquement pour gérer les problèmes de ruptures (gestion des stocks, déclarations, recherche d'alternatives thérapeutiques).

**Question 11. On average, per week, how much time does pharmacy staff spend dealing with medicine shortages?**  
(time expressed in hours)



**12. Réponses à la question 11 de l'enquête e PGEU**

Récemment, les ruptures concernent grandement les antimicrobiens comme les antibiotiques ou les antiviraux. Or, le bon suivi du traitement est très important lors d'une antibiothérapie, de même que l'importance de mener le traitement à son terme sans interruption prématurée. En effet, en plus du risque de diminution de l'efficacité du traitement, il y a un risque important de créer des résistances bactériennes qui constituent un problème majeur à l'heure actuelle.

Concernant les vaccins, une pénurie peut-être à l'origine de l'apparition d'épidémies ou l'émergence de pathologies jusque-là contenues par la vaccination de masse. En effet, par manque de vaccins, la couverture vaccinale risque d'être insuffisante. Ce fut le cas en France entre 2008 et 2011 pour la rougeole. Une épidémie est apparue en même temps qu'une rupture de vaccins. Plus de 21000 cas ont été recensés, nécessitant pour près du tiers des malades une hospitalisation dont 800 pneumonies graves et 10 décès déplorés.

La possibilité de trouver des alternatives thérapeutiques lors de la pénurie d'un médicament est possible. Cependant, cela peut entraîner certains problèmes comme des erreurs de posologies ou l'apparition de nouvelles interactions médicamenteuses avec un traitement chronique. Concernant les antibiotiques par exemple, remplacer de l'amoxicilline par de l'azithromycine peut poser problème pour des patients avec des traitements chroniques qui allongent l'intervalle QT (Escitalopram par exemple). Une enquête menée aux Etats-Unis a mis en évidence un pourcentage important d'erreurs de médication à cause des ruptures pouvant mener à de sérieux problèmes pour la santé des patients. Par exemple, le large remplacement de la tamsulosine, alors en rupture dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, par de l'alfusosine qui allonge l'intervalle QT, peut être à l'origine de troubles cardiaques graves.

S'ajoutent à cela l'anxiété et les doutes que cela peut générer chez le patient et notamment les personnes âgées : peur de se tromper de posologie, peur de se mélanger entre les médicaments, peur d'une efficacité moindre surtout avec des génériques. Il peut également en découler une perte de confiance envers le système de santé. Certains patients vont avoir recours à l'automédication en risquant de commettre des erreurs. D'autres vont aller chercher leur traitement sur des marchés parallèles, au risque d'avoir recours à des produits contrefaits et dangereux pour leur santé.

On peut également noter que l'impact économique des ruptures n'est pas négligeable. En effet, une pénurie en médicament peut évidemment induire une augmentation du prix des médicaments par effet ricochet, ou nécessiter d'acheter des marques plus chères. Cela va avoir un impact sur les pharmacies et les grossistes-répartiteurs qui vont parfois devoir réduire leurs marges, mais également sur l'Assurance Maladie s'il est nécessaire de faire appel à des princeps en cas de rupture de ses génériques (avec des prix parfois deux fois supérieurs). Les ruptures vont également avoir un impact sur les hôpitaux qui doivent également investir dans des alternatives plus coûteuses, des stocks de réserve et la formation du personnel.

[11, 12, 13, 14, 15]

## IV. Causes des ruptures

Les ruptures de médicaments sont un phénomène mondial qui touche un grand nombre de pays. Selon les zones géographiques, l'importance de ces ruptures et leurs causes vont être différentes et plus ou moins importantes. On va pouvoir distinguer ces causes en plusieurs catégories.

Lors des ruptures d'approvisionnement, les fabricants ne peuvent ou ne veulent pas produire suffisamment par rapport à la demande. Cela peut être dû à des problèmes de fabrication, d'indisponibilité des matières premières, des raisons commerciales économiques (faible marge, petit marché, augmentation du prix des matières premières ou limites de capacités) ainsi que des problèmes logistiques qui vont intervenir sur la chaîne d'approvisionnement.



### 13. Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement en France

## 1. La chaîne d'approvisionnement en médicaments

Les acteurs de la chaîne d'approvisionnement sont les fabricants, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les centrales d'achat et bien sûr en bout de chaîne, les officines et les PUI.

Les **établissements pharmaceutiques** fabriquent, importent et vendent des médicaments. Ces ventes peuvent être réalisées, soit directement aux officines de pharmacie et aux pharmacies à usage intérieur, soit aux grossistes-répartiteurs.

Les **dépositaires** assurent, pour le compte des entreprises pharmaceutiques qui le souhaitent, la logistique de distribution en gros des médicaments, principalement à destination des PUI.

Les **grossistes-répartiteurs** achètent aux fabricants les médicaments pour les revendre, principalement aux officines de pharmacie.

Tous ces établissements pharmaceutiques sont autorisés et régulièrement inspectés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Les **officines de pharmacie** achètent les médicaments qu'elles dispensent, soit auprès des grossistes-répartiteurs dans 80% des cas, soit directement auprès des fabricants ou de leurs dépositaires ainsi qu'auprès des exploitants. Depuis 2009, les officines peuvent mutualiser leurs achats de médicaments non remboursables par l'intermédiaire d'établissements pharmaceutiques appelés centrales d'achats pharmaceutiques, ou de structures de regroupement à l'achat.

Il y a donc plusieurs acteurs qui interviennent dans cette chaîne d'approvisionnement et par conséquent, si l'un d'eux rencontre une difficulté, cela va se répercuter sur tous les acteurs qui se trouvent à sa suite.

## 2. Les causes de ruptures aux étapes de fabrication et de production

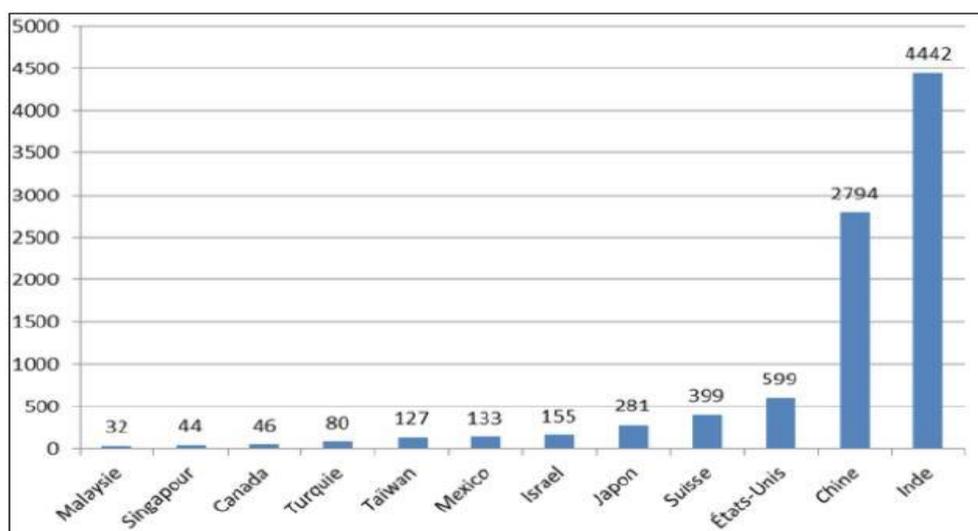
Concernant les matières premières, il peut y avoir une diminution des ressources qui va engendrer une diminution conséquente de la production.

Les aléas climatiques, économiques et géopolitiques des pays producteurs auront également un impact, d'autant plus que la production reste concentrée dans certaines zones géographiques.

En effet, la fabrication des matières premières et principes actifs se concentre majoritairement en Asie. En Europe, les normes environnementales (limitant le rejet de produits chimiques par exemple) et les responsabilités sociétales des entreprises (protection du personnel et de l'environnement) sont plus contraignantes, et le coût financier est plus important. Cela freine grandement l'installation de fabricants sur le vieux continent, rendant l'approvisionnement dépendant des pays producteurs.

On peut également rencontrer des problèmes liés aux transports, et également, on pourra avoir des suspensions d'activités à la suite de contrôles et d'inspections.

L'étape suivante est la synthèse des principes actifs. Là aussi, on va pouvoir faire face à des difficultés qui vont entraîner des ruptures à l'autre bout de la chaîne. La cause principale est, comme vu précédemment, la concentration de la production majoritairement en Chine et en Inde. Le souci de cette localisation sera alors d'assurer une qualité suffisante qui respecte les BPF. En effet, un rejet de lot, ou une fermeture de site suite à des défaillances sanitaires deviendra un problème majeur dans la poursuite de la chaîne d'approvisionnement.



14. Nombre de sites de fabrication de substances pharmaceutiques actives pour les médicaments commercialisés dans l'Espace économique européen

La pandémie mondiale de Covid19, a également fait apparaître une autre faille, à savoir l'arrêt de nombreuses usines de production durant le confinement, alors même que les besoins en médicaments étaient croissants.

De plus, ces dernières années, ces pays producteurs, et principalement la Chine, ont mis en place une politique d'amélioration de leur système de santé. De ce fait, ils se réservent désormais une grande partie de leur production, ce qui était beaucoup moins le cas auparavant.

Viennent ensuite les étapes de fabrication et de conditionnement du produit fini. A ce stade, on va rencontrer des problèmes d'ordre technique, qualitatif, économique, de non-conformité de lots aux exigences de qualité. A tout cela, s'ajoutent les délais techniques et administratifs de validation-qualification.

Les matières premières notamment d'emballage peuvent également venir à manquer à cette étape et induire des ruptures. Ainsi, dans le contexte du conflit entre l'Ukraine et la Russie, les industriels du médicament craignaient des difficultés d'approvisionnement en aluminium, essentiel pour la fabrication des blisters pour les gélules ou les comprimés en particulier.

La spécialisation trop poussée qui réduit le champ d'activité d'une usine, diminue le nombre de fabricants différents pour une même spécialité, et rend ainsi plus difficile une adaptation à une augmentation imprévue de la demande (liée à une épidémie par exemple).

Ainsi, aux stades de fabrication et de production, on va rencontrer plusieurs types de problèmes susceptibles d'engendrer une rupture en aval de la chaîne.

En premier lieu, l'indisponibilité des matières premières qui peut à la fois toucher les principes actifs, mais également les excipients et les matières d'emballage. Les causes sont nombreuses et multiples. Troubles politiques, conflits armés, maladies animales, différents commerciaux, conditions environnementales, dégradation durant le transport ou encore faible rendement des plantes... sont autant d'aléas qui vont pouvoir au final impacter la disponibilité du médicament. Par exemple, l'ouragan George qui a frappé le Costa Rica en 1998, fut à l'origine de nombreuses pénuries en médicaments.

Plus récemment, la pandémie de Covid-19 a mis à l'arrêt de nombreux sites de production, et les principaux pays producteurs de principes actifs (Chine, Inde et USA) ont cessé de fournir les autres pays. Associé à cela, l'arrêt des chaînes de production de matériel d'emballage, les perturbations des transports, les retards d'expédition et les fermetures de frontières lors du confinement, font que l'on se retrouve avec une explosion du nombre de ruptures, concomitante à une augmentation des besoins et de la demande.

Viennent ensuite les problèmes de qualité. En effet, lorsqu'ils sont détectés, ils conduisent généralement à des rappels de produits et/ou des arrêts de production. Que cela soit dû à une contamination microbienne, d'endotoxines, à la désintégration non conforme des comprimés, à la présence de corps étrangers ou à la formation de précipités et autres réactions inattendues entre les produits et leurs contenants, cela va aboutir à l'arrêt de la commercialisation, et potentiellement à l'apparition d'une rupture. On peut citer l'exemple des spécialités à base de Valsartan, Losartan et Irbesartan, en 2021 : une impureté de type azide tétrazole a été identifiée en quantité supérieure au seuil limite, compromettant ainsi la commercialisation des spécialités. Il en a découlé des rappels de lots, et un arrêt temporaire de la commercialisation aboutissant à une pénurie.

Le non-respect des BPF est également à prendre en compte car susceptible d'entraîner l'arrêt forcé de la production pour la mise à niveau des sites de production. En effet, la violation des BPF peut-être à l'origine de défauts de qualité potentiellement dangereux pour la population.

On peut également ajouter des problèmes économiques liés à la priorisation de certaines productions. Un laboratoire qui fabrique plusieurs produits va prioriser ceux à grande rentabilité, aux dépens de ses autres produits sur lesquels ses bénéfices sont plus faibles comme les génériques ou les produits injectables (leur production nécessite un environnement plus strict et ont donc un coût de production plus élevé). Lors d'une pénurie en matière première, les médicaments d'un même producteur se retrouvent alors en concurrence et l'industriel fera le choix de la rentabilité.

Les exigences économiques sont également à considérer dans les causes potentielles des ruptures de médicaments. Assurer une qualité et un respect des BPF coûte cher, et les fabricants ne sont pas toujours en mesure de s'y conformer. En effet, l'absence d'installations industrielles et de maintenance entraîne une moins bonne efficacité et une productivité réduite. Certains fabricants peuvent par exemple s'associer pour combiner leurs usines et réduire les coûts. La résultante en est la réduction du nombre de fabricants et de points de production, entraînant ainsi la réduction de la flexibilité et donc une diminution de l'adaptabilité. La réponse à une augmentation de la demande sera alors rendue beaucoup plus difficile.

### 3. Les causes de ruptures à l'étape de la distribution

Au niveau des centres de distribution, plusieurs raisons vont pouvoir bloquer la chaîne d'approvisionnement du médicament.

La gestion optimisée consiste à chercher un équilibre entre l'offre et la demande, l'exploitant recherchant le stock optimal, c'est-à-dire la quantité exacte de stock nécessaire pour répondre à une demande habituelle. Ainsi, il pourra obtenir une rentabilité maximale et minimiser les coûts de stockage. L'approvisionnement étant donc réalisé de manière à subvenir aux besoins habituels sur une période donnée, il sera plus difficile de répondre à une modification de la demande. En effet, les stocks ne seront pas suffisants pour répondre à une augmentation rapide de la demande et il faudra attendre le réapprovisionnement suivant pour pouvoir répondre, au moins en partie, à cette demande.

Les centres de distribution pratiquent aussi la distribution sélective. Leur but étant la meilleure rentabilité financière, ils favoriseront en priorité certaines zones à grande rentabilité (plus grandes quantités vendues ou prix d'achat plus élevé). Par exemple, concernant les antibiotiques qui ont récemment subi de grosses tensions d'approvisionnement, une boîte de Cefpodoxime 100mg coûte 7,22 euros en France contre 13,08 euros en Allemagne. Il est donc aisé de comprendre qu'en cas de rupture de stock, les exploitants vont prioriser la vente en Allemagne où les boîtes seront vendues plus chères. On peut citer l'exemple de l'Augmentin® injectable vendu 4,34 euros en France et 7,67 euros en Allemagne.

**Prix des médicaments délivrés sur ordonnance**

Nom du médicament en France	Prix constaté en France	Prix moyen constaté en Allemagne	Nom du médicament en Allemagne	Conditionnement
<b>Allergies</b>				
Aerius 5 mg	4,53	17,77	Aerius 5 mg	15 cpm *
<b>Alzheimer</b>				
Aricept 10 mg	58,94	124,84	Aricept 10 mg	28 cpm
Ebixa 20 mg	73,23	110,27	Ebixa 20 mg	28 cpm *
<b>Anémie</b>				
Aranesp 50 µg	92,53	136,17	Aranesp 50 µg	1 ser *
<b>Antalgique</b>				
Contramal 200mg	19,03	22,34	Tramundin uno 200mg	30 cpm *
Topalgic 200mg	19,03	22,34	Tial 200mg	30 cpm *
<b>Antalgique contenant un opiacé</b>				
Zaldiar 37,5 mg - 325 mg	5,86	17,28	Zaldiar 37,5 mg - 325 mg	20 cpm *
<b>Antibiotiques</b>				
Cotrimoxazole Ratiopharm (G) 400 mg	2,45	11,39	Cotrim Forte 400 mg (G)	10 cpm
Flamazine 1 % crème	3,81	21,04	Flamazine 1% Creme	50 g
Doxycycline 100 mg (G)	4,26	8,98	Doxycyclin 100 mg (G)	15 cpm *
Minocycline 100 mg (G)	7,55	23,78	Minocyclin 100 mg (G)	28 gélules *
Cefixime Ratiopharm 200 mg (G)	8,27	20,91	Cefixim 200 mg (G)	8 cpm *
Orelax 100 mg	10,09	14,17	Orelax 100 mg	10 cpm *
Cefpodoxime 100 mg (G)	7,22	13,08	Cefpodoxim 100 mg (G)	10 cpm *
Norfloxacine 400 mg (G)	4,88	14,91	Norflloxacin 400 mg (G)	10 cpm
<b>Antidépresseur</b>				
Lantus sol inj 100 UI/ml	29,01	99,31	Ciprexal 20mg	28 cpm *
<b>Antidiabétiques</b>				
Lantus sol inj 100 UI/ml	43,92	57,29	Lantus sol inj 100 UI/ml	10 ml

**Légende :**  
 cpm = comprimés  
 ser = seringue  
 G = générique  
 sol inj = solution injectable  
 pdre pi inhal = poudre pour inhalation  
 \* = conditionnement allemand modifié  
 = prix le moins cher

Centre européen de la Consommation  
 Zentrum für Europäischen Verbraucherschutz e.V.  
 www.zec-eu.org

### 15. Tableau comparatif du prix des médicaments délivrés sur ordonnance en France et en Allemagne

[6, 7, 12, 13, 15, 16]

S'ajoute à tout cela la possibilité toujours existante de défaillances techniques, informatiques ou des transports, qui pourront également interférer avec le bon déroulement de la chaîne d'approvisionnement.

Les grossistes-répartiteurs s'organisent en plates-formes de distribution qui sont adaptées aux besoins locaux. Là aussi, il sera difficile de répondre à une augmentation rapide de la demande ou de compenser un retard d'approvisionnement suite à une rupture de la chaîne en amont.

Au niveau de la distribution, on va donc principalement rencontrer des problèmes logistiques et financiers.

En première ligne, la gestion optimisée adapte la commercialisation en fonction de la demande à un temps donné, en se basant sur les chiffres des années précédentes et des prévisions qui en découlent. Or une catastrophe (météorologique, humanitaire) ou une épidémie sont imprévisibles. Ainsi, s'adapter pour répondre à cette modification de la demande, prend du temps.

Il est également intéressant de noter que le système d'appel d'offres, qui aboutit à la sélection d'un seul fournisseur, expose à un risque élevé de rupture chez ce fabricant et donc dans le pays concerné. On a pu l'observer aux Etats-Unis et dans l'UE. Ce système a également abouti au retrait de la course de certains fournisseurs à cause des prix trop faibles. S'en est suivi une diminution de la concurrence et depuis une hausse importante des prix.

Sur ce sujet, la massification des achats hospitaliers, via des opérateurs d'achat uniques, participe très certainement à déstabiliser le marché des médicaments : ainsi, lorsqu'un fournisseur retenu ne peut pas honorer les commandes pour les établissements avec qui il a contractualisé, ces derniers vont se tourner vers des laboratoires concurrents et déstabiliser les circuits de distribution jusqu'à entraîner des situations de tensions d'approvisionnement ou de ruptures par cascades. Sans parler des coûts supplémentaires que cela engendre : en effet, le laboratoire non retenu à l'appel d'offres, qui est sollicité pour pallier à une rupture d'approvisionnement d'un laboratoire concurrent, pratique le plus souvent des prix bien plus élevés.

#### 4. Les causes de ruptures à l'étape de la dispensation

Concernant les officines mais également les PUI, les difficultés d'approvisionnement sont couplées au fait de choisir un seul (ou deux) grossiste-répartiteur exclusif. Si celui-ci a des difficultés d'approvisionnement, on ne peut pas se réapprovisionner chez son concurrent.

De plus, lorsqu'une rupture est annoncée, certaines pharmacies, par peur de manquer, font des stocks, et ainsi réduisent considérablement les réserves des grossistes-répartiteurs qui ne peuvent plus répondre aux besoins urgents des pharmacies dont les stocks sont vides.

Lorsqu'un médicament est en rupture, cela va pouvoir entraîner d'autres ruptures par effet domino, puisque la demande pour les médicaments choisis en alternative thérapeutique va considérablement augmenter, ceci de manière très rapide, si bien que les fabricants ne pourront pas répondre à cette demande, inhabituelle par rapport aux conditions normales de distribution.

C'est le cas par exemple des collyres antibactériens : le Vitabact® a été en rupture plusieurs mois. Pour le remplacer, il est possible de le substituer par Biocidan® ou Monosept® en accord avec le prescripteur. Cela a permis de parer à la rupture jusqu'à ce que le Biocidan® et le Monosept® manquent à leur tour dans les officines.

## V. Solutions pour lutter contre les ruptures

A chaque étage de la chaîne d’approvisionnement il est possible de mettre en place des mesures pour prévenir et réduire la quantité et l’importance de ces ruptures. [Annexe5]

### 1. Les MITM

Le code de la Santé publique définit les médicaments ou classes de médicaments d’intérêt thérapeutique majeur comme « 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 ».

Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2021, les laboratoires qui commercialisent des MITM doivent conserver un stock de sécurité équivalent à au moins deux mois, et ce stock de sécurité peut être augmenté à quatre mois si l’ANSM le juge nécessaire en cas de ruptures régulières sur les deux dernières années. L’ANSM publie tous les deux ans une liste des MITM dont le stock de sécurité doit être porté à quatre mois en s’appuyant sur les observations faites sur les deux années précédentes. La liste publiée en 2023 s’appuie donc sur les ruptures et risques de ruptures observés en 2021 et 2022.

Certaines exceptions peuvent être faites pour les MITM dont le mode de conservation rend impossible la création d’un stock de réserve de deux mois ou plus, si la production de la spécialité est mise en œuvre de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d’origine humaine, si les besoins sont saisonniers ou si la spécialité est un gaz à usage médical. Dans ce cas, le laboratoire doit demander une dérogation à l’ANSM qui met à jour une liste des MITM dont le stock de sécurité peut être inférieur à deux mois. [Annexe 3]

## 2. Les médicaments essentiels

En juin 2023, le ministre de la Santé a dévoilé une liste de 454 médicaments dits «essentiels», pour répondre aux « besoins prioritaires des français ». Cette liste est évolutive et s'appuie sur plusieurs données. Les molécules choisies font l'objet d'une importance particulière et les critères d'inclusion comprennent notamment la fréquence d'utilisation et le niveau de gravité d'une éventuelle pénurie. Elle comprend également des vaccins répondant à la politique de vaccination et des produits de lutte contre les addictions (substituts nicotiques par exemple). Cette liste contient plus 40% de médicaments ayant fait l'objet de ruptures au cours des deux dernières années. Comme pour les MIMT, il y a une obligation de stock minimal.

Le but est de renforcer les efforts de prévention sur une liste ciblée de médicaments. Il pourra en découler un suivi renforcé sur les capacités d'approvisionnement, une analyse des pratiques de prescription et des tendances d'achat, des solutions correctrices nécessaires pour assurer la réponse au besoin. Les chaînes de production globales seront cartographiées et renforcées si besoin, de la matière première au produit fini, il en sera de même pour les réseaux de distribution.

Parmi cette liste, 50 médicaments essentiels feront l'objet d'une relocalisation obligatoire de la production du fait d'une dépendance trop importante aux importations extra-européennes.

On retrouve par exemple le paracétamol et l'amoxicilline.

### 3. Solutions proposées pour agir sur la chaîne d'approvisionnement

Au départ de la chaîne d'approvisionnement, concernant la synthèse des principes actifs mais également des excipients, des actions de prévention vont pouvoir être mises en place en favorisant le « multisourcing » et en renforçant le contrôle qualité. Les autorités sanitaires pourront jouer sur ce dernier point un rôle régulateur et incitatif, en intensifiant les inspections.

Pour pallier aux ruptures au niveau des usines de fabrication et de conditionnement, les autorités vont mettre en place des plans de gestion, avec entre autres la création de stocks de réserve et des sites de productions alternatifs. Par exemple, récemment, le laboratoire Biogaran® a écopé d'une sanction de 225 052,42 euros par l'ANSM pour ne pas avoir un stock de réserve suffisant en amoxicilline. Ces stocks de réserve concernent les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM). Le laboratoire qui commercialise un MITM doit disposer d'un stock minimal de sécurité de 4 mois. Comme dit précédemment, la liste des MITM est régulièrement révisée par l'ANSM (tous les deux ans), et s'appuie sur les observations des deux années qui précèdent la publication de la liste.

Les plans de gestions vont également comprendre la possible mise en place de substitutions par des alternatives thérapeutiques (en accord avec l'ANSM en France), la création de centres d'appel pour les professionnels de santé afin d'aiguiller les prescripteurs et les pharmaciens pour une juste utilisation du médicament (limitation des prescriptions/délivrances, dépannage, choix de la meilleure alternative...), ainsi que la mise en place du contingentement des stocks. L'état a également mis en œuvre un plan de relocalisation de la production de médicaments, avec en priorité 300 molécules dont le paracétamol et l'amoxicilline. Un autre recours, consiste à faire venir des stocks préalablement prévus pour les autres pays de l'UE comme ce fut par exemple le cas avec le Xeplion® venu d'Espagne. [Annexe 1]

Les centres de distribution vont pouvoir être acteurs, en déclarant de manière anticipée les ruptures à venir, pour permettre aux autres acteurs de se préparer. Ils pourront également mettre en place des dépannages et augmenter la capacité de production, au moins de manière temporaire. Les autorités vont également intervenir en favorisant la relance de lignes de production sur le marché des spécialités substituables, et permettre l'importation de médicaments depuis d'autres pays de l'UE principalement. Récemment, l'état a conclu un accord avec treize laboratoires pour une augmentation temporaire du prix de l'amoxicilline de 10% du 1<sup>er</sup> octobre 2023 au 1<sup>er</sup> mai 2024, en échange de garanties d'approvisionnement.

Les grossistes-répartiteurs vont devoir assurer un stock de réserve (15 jours) et réguler les ventes toujours en accord avec l'ANSM et les exploitants.

En bout de chaîne, les pharmaciens doivent se tenir au courant de la marche à suivre, par exemple en contactant les centres d'appel d'urgence mis en place.

Depuis qu'il existe, ils peuvent déclarer les ruptures sur le DP-Ruptures.

Les pharmaciens auront bien évidemment pour rôle de mettre en place des alternatives thérapeutiques si nécessaire, en accord avec le prescripteur et les recommandations de l'ANSM. Ils seront également acteurs dans le contingentement des stocks, et dans leur bonne gestion. Leur devoir sera aussi de travailler avec leurs confrères, en redirigeant les patients vers d'autres pharmacies qui pourront les dépanner. En cas de rupture avérée, la délivrance à l'unité pour les antibiotiques pourra également être imposée aux pharmacies d'officine.

L'objectif du contingentement est de restreindre la distribution des stocks disponibles, de mettre en place un quota par client, de limiter le nombre d'unités distribuées, pour mieux gérer l'approvisionnement dans la durée et de prioriser la mise à disposition des médicaments aux patients les plus vulnérables pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique. En gérant ainsi les stocks disponibles lors d'un risque de pénurie, le contingentement permettra d'éviter ou retarder une situation de pénurie avérée.

## 4. Le DP-Ruptures

Il permet au pharmacien d'officine ou de PUI de déclarer directement, depuis son logiciel ou via un webservice, une rupture d'approvisionnement. Cela permet une communication rapide aux autorités (ANSM et ARS) et aux laboratoires exploitants. Le déclarant va renseigner le code CIP du produit, le grossiste-répartiteur concerné et la date du dernier approvisionnement. Les exploitants peuvent ainsi consulter les déclarations qui les concernent et y répondre spécifiquement en donnant une date prévisionnelle de réapprovisionnement ou une zone géographique si la rupture est localisée. Il peut également paramétrer une réponse type qui sera communiquée à tout nouveau déclarant. Le pharmacien déclarant pourra ainsi adapter la marche à suivre suite à la réponse de l'exploitant. Il pourra attendre le prochain réapprovisionnement si la date communiquée est proche, contacter directement l'exploitant pour un dépannage si cela est possible et nécessaire, ou mettre en place une alternative thérapeutique.

En mars 2015, les déclarations au DP-Ruptures ont permis de mettre en évidence une rupture de collyre antibactérien à la Réunion. L'exploitant a constaté une augmentation des déclarations alors qu'aucune alerte n'avait été déclarée par les grossistes-répartiteurs ni par l'ARS. Une épidémie de conjonctivite était à l'origine de cette rupture. Ainsi un acheminement en 24h, contre plusieurs semaines habituellement, a permis de pallier à la rupture.

Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en janvier 2023

Catégories de médicaments (par classe ATC)	Tous médicaments (1)					
	Nombre de CP en rupture (2)	Nombre de codes CP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CP en rupture (par catégorie)	Nombre de déclarations créées	Nombre de déclarations levées	Taux de réponse instantané (4)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	8	1 920	0,4%	11 062	16 303	70,9%
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	3	473	0,6%	4 325	3 629	0,0%
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	4	3 189	0,1%	6 156	539	74,1%
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	5	562	0,9%	5 952	4 172	96,3%
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	=	799	0,0%	-	-	-
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	28	269	10,4%	46 568	37 841	83,5%
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	93	1 020	9,1%	138 411	90 310	46,0%
ANTINEOPLASMIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	-	542	0,0%	-	-	-
MUSCLE ET SQUELETTE	3	590	0,5%	7 796	1 689	44,3%
SYSTEME NERVEUX	20	2 309	0,9%	30 896	30 971	27,3%
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	1	56	1,8%	1 383	3 280	0,0%
SYSTEME RESPIRATOIRE	36	791	4,6%	60 932	36 248	41,4%
ORGANES SENSORIELS	2	323	0,6%	3 170	5 805	88,5%
DIVERS	1	290	0,4%	1 065	104	0,0%
Pas de classe ATC	-	2	0,0%	-	-	-
<b>Total général</b>	<b>204</b>	<b>13 123</b>	<b>1,6%</b>	<b>317 716</b>	<b>226 890</b>	<b>46,4%</b>
*dont Vaccins	1	66	1,5%	1 763	6 312	94,2%
Nombre de pharmacies déclarantes	19 070					

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées ou levées sur le mois en cours. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires exploitants

(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire (→ pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)

(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

(4) Réponse immédiate apportée au dispensateur par le laboratoire exploitant abonné au service DP-Ruptures

## 16. Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures en janvier 2023

[6, 7, 8, 13]

## Feuille de route ministérielle 2024-2027

A l'heure actuelle, l'importance des ruptures de médicaments est telle, que l'Etat vient de mettre en place une feuille de route triennale pour lutter contre ce fléau. Publiée en février 2024, elle prend le relais de la précédente qui a pris fin en 2022. Présentée par le ministre du Travail, de la Santé et des Solidarités, le ministre délégué chargé de l'Industrie et de l'Energie ainsi que le ministre délégué chargé de la Santé et de la Prévention, elle regroupe les mesures et les objectifs en terme de lutte contre les pénuries de médicaments en ayant pris en compte les propositions des différents acteurs de la filière.

Elle s'articule autour de quatre grands axes.

Axe 1 : « Détection du signal et plan d'action gradué face aux tensions d'approvisionnement et aux pénuries »

- Suivi renforcé de l'ANSM des obligations des industriels, des tendances de consommations sur les médicaments essentiels, et des différents canaux de remontées d'informations sur les tensions (état des stocks industriels, grossistes-répartiteurs, DP-Ruptures, remontées du terrain).
- Plan hivernal (anticipation dans les mois précédents, détection des signaux précoces de l'épidémie saisonnière, instauration de mesures en cas de crise, retour d'expérience de l'année précédente).
- Plan blanc (mesures d'épargne exceptionnelles, de prescription et de bon usage des médicaments, utilisation systématique des TROD pour les antibiotiques en pénurie, dispensation à l'unité, préparation hors spécialité).
- Positionnement de l'établissement pharmaceutique de l'APHP comme coordinateur et pilote des acteurs publics et privés pour la réalisation des préparations spéciales (hospitalières et officinales).
- Coordination des informations sur les tensions au niveau européen (plateforme européenne de surveillance des pénuries en cours d'élaboration).

Axe 2 : « Nouvelles actions de santé publique pour améliorer l'accès aux médicaments »

- Bon usage des médicaments, dont les antibiotiques, afin de garantir une utilisation pertinente même en cas de pénuries.
- Etude des risques iatrogènes et de perte de chances liés aux ruptures.
- Renforcement de la sécurité d'approvisionnement en médicaments au niveau européen.
- Publication de la liste des MIMT.
- Elaboration de tableaux d'équivalence de spécialités, pour permettre la substitution thérapeutique par le pharmacien.
- Recommandations de prise en charge en cas de pénurie pour les prescripteurs.

Axe 3 : « Nouvelles actions économiques pour améliorer la disponibilité des médicaments »

- Relocalisation dans le cadre de la stratégie France 2030.
- Amélioration des procédures d'achat et logistiques en établissements de santé.
- Recherche d'un repreneur en cas d'arrêt de commercialisation d'un MIMT.
- Réponse coordonnée au niveau européen (publication par l'EMA d'une liste de médicaments critiques, qui permettra de sélectionner les médicaments dont la production européenne doit être renforcée).

Axe 4 : « Transparence de la chaîne d'approvisionnement, l'information jusqu'au patient »

- Information des prescripteurs sur la disponibilité des médicaments dans leur Logiciel d'Aide à la Prescription.
- Renforcement de l'usage du DP-Ruptures par les acteurs de la chaîne du médicament.
- Amélioration de l'information transmise au patient.
- Régulation de la meilleure répartition des médicaments sur le territoire, et amélioration de la visibilité sur la disponibilité des médicaments au niveau des grossistes-répartiteurs.
- Tableau de bord hivernal.

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont donc aujourd'hui bien ancrées dans le quotidien des professionnels de santé et des patients. De nombreux travaux analysent leurs impacts sur la santé des patients.

Nous allons maintenant décrire deux grandes pathologies psychiatriques, avant d'observer et discuter les impacts de ces ruptures d'approvisionnement en médicaments sur les patients qui en sont atteints.

# **LES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES**

Dans ce travail, le choix a été fait de traiter deux grandes pathologies psychiatriques en particulier, que sont la schizophrénie et les troubles bipolaires. En effet, au cours de mes stages hospitaliers, ce sont les deux pathologies que j'ai le plus observées en hôpital psychiatrique.

La question de traiter une autre grande pathologie psychiatrique qu'est la dépression s'est posée. Cependant, la dépression est souvent suivie en ambulatoire par les psychiatres libéraux ou directement par les médecins généralistes. De plus, c'est une pathologie qui touche un plus grand nombre de patients que les deux précédemment citées. De ce fait, évaluer et interroger sur l'impact des ruptures de médicaments sur la dépression nécessiterait, selon moi, un travail à part entière.

De même, la pédopsychiatrie qui est une branche particulière de la psychiatrie, peut être considérée comme une spécialité à part entière. De ce fait, bien que très touchée à l'heure actuelle par les difficultés d'approvisionnement en méthylphénidate, elle s'éloigne du champ d'application de ce travail. Cependant, le méthylphénidate est un très bon exemple pour illustrer cette problématique des ruptures en médicaments. En effet, les difficultés d'approvisionnements ont des causes multifactorielles, et cumulent un accroissement de la demande, une remise en conformité d'un site de fabrication pour le laboratoire Takeda® et un incident sur du matériel de production pour le laboratoire Arrow®.

## I. La schizophrénie

Depuis très longtemps, les maladies psychiatriques sont connues et reconnues. Au tout début, elles n'étaient pas catégorisées et différenciées. Les individus malades étaient regroupés sous le terme d'aliénés. C'est en 1852, qu'un aliéniste français, Benedict Auguste Morel, décrit pour la première fois une forme de démence qui se manifeste de manière précoce chez certains aliénés. Plus tard, le professeur Kraepelin propose de rassembler en une seule entité trois grands symptômes qui mènent à la démence précoce : l'hébéphrénie, la catatonie et le délire paranoïde. C'est en 1911, que le professeur Blauer remplace le terme de démence précoce par le mot schizophrénie.

Aujourd'hui, on décrit 4 grands symptômes qui permettent de faire le diagnostic de schizophrénie, à savoir des symptômes de type positifs, négatifs, désorganisés et neurocognitifs. Les symptômes neurocognitifs ne jouent pas un rôle majeur dans le diagnostic mais sont très importants dans le handicap psychique de la maladie et la perte d'autonomie qu'elle entraîne.

[20]

## 1. Symptômes

Parmi les symptômes de la maladie qui vont permettre d'orienter le diagnostic vers la schizophrénie, on va retrouver des délires, hallucinations et syndrome d'influence, qui seront souvent accompagnés d'apathie, aboulie ou anhédonie. Lors de l'interrogatoire, le patient pourra présenter des troubles du cours de la pensée et du langage, un maniérisme et des bizarreries ainsi que des troubles de l'attention, de la mémoire, des fonctions exécutives, de la métacognition et de la cognition sociale.

La clinique de la schizophrénie se compose de 4 dimensions de manifestations : positive (modification du vécu, perturbation de la relation à l'environnement et à son propre corps, hallucinations, délires), négative (incapacité à agir, à éprouver ou manifester des émotions), désorganisation (incapacité à construire un comportement et un discours adéquats), neurocognitive (incapacité à appréhender et à utiliser des informations d'origine internes ou externes).

### *a) Les symptômes positifs*

- Hallucinations verbales ou auditives (audition de voix s'exprimant à la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> personne en l'absence de stimulation sonore),
- Hallucinations cénesthésiques (sensation corporelles profondes),
- Syndromes d'influence (impression de la prise de contrôle par autrui ou par une force extérieure),
- Insertion de pensées (impression que des pensées ont été placées dans la tête par une force extérieure),
- Diffusion de la pensée (impression que les autres connaissent certaines pensées propres),
- Vol de la pensée (impression que d'autres dérobent activement certaines pensées),
- Idées délirantes (convictions non fondées sur des faits, ni partagées par le groupe social auquel le patient appartient).

### *b) Les symptômes négatifs*

- Aboulie (déficit de la volonté),
- Anergie (perte d'énergie),
- Anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir),
- Apathie (incapacité à régir),
- Apragmatisme (déficit de la capacité à entreprendre des actions),
- Désintérêt (absence d'investissement du monde environnant),
- Froideur affective (restriction de l'expression émotionnelle),
- Incurie (incapacité à prendre soin de soi),
- Retrait social (diminution des échanges interpersonnels).

[20, 22, 23]

### **c) La désorganisation**

- Agrammatisme (perte de la capacité à construire correctement ses phrases),
- Barrages (brusque interruption du discours ou de l'activité motrice),
- Discours circonlocutoire (discours prenant des voies très indirectes et tardant à atteindre son objectif, discours plus rapide et plus difficile à interrompre),
- Discours allusif (discours qui contient des allusions ou des sous-entendus),
- Discours diffluent (le flux des idées s'éparpille sans ordre et dans toutes les directions, de façon anarchique),
- Incohérence du discours, schizophasie (langage pathologique fait de néologismes et de mots déformés, sans respect de la structure grammaticale ou syntaxique, totalement incompréhensible pour l'entourage),
- Néologismes (mots nouveaux et bizarres créés par un malade par déformation, substitution, inversion ou création de phonèmes),
- Paralogismes (détournement du sens d'un mot ou d'une locution au profit d'une signification personnelle différente de celle communément admise),
- Pensée illogique (articulation irrationnelle du discours),
- Tangentialité (anxiété extrême qui envahit totalement la vie psychique et n'autorise plus la réflexion, les mots et les syllabes forment un mélange dépourvu de sens),
- Actes insolites,
- Ambivalence (simultanéité de 2 sentiments opposés à l'endroit d'un objet ou d'une situation, classiquement l'amour et la haine),
- Bizarrerie (étrangeté du comportement et des affects),
- Désorganisation du comportement (incohérence des actions),
- Désorganisation émotionnelle (rires immotivés, ambivalence affective),
- Impénétrabilité (inaccessibilité émotionnelle),
- Maniérisme (gestuelle excessive ou déplacée),
- Négativisme (attitude d'opposition active).

### **d) Les troubles cognitifs :**

- Altération des capacités mnésiques à long terme et de la mémoire du travail,
- Troubles de l'attention (attention soutenue, visiospatiale, partagée),
- Troubles de la fonction exécutive (planification, flexibilité cognitive, traitement du contexte, capacité à initier des actions),
- Vitesse de traitement de l'information réduite,
- Métacognition,
- Cognition sociale.

On va différencier plusieurs types de schizophrénie selon le type de symptômes qui sera au premier plan :

- Schizophrénie paranoïde : symptômes positifs au premier plan,
- Schizophrénie désorganisée : désorganisation au premier plan (+/- hébéphrénie),
- Schizophrénie catatonique : troubles moteurs et principalement la catatonie (perte de la spontanéité et de l'initiative motrice, inertie et négativisme),
- Schizophrénie indifférenciée : pas de prédominance d'un type de symptômes. Lorsqu'ils sont présents, ils sont peu intenses et souvent associés à des symptômes négatifs.

## 2. Physiopathologie de la schizophrénie

La schizophrénie est associée à des troubles de la transmission de certains neurotransmetteurs, parmi lesquelles les transmissions dopaminergiques, sérotoninergiques, glutamatergiques et GABAergiques principalement.

Les neuroleptiques ou antipsychotiques agissent en régulant la transmission dopaminergique. Ils agissent comme des médicaments antidopaminergiques.

On décrit 4 voies de transmission dopaminergique (mésolimbique, mésocorticale, tubéro-infundibulaire et nigrostriée).

### *Les voies dopaminergiques :*

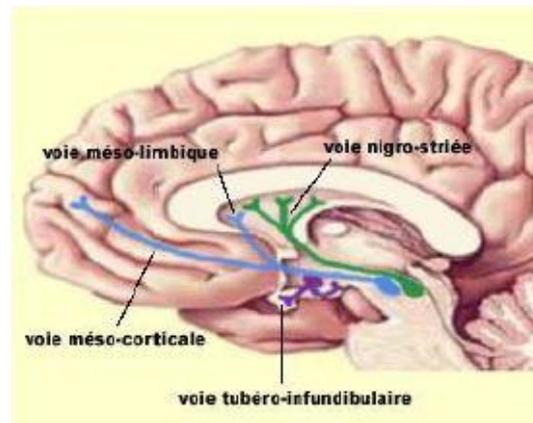
Voie mésolimbique : elle permet la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation. Le fonctionnement excessif de ce système se traduirait par exemple par des délires et des hallucinations, des symptômes positifs. C'est pour cela que l'inhibition des récepteurs D2 de cette voie est recherchée en thérapeutique.

Voie mésocorticale : elle intervient dans la planification et le déclenchement des actions volontaires. Elle est importante dans certaines activités mnésiques et le processus attentionnel. Une baisse de l'activité dopaminergique de cette voie serait impliquée dans les symptômes négatifs.

Voie tubéro-infundibulaire : dans cette voie, la dopamine inhibe la sécrétion de prolactine. Une diminution de la dopamine aura donc pour effet d'augmenter la libération de prolactine. Une hyperprolactinémie pourra être à l'origine d'une aménorrhée-galactorrhée chez la femme et d'une impuissance chez l'homme. La prolactine induisant un rétrocontrôle négatif sur la libération de FSH et de LH, on aura une baisse de la libération d'œstrogènes et de progestérone chez la femme et de testostérone chez l'homme. L'action des antipsychotiques sur cette voie explique certains de leurs effets indésirables.

[20, 23, 24]

Voie nigrostriée : elle est impliquée dans le contrôle du mouvement. Un déficit dopaminergique découlant d'une perte neuronale dans cette zone est à l'origine de la maladie de Parkinson. De la même manière, une inhibition de l'action dopaminergique par les antipsychotiques au niveau de cette zone, pourra induire des symptômes extrapyramidaux de type dyskinésie, syndrome parkinsonien.



17. Localisation des voies dopaminergiques dans le cerveau

### 3. Les antipsychotiques

Les antipsychotiques, appelés également neuroleptiques, ont une action antagoniste des récepteurs D2. Chaque antipsychotique ayant un profil d'action différent sur d'autres récepteurs, il va en découler une action et des effets indésirables différents selon la molécule choisie. Les antipsychotiques ciblant de manière non-spécifique les récepteurs D2, vont induire de nombreux effets indésirables associés, car l'effet thérapeutique vise principalement la voie mésolimbique, mais les autres voies dopaminergiques vont également être impactées. De par leur action antagoniste des récepteurs D2, ils vont induire des effets indésirables neurologiques, encore appelés extrapyramidaux, de type dyskinésie, syndrome parkinsonien en contrant les effets de la dopamine au niveau de la voie nigrostriée.

Leur action sur les récepteurs sérotoninergiques (5HT<sub>2</sub>), principalement pour les antipsychotiques atypiques ou dits de 2<sup>ème</sup> génération, permettrait de contrer les symptômes négatifs (en augmentant les taux de dopamine de la voie mésocorticale) tout en réduisant les effets indésirables. Cette affinité pour d'autres récepteurs (pas uniquement sérotoninergiques), parfois supérieure à l'affinité pour les récepteurs D2, permet de réduire certains effets indésirables, d'où l'intérêt des antipsychotiques atypiques. Cependant, cette inhibition des récepteurs sérotoninergiques peut contribuer à la prise de poids, car la sérotonine joue un rôle dans la régulation de l'appétit.

[24, 25]

Les antipsychotiques exercent également une action inhibitrice sur les récepteurs muscariniques, et cette action anticholinergique induit des effets indésirables de type atropiniques (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, tachycardie, sédation, troubles de l'accommodation...).

Leur action sur les récepteurs alpha-1-adrénergiques va induire une baisse de la tension artérielle, une sédation et des troubles sexuels (troubles de l'érection ou de l'éjaculation).

Enfin, leur action sur les récepteurs histaminiques va induire une augmentation de l'appétit, qui contribue à la prise de poids, ainsi qu'une baisse de la vigilance.

Antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération ou antipsychotiques typiques :

- Phénothiazines : Chlorpromazine (Largactil®), Lévomépromazine (Nozinan®), Cyamémazine (Tercian®), Périciazine (Neuleptil®), Pipotiazine (Piportil®),
- Butyrophénones : Haloperidol (Haldol®), Pipampérone (Dipiperon®),
- Dibenzoxazépines : Loxapine (Loxapac®),
- Thioxanthènes : Flupentixol (Fluanxol®), Zuclopenthixol (Clopixol®),
- Dérivés diphénylbutylpipéridine : Pimozide (Orap®), Penfluridol (Acemap®),
- Benzamides substitués: Sulpiride (Dogmatil®), Tiapride (Tiapridal®).

Antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération ou antipsychotiques atypiques :

- Benzisoxazoles : Rispéridone (Risperdal®), Palipéridone (Xéplion®, Trevicta®),
- Dérivés de la Quinolinone : Aripiprazole (Abilify®),
- Dibenzodiazépines : Olanzapine (Zyprexa®), Quétiapine (Xéroquel®), Clozapine (Leponex®),
- Benzamides substitués : Amisulpride (Solian®).

## 4. Thérapeutique

### a) *Traitement en phase aigüe*

- Antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération en 1<sup>ère</sup> intention : Amisulpride, Aripiprazole, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone
- Un antipsychotique sédatif sera très souvent associé, si angoisse, agitation, agressivité (Nozinan<sup>®</sup>, Tercian<sup>®</sup>), ainsi que des anxiolytiques type Benzodiazépines (Temesta<sup>®</sup>, Lexomil<sup>®</sup>), ou l'Hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>)

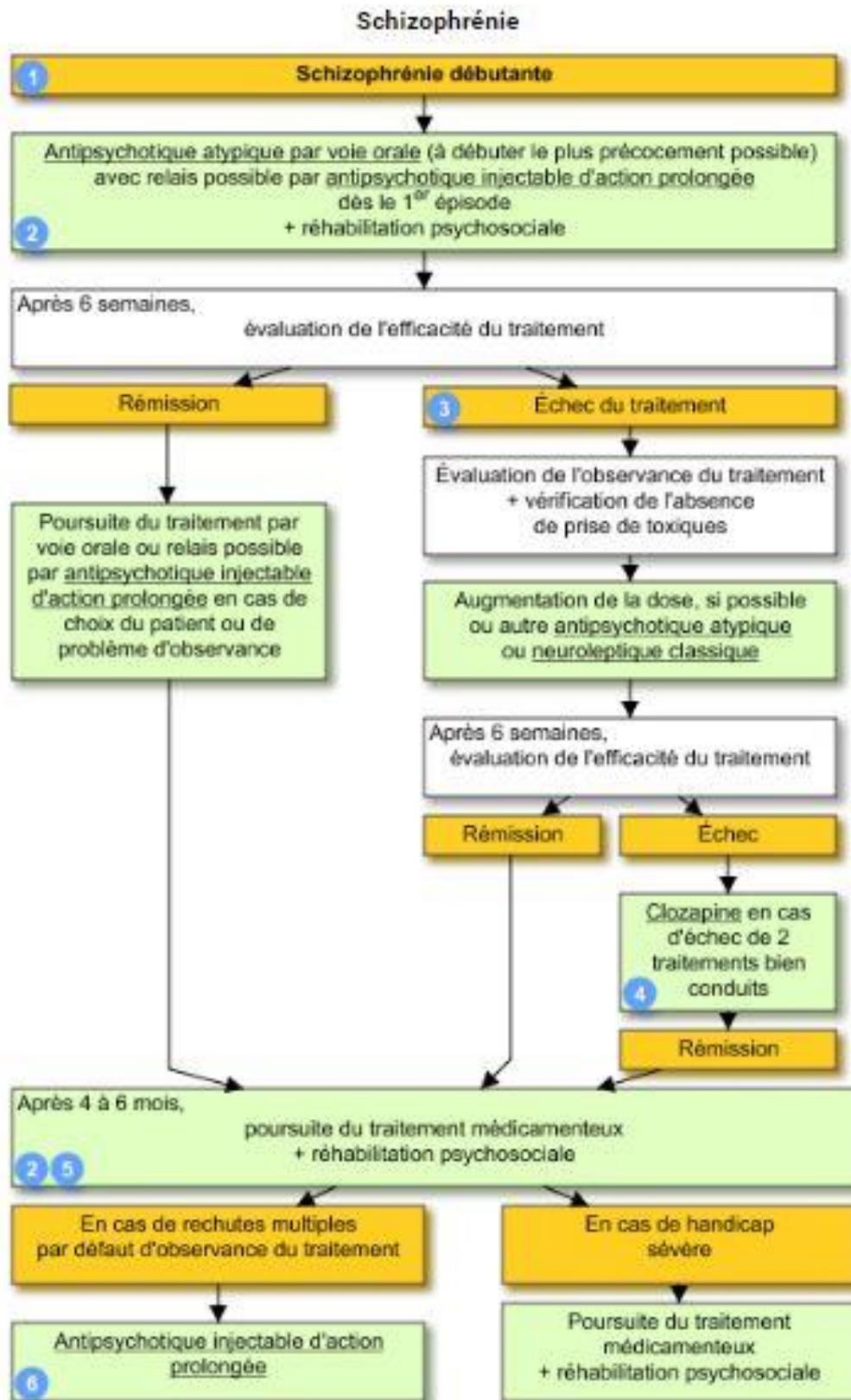
La posologie sera la plus faible possible, avec toujours la recherche de la dose minimale efficace.

Il est important d'y associer une psychothérapie de façon à permettre au patient de prendre de la distance vis-à-vis de son épisode psychotique.

Des actions d'éducation thérapeutique sont également nécessaires pour que le patient puisse comprendre et intégrer l'importance de son traitement. Le pharmacien trouve là toute sa place en qualité de professionnel du médicament.

### b) *Traitement au long court*

- Poursuite de l'antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération initié en phase aigüe.
- En cas de symptômes négatifs prédominants : Aripiprazole ou Amisulpride à faible posologie.
- En cas de symptômes dépressifs associés : Quétiapine.
- En cas de mauvaise observance, ou si le patient préfère une forme injectable retard : NAP.



18. Arbre décisionnel pour la schizophrénie (Vidal RECO)

### c) Les NAP

Dès les années soixante, et ce très rapidement après la découverte des premiers neuroleptiques, des formes injectables sont synthétisées. Il faudra tout de même attendre vingt ans de plus pour voir apparaître le décanoate d'halopéridol, permettant une fréquence d'injection mensuelle. Les NAP ont fortement contribué au développement de la psychiatrie en ambulatoire. Ce n'est que récemment que les premiers antipsychotiques atypiques d'action prolongée sont apparus à la suite de la rispéridone en 2003.

Les antipsychotiques d'action prolongée permettent un rythme d'injection qui peut varier de toutes les 2 semaines à tous les 3 mois pour le plus récent d'entre eux (palipéridone TREVICTA®). La plupart ont une fréquence d'injection égale à un mois, le but étant d'éviter une prise journalière de comprimés pour des patients qui ne seraient pas ou peu observants. Par exemple, une étude publiée en 2014 démontre une réduction significative du nombre de ré-hospitalisations chez des patients préalablement traités par voie orale, une fois qu'ils bénéficient de l'aripiprazole par voie injectable.

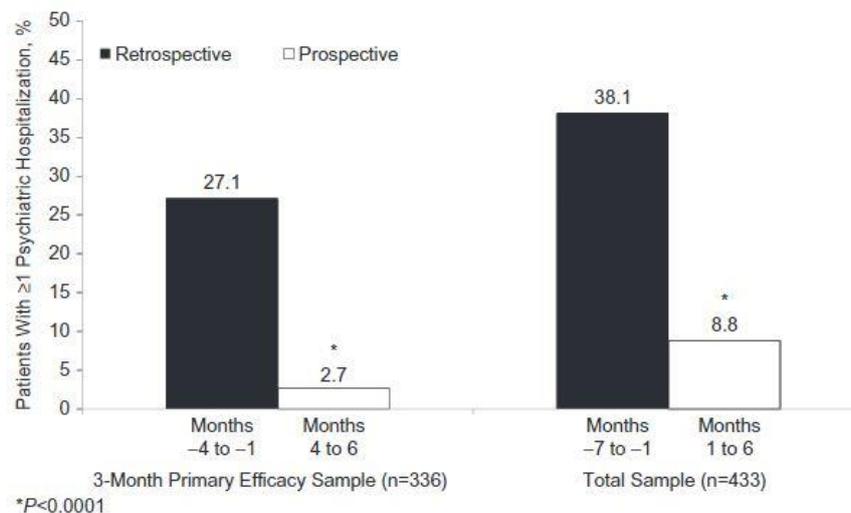


Figure 3. Total psychiatric hospitalization rates following the switch to aripiprazole once-monthly 400 mg (prospective) compared with the same patients treated with oral antipsychotics (retrospective). *P* value derived from exact McNemar test. AOM 400 = aripiprazole once-monthly 400 mg.

#### 19. Nombre d'hospitalisations en psychiatrie pour des patients traités par aripiprazole injectable une fois/mois (prospective) comparativement aux mêmes patients traités par aripiprazole par voie orale (retrospective)

L'injection de NAP se réalise par voie intramusculaire, en CMP le plus souvent. Le patient récupère son traitement à l'officine et se rend ensuite avec celui-ci à son rendez-vous. Le patient reste tout de même acteur de son traitement.

[26, 27]

L'inconvénient principal de ces traitements est qu'en cas d'effets indésirables graves, et notamment un syndrome malin des neuroleptiques, le médicament étant injecté, il sera impossible de stopper son action dans l'immédiat. Mais l'utilisation préalable du médicament par voie orale, avant d'initier le traitement retard, permet d'éprouver à la fois l'efficacité et la bonne tolérance de la molécule choisie.

Les antipsychotiques disponibles sous forme injectable retard sont les suivants :

- Abilify Maintena® (Aripiprazole),
- Clopixol AP® (Zuclopenthixol),
- Fluanxol LP® (Flupentixol),
- Haldol Décanoas® (Halopéridol),
- Risperdalconsta LP® (Rispéridone),
- Piportil L4® (Pipotiazine),
- Xeplion® (Palipéridone),
- Trevicta® (Palipéridone),
- Zypadhera® (Olanzapine).

## II. Les troubles bipolaires

Selon la définition du « dictionnaire de la psychiatrie » par Jacques Postel, l'humeur est un « état thymique fondamental dominant la vie affective et les réactions émotionnelles d'un individu. Si le langage populaire parle surtout de bonne ou de mauvaise humeur pour décrire une disposition de l'affectivité et du caractère, les psychiatres, à la suite de J.P. Falret (1852), ont réservé le terme pour définir une tonalité thymique de base qui peut être perturbée, soit dans le sens de l'euphorie, de l'expansivité et de l'excitation, soit dans le sens d'une diminution, d'une rétroaction et d'une dépression, dans les états dépressifs ou mélancoliques. C'était réutiliser, en l'ayant définitivement sortie de ses significations humorales (liquides organiques), la vieille conception hippocratique d'un tempérament, comme résultant de la combinaison de quatre grandes humeurs du corps : sang, lymphe, bile jaune et bile noire (atrabile). C'est l'excès de cette dernière qui était censée provoquer la « mélancolie ». » [21]

Les troubles bipolaires seront donc le résultat d'un trouble de l'humeur, qui pourra balancer dans le sens de l'euphorie (trouble maniaque) ou dans le sens de la mélancolie (trouble dépressif). Il existe évidemment des états intermédiaires et des troubles mixtes. On va aussi parler de thymie, et les traitements auront donc pour but de réguler cette thymie, et d'éviter les variations pathologiques.

Thymie (définition du « dictionnaire de la psychiatrie » par Jacques Postel) : « Disposition affective fondamentale déterminant les réactions émotionnelles et instinctives d'un sujet et donnant à ses cénesthésies et à ses sentiments de vécu corporel une tonalité agréable ou désagréable. Presque synonyme d'« humeur », la thymie peut passer d'un état d'élation et de gaieté, à un état de ralentissement et de tristesse selon une évolution oscillante en rapport avec les cycles normaux de la vie biologique. Lorsque ces états s'exagèrent, devenant alors pathologiques, on parle, pour le premier d'hyperthymie, ou excitation maniaque, et pour le second, d'hypothymie, ou dépression. La cyclothymie est caractérisée par une alternance pathologique de l'humeur, telle qu'on la voit dans la psychose maniaco-dépressive bipolaire. Lorsque les accès se font toujours dans le même sens, on parle de psychose périodique unipolaire. Les troubles thymiques représentent donc des tableaux cliniques extrêmement variés. Depuis la psychose maniaco-dépressive dans son aspect unipolaire ou, au contraire, bipolaire jusqu'aux états dépressifs dits « névrotiques » ou « réactionnels », on trouve une symptomatologie d'une gravité extrêmement variable.

Les progrès réalisés ces dernières années dans les connaissances biologiques ont permis de déterminer les anomalies biologiques, objectivées dans les troubles de l'humeur par différents tests ou dosages. H.Loo a décrit 5 types de facteurs biologiques que l'on retrouve dans ces troubles thymiques. Ils concernent les monoamines cérébrales, qu'il s'agisse de noradrénaline, sérotonine ou de dopamine, les activités enzymatiques, dont certaines touchent les monoamines sans leur être spécialement liées. Ils concernent également les

systèmes neuroendocriniens, la répartition et les mouvements hydro-électrolytiques, la physiologie de la membrane avec l'apparition récente des notions de site de liaison et des récepteurs. Mais c'est surtout la sérotonine qui semble jouer un rôle considérable dans les dysfonctionnements thymiques. De nombreuses études ont montré que ces derniers pouvaient être, la plupart du temps, assimilés à des symptômes sérotoninergiques. B. Shopsin a ainsi mis en évidence la relation directe entre l'action d'un tricyclique, l'imipramine, sur l'état thymique et son activité sur la sérotonine (5-HT), dont il facilite la présence au niveau des synapses cérébrales. On a pu également préciser par différentes études biologiques que le risque de survenue d'un trouble thymique était directement lié à un déficit de la fonction sérotoninergique. » [21]

## 1. Les symptômes

Au vu de la variabilité des types de pathologies, il existe de nombreux symptômes.

### *a) Episode maniaque*

Il touche l'humeur, la pensée et le comportement. Il y a une augmentation pathologique de l'énergie et de l'activité motrice associée à une élévation extrême de l'humeur. Le patient est insomniaque et agité en continu. On retrouve une logorrhée avec des propos pouvant devenir délirants mégalomanes, voire dévier vers un discours persécutoire. Dans les formes les plus graves, le patient peut également présenter des symptômes psychotiques, au travers par exemple d'hallucinations auditives.

### *b) Hypomanie*

C'est une forme atténuée d'excitation maniaque. Elle en représente souvent la période prémonitoire. Parfois, elle apparaît comme un état de subexcitation permanent, plus fatiguant pour l'entourage que pour le patient. Elle peut être associée à un épisode dépressif.

### *c) Episode dépressif*

Tristesse, sentiment de vide, perte de tout ressort intérieur en sont les principales manifestations. Le patient a une impression d'inertie totale. Il est pessimiste, les idées noires et les ruminations anxieuses sont fréquentes et peuvent aboutir à des projets suicidaires. Le patient peut même être touché par un délire mélancolique.

### *d) Etats mixtes*

Les symptômes maniaques et dépressifs sont mélangés. Lorsqu'un épisode maniaque est associé à au moins trois symptômes dépressifs, on parle de manie dysphorique. Dans ce cas, la tristesse est souvent masquée et le risque suicidaire est non négligeable.

[28, 29]

## 2. Les types de troubles bipolaires

On va catégoriser les différents types de troubles selon l'état qui prédomine et son importance.

### *a) Troubles bipolaires de type I*

Alternances de phases maniaques et de phases dépressives avec des intervalles libres.

### *b) Troubles bipolaires de type II*

Alternances de phases dépressives et de phases hypomaniaques avec des intervalles libres.

### *c) Troubles bipolaires de type III*

Patients ne présentant que des phases maniaques ou hypomaniaques induites par les antidépresseurs, et patients ne présentant que des phases dépressives avec des antécédents familiaux de troubles bipolaires.

### *d) Les états dits « frontière »*

Ce sont des formes atténuées, avec pendant au moins deux ans, des fluctuations de l'humeur. Il y a une alternance de symptômes dépressifs avec des symptômes hypomaniaques sans épisode caractérisé. On le retrouve souvent chez les apparentés des patients bipolaires. Ces états pourront évoluer vers des troubles de types I ou II.

### *e) Les cycles rapides*

C'est un sous-groupe qui se caractérise par au moins quatre épisodes sur 12 mois. On le caractérise par une période de rémission entre les crises, d'au moins deux mois, ou par le passage d'un état à l'état opposé. Ces patients ont une moins bonne réponse au lithium.

En thérapeutique, l'objectif va donc être la régulation de l'humeur, afin d'éviter les pics de variations pathologiques et la prise en charge sera adaptée au type de bipolarité que présente le patient.

### 3. Le traitement médicamenteux

On va utiliser des traitements dits thymorégulateurs qui vont permettre de réguler l'humeur. Le mécanisme d'action de ces traitements est mal connu, mais pourrait comprendre des modifications de l'équilibre hydroélectrique et de l'équilibre membranaire, des modifications d'activités enzymatiques, des modifications du signal intracellulaire et des actions directes sur certains neuromédiateurs (sérotonine, noradrénaline et GABA).

Le chef de file des thymorégulateurs est le lithium (Théralite®). Il est très efficace mais nécessite un contrôle précis de la lithiémie pour éviter un surdosage. Parmi les effets indésirables on retrouve des troubles endocriniens avec la prise de poids, mais surtout des hypothyroïdies. Les règles d'hygiène de vie du patient sous lithium doivent être strictes et rigoureuses, afin d'éviter toute variation de la lithiémie qui pourrait être délétère (inefficacité en cas de baisse de la lithiémie ou signes de surdosage et de toxicité en cas d'élévation de la lithiémie au-delà des concentrations thérapeutiques).

Certains antiépileptiques sont utilisés pour leurs propriétés de régulateurs de l'humeur : Dépakote® (Divalproate de sodium), Dépamide® (Valpromide), Tégrétol® (Carbamazépine) et Lamictal® (Lamotrigine) dont les principaux effets indésirables sont des effets sédatifs. Les dérivés du valproate sont tératogènes et la carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique. L'utilisation de ces molécules nécessite donc de prendre certaines précautions (contraception efficace pour le valproate et interactions médicamenteuses pour la carbamazépine).

Les antipsychotiques atypiques comme l'Olanzapine, la Quétiapine, l'Aripiprazole et Risperidone ont également un effet thymorégulateur, et sont utilisés dans la prise en charge de la maladie bipolaire.

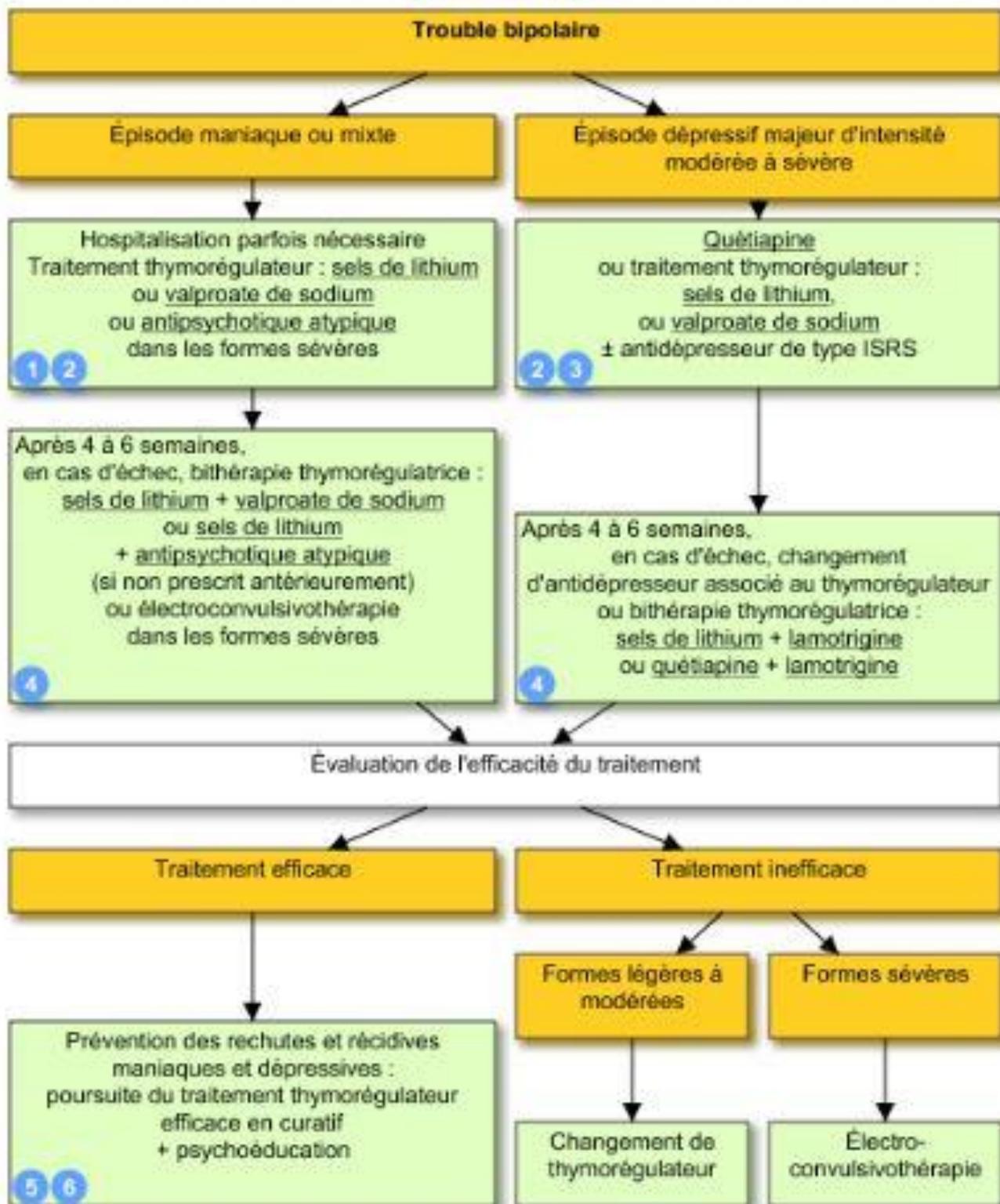
Pour un état maniaque :

- Thymorégulateur (lithium à prioriser)
- Sédatif si l'agitation est trop importante (antipsychotique ou benzodiazépine)

Pour un état dépressif :

- Antidépresseurs à manier avec précautions, le risque étant de basculer vers un état hypomaniaque ou maniaque. L'antidépresseur sera toujours associé à un régulateur de l'humeur
- Antipsychotique si idées délirantes (Olanzapine, Risperidone, Quétiapine, Aripiprazole)

## Trouble bipolaire



20. Arbre décisionnel pour les troubles bipolaires (Vidal RECO)

### III. Importance de l'observance et intérêt de l'éducation thérapeutique

La cinétique de ces traitements fait qu'ils nécessitent du temps avant d'observer un plein effet (entre 2 et 6 semaines), avec le risque qu'en début de traitement, le patient ne ressente que les éventuels effets indésirables, sans observer d'amélioration de sa symptomatologie. En effet, les traitements de fond sont efficaces sur le long terme, mais ces effets ne sont pas observés immédiatement et un arrêt prolongé du traitement peut-être à l'origine d'une décompensation de la maladie et nécessite une réinitialisation. Il est donc important que le patient soit observant. Pour cela, il doit bien comprendre le traitement et la stratégie thérapeutique.

Plusieurs facteurs peuvent fragiliser l'observance d'un patient, dont le patient lui-même. Ce dernier doit avoir pleinement conscience de ses troubles pour bien suivre son traitement, mais la dépression et les troubles de la personnalité peuvent interagir négativement sur la bonne observance.

Les facteurs liés au médecin, sa conviction et son implication jouent un rôle dans l'observance. On constate que plus les consultations sont brèves et moins les patients sont observants. Il en découle donc que l'importance de la relation médecin-patient est cruciale pour assurer un bon maintien du traitement et une adhésion à celui-ci.

L'entourage joue aussi un rôle très important. Il est démontré que l'observance est nettement meilleure si l'entourage est perçu comme soutenant. L'adaptation de la famille à la maladie et ses symptômes, ainsi que l'acceptation de ceux-ci, sont un facteur non négligeable en matière d'observance.

Pour se faire, l'éducation thérapeutique prend une place importante dans le suivi des patients, et devrait faire partie intégrante de la prise en charge des pathologies psychiatriques, comme de nombreuses maladies chroniques. Les patients sont acteurs de leur traitement et il est important qu'ils prennent conscience de la nécessité de celui-ci. Pour cela, ils doivent percevoir les effets positifs du traitement, connaître également les effets indésirables et apprendre à les gérer. Les études montrent que le taux de ré-hospitalisations chez les patients psychotiques est significativement réduit pour ceux qui suivent un programme d'éducation thérapeutique.

L'évaluation du programme d'éducation thérapeutique Bipolis® le démontre bien et appuie l'intérêt de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires en réduisant significativement le nombre d'hospitalisations dans les cinq ans qui suivent.

Distribution du nombre d'hospitalisations (Toutes hospitalisations HL, ASPDT, ASPDRE) en cinq ans-Exposés ou Non Exposés à Bipolis®.

Nbr hospitalisation en cinq ans	Non Exposés	Exposés (Bipolis®)	Total
0	10 (37 %)	17 (62,9 %)	27 (50 %)
1	5 (18,5 %)	5 (18,5 %)	10 (18,5 %)
2	7 (25,9 %)	1 (3,7 %)	8 (14,8 %)
3	1 (3,7 %)	3 (11,1 %)	4 (7,4 %)
4	3 (11,1 %)	1 (3,7 %)	4 (7,4 %)
5	1 (3,7 %)	0	1 (1,8 %)
Total	27 (50 %)	27 (50 %)	54 (100 %)

$p=0,012$ , test des rangs non paramétriques pour séries appariées de variables quantitatives de Wilcoxon.

## 21. Distribution du nombre d'hospitalisations en cinq ans exposés ou non exposés à Bipolis®

[30, 31]

Une rupture dans la prise du traitement trop brutale ou trop longue, peut être à l'origine d'une décompensation de la maladie avec exacerbation des symptômes et à l'origine d'une hospitalisation. Une hospitalisation peut également être nécessaire pour la réinitialisation du traitement après un arrêt de celui-ci, même sans décompensation.

C'est notamment le cas pour la clozapine dont l'initiation doit être réalisée sous étroite surveillance, car le risque d'agranulocytose potentiellement mortelle sans l'arrêt du traitement, nécessite un suivi très précis surtout en début de traitement. C'est pour cela qu'une initiation de clozapine est généralement réalisée en hospitalisation (même si elle se fait de plus en plus au domicile). Le plus souvent les leucopénies induites par la clozapine apparaissent entre la 4ème et la 18ème semaine suivant l'initiation du traitement. De ce fait, l'initiation de la clozapine nécessite une NFS hebdomadaire pendant les 18 premières semaines de traitement, ensuite la NFS est mensuelle. La posologie efficace est atteinte en 3 à 6 semaines, et en cas d'interruption trop prolongée il est nécessaire de recommencer le traitement comme lors d'une initiation en augmentant la posologie progressivement.

Une non-observance de la part du patient s'avère être problématique, vu qu'une réinitialisation risque d'être alors nécessaire, d'où l'intérêt de l'éducation thérapeutique pour éviter une possible ré- hospitalisation.

Par ailleurs, au vu des conditions d'utilisation de la Clozapine, on imagine facilement l'impact catastrophique que pourrait avoir une rupture d'approvisionnement de ce médicament. Nous y reviendrons plus loin.

[26]

L'observance a donc une importance primordiale dans la prise en charge de ces patients et l'éducation thérapeutique occupe une place prépondérante pour contribuer à cette observance de la part des patients. Ceux-ci deviennent acteurs de leur prise en charge et peuvent comprendre l'importance de leur traitement, et la nécessité d'y être observants. Nous voyons donc déjà, que les problèmes de ruptures d'approvisionnement des médicaments vont pouvoir compromettre la bonne observance du traitement, d'autant plus si le patient n'était pas convaincu de son utilité ou de sa nécessité.

[31, 32]

## **LES IMPACTS EN PSYCHIATRIE**

## I. Exemple d'une rupture de médicament en psychiatrie : les dérivés du valproate en 2019

En 2019, une très grosse pénurie mondiale de tous les dérivés du Valproate est apparue. Comme vu précédemment, Dépakote® et Dépamide® sont utilisés en deuxième intention dans le traitement des troubles bipolaires, en cas d'inefficacité ou de contre-indication au lithium.

La rupture était due à un dysfonctionnement, et a abouti à la fermeture temporaire du site de production de la molécule. Cette rupture s'est ressentie à l'échelle mondiale et aura duré quasiment un an.

Suite à ces tensions d'approvisionnement, l'ANSM a donc demandé aux professionnels de santé de ne pas initier de nouveaux traitements avec ces molécules. Il a également été demandé de ne pas faire de report vers les spécialités Dépakine® et Dépakine chrono® qui n'ont pas l'indication en psychiatrie, mais uniquement en neurologie pour les patients épileptiques. [Annexe 3]

Les psychiatres avaient alors comme conseil d'avoir recours au lithium, carbamazépine ou aux antipsychotiques atypiques indiqués dans les troubles maniaques de la maladie bipolaire (rispéridone, quétiapine, olanzapine ou aripiprazole).

Mais en pratique, cela rend la tâche difficile aux psychiatres. En effet, il est difficile de modifier le traitement pour un patient équilibré depuis plusieurs années sous Dépakote®/Dépamide® ou de trouver une alternative quand les molécules précédemment citées n'ont pas montré d'efficacité ou sont contre-indiquées. Une mauvaise tolérance au lithium contre-indique celui-ci. Combiné à une médication importante du patient pour d'autres pathologies (cardiaque, pulmonaire ou autre), l'utilisation de la carbamazépine est difficile, car pourvoyeuse de nombreuses interactions médicamenteuses.

Bien qu'il soit difficile voire impossible de savoir si la rupture en est la cause, on peut aisément comprendre que de nombreux patients, équilibrés depuis longtemps, aient pu être en difficulté dans la prise en charge de leur pathologie, soit par manque d'efficacité de l'alternative proposée, soit par l'arrêt de leur traitement. Certains psychiatres interrogés m'ont rapporté la décompensation de nombreux patients jusqu'alors bien équilibrés durant cette période.

Une étude de pharmacovigilance menée en France, nous rapporte que la proportion de cas de pharmacovigilance liés aux ruptures était la plus importante pour les médicaments qui touchent la sphère neurologique. L'étude précise que la majeure partie de ces cas concerne l'acide valproïque et ses dérivés. Une toxicité du traitement de substitution était à l'origine de 59% des cas avec une inefficacité de celui-ci dans un tiers des cas. [15]

Rentre également en jeu la vision du patient lui-même. En effet, les patients bipolaires sont très fragiles émotionnellement. Une annonce de rupture et d'indisponibilité de leur traitement est susceptible de générer un stress très important. Pour l'observer, il suffit de se rendre sur les sites de forum où l'on peut retrouver des patients qui s'interrogeaient et craignaient l'arrêt ou la modification de leur traitement. Les patients avaient peur des rechutes de leur crise maniaque, qui sont souvent très mal vécues. On observe que certains d'entre eux songent à l'automédication, ou à se procurer leur traitement de manière non officielle. D'autres tombent dans des théories complotistes, assurant que les ruptures sont organisées par les élites dirigeantes, en collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques, et ainsi, ne font plus confiance au système de santé.

Depuis 2019, les dérivés du valproate sont régulièrement en tension d'approvisionnement, que ce soit ceux indiqués dans la prise en charge de la maladie bipolaire ou ceux indiqués dans la prise en charge de l'épilepsie. Nombreux sont les patients qui relatent devoir régulièrement s'adresser à plusieurs pharmacies pour avoir l'intégralité de leur traitement, et disent avoir appris à se débrouiller avec ces difficultés d'approvisionnement successives.

Cet exemple illustre très bien les problèmes rencontrés par les professionnels de santé en psychiatrie lors des ruptures. En effet, s'associent des difficultés à trouver des alternatives thérapeutiques et à modifier un traitement jusqu'alors efficace, à des difficultés liées aux patients eux-mêmes, de par leur réaction vis-à-vis de ces ruptures et le maintien de l'observance.

## II. A l'officine

A l'officine, les ruptures de médicaments sont devenues le quotidien des pharmaciens et de leurs équipes. Ils doivent s'adapter et trouver des solutions pour pouvoir prendre en charge les patients au mieux. Cela va induire une perte de temps et d'énergie très importante, qui peut jouer sur le moral des équipes.

### 1. L'impact général des ruptures à l'officine

L'interrogation régulière des grossistes-répartiteurs se fait le plus fréquemment possible, le but étant de ne pas manquer les retours de produits alors en rupture. Cela implique de tenir à jour une liste des produits manquants, et d'interroger systématiquement et rapidement les grossistes-répartiteurs. En effet, les stocks étant souvent restreints, ils sont rapidement écoulés, ou bien très contingentés, ce qui très souvent ne permet que partiellement de répondre aux besoins des patients, les obligeant à revenir à l'officine pour chercher la suite de leur traitement chronique.

Ensuite il y a la possibilité des dépannages directement par les laboratoires pharmaceutiques. Ceux-ci sont également souvent limités et imposent parfois certaines conditions. C'est par exemple le cas avec le Créon<sup>®</sup>, pour lequel, le laboratoire exige la liste anonyme des patients de la pharmacie sous traitement par Créon<sup>®</sup>, ainsi que leur posologie exacte, dans le but de ne dépanner que le nombre exact de boîtes nécessaires. S'ajoute le temps passé pour pouvoir obtenir ces dépannages. En effet, il n'est pas toujours facile de rentrer en contact avec un opérateur du laboratoire et un appel peut parfois durer de longues minutes, surtout si la demande est importante.

Prendre contact avec le prescripteur pour mettre en place une alternative thérapeutique constitue également une perte de temps non négligeable. Les weekends et jours fériés cela devient même quasiment impossible. Si la pharmacie travaille en confraternité avec les médecins autour d'elle, dans une MSP par exemple, la prise de contact est facilitée et on gagne du temps. Mais dans le cas contraire, il faut passer par le secrétariat qui n'est pas toujours disponible. Si le médecin est en consultation, il ne pourra pas répondre de suite ce qui implique une perte de temps supplémentaire. Il y a également la difficulté à prendre contact avec les spécialistes en milieu hospitalier. Les secrétariats sont difficilement accessibles du fait d'un nombre important d'appels, et le prescripteur n'est pas toujours présent ou disponible, d'autant plus s'il exerce sur plusieurs sites. Les psychiatres sont un bon exemple puisqu'ils consultent à l'hôpital et en CMP.

A la perte de temps et d'énergie que tout cela implique, s'ajoute la difficulté d'expliquer la situation aux patients. Bien que la majorité d'entre eux soient compréhensifs, il est tout de même difficile de faire attendre un patient de très longues minutes pour prendre contact avec un médecin, ou de devoir le faire revenir plus tard (surtout en milieu rural où les patients doivent faire plusieurs kilomètres pour se rendre à la pharmacie). Il est également difficile d'expliquer à un patient que l'on ne peut pas lui délivrer son traitement. Récemment, avec les ruptures d'antibiotiques, cette difficulté s'est imposée.

[10]

## **2. Impact des ruptures au comptoir avec des patients suivis en psychiatrie**

Le patient souffrant d'une pathologie psychiatrique a parfois des réactions exacerbées dans le registre de ses émotions. Nous allons décrire les réactions que nous avons pu observer sur des cas concrets rencontrés à l'officine.

### ***a) Le patient anxieux***

L'anxiété est un signe clinique retrouvé fréquemment dans les maladies psychiatriques : par exemple, 50% des patients souffrant d'un trouble bipolaire sont susceptibles de développer un trouble anxieux au cours de leur vie et un tiers d'entre eux manifesteront un trouble anxieux. De même, 38,3% des patients atteints de troubles schizophréniques présentent une comorbidité anxieuse avec majoritairement une phobie sociale (14,9% des cas). Cette anxiété va avoir des effets délétères sur l'évolution de la maladie, et rendra plus difficile la prise en charge.

Chez de nombreux patients schizophrènes, cela peut même devenir le point de départ d'une décompensation, ou encore d'un délire paranoïde par exemple. Une étude menée sur 128 patients schizophrènes a montré qu'un score plus élevé au questionnaire d'anxiété était positivement corrélé, certes à une meilleure perspicacité, mais également à des hallucinations, un repli sur soi, une dépression, un désespoir et un fonctionnement médiocre.

Concernant les patients bipolaires, la présence de troubles anxieux est associée à une augmentation de la charge des symptômes, avec une détresse psychologique accrue et une plus grande irritabilité. Les épisodes aigus sont plus graves, avec une durée des crises plus élevée surtout pour les épisodes dépressifs et une chronicité plus élevée (cycles plus courts et crises plus fréquentes).

Lorsqu'une rupture d'approvisionnement apparaît, et que le patient vient chercher son traitement qui est indisponible, cela risque de générer un stress important chez celui-ci. En effet, les patients ayant une autonomie de gestion sur leur traitement, la prise de conscience de l'importance et de la nécessité de la prise du médicament est primordiale, et est centrale dans la prise en charge thérapeutique. Comme évoqué précédemment, l'éducation thérapeutique occupe une place importante dans la prise en charge des patients. Ils sont acteurs de leur traitement et ont conscience de l'importance de celui-ci. De plus, les crises sont mal vécues pour beaucoup de patients, ils ont peur de décompenser et d'être hospitalisés.

[33, 34]

De ce fait, l'annonce de l'indisponibilité du traitement sans date de retour peut faire l'effet d'un « choc émotionnel » chez des patients fragiles. Ils peuvent alors devenir très anxieux et avoir peur de la rechute et de l'hospitalisation.

**Exemple de Monsieur C** : il est traité par Trevicta® : c'est un traitement qui nécessite d'être commandé directement au laboratoire, et dont les ruptures peuvent survenir. De plus, c'est un NAP pour lequel les injections se font au CMP, à dates fixes une fois tous les 3 mois. Les rendez-vous étant fixés à l'avance pour les injections, un retard de livraison et de réception induisent un stress très important chez ce patient. Il a peur de ne pas avoir son traitement à temps. Ainsi, lorsque son médicament n'est pas disponible à la date prévue, il vient tous les matins et tous les soirs à la pharmacie, dans l'espoir de récupérer son injection. Et on observe son anxiété grandir de jour en jour, à l'approche de la date fixée par le CMP. Bien qu'il soit possible de déplacer la date de l'injection de quelques jours, sans que cela n'ait d'incidence clinique sur la prise en charge de la pathologie, c'est très difficile pour lui de prendre en compte ces informations, et ce malgré les tentatives de réassurance et les explications du personnel de la pharmacie, concernant la réception prochaine de son traitement.

Cette situation de rupture ou de tension d'approvisionnement, a un autre effet sur le comportement des patients : en effet, certains patients ayant été confrontés à une rupture lorsqu'ils viennent à la pharmacie, ou à un retard dans la réception de leur traitement, vont vouloir anticiper, et récupérer leur traitement de plus en plus tôt, quitte à avoir un mois d'avance de traitement au domicile. Ce qui est difficilement compatible avec les contraintes imposées par l'Assurance Maladie pour pouvoir obtenir le remboursement des médicaments dans le cas de pathologies chroniques, un certain délai minimal entre 2 dispensations devant être respecté.

**Exemple de Monsieur P :** Ce patient qui est très anxieux est traité par Risperdalconsta®. A la suite d'une rupture concernant son médicament, il a décidé de toujours prendre son traitement du mois suivant avec une anticipation correspondant à un mois. Il commande donc les deux boîtes nécessaires à son traitement mensuel, juste avant de réaliser l'injection des précédentes et vient les récupérer dans la foulée. Cela ne pose pas de problème à l'heure actuelle, et un retard dans la réception, suite à une rupture, laisse un mois de battement pour pouvoir réceptionner le traitement. Malgré cela, une rupture induit un stress important chez ce patient qui est très anxieux (il fait comme Monsieur C et vient tous les jours à la pharmacie). Lorsqu'il récupère son traitement à l'avance, il conserve donc son traitement durant un mois complet chez lui. Or le Risperdalconsta® se conserve au réfrigérateur, il est donc très difficile de s'assurer qu'il conserve son traitement dans de bonnes conditions, même si son comportement nous amène à lui faire confiance sur ce sujet. Mais par exemple, une coupure d'électricité à son domicile pourrait avoir de graves conséquences. De plus, un changement de posologie entrainerait la perte du traitement délivré en avance.

Certaines pharmacies peuvent également proposer aux patients d'anticiper les commandes de médicaments pour avoir le traitement au moment de sa venue à l'officine. Cela sera un confort et peut rassurer le patient. Le problème est, qu'en cas de modification du traitement ou de la posologie, la pharmacie va se retrouver avec une boîte inutile dans son stock si aucun autre patient ne prend ce traitement. De plus, ce sont parfois des traitements coûteux qui ne pourront pas être facturés à l'Assurance Maladie, ni renvoyés aux grossistes pour les médicaments thermosensibles. Cela peut donc engendrer une grosse perte financière pour l'officine et un gâchis car le médicament sera éliminé par Cyclamed®. Par exemple, le prix du Trevicta® varie entre 526,27 et 1209,87 euros selon les dosages.

Le fait d'anticiper et de venir chercher son traitement à l'avance peut poser un autre problème. Une délivrance anticipée est un motif de refus de paiement par l'Assurance Maladie. Il arrive parfois que certains patients viennent chercher leur traitement bien avant les 21 jours nécessaires entre les deux délivrances. Que ce soit par peur des ruptures ou non, il est difficile pour le pharmacien de faire comprendre cela aux patients.

En effet, la phrase habituellement utilisée auprès des patients « c'est l'Assurance Maladie qui nous impose ce fonctionnement » peut être mal interprétée par des patients psychotiques. Et cela pourrait potentiellement alimenter un délire paranoïde. Or, un refus de délivrance avec pour motif « le fonctionnement imposé par l'Assurance Maladie » peut être mal interprété et être pris comme personnel par le patient. Il va alimenter son délire, et pourra même, dans certain cas, être agressif au comptoir. Ce fut le cas pour un renouvellement classique sans rupture, pour un patient qui prenait alors de l'olanzapine. Ce patient sortant tout juste de son rendez-vous avec le psychiatre vient donc chercher son traitement avec sa nouvelle ordonnance. Le traitement étant inchangé, le préparateur refuse de lui délivrer le traitement qu'il avait pris une semaine plus tôt. Le patient

commence à s'agacer et ne comprend pas pourquoi on lui refuse son traitement, il commence à s'agiter et être agressif avec le préparateur. Le patient se met alors à décrire un complot visant sa personne, il dit notamment « ça ne m'étonne pas, ils sont toujours contre moi ! Ils m'espionnent sans arrêt ! Ils me veulent du mal ! ». Le pharmacien est intervenu en l'apaisant et lui expliquant calmement que la règle était la même pour tous et qu'en revenant deux semaines plus tard il aurait son traitement sans problème. Le patient bien que calmé est parti mécontent en marmonnant.

Le spectre paranoïaque se caractérise par « la présence chez un individu d'un ensemble de pensées dont le contenu correspondant à une perception exagérée et persistante de soi-même comme étant la cible de pensées ou d'actions provenant d'autrui » [30]. Le degré varie et peut même aller jusqu'à un délire de persécution qui se définit par la « croyance pathologique d'un sujet convaincu d'être l'objet d'attaques et d'hostilité de la part de personnes réelles ou imaginaires » [17]. Parfois, le délire paranoïde sera tourné vers la toute-puissance des hautes sphères du pouvoir et des institutions, ce qui va pouvoir se rapporter à la situation suivante où l'Assurance Maladie correspond au pouvoir et en veut spécialement au patient

[20, 21, 35]

Cet exemple illustre de fait, un autre problème moins fréquent, pouvant être rencontré à l'officine lors d'une rupture de médicament. En effet, une rupture de médicament peut être mal interprétée par un patient. L'origine de cette rupture peut interroger le patient et alimenter chez lui un délire paranoïde pouvant aller jusqu'à un délire de persécution.

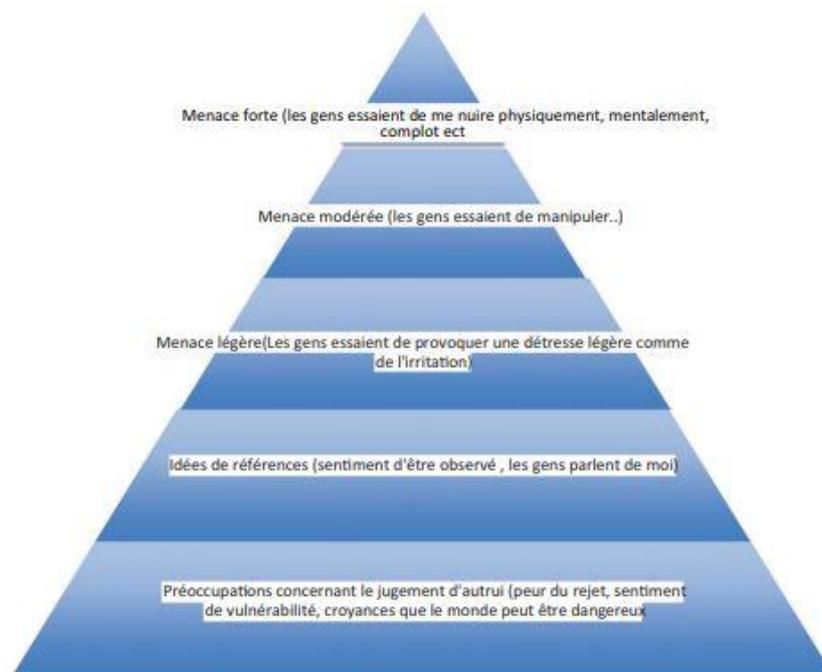


Fig. 1. Modèle hiérarchique de la paranoïa (Freeman, 2005).

## 22. Modèle hiérarchique de la paranoïa (Freeman, 2005)

## *b) Le patient détaché*

Comme vu précédemment, l'observance est un point clé dans la prise en charge médicamenteuse des patients en psychiatrie. L'éducation thérapeutique est un outil efficace pour encourager et accompagner les patients à être observant, et à prendre correctement leur traitement. Malheureusement, tous les patients ne sont pas réceptifs à l'éducation thérapeutique. Il est alors difficile de maintenir une prise en charge efficace. Dans la schizophrénie, on a la possibilité de mettre en place des traitements retards injectables, pour favoriser l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement.

Chez certains patients qui n'ont pas assimilé l'importance du traitement, l'annonce de la rupture et de l'indisponibilité de leur traitement n'aura aucun impact sur leur comportement. Ainsi, ils ne viendront même pas chercher leurs médicaments une fois ceux-ci redevenus disponibles. S'en suivra une rupture thérapeutique et un risque accru de décompensation de la maladie.

**Exemple de Monsieur A** : ce patient a comme traitement le Xeplion®. Il y a eu de nombreuses ruptures ces derniers temps sur ce médicament, et il en a résulté la nécessité de commander directement au laboratoire, ou d'attendre le retour chez les grossistes-répartiteurs. Des boîtes ont même été importées d'Espagne pour répondre aux besoins le temps de la rupture en France. Le patient prend ce traitement depuis longtemps et n'est pas étonné lors de l'annonce de l'indisponibilité de celui-ci. L'annonce de l'indisponibilité de son médicament n'a pas semblé l'inquiéter, et il est resté détaché et distant. Ce patient est très sédaté, et il a été très difficile de lui faire comprendre de revenir chercher son traitement la semaine suivante. Au final, il n'est jamais revenu chercher son traitement malgré nos relances par téléphone. On se retrouve donc avec un patient qui n'a pas eu son injection à temps, et une boîte d'un médicament en tension d'approvisionnement inutilisée dans le stock de la pharmacie.

Les maladies psychiatriques et principalement la schizophrénie, s'accompagnent de troubles cognitifs. Les troubles de la mémoire, mais également de la compréhension, peuvent être présents. Il n'est donc pas rare qu'un patient atteint de troubles psychiatriques oublie de venir chercher son traitement, ou ne comprenne pas la situation.

De plus, dans un contexte d'adhésion aux soins difficile et de non observance, l'oubli du traitement sera d'autant plus probable et problématique.

### *c) Le patient agressif*

Dans l'imagination populaire, l'association entre une agressivité exacerbée et la schizophrénie, ou la maladie psychiatrique en général, est un point essentiel. Bien que beaucoup moins fréquente que l'on se l'imagine, l'agressivité des patients psychotiques est parfois une réalité. Là encore, elle se traduit majoritairement par une auto-agressivité, le patient s'en prend à lui-même. Mais dans certains cas, l'hétéro-agressivité existe. On trouve effectivement un nombre non négligeable de personnes en hôpital psychiatrique suite à des actions violentes parfois menées sur autrui.

Ces manifestations sont principalement observées lors de crises paranoïdes, et leur existence en dehors de ces crises reste très rare. Cependant, les patients atteints de ces pathologies sont à même d'avoir une impulsivité exacerbée, comparativement à des individus non malades. Des études démontrent bien chez les patients connus pour être violents, une grande impulsivité à l'origine de leurs actes, qui n'étaient pas prémédités. D'autres études font le lien entre un comportement hostile et une « urgence face aux émotions négatives ».

Concernant les patients atteints de troubles bipolaires, l'un des symptômes de la maladie se caractérise par une potentielle irritabilité. On retrouve également une impulsivité à l'origine de passages à l'acte, souvent à l'origine de suicide en phase dépressive. Les thymorégulateurs ont une action sur ces deux aspects ; cependant associé à une anxiété, cela peut se traduire par des réactions particulières de la part des patients.

L'annonce de l'indisponibilité d'un traitement peut être du registre de l'émotion négative pour le patient schizophrène, ou bien l'information de trop chez le patient bipolaire. L'absence d'antibiotiques pour traiter une infection peut être vue comme une injustice. L'impulsivité prendrait alors le dessus, et le patient pourrait devenir agressif.

Récemment dans une pharmacie appartenant à une MSP, une rupture sur la prednisolone et la prednisone a conduit à un protocole en accord avec les médecins généralistes. Pour les traitements courts, concernant les angines principalement, la pharmacie était autorisée à substituer le traitement par du Médrol® (Méthylprednisolone) alors seul corticoïde disponible. Une patiente bipolaire se présente à la pharmacie avec une ordonnance de prednisolone pour 5 jours. Le pharmacien substitue par le Médrol® et explique la situation à la patiente. Celle-ci devient alors hostile et assez irritée, déjà anxieuse de par sa maladie. Elle est inquiète des effets du médicament non prescrit sur son corps : « J'ai plein d'allergies ! Je ne vais pas le supporter ! Vous voulez me tuer ! ». Elle commence alors à être agressive verbalement, et après une tentative infructueuse de contacter son médecin pour la rassurer, ainsi que quelques explications, elle finit par se calmer un peu et accepter le traitement substitutif mais en restant méfiante et proférant des menaces : « Au moindre effet secondaire je porterai plainte ! Je vous préviens ! »

A ce jour, je n'ai pas été confronté à des actes hétéro-agressifs au comptoir à cause des ruptures, seulement des violences verbales, et qui ne sont pas forcément et uniquement le fait de patients psychotiques. Il faut tout de même être conscient que ces actes sont une possibilité, et les pharmaciens doivent rester vigilants et bien adapter leur discours pour éviter ces situations. Pour preuve, les chiffres inquiétants publiés par le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens concernant les agressions au comptoir (459 agressions concernant des pharmaciens d'officine recensées en 2023), et ces chiffres ne concernent que les agressions déclarées.

[36, 37, 40]

#### *d) Les proches*

Dans la prise en charge d'un patient atteint de pathologie psychiatrique, les proches ont une place importante. Ils sont souvent en première ligne et très impliqués. Ce sont eux qui sont les premiers témoins et victimes (avec le patient lui-même) des décompensations des patients. Il est important de noter que dans la grande majorité des cas, à la suite d'une hospitalisation en hôpital psychiatrique, la réussite du retour au domicile est grandement dépendante de l'implication des proches et de l'entourage. De même, la ré-autonomisation est rendue difficile si le patient est esseulé.

C'est pourquoi les proches sont souvent impliqués de manière étroite dans la prise en charge du malade, et sont des interlocuteurs directs pour les psychiatres. Ils font partie intégrante de l'alliance thérapeutique, et jouent un rôle majeur dans l'observance. Il existe d'ailleurs des programmes d'éducation thérapeutique dédiés aux familles et aux proches des patients souffrant de pathologies psychiatriques.

L'accompagnement des familles et des proches est d'autant plus important que vivre avec un patient malade n'est pas toujours aisé. Les proches sont des aidants pour les malades, et de ce fait la maladie pèse aussi sur eux, d'autant plus que ces maladies ont une composante familiale et qu'il arrive que les proches soient atteints également, ou bien que l'accompagnement de leur proche soit un facteur déclenchant de la maladie chez eux.

Il est fréquent que, pour les patients non-observants, avec des troubles cognitifs importants, ou âgés, ce soit un proche (parents, enfants ou frère/sœur) qui gère le traitement au domicile.

En cas de rupture de médicament pour le patient, c'est son aidant qui sera au comptoir à accueillir l'information. Le dialogue sera souvent plus aisé qu'avec le patient lui-même, surtout si ce dernier a des troubles cognitifs importants.

Cependant, il faudra faire face à la peur et l'anxiété des proches. Ce sont eux qui vont subir la décompensation du patient si elle survient. Ils ont déjà été confrontés par le passé à une ou plusieurs crises de leur proche, et il est facile de comprendre leurs craintes. Avoir un discours rassurant, dispenser des informations précises et éclairées, sera d'autant plus important.

Malgré tout, certaines personnes pourront tout de même avoir de mauvaises réactions. Par exemple, lors de la rupture de Dépakote® en 2019, une dame qui s'occupe de sa mère s'est montrée très agressive et a même posé un ultimatum à la pharmacie : « Vous ne savez pas ce que c'est si elle n'a pas son traitement ! Je ne bougerai pas tant que vous n'aurez pas trouvé une solution ! ». La solution est finalement venue d'un appel auprès de la PUI où la dame est suivie, qui a accepté de la dépanner en attendant le retour du médicament. Mais cette situation est anecdotique car les PUI, sauf dérogation expresse, ne sont pas autorisées à délivrer des médicaments aux patients ambulatoires, même en situation de difficultés d'approvisionnement. Ceci peut d'ailleurs être source de tension lorsque les ruptures ne concernent que le circuit d'approvisionnement en ambulatoire, alors que le circuit d'approvisionnement des établissements de santé est préservé : en effet, il est parfois difficile de faire entendre aux personnes concernées par des difficultés d'approvisionnement en médicaments en ville, que les PUI ne sont pas autorisées à les dépanner.

Au-delà donc du temps perdu à lutter contre les ruptures en appelant les médecins et les laboratoires, les pharmaciens doivent également gérer des situations avec des patients dont les réactions peuvent être démesurées. L'adaptation du discours est très importante pour communiquer avec des patients atteints de pathologies psychiatriques, et ce d'autant plus qu'ils sont en situation de stress. Or les pharmaciens ne sont pas forcément formés à avoir un discours adapté aux patients psychotiques, comme le sont les psychiatres et les infirmiers de leurs services.

### III. Impacts en consultation

#### 1. Introduction et présentation du sondage

En tant que pharmacien, il était facile d'observer et de connaître l'impact des ruptures à l'officine. En effet, nous en sommes témoins au quotidien. Par contre, connaître l'impact réel des ruptures en pratique clinique est beaucoup plus difficile. De nombreuses hypothèses qui semblaient plausibles ont été avancées, mais dans l'intérêt de ce travail, il était nécessaire de les vérifier. Pour ce faire, nous avons pensé qu'il était intéressant d'interroger les premiers concernés, les psychiatres.

A l'officine, il est fréquent de contacter les médecins en cas de rupture pour mettre en place une alternative thérapeutique. Il est donc probable que les psychiatres se voient contactés par les pharmaciens en cas de ruptures. Cela leur est-il déjà arrivé ?

Lorsque les ruptures se prolongent, il est parfois nécessaire de mettre en place une alternative thérapeutique. En psychiatrie, il est parfois difficile de réaliser un tel changement. En effet, comme dans toute pathologie chronique, il est parfois difficile de trouver le bon médicament, et une fois que le patient est équilibré avec son traitement, il serait périlleux de vouloir le modifier. Les psychiatres sont-ils contraints d'avoir recours à des modifications de traitement suite à des difficultés d'approvisionnement en médicament ?

Par ailleurs, les psychiatres sont les mieux placés pour évaluer si les ruptures ont un impact clinique sur les patients. En effet, bien que l'hypothèse d'un impact réel paraisse plus que probable, il est impossible de le mesurer précisément par des chiffres tant les facteurs à l'origine des décompensations sont nombreux. Le marqueur le plus probant, même s'il est très subjectif, est donc le point de vue du spécialiste qui peut évaluer si selon lui les ruptures d'approvisionnement en médicaments jouent un rôle dans l'évolution de la maladie.

## 2. Matériel et méthodes

### *Population cible*

L'interrogation des psychiatres et des internes en pharmacie a été réalisée au moyen d'un questionnaire gforms [Annexe 9].

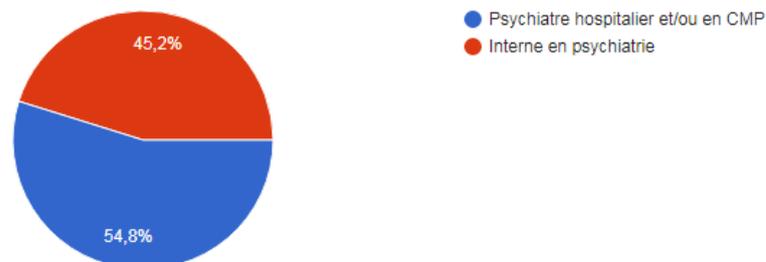
J'ai choisi ce format pour sa facilité de réalisation et d'accès, mais également pour sa facilité de diffusion auprès d'un public précis. Le questionnaire a ainsi été diffusé par mail.

Le format du questionnaire est sous forme de questions à choix multiples. J'ai laissé également la possibilité facultative d'y associer une réponse libre sous forme écrite pour compléter les propos et partager des expériences professionnelles personnelles.

La diffusion s'est faite grâce à des relations personnelles et professionnelles, auprès de psychiatres et internes en psychiatrie basés à Toulouse, Bayonne, Albi et Poitiers.

Le sondage a été proposé aux participants entre novembre 2023 et mars 2024, j'ai reçu 31 réponses.

Les réponses sont anonymes et seule la situation professionnelle du participant est connue à travers la première question (psychiatre ou interne). Comme le montre la répartition ci-dessous, parmi les participants, on compte 54,8% de psychiatres hospitaliers exerçant également en CMP (17) et 45,2% d'internes en psychiatrie (14).



### 23. Répartition des participants

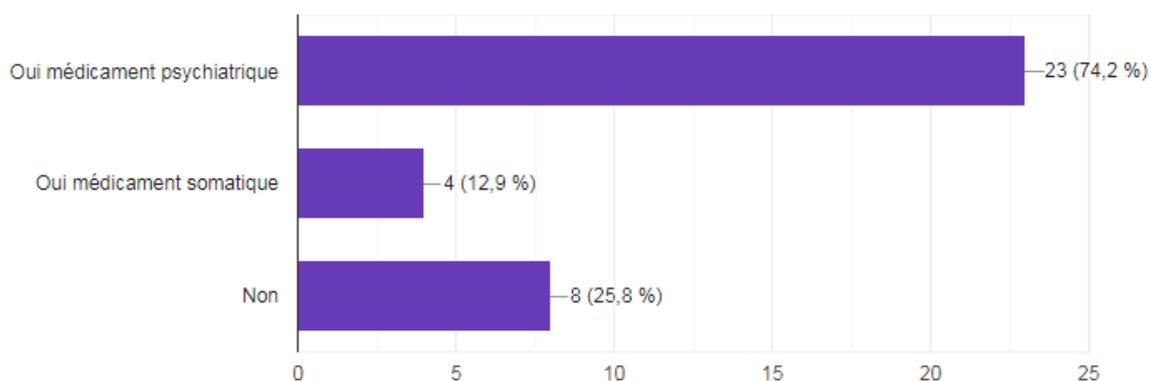
Cette donnée est importante. En effet, les internes exercent depuis moins longtemps que les psychiatres diplômés, et leur expérience est donc plus restreinte. Potentiellement, on peut penser qu'ils ont moins été confrontés aux situations de ruptures du fait de leur peu d'années de pratique.

### 3. Résultats de l'enquête

#### Réponses reçues

Question 1 : Avez-vous déjà été contacté par une pharmacie à cause d'une rupture d'approvisionnement concernant un médicament pour l'un de vos patients ?

A cette question, la majorité des participants ont répondu « oui » pour ce qui concerne des médicaments psychiatriques. Il est intéressant de noter que les répondants ont aussi pu être confrontés à des situations de rupture concernant des médicaments hors du champ de la psychiatrie.



#### 24. Réponses à la question 1

Ces résultats sont à nuancer si on sépare les réponses des psychiatres de celles des internes.

En effet, seul un psychiatre sénior sur les 17 ayant participé, a répondu non à cette question, contre 7 internes sur les 14 ayant participé, ce qui fait que quasiment l'ensemble des psychiatres participants ont déjà été contactés par une pharmacie à cause d'une rupture alors que seul 1 interne sur 2 a été concerné.

Les exemples de ruptures cités par les participants sont nombreux et variés :

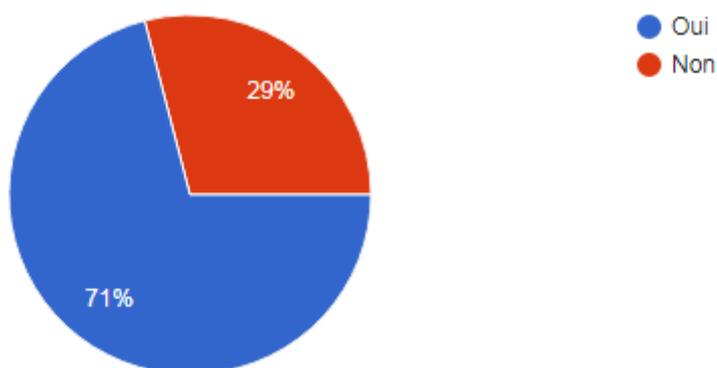
Dépakote® 8 fois	Tranxène® 2 fois	Noznan	Neuleptil®
Valium® 3 fois	Athymil®	Aripiprazole en gouttes	Gabapentine
Atarax® 2 fois	Théralène® 4 fois	Revia®	
Clozapine 2 fois	Piportil®	Lamictal®	
Semap®	Paroxetine	Flupentixol	
Amoxicilline	Acetylcysteine	Flixotide®	

Le Dépakote® est cité plusieurs fois, ce qui est en accord avec les situations de ruptures récurrentes sur les dernières années. Plus inquiétant est la référence à la clozapine dans ces situations décrites, et nous en discuterons plus loin.

Pour ce qui est du Piportil®, du Flupentixol et du Semap®, ce sont des antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération, et l'expérience montre que pour des médicaments anciens, efficaces, mais de moins en moins utilisés et peu coûteux donc peu rentables pour les laboratoires pharmaceutiques, les situations de rupture sont très souvent les prémices avant un arrêt de commercialisation (cas du Moditen®, puis du Modécate® et plus récemment du Piportil®).

Le Semap®, le seul antipsychotique sous forme de comprimés à administration hebdomadaire, a été remplacé par une spécialité équivalente Acemap® dont la dispensation se fait via les rétrocessions hospitalières (ce qui peut être un facteur limitant d'accès au traitement, puisque le patient doit obligatoirement se rendre dans une PUI d'un établissement de santé pour avoir son traitement, au lieu de pouvoir l'obtenir dans sa pharmacie d'officine de proximité). La rupture concernant le Semap® puis son remplacement par la spécialité Acemap® a entraîné une très forte diminution de l'utilisation de cet antipsychotique.

*Question 2 : Avez-vous déjà été contraint de mettre en place une alternative thérapeutique pour l'un de vos patients à cause d'une rupture déclarée de médicaments ?*



## 25. Réponses à la question 2

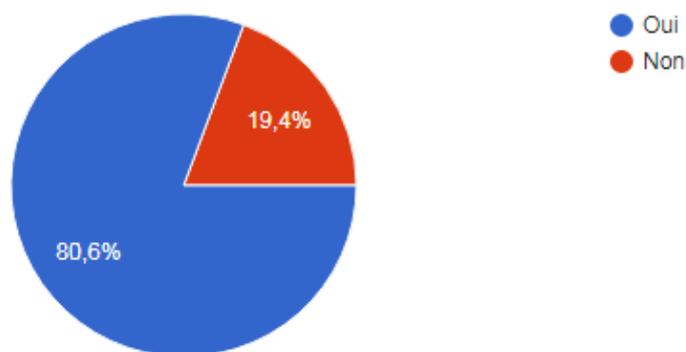
Les exemples de médicament ayant nécessité un changement de thérapeutique cités sont là aussi nombreux et variés :

Dépakote® 12 fois	Xanax®
Théralène® 5 fois	Valium®
Piportil®	Xeplion®
Tranxene®	Amoxicilline

Certains participants ont partagé leurs expériences qui prouvent leur désarroi lors de ces situations. Un psychiatre a rapporté avoir remplacé Dépakote® par Dépakine Chrono® alors même que l'ANSM avait indiqué de ne pas le faire. Un patient a dû changer de traitement alors qu'il était équilibré depuis 10 ans sous Piportil®. D'autres ont parlé de réponses variables et difficiles à évaluer lors des ruptures de Théralène®.

La question suivante interroge sur l'impact direct sur les patients et s'ils sont atteints par ces ruptures.

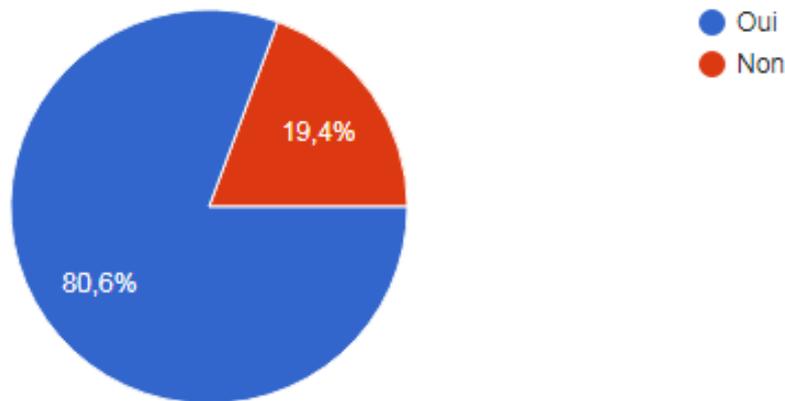
*Question 3 : En consultation, certains de vos patients se sont-ils déjà plaints d'une indisponibilité de leur traitement ?*



#### 26. Réponses à la question 3

On observe donc que les ruptures ont un impact direct sur les patients et les perturbent. En effet, s'ils s'en plaignent en consultation c'est que cela les affecte, impliquant bien évidemment, des risques pour leur stabilité clinique et potentiellement pour leur observance.

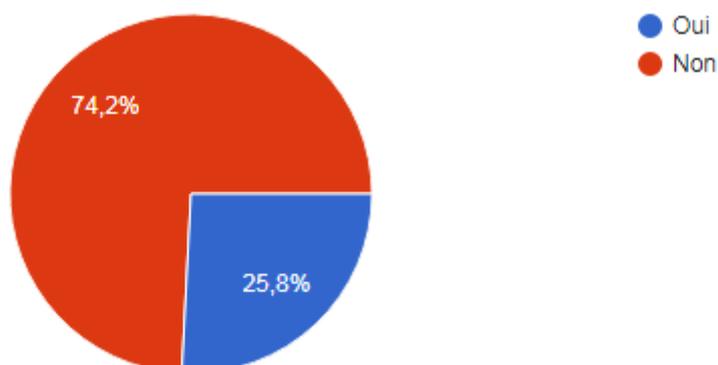
*Question 4 : D'après vous, ces situations de ruptures ont-elles eu un impact clinique sur les patients ?*



#### 27. Réponses à la question 4

Cette question illustre bien ces problèmes car 80,6 % des participants pensent que les ruptures d'approvisionnement en médicaments ont eu un impact clinique sur leurs patients.

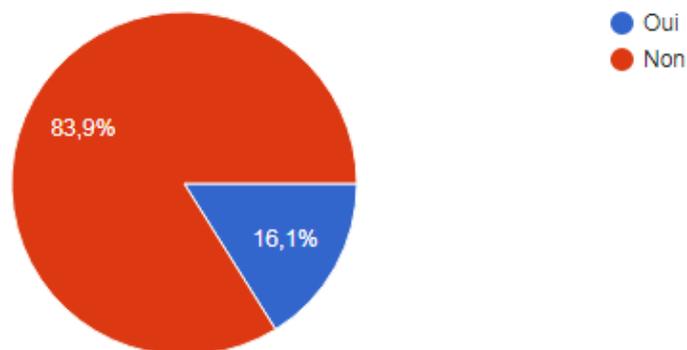
*Question 5 : Avez-vous été confronté à des problèmes/ruptures d'approvisionnement concernant les traitements NAP ?*



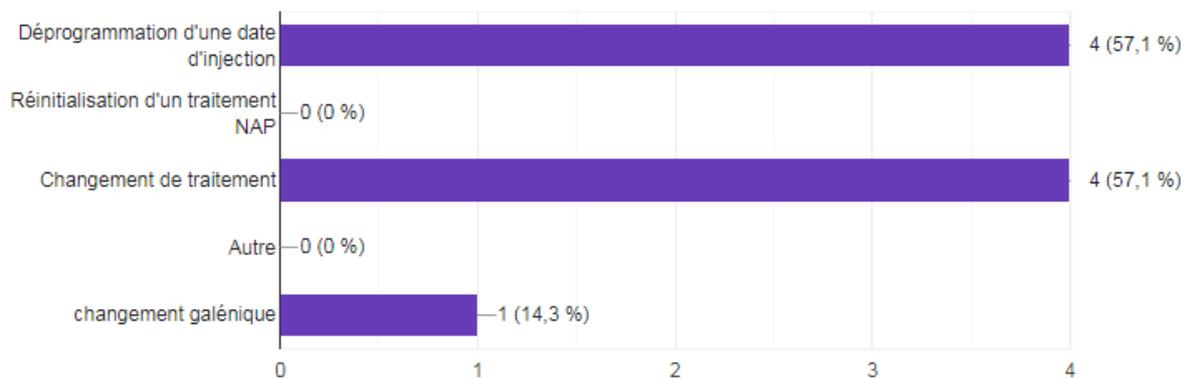
#### 28. Réponses à la question 5

Concernant les NAP, comme vu précédemment, leur circuit d'approvisionnement nécessite parfois de passer par le laboratoire directement et implique souvent un délai de livraison plus long, surtout en période de tension d'approvisionnement. Ils sont souvent onéreux et thermosensibles pour certains. Les pharmaciens n'ont donc pas d'intérêt à les stocker, et les commanderont sur demande du patient présentant une prescription. Très majoritairement, les répondants n'ont pas été confrontés à des difficultés d'approvisionnement des NAP, malgré un circuit d'approvisionnement parfois générateur de retard potentiel de livraison.

Question 6 : Vous est-il arrivé de devoir modifier un traitement NAP suite à des problèmes d'approvisionnement ?



### 29. Réponses à la question 6



### 30. Réponses données par les participants ayant répondu oui à la question 6

Concernant les NAP, les résultats de l'enquête sont un peu plus optimistes. En effet, malgré des ruptures notamment sur le Xéplion® récemment ou le Piportil® de manière assez récurrente, les psychiatres nous rapportent peu de soucis liés aux ruptures des NAP. 4 changements de traitement et 4 déprogrammations d'injection liés à une rupture de NAP sont cependant rapportés. Dans la majorité des cas, l'injection du NAP peut être décalée de quelques jours, ce qui peut suffire à pallier à un retard d'approvisionnement. Par contre, le changement de traitement peut être problématique, car cela signifie repasser par l'étape du traitement par voie orale, retrouver un équilibre avec une molécule qui soit efficace et bien tolérée, puis passer au stade de l'injection, toutes ces étapes successives pouvant prendre plusieurs semaines.

En fin de questionnaire, une question libre a été laissée pour que les participants puissent partager leur ressenti et leurs expériences.

La plupart rapportent la difficulté d'équilibrer les patients avec un traitement, et le contexte parfois compliqué de l'alliance thérapeutique. Les ruptures mettent en danger ces points primordiaux dans la prise en charge des pathologies psychiatriques en particulier, et augmentent le risque de rechute des patients. Les ruptures vont à l'encontre du long travail aboutissant à l'acceptation du traitement par les patients, et jouent certainement un rôle non négligeable dans la non-observance, ou en tous cas dans le maintien d'une bonne observance.

Ils alertent sur la perte de temps dans la recherche des alternatives thérapeutiques ou des potentiels stocks disponibles à un moment donné. Si certains patients sont tout à fait aptes à pouvoir faire les démarches pour arriver à se dépanner auprès de plusieurs pharmacies d'officine en cas de rupture dans leur pharmacie habituelle, certains patients se trouvent en réalité en grande difficulté pour faire ce genre de démarche, et la tentation d'arrêter le traitement est parfois la résultante de ces situations de rupture d'approvisionnement.

Les ruptures peuvent, d'après eux, être une source de décompensation de la maladie psychiatrique, ce d'autant plus dans un contexte anxieux, ou en cas d'alliance thérapeutique précaire.

Ils se heurtent parfois à la difficulté d'expliquer le contexte aux patients dont l'adhésion aux soins et à la médication sont très souvent fragiles.

Bien qu'ils n'y aient pas encore été confrontés, et comme nous l'évoquerons plus loin dans ce travail, certains s'inquiètent des possibles conséquences désastreuses qu'aurait une rupture avérée d'approvisionnement en clozapine.

#### 4. Analyse des résultats et discussion

Bien que le nombre de participants à l'enquête reste réduit (31 participants), les réponses obtenues vont dans le sens de la validation des hypothèses sur l'impact des ruptures en psychiatrie. On peut même noter que certaines questions qui n'ont pas été introduites dans le questionnaire pour ne pas le rendre trop long, ont été évoquées par les participants de manière spontanée (génération d'anxiété, rupture potentielle de clozapine).

Comme le montrent les réponses de la question 2, la majorité des praticiens ayant répondu ont déjà été contactés au moins une fois par une pharmacie pour des ruptures de médicaments, que ce soit des médicaments du domaine de la psychiatrie, ou d'autres médicaments pas forcément en rapport avec la maladie psychiatrique.

Les ruptures posent problème aux prescripteurs dans leur pratique clinique quotidienne et par conséquent se répercutent sur leurs patients. Les médicaments impliqués sont nombreux et variés et chaque psychiatre ou interne a ses propres expériences. La Dépakote® arrive bien évidemment en tête des médicaments cités par les participants, preuve en est que cette rupture a marqué son temps et a eu des répercussions considérables sur les praticiens et les patients. Et ce d'autant plus que les ruptures ou tensions d'approvisionnement concernant les dérivés du Valproate ont tendance à se répéter de façon très régulière, alors que désormais plusieurs laboratoires proposent des génériques des spécialités princeps.

Les difficultés dans l'adhésion aux soins et à la thérapeutique sont maintenant associées à des ruptures de médicaments, qui peuvent mettre en danger la bonne observance et bien évidemment le délicat équilibre dans la prise en charge de la pathologie. Tout cela complique le travail des psychiatres qui en plus doivent chercher des alternatives thérapeutiques dont l'efficacité n'est pas forcément optimale. On peut penser que les recherches d'alternatives thérapeutiques sont plus compliquées quand il s'agit de remplacer un traitement de fond de la pathologie chronique (antipsychotique, thymorégulateur, antidépresseur) pour lequel il faut parfois des mois et plusieurs tentatives de médicaments pour trouver celui qui convient le mieux. Les équivalences entre molécules d'une même famille ne sont pas aussi simples que pourraient le suggérer certaines recommandations, puisqu'il est nécessaire de prendre en compte à la fois l'efficacité du traitement, mais aussi sa bonne tolérance concernant les effets indésirables en particulier. La situation est certainement très différente lorsqu'il s'agit de remplacer un anxiolytique ou un hypnotique par un autre, même si cela peut aussi être déstabilisant pour le patient. Mais les équivalences entre molécules de ces familles sont plus facilement admises en pratique clinique courante.

Le contexte, et plus particulièrement le contexte anxieux, va être un facteur pouvant être impliqué dans des décompensations. Les ruptures sont une source de stress et d'émotions imprévus, augmentant l'anxiété ou l'irritabilité des patients souvent fragiles.

Ce contexte se couple potentiellement à un arrêt temporaire voire définitif de la thérapeutique, volontaire ou non de la part du patient. Les psychiatres et les internes en psychiatrie rapportent que les patients se plaignent des ruptures en consultation, preuve que cela les atteint et les affecte directement.

Le point positif de cette enquête concerne les NAP. En effet, malgré les tensions d'approvisionnement avérées, rares sont les praticiens à nous rapporter des conséquences sur leurs patients. Le travail des pharmaciens pour palier à ces ruptures est peut être suffisant, et associé à la possibilité de retarder les injections de quelques jours, sans compromettre la stabilité de la prise en charge thérapeutique, il y a peu de conséquences en pratique courante. Si on fait référence au Xeplion®, pour lequel des tensions d'approvisionnement ont été constatées, des spécialités de substitution venant du marché espagnol ont été importées par le laboratoire pour pallier à la situation de rupture transitoire rencontrée par la France il y a quelques mois.

Le fait que le circuit d'approvisionnement de certains NAP soit spécifique, directement au laboratoire et non auprès des grossistes répartiteurs comme pour la plupart des médicaments, reste cependant un obstacle supplémentaire pour le pharmacien.

Cependant, lorsque l'impact d'une rupture de NAP nous est rapporté, les conséquences cliniques sont importantes. Pour preuve le témoignage du psychiatre qui s'est vu contraint de modifier le traitement d'un patient équilibré depuis 10 ans sous Piportil®. L'histoire du Piportil® est d'ailleurs très singulière : en juillet 2014, le laboratoire SANOFI® qui commercialise ce médicament, informe les médecins et pharmaciens, que suite « à l'impossibilité de s'approvisionner en principe actif nécessaire à la fabrication, il cesse la commercialisation de toutes les spécialités orales et injectables contenant de la pipotiazine ». Cet arrêt de commercialisation doit prendre effet au 1er trimestre 2015. Cette annonce fait suite à de multiples ruptures d'approvisionnement de ces spécialités depuis plusieurs mois. De nombreux patients, alors équilibrés avec cette molécule, se voient donc contraints de devoir changer d'antipsychotique dans la prise en charge de leur maladie psychotique. Plus d'un an plus tard, en novembre 2015, le même laboratoire SANOFI® annonce que les spécialités à base de pipotiazine sont transférées chez un autre laboratoire, le laboratoire DELBERT®, qui en poursuivra l'exploitation. On peut visiblement s'interroger sur la pertinence de telles manœuvres commerciales, puisque de nombreux patients avaient dû changer de traitement suite aux premières annonces de juillet 2014. Depuis, les différentes spécialités de Piportil® ont été régulièrement en rupture, mettant en difficultés les patients qui étaient bien équilibrés avec cette molécule. Début 2024, le laboratoire DELBERT® vient d'annoncer l'arrêt de commercialisation des formes orales de Piportil® (forme buvable et forme comprimé), alors que ne restent disponibles que les formes injectables retard, mais pour combien de temps ? L'absence de forme orale disponible implique qu'il est désormais impossible d'initier de nouveaux traitements par pipotiazine ; seuls les patients actuellement sous forme retard injectable vont pouvoir poursuivre leur traitement, et à n'en pas douter,

au fur et à mesure que leur nombre diminuera, la pertinence du maintien de cette spécialité sur le marché se posera nécessairement. Et c'est ainsi que des molécules anciennes, mais efficaces chez certains patients bien équilibrés, sont retirées du marché, sous prétexte de tension d'approvisionnement, au profit de molécules souvent beaucoup plus coûteuses. C'est alors le panel thérapeutique disponible qui s'appauvrit peu à peu. [Annexes 6, 7, 8]

Enfin, les expériences rapportées par les participants valident certains points évoqués plus haut, notamment la génération d'anxiété susceptible d'impacter l'équilibre psychique des patients. Les psychiatres touchent aussi du doigt que, le temps perdu à lutter contre les ruptures n'est pas uniquement l'adage des pharmaciens, mais qu'eux aussi perdent énormément de temps à essayer de trouver des solutions pour y pallier.

On constate que l'on retrouve peu d'antipsychotiques et de thymorégulateurs dans la dernière liste des MITM dont le stock de sécurité est augmenté à 4 mois. Dans cette liste ne sont présents que Dépamide, Lamotrigine, Largactil, Loxapac et Miansérine. On ne retrouve aucun antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération, ni le lithium, qui sont des traitements essentiels et dont la pénurie serait préjudiciable. Les antipsychotiques font tous partie de la liste des médicaments essentiels, ce qui devrait compenser leur absence de la liste des MIMT dont le stock de sécurité est porté à 4 mois.

On pourrait cependant s'inquiéter qu'un antipsychotique comme la clozapine ne fasse pas partie de la liste de MIMT dont le stock minimal est porté à 4 mois. En effet, la clozapine est un antipsychotique majeur, prescrit en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention, en cas d'échec de traitement par d'autres antipsychotiques. Comme vu précédemment, ses modalités d'utilisation sont contraignantes : la mise en place du traitement doit se faire à posologie très progressive sur plusieurs semaines, et une NFS doit être réalisée de façon hebdomadaire puis mensuelle, afin de vérifier toute baisse potentielle des polynucléaires neutrophiles. En cas d'arrêt du traitement supérieur à 72h, le schéma d'introduction doit être repris. Il est donc facile de s'imaginer l'impact catastrophique qu'aurait une rupture d'approvisionnement en clozapine, chez les patients équilibrés avec ce traitement : non seulement, l'arrêt du traitement pourrait les exposer à une recrudescence des symptômes à plus ou moins long terme, mais une interruption, même de courte durée, nécessiterait une reprise du schéma d'introduction par paliers, sur plusieurs semaines, avec tous les risques et contraintes que cela suppose, et avec la reprise des NFS hebdomadaires. D'ailleurs, à l'automne 2023, des tensions d'approvisionnement ont été signalées par certains prescripteurs du Centre Hospitalier Gérard Marchant, à qui les patients rapportaient avoir des difficultés à obtenir leur traitement dans leur pharmacie habituelle. Le seul conseil qu'on pouvait donner face à ces situations, était de chercher dans plusieurs pharmacies qui auraient potentiellement un stock permettant d'honorer les prescriptions. Un signalement a d'ailleurs été fait à l'ARS dans ce sens. La situation semble être redevenue normale aujourd'hui. Mais ce signal doit alerter. L'intégration de la clozapine dans la liste des médicaments essentiels doit théoriquement permettre d'éviter ce genre de situation à l'avenir. [32]

## CONCLUSION

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont un véritable fléau qui prend de plus en plus d'ampleur. Leur nombre est en constante augmentation, et explose ces dernières années, touchant toutes les spécialités médicales comme le montrent différentes études et publications.

Leurs causes sont multiples et peuvent toucher la chaîne d'approvisionnement à tous les niveaux. Il est possible d'agir sur chaque cause en prenant des mesures pour contrer et freiner ces ruptures. Les autorités et les professionnels s'y emploient et de nombreuses mesures sont prises pour tenter d'enrayer la mécanique. Cependant, force est de constater que ces mesures ne sont pas toujours suffisantes.

Les pharmaciens restent en première ligne et doivent s'adapter aux ruptures qui sont devenues leur quotidien, au prix de beaucoup de temps et d'énergie pour les équipes pharmaceutiques, qui doivent également répondre aux interrogations et aux inquiétudes des patients. Les données concernant les conséquences de ces ruptures sur la santé publique et leur impact pour les patients sont encore très peu nombreuses.

La psychiatrie est un domaine particulier de la médecine, et les médicaments touchant le système nerveux sont en deuxième position en nombre de ruptures.

Dans le cadre de mon activité quotidienne de pharmacien, j'ai pu observer le comportement très variable de certains patients, souffrant de pathologies psychiatriques, lorsqu'une difficulté d'approvisionnement pour leur traitement leur est annoncée. Anxiété exacerbée, tension, sentiment de persécution ou totale indifférence...sont des situations que le pharmacien peut rencontrer, et le discours devra être adapté et mesuré.

Fort de ce constat, j'ai souhaité interroger les psychiatres afin de connaître leur point de vue sur l'impact de ces ruptures d'approvisionnement en médicaments, sur leur pratique quotidienne, mais aussi sur les patients qu'ils prennent en charge. Ces ruptures, parfois récurrentes, font également partie du quotidien des prescripteurs, et peuvent mettre à mal l'équilibre fragile autour de l'adhésion thérapeutique et de l'observance, tout en générant du stress et de l'anxiété pour certains patients. La recherche d'alternatives thérapeutiques pour faire face à ces ruptures de psychotropes est aussi soulignée par les prescripteurs comme très chronophage et parfois potentiellement source de difficultés pour une bonne prise en charge thérapeutique, ce qui peut compromettre la bonne observance du traitement et rompre la confiance envers le psychiatre et le système de santé en général.

Les observations faites au comptoir au moment de la dispensation des traitements, associées aux données cliniques concernant les pathologies psychiatriques, ainsi que les témoignages des praticiens, confirment que les ruptures de médicament ont un impact

certain et touchent tous les acteurs de la prise en charge des patients en psychiatrie, les pharmaciens, les psychiatres et leurs équipes, et bien évidemment les patients.

Jusqu'à très récemment, les psychotropes étaient parmi les grands oubliés des mesures de lutte contre les ruptures d'approvisionnement. Leur intégration dans la liste des médicaments essentiels démontre une prise de conscience de l'impact potentiel d'une pénurie de ces médicaments. Malgré tout, seul l'avenir nous dira si ces mesures seront suffisantes alors même que les dérivés du valproate sont toujours régulièrement en rupture et que la clozapine a récemment subi des difficultés d'approvisionnement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Décret 2012-1096 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain JORF n°0228 du 30 septembre 2012
2. Décret 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments JORF n°0169 du 22 juillet 2016
3. « Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem »  
<https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>
4. Rapport d'activité 2021 <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/publications-institutionnelles/rapports-dactivite>
5. Risques de ruptures de stock et ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, Statistiques globales <https://data.ansm.santé.fr/ruptures>
6. Cahier thématique de l'ordre national des pharmaciens n°8 novembre 2015 - Ruptures d'approvisionnement de médicaments : agir collectivement sur tous les fronts <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-n-8-ruptures-d-approvisionnement-de-medicaments-agir-collectivement-sur-tous-les-fronts2>
7. RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX ET MESURES DE PRÉVENTION ET DE RÉDUCTION DU RISQUE, BRIEUC LE PORT  
<https://www.ena.fr/La-recherche-a-l-ENA/Publications/Collection-Les-papiers-de-recherche-de-l-ENA>
8. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens n°17 décembre 2020  
<https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-n-17-vigilances-sanitaires>
9. Pénurie de médicaments et de vaccins France ASSOS santé Décembre 2018
10. PGEU Medicine Shortage Report 2023 <https://www.pgeu.eu>
11. Ankri, J. (2022). Les conséquences sanitaires. Actualité et dossier en santé publique, (3), 35-44.
12. Miljković, N., Godman, B., Kovačević, M., Polidori, P., Tzimis, L., Hoppe-Tichy, T., ... & Miljković, B. (2020). Prospective risk assessment of medicine shortages in Europe and Israel: findings and implications. *Frontiers in pharmacology*, 11, 357.
13. Cahier thématique n°22 : Ruptures d'approvisionnement des produits de santé – Agir collectivement <https://www.ordre.pharmacie.fr/les-communications/focus-sur/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-n-22-ruptures>
14. Shukar, S., Zahoor, F., Hayat, K., Saeed, A., Gillani, A. H., Omer, S., ... & Yang, C. (2021). Drug shortage: causes, impact, and mitigation strategies. *Frontiers in pharmacology*, 12, 693426.

15. Bourneau-Martin, D., Babin, M., Grandvilllemin, A., Mullet, C., Salvo, F., Singier, A., ... & French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. (2023). Adverse drug reaction related to drug shortage: a retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 89(3), 1080-1088.
16. Etude comparative du prix des médicaments entre la France et l'Allemagne, Centre Européen de la consommation [https://www.cec-zev.eu/fileadmin/Media/PDF/publications/Etudes-Rapports\\_FR/Etude\\_Comparatif-prix-medicaments.pdf](https://www.cec-zev.eu/fileadmin/Media/PDF/publications/Etudes-Rapports_FR/Etude_Comparatif-prix-medicaments.pdf)
17. Procédure de contingentement : Grandes lignes <https://copfr.org/wp-content/uploads/2020/04/PC-COPFR-08.04.2020.pdf>
18. Feuille de route 2024-2027 Garantir la disponibilité des médicaments et assurer à plus long terme une souveraineté industrielle <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/penuries-de-medicaments-la-ministre-du-travail-de-la-sante-et-des-solidarites>
19. Badreldin, H. A., & Atallah, B. (2021). Global drug shortages due to COVID-19: impact on patient care and mitigation strategies. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 17(1), 1946-1949.
20. Schizophrénie : Diagnostic et prise en charge, Caroline Demily et Nicolas Franck
21. Dictionnaire de la psychiatrie Jacques Postel
22. Neuropsychologie Clinique de la schizophrénie Antoinette Prouteau
23. Franck, N. (2013). Clinique de la schizophrénie. *EMC-Psychiatrie*, 10(1), 1-16.
24. Franck, N., Fromager, F., & Thibaut, F. (2015). Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. *EMC-Psychiatr*, 12, 1-17.
25. Buxeraud, J., & Faure, S. (2020). Les antipsychotiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(594), 25-29.
26. Crocq, M. A. (2015). Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie. *L'Encéphale*, 41(1), 84-92.
27. Kane, J. M., Sanchez, R., Zhao, J., Duca, A. R., Johnson, B. R., McQuade, R. D., ... & Peters-Strickland, T. (2013). Hospitalisation rates in patients switched from oral antipsychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. *Journal of Medical Economics*, 16(7), 917-925.
28. Les troubles bipolaires Marc Masson
29. Henry, C., & Gay, C. (2004). Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. *Encyclopédie Orphanet, janvier 2004, 1-7. Dispo.*
30. Combes-Deslaugiers, B., Rodier, A., Mignonat, A., Gallini, A., Saint-Martin, F., & Jamot, N. (2023, March). Évaluation des effets du programme d'éducation thérapeutique Bipolis® sur le parcours de santé des participants entre mars 2009 et juillet 2017. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. Elsevier Masson.
31. Corruble, E., & Hardy, P. (2003). Observance du traitement en psychiatrie. *Encyclopédie médicochirurgicale*, 37-860.

32. Laforgue, E. J., Istvan, M., Guerlais, M., Chaslerie, A., Artarit, P., Vallot, G., ... & Victorri-Vigneau, C. (2021). Qu'en est-il de la surveillance hématologique à l'initiation d'un traitement par clozapine? Une analyse de compliance à partir de la base de données de l'assurance maladie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 69, S95-S96.
33. Angers, M., Larocque, M. C., Fortin-Vidah, G., Garceau, L., Gros, L., Fournel, I., ... & Provencher, M. D. (2021). L'anxiété dans les troubles bipolaires: Un aperçu de la littérature. *Psycause: revue scientifique étudiante de l'École de psychologie de l'Université Laval*, 11(2), 17-18.
34. Braga, R. J., Reynolds, G. P., & Siris, S. G. (2013). Anxiety comorbidity in schizophrenia. *Psychiatry research*, 210(1), 1-7.
35. Raffard, S., de Connor, A., Freeman, D., & Bortolon, C. (2023). Actualités récentes dans la modélisation et la prise en charge psychologique des idées de persécution. *L'Encéphale*.
36. Voyer 1, M., Senon 2, J. L., Paillard, C., & Jaafari 3, N. (2009). Dangerosité psychiatrique et prédictivité. *L'information psychiatrique*, (8), 745-752.
37. Henry\*, C. (2008). La réactivité émotionnelle dans les troubles bipolaires. *L'information psychiatrique*, (2), 137-141.
38. Thomas Roi, D. (2021). *Les déterminants de l'observance dans les troubles bipolaires* (Doctoral dissertation, Université de Lille (2018-2021)).
39. Kebir, O., & Tabbane, K. (2008). La mémoire de travail dans la schizophrénie: Revue de la littérature [Working memory in schizophrenia: A review]. *Encephale*, 34, 289-298.
40. La sécurité des pharmaciens : bilan 2023, 11/04/2024 <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/la-securite-des-pharmaciens-bilan-2023>
41. Bantman, P. (2005). La famille comme «partenaire thérapeutique». *Che vuoi?*, (3), 49-60.
42. Souaibi, L., Choueifati, D., Kerbage, H., & Richa, S. (2016, October). Éducation thérapeutique de familles de patients schizophrènes: le modèle de l'Hôtel-Dieu de France au Liban. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 174, No. 8, pp. 677-682). Elsevier Masson.

# ANNEXES

Issy-les-Moulineaux, le 21 janvier 2022

**Information destinée aux professionnels de santé**

**Objet : Difficultés d'approvisionnement de XEPLION 100 mg, suspension injectable à libération prolongée (palipéridone) – Boîte de 1 seringue préremplie + 2 aiguilles**

Madame, Monsieur, chère consœur, cher confrère,

Les laboratoires Janssen-Cilag souhaitent vous informer de difficultés d'approvisionnement de la spécialité suivante :

**XEPLION 100 mg, suspension injectable à libération prolongée  
Boîte de 1 seringue préremplie + 2 aiguilles  
CIP 34009 417 668 7 9**

Afin d'assurer la continuité des approvisionnements, et en accord avec l'ANSM, nous mettons à votre disposition des unités de *XEPLION 100 mg, suspension injectable à libération prolongée* initialement destinées au marché espagnol. Ces unités ont été retraitées pour disposer d'un emballage extérieur et d'une notice d'information de l'utilisateur en français mais, en raison de contraintes techniques, l'étiquette apposée sur la seringue reste en espagnol.

Pour toute question relative à cette situation, rapporter un cas de pharmacovigilance ou une réclamation qualité, notre service d'information médicale reste à votre disposition :



Tout est mis en œuvre pour assurer un retour à une distribution normale dans les plus brefs délais.

Nous vous remercions de votre compréhension et vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, chère consœur, cher confrère, l'expression de nos salutations confraternelles.

**Florence DENONAIN**  
**Pharmacienne responsable**

**PROTOCOLE SPECIFIQUE A LA DELIVRANCE DE CORGARD 60 MG (NADOLOL)  
CONTINGENTEMENT QUALITATIF STRICT POUR LES PATIENTS SOUFFRANT  
D'UN SYNDROME DU QT LONG CONGENITAL (SQTL) OU D'UNE  
TACHYCARDIE VENTRICULAIRE POLYMORPHE CATECHOLAMINERGIQUE (TVPC)**

### Contexte

Dans le cadre des tensions d'approvisionnement actuelles en Corgard 60 mg, la société française de cardiologie (SFC) et la filière nationale de santé des maladies cardiaques héréditaires ou rares (FSMR) Cardiogen ont attiré l'attention de l'ANSM sur le caractère indispensable de Corgard 60 mg (nadolol) dans deux pathologies héréditaires et rares.

L'absence de nadolol peut mettre en jeu le pronostic vital des patients présentant certains troubles du rythme d'origine génétique. Cela concerne environ 15 000 patients atteints :

- D'un syndrome du QT long congénital (SQTL)
- D'une tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC)

A ce jour, en raison des pratiques actuelles et d'un possible risque de déséquilibre en cas de modification de traitement, aucune alternative thérapeutique n'est envisageable pour ces deux pathologies. La SFC et la filière Cardiogen considèrent que le nadolol constitue le traitement de référence pour ces patients en France.

Dans la situation actuelle, il est indispensable de réserver à ces patients les stocks de Corgard disponibles. Aussi un contingentement qualitatif strict est mis en place.

Les patients traités par Corgard 60 mg pour d'autres pathologies, comme l'hypertension artérielle, doivent être orientés vers leur cardiologue ou leur médecin généraliste, afin qu'il leur prescrive un autre médicament adapté à leur pathologie. Les stocks actuels de Corgard ne sont pas suffisants pour traiter ces patients. Pour autant, les stocks des autres traitements sont disponibles en quantité suffisante.

### Organisation

A la demande de l'ANSM, le laboratoire Cheplapharm réserve le stock de Corgard 60 mg aux patients atteints d'un syndrome du QT long congénital (SQTL) ou d'une tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC).

#### 1) Contact et information des patients

Le pharmacien doit contacter :

- le cardiologue ou le médecin généraliste afin qu'il se mette en lien avec le patient,
- ainsi que le patient pour l'informer de la situation et de la conduite à tenir en fonction de sa pathologie.

Dans les indications pour lesquelles ce médicament ne peut être ni substitué, ni arrêté sans risque vital (SQTL ou TVPC) : orienter le patient vers un centre de référence ou de compétence maladies rares spécialisé dans les troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares (CRM/R/CCMR) pour continuer à bénéficier du Corgard → suite de la procédure ci-dessous.

Autres indications (dont hypertension artérielle) : orienter le patient vers le médecin généraliste ou le cardiologue pour changer de traitement. Les stocks des autres traitements sont disponibles en quantité suffisante.

Afin d'orienter le patient, le pharmacien lui demandera s'il est suivi dans un CRM/R/CCMR pour une pathologie SQTL ou TVPC.

## 2) Prescription

Pour les patients atteints de SQTL ou de TVPC, les dispensations de Corgard 80 mg seront réalisées uniquement sur présentation d'une ordonnance émise par un centre de référence ou de compétence maladies rares spécialisé dans les troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares (voir liste des CRM/R/CCMR en annexe III).

Les ordonnances venant de cardiologues non rattachés à des CRM/R/CCMR ou de médecins généralistes ne pourront pas être prises en compte, pour des raisons de contingentement strict.

- Le patient contacte son CRM/R/CCMR pour bénéficier de la procédure de contingentement spécifique.
- Le CRM/R/CCMR adresse une ordonnance au patient suivi ou orienté vers ce centre pour attester que celui-ci relève bien d'une des deux indications mentionnées ci-dessus, et indique la posologie et la durée de traitement.

A noter : Initiations de traitement par Corgard 80 mg possibles lors du diagnostic de ces 2 pathologies.

## 3) Commande et délivrance par les pharmacies d'officine (ou les FUI si le patient est hospitalisé)

Le patient se rend dans sa pharmacie et remet son ordonnance avec la mention « Indication prioritaire » et l'identification « centre expert CRM/R/CCMR Cardiogen » / responsable du centre.

Le pharmacien commande le traitement pour 3 mois auprès du laboratoire Cheplapharm.

Afin d'obtenir le nombre de boîtes nécessaires pour chaque patient, le pharmacien doit transmettre au laboratoire le formulaire spécifique complété (annexe II) à partir des informations figurant sur l'ordonnance : initiales du patient, posologie, adresse du CRM/R/CCMR, nom du prescripteur.

Le laboratoire adresse à la pharmacie le nombre de boîtes nécessaires pour le patient (traitement équivalent à 3 mois). Le pharmacien ne délivre qu'un mois et lui réserve les autres boîtes pour les dispensations suivantes.

**Au vu des stocks disponibles très limités, il est indispensable que les boîtes de Corgard ne soient délivrées qu'aux patients dont l'ordonnance émane d'un CRM/R/CCMR.**

Le pharmacien et le laboratoire conservent les éléments transmis pour assurer la traçabilité des délivrances aux patients.

## Annexes

I - Arbre décisionnel

II - Formulaire de commande spécifique de Corgard

## Corgard 80 mg : conditions de prescription et de délivrance dans le contexte actuel de forte tension d'approvisionnement

Afin que les patients traités par Corgard puissent bénéficier d'un traitement approprié, les conditions de prescription et de délivrance ont été adaptées en lien avec les représentants des professionnels de santé et des patients, ainsi que des centres de référence maladies rares (CRM/R) ou des centres de compétence maladies rares (CCMR) spécialisés dans les troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares.

### CONTACT ET INFORMATION DES PATIENTS

Le pharmacien identifie les patients sous Corgard. Il contacte le prescripteur (cardiologue ou médecin généraliste) ainsi que le patient.

**Patient présentant une indication dite prioritaire\***  
syndrome du QT long congénital (SQTL) ou tachycardie  
ventriculaire polymorphe anticholinergique (TVPC)

\* Indication pour laquelle Corgard est prévu (sans substitut), manifestant un risque vital

**Patient présentant une autre indication**  
(telle que l'hypertension artérielle - HTA)

#### PRESCRIPTION

Le patient contacte son centre de référence maladies rares (CRM/R)  
ou son centre de compétence maladies rares (CCMR) spécialisé  
dans les troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares.

Le CRM/R/CCMR esvoie au patient une ordonnance avec posologie  
+ durée de traitement.

Cette prescription est faite aux le patient présente un SQTL ou une TVPC.

Le patient contacte, ou est contacté par, son cardiologue ou  
médecin généraliste qui lui prescrit un autre médicament  
adapté à sa situation.

Le Société française de cardiologie (SFC) recommande d'utiliser des  
bêta-bloquants, à l'exception du sotalol.  
Par exemple : Acébutolol (50 à 300 mg), Bêta-bloclol (10 à 20 mg), Acébutolol  
(200 à 400 mg), Nébivolol (5 à 10 mg), ou encore Bisoprolol (2,5 à 10 mg).  
Si la substitution par un bêta-bloquant n'est pas adaptée, le SFC recommande  
de remplacer Corgard par une association d'autres classes thérapeutiques  
(inhibiteur de l'enzyme de conversion - IEC, Antagoniste des récepteur de  
l'angiotensine 2 - ARA2, inhibiteur calcique, diurétique).

#### COMMANDE ET DISPENSATION

- Le patient se rend dans sa pharmacie habituelle avec son ordonnance de Corgard
- Le pharmacien saisit le formulaire spécifique pour commander au laboratoire Cheplapharm la quantité de traitement adaptée à ce patient
- Cheplapharm envoie 3 mois de traitement au pharmacien
- Le pharmacien délivre un mois de traitement au patient et lui réserve les autres boîtes pour les dispensations suivantes

- Le patient se rend dans sa pharmacie habituelle avec son ordonnance
- Le pharmacien délivre le nouveau traitement prescrit par le cardiologue ou le médecin généraliste

**Formulaire de commande spécifique de Corgard 80 mg  
pour les indications SQT/L et TVPC  
dans le cadre des tensions d'approvisionnement**

Formulaire à compléter par le pharmacien et à joindre à la commande au laboratoire Cheplapharm, conformément au protocole spécifique à la délivrance mis en place :

- Pour un patient se présentant avec une ordonnance venant d'un centre de référence ou de compétence maladies rares spécialisée dans les troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares (CRM/R/CCMR) avec la mention « Indication prioritaire » et l'identification « centre expert CRM/R/CCMR Cardiogen » / responsable du centre.
- Pathologies concernées par la procédure de contingentement spécifique :
  - o syndrome du QT long congénital (SQT/L)
  - o tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC)

Pour rappel, les stocks actuels de Corgard ne sont pas suffisants pour prendre en charge les patients se présentant avec une ordonnance venant d'un cardiologue non rattaché à un CRM/R/CCMR ou d'un médecin généraliste.

CRM/R/CCMR de la filière nationale de santé maladies rares (FSMR) Cardiogen :

Ville :

Nom du responsable du centre :

Nom du prescripteur :

Téléphone et mail du prescripteur :

PATIENT	
3 premières lettres du NOM	
Première lettre du PRENOM	
Date de naissance	
Posologie	
Nombre de boîtes (commande limitée à 3 mois de traitement)	

Le pharmacien ne pouvant délivrer qu'un mois, il devra réserver les autres boîtes au même patient.

Date et tampon de la pharmacie :

A renvoyer par mail au laboratoire CHEPLAPHARM : [commandes-compart@cheplapharm.com](mailto:commandes-compart@cheplapharm.com)

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

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

NOR : AFSP1621467A

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5121-31,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** - La liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique figure en annexe du présent arrêté.

**Art. 2.** - Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 27 juillet 2016.

Pour la ministre et par délégation :

*Le directeur général de la santé,*

B. VALLET

#### ANNEXE

##### A. - VOIES DIGESTIVES ET METABOLISMES

###### A02 - MÉDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITÉ

A02R - MÉDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE RIFLUX GASTRO-ŒSOPHYGIEN (RGO)

###### A03 - MÉDICAMENTS POUR LES TROUBLES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX

A03B - BULBOGONNE ET DÉRIVÉS

###### A04 - ANTIEMÉTIQUES ET ANTINAUSEUX

A04A - ANTIEMÉTIQUES ET ANTINAUSEUX

###### A05 - THÉRAPEUTIQUE HÉPATIQUE ET BILIAIRE

A05A - THÉRAPEUTIQUE HÉPATIQUE ET BILIAIRE

A05B - THÉRAPEUTIQUE HÉPATIQUE, LIPOTROPIQUES

###### A06 - MÉDICAMENTS POUR LA CONSTIPATION

A06A - MÉDICAMENTS POUR LA CONSTIPATION

###### A07 - ANTIDIARRÉIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-INFECTUEUX INTESTINAUX

A07A - ANTI-INFECTUEUX INTESTINAUX

A07E - ANTI-INFLAMMATOIRES INTESTINAUX

###### A10 - MÉDICAMENTS DU DIABÈTE

A10A - INSULINES ET ANALOGUES

A10B - MÉDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS, INSULINES EXCLUES

###### A11 - VITAMINES

A11C - VITAMINES A ET D, ASSOCIATIONS DES DEUX INCLUSES

A11D - VITAMINES B1 NON ASSOCIÉES ET EN ASSOCIATION AVEC VITAMINES B6 ET B12

A11H - AUTRES PRÉPARATIONS VITAMINIQUES NON ASSOCIÉES

A11J - AUTRES MÉDICAMENTS VITAMINIQUES, ASSOCIATIONS

###### A12 - SUPPLÉMENTS MINÉRAUX

A12A - CALCIUM

A12R - POTASSIUM

- A12C - AUTRES SUPPLÉMENTS MINÉRAUX
- A14 - AUTRES MÉDICAMENTS DES VOIES DIGESTIVES ET DU MÉTABOLISME
- A16A - AUTRES MÉDICAMENTS DES VOIES DIGESTIVES ET DU MÉTABOLISME

## B. - SANG ET ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES

- B01 - ANTITHROMBOTIQUES**
  - B01A - ANTITHROMBOTIQUES
- B02 - ANTHÉMORRAGIQUES**
  - B02A - ANTIFIBRINOLYTIQUES
  - B02B - VITAMINE K ET AUTRES HÉMOSTATIQUES
- B03 - PRÉPARATIONS ANTIANÉMIQUES**
  - B03A - PRÉPARATIONS MARTIALES
  - B03B - VITAMINE B12 ET ACIDE FOLIQUE
  - B03X - AUTRES PRÉPARATIONS ANTIANÉMIQUES
- B05 - SUBSTITUTS DU SANG ET SOLUTION DE PERFUSION**
  - B05A - SANG ET DÉRIVÉS
  - B05B - SOLUTIONS INTRAVEINEUSES
  - B05D - SOLUTIONS POUR DIALYSE PÉRITONÉALE
  - B05X - ADDITIFS POUR SOLUTIONS INTRAVEINEUSES
  - B05Z - SOLUTION POUR HÉMODIALYSE ET HÉMOFILTRATION
- B06 - AUTRES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN HÉMATOLOGIE**
  - B06A - AUTRES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN HÉMATOLOGIE

## C. - SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

- C01 - MÉDICAMENTS EN CARDIOLOGIE**
  - C01A - GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES
  - C01B - ANTIARYTHMIQUES, CLASSES I ET III
  - C01C - STIMULANTS CARDIAQUES, GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES EXCLUS
  - C01D - VASODILATEURS EN CARDIOLOGIE
  - C01F - AUTRES MÉDICAMENTS EN CARDIOLOGIE
- C02 - ANTIHYPERTENSEURS**
  - C02A - ADRENOLYTIQUES À ACTION CENTRALE
  - C02B - ADRENOLYTIQUES GANGLIOPLEGIQUES
  - C02C - ADRENOLYTIQUES À ACTION PÉRIPHÉRIQUE
  - C02D - MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LE MUSCLE LISSE ARTÉRIOLAIRE
  - C02K - AUTRES ANTIHYPERTENSEURS
  - C02L - ANTIHYPERTENSEURS ET DIURÉTIQUES EN ASSOCIATION
  - C02N - ASSOCIATIONS D'ANTIHYPERTEUSEURS DU GROUPE C02
- C03 - DIURÉTIQUES**
  - C03A - DIURÉTIQUES « LOW-CEILING », THIAZIDIQUES
  - C03B - DIURÉTIQUES « LOW-CEILING », THIAZIDIQUES EXCLUS
  - C03C - DIURÉTIQUES DE L'ANSE
  - C03D - DIURÉTIQUES ÉPARGNEURS POTASSIQUES
  - C03E - DIURÉTIQUES ET ÉPARGNEURS POTASSIQUES EN ASSOCIATION
  - C03X - AUTRES DIURÉTIQUES
- C07 - BÉTABLOQUANTS**
  - C07A - BÉTABLOQUANTS
  - C07B - BÉTABLOQUANTS ET THIAZIDIQUES
  - C07C - BÉTABLOQUANTS ET AUTRES DIURÉTIQUES
  - C07D - BÉTABLOQUANTS, THIAZIDIQUES ET AUTRES DIURÉTIQUES
  - C07E - BÉTABLOQUANTS ET VASODILATEURS
  - C07F - BÉTABLOQUANTS ET AUTRES ANTIHYPERTEUSEURS
- C08 - INHIBITEURS CALCIQUES CARDIOLOGIE**
  - C08C - INHIBITEURS CALCIQUES SÉLECTIFS À EFFETS VASCULAIRES
  - C08D - INHIBITEURS CALCIQUES SÉLECTIFS À EFFETS CARDIAQUES DIRECTS
  - C08E - INHIBITEURS CALCIQUES NON SÉLECTIFS
  - C08G - INHIBITEURS CALCIQUES ET DIURÉTIQUES
- C09 - MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME RENINE-ANGIOTENSINE**

- C09A - INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) NON ASSOCIES
- C09B - INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) EN ASSOCIATION
- C09C - ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II NON ASSOCIES
- C09D - ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II EN ASSOCIATION
- C09X - AUTRES MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE
- C10 - AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES**
- C10A - AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES NON ASSOCIES

#### D. - MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES

- D01 - ANTIFONGIQUES A USAGE DERMATOLOGIQUE**
- D01A - ANTIFONGIQUES A USAGE TOPIQUE
- D01B - ANTIFONGIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
- D03 - PREPARATIONS POUR LE TRAITEMENT DES PLAIES ET ULCERES**
- D03B - ENZYMES
- D05 - MEDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS**
- D05A - MEDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS A USAGE TOPIQUE
- D05B - MEDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS A USAGE SYSTEMIQUE
- D06 - ANTIBIOTIQUES ET CHIMIOOTHERAPIE A USAGE DERMATOLOGIQUE**
- D07 - CORTICOIDES, PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES**
- D07A - CORTICOIDES NON ASSOCIES
- D08 - ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS**
- D08A - ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS
- D11 - AUTRES PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES**
- D11A - AUTRES PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES

#### G. - SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES

- G01 - ANTIINFECTIEUX ET ANTISEPTIQUES A USAGE GYNECOLOGIQUE**
- G02 - AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES**
- G02A - UTEROTONIQUES
- G02B - CONTRACEPTIFS A USAGE TOPIQUE
- G02C - AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES
- G03 - HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE**
- G03A - CONTRACEPTIFS HORMONAUX A USAGE SYSTEMIQUE
- G03B - ANDROGENES
- G03C - ESTROGENES
- G03D - PROGESTATIFS
- G03G - GONADOTROPHINES ET AUTRES STIMULANTS DE L'OVULATION
- G03H - ANTIANDROGENES
- G03X - AUTRES HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE

#### H. - HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES

- H01 - HORMONES HYPOYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES**
- H01A - HORMONES DE L'ANTE HYPOPHYSE ET ANALOGUES
- H01B - HORMONES DE LA POST HYPOPHYSE
- H01C - HORMONES HYPOTHALAMIQUES
- H02 - CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE**
- H02A - CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSOCIES
- H02C - ANTIHORMONES SURRENALENNES
- H03 - MEDICAMENTS DE LA THYROIDE**
- H03A - PREPARATIONS THYROIDIENNES
- H03B - ANTITHYROIDIENS
- H03C - MEDICAMENTS IODES
- H04 - HORMONES PANCREATIQUES**
- H04A - HORMONES GLYCOGENOLYTIQUES
- H05 - MEDICAMENTS DE L'EQUILIBRE CALCIQUE**
- H05A - HORMONES PARATHYROIDIENNES ET ANALOGUES
- H05B - AGENTS ANTIPARATHYROIDIENS

**J. – ANTI-INFECTUEUX GÉNÉRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE****J01 - ANTIBACTÉRIENS À USAGE SYSTÉMIQUE ANALGÉSQUES**

- J01A - TÉTRACYCLINES
- J01B - PHÉNICOLES
- J01C - BÉTA-LACTAMINES : PÉNICILLINES
- J01D - AUTRES BÉTA-LACTAMINES
- J01E - SULFAMIDES ET TRIMÉTHOPRIME
- J01F - MACROLIDES, LINCOSSAMIDES ET STREPTOGRAMINES
- J01G - AMINOSIDES ANTIBACTÉRIENS
- J01M - QUINOLONES ANTIBACTÉRIENNES
- J01R - ASSOCIATIONS D'ANTIBACTÉRIENS
- J01X - AUTRES ANTIBACTÉRIENS

**J02 - ANTIMYCOSIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE**

- J02A - ANTIMYCOSIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE

**J04 - ANTIMYCOBACTÉRIENS**

- J04A - ANTITUBERCULEUX
- J04B - ANTILEPREUX

**J05 - ANTIVIRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE**

- J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE

**J06 - IMMUNOSÉRUMS ET IMMUNOGLOBULINES**

- J06A - IMMUNOSÉRUMS
- J06B - IMMUNOGLOBULINES

**J07 - VACCINS**

- J07A - VACCINS BACTÉRIENS
- J07B - VACCINS VIRAUX
- J07C - VACCINS BACTÉRIENS ET VIRAUX ASSOCIÉS

**L. – ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNODULATEURS****L01 - ANTINEOPLASIQUES**

- L01A - AGENTS ALKYLANTS
- L01B - ANTIMÉTABOLITES
- L01C - ALCALOÏDES VÉGÉTAUX ET AUTRES MÉDICAMENTS D'ORIGINE NATURELLE
- L01D - ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES ET APPARENTES
- L01X - AUTRES ANTINEOPLASIQUES

**L02 - THÉRAPEUTIQUE ENDOCRINE**

- L02A - HORMONES ET APPARENTES
- L02B - ANTIHORMONES ET APPARENTES

**L03 - IMMUNOSTIMULANTS**

- L03A - IMMUNOSTIMULANTS

**L04 - IMMUNOSUPPRESSEURS**

- L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS

**M. – MUSCLE ET SQUELETTE****M03 - MYORELAXANTS**

- M03A - MYORELAXANTS À ACTION PÉRIPHÉRIQUE
- M03B - MYORELAXANTS À ACTION CENTRALE
- M03C - MYORELAXANTS À ACTION DIRECTE

**M04 - ANTIGOUTTEUX**

- M04A - ANTIGOUTTEUX

**M05 - MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DÉSORDRÉS OSSEUX**

- M05B - MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LA STRUCTURE OSSEUSE ET LA MINÉRALISATION

**N. – SYSTÈME NERVEUX****N01 - ANESTHÉSQUES**

- N01A - ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX
- N01B - ANESTHÉSQUES LOCAUX

**N02 - ANALGÉSQUES**

- N02A - OPICIDES
- N02B - AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES
- N03 - ANTI-EPILEPTIQUES**
- N03A - ANTI-EPILEPTIQUES
- N04 - ANTIPARKINSONIENS**
- N04A - ANTICHOLINERGIQUES
- N04B - DOPAMINERGIQUES
- N05 - PSYCHOLEPTIQUES**
- N05A - ANTIPSYCHOTIQUES
- N05B - ANXIOLYTIQUES
- N06 - PSYCHOANALEPTIQUES**
- N06A - ANTIDEPRESSEURS
- N06B - PSYCHOSTIMULANTS, AGENTS UTILISES DANS LE TDAH ET NOOTROPES
- N06D - MEDICAMENTS DE LA DEMENCE
- N07 - AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX**
- N07A - PARASYMPATHOMIMETIQUES
- N07B - MEDICAMENTS UTILISES DANS LES PHENOMENES DE DEPENDANCE
- N07X - AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX

**P. - ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES ET REPULSIFS**

- P01 - ANTIPROTOZOAIRES**
- P01A - MEDICAMENTS CONTRE L'AMEBIASE ET AUTRES PROTOZOOSSES
- P01B - ANTIPALUDIQUES
- P01C - ANTILEISHMANIENS ET TRYPANOCIDES
- P02 - ANTHELMINTHIQUES**
- P02B - ANTITREMATODES
- P02C - ANTINEMATODES
- P02D - ANTICESTODES
- P03 - ANTIPARASITAIRES EXTERNES, INCLUANT SCABICIDES, INSECTICIDES ET REPULSIFS**
- P03A - ANTIPARASITAIRES EXTERNES, SCABICIDES INCLUS

**R. - SYSTEME RESPIRATOIRE**

- R00 - MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES**
- R00A - ADRENERGIQUES POUR INHALATION
- R00R - AUTRES MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES PAR INHALATION
- R00C - ADRENERGIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
- R00D - AUTRES MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES A USAGE SYSTEMIQUE
- R04 - ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE**
- R04A - ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
- R07 - AUTRES MEDICAMENTS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE**
- R07A - AUTRES MEDICAMENTS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

**S. - ORGANES SENSORIELS**

- S01 - MEDICAMENTS OPHTALMIQUES**
- S01A - ANTI-INFECTIEUX
- S01B - ANTI-INFLAMMATOIRES
- S01E - ANTI-GLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES
- S01F - MYDRATIQUES ET CYCLOPLEGIQUES
- S01H - ANESTHESIQUES LOCAUX
- S01J - MEDICAMENTS DE DIAGNOSTIC
- S01L - MEDICAMENTS CONTRE LES TROUBLES OCULO-VASCULAIRES
- S01X - AUTRES MEDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES
- S02 - MEDICAMENTS OTOLOGIQUES**
- S02A - ANTI-INFECTIEUX
- S02B - CORTICOIDES

## V. – DIVERS

**V01 - ALLERGENES**

V01A - ALLERGENES

**V03 - TOUS AUTRES MEDICAMENTS**

V03A - TOUS AUTRES MEDICAMENTS

**V04 - MEDICAMENTS POUR LE DIAGNOSTIC**

V04C - AUTRES MEDICAMENTS POUR DIAGNOSTIC

**V08 - PRODUITS DE CONTRASTE**

V08A - PRODUITS DE CONTRASTE IODES

V08B - PRODUITS DE CONTRASTE NON IODES

V08C - PRODUITS DE CONTRASTE POUR IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

V08D - PRODUITS POUR ECHOGRAPHIE

**V09 - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À USAGE DIAGNOSTIQUE**

V09A - SYSTEME NERVEUX CENTRAL

V09B - SQUELETTE

V09C - FONCTION RENALE

V09D - FONCTION HEPATIQUE ET SYSTEME RETICULO ENDOTHELIAL

V09E - APPAREIL RESPIRATOIRE

V09F - THYROÏDE

V09G - APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

V09H - DETECTION D'UNE INFLAMMATION ET D'UNE INFECTION

V09I - DETECTION D'UNE TUMEUR

V09X - AUTRES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE

**V10 - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE THERAPEUTIQUE**

V10A - PRODUITS ANTI-INFLAMMATOIRES

V10B - PALLIATION DE LA DOULEUR (AGENTS A TROPISME OSSEUX)

V10X - AUTRES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE THERAPEUTIQUE



Le trouble bipolaire se caractérise par une succession d'accès maniaques ou dépressifs séparés par des intervalles libres (illustration).

Les spécialités **DEPAMIDE 300 mg comprimé pelliculé gastro-résistant (valpromide)**, **DEPAKOTE 250 mg comprimé gastro-résistant** et **DEPAKOTE 500 mg comprimé gastro-résistant (divalproate de sodium)** font l'objet de tensions d'approvisionnement suite à des difficultés de production rencontrées par le laboratoire Sanofi (cf. **Encadré 1**).

Annoncées pour durer jusqu'en février 2020, ces tensions d'approvisionnement consistent en :

- la rupture de stock de **DEPAKOTE 250 mg comprimé gastro-résistant** en ville et hôpital et le contingentement de la distribution de **DEPAKOTE 500 mg comprimé gastro-résistant** (cf. notre article du 12 décembre 2019),
- la distribution contingentée de **DEPAMIDE** en ville (notre article du 3 octobre 2019).

#### Encadré 1 - Indications thérapeutiques de DEPAMIDE et DEPAKOTE

Chez l'adulte, traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.  
La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au valpromide ou au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu.

#### Mesures provisoires pour préserver les stocks : pas de nouveaux traitements et recours aux alternatives

Dans ce contexte persistant de rupture de stock, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) demande aux professionnels de santé qui assurent le suivi des patients bipolaires adultes (cf. **VIDAL Reco "Trouble bipolaire"**) :

- de ne pas débiter de traitement par **DEPAMIDE** ou **DEPAKOTE**,
- d'avoir recours au **lithium**, à la **carbamazépine**, ou aux antipsychotiques indiqués notamment dans le traitement de l'épisode maniaque, tels que par exemple **rispéridone**, **quétiapine**, **olanzapine** ou **aripiprazole**.

Pour rappel, dans la prise en charge des épisodes maniaques du trouble bipolaire chez l'adulte, le lithium est le traitement de première intention.

La prescription de **DEPAMIDE** ou **DEPAKOTE** ne doit être envisagée qu'en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

#### Attention au report de prescription vers DEPAKINE

D'après les informations collectées par l'ANSM, les tensions d'approvisionnement sur **DEPAMIDE** et **DEPAKOTE** peuvent entraîner des reports de prescription vers les spécialités de valproate de sodium **DEPAKINE 200 mg comprimé gastro-résistant** et **DEPAKINE CHRONO 500 mg comprimé pelliculé sécable à libération prolongée**.

- **Pas d'indication en psychiatrie**

Le valpromide et le divalproate de sodium sont en effet des molécules apparentées au valproate de sodium. Cependant, l'ANSM rappelle que les spécialités **DEPAKINE** sont uniquement indiquées en neurologie dans le traitement de l'épilepsie (cf. **VIDAL Recos "Epilepsie de l'adulte"** et **"Epilepsie de l'enfant"**) en raison de leur propriété anticonvulsivante.

- **Contre-indication chez les femmes enceintes et en âge de procréer sans contraception**

Elle rappelle également que, comme le valpromide et le divalproate de sodium, le valproate de sodium est associé à des risques malformatifs et neuro-développementaux en cas d'exposition *in utero* (DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE et génériques) et, de ce fait, est contre-indiqué :

- chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ;
- chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention des grossesses sont remplies.

### Pour aller plus loin

Tensions d'approvisionnement des spécialités Dépakote et Dépakote : éviter d'initier un traitement à base de valproate chez les patients présentant des épisodes maniaques du trouble bipolaire - Point d'information (ANSM, 20 décembre 2019)

Cet article d'actualité rédigé par un auteur scientifique reflète l'état des connaissances sur le sujet traité à la date de sa publication. Il ne s'agit pas d'une page encyclopédique régulièrement remise à jour. L'évolution ultérieure des connaissances scientifiques peut le rendre en tout ou partie caduc.

### Pour aller plus loin

#### Consultez les monographies VIDAL

DEPAKOTE 250 mg cp gastrorésis	→
DEPAKOTE 500 mg cp gastrorésis	→
DEPAMIDE 300 mg cp pellic gastrorésis	→

#### Consultez les VIDAL Recos

Trouble bipolaire	→
-------------------	---

### Sources

ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)	→
--	---

# RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT :

## causes, actions de prévention et de résolution

### POUR L'EXPLOITANT ET LE FABRICANT

#### POINTS DE RUPTURE

- Risques majorés de **rupture de principes actifs et de produits finis** en raison de la délocalisation de leur production
- Augmentation de la **demande mondiale** en médicaments et dispositifs médicaux
- **Pénuries de matières premières** pour les composants ou conditionnements de DM et des médicaments



#### ACTIONS DE PRÉVENTION

- Établissement de la **liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)**
- Établissement des **plans de gestion des pénuries (PGP)** pour les MITM
- Création des **stocks de sécurité de deux mois minimum** pour les MITM
- Utilisation du DP-ruptures pour **répondre aux signalements des officinaux**.
- Identification des **sources alternatives** de principe actif et de site de production

#### ACTIONS EN CAS DE TENSION

- **Déclaration à l'ANSM des (risques de) ruptures de stock de MITM**, communication de l'état de ses stocks et approvisionnements, et mise en œuvre des solutions alternatives appropriées
- **Activation des dispositions décrites dans le PGP** (ex : contingentement, importation, médicament alternatif...)
- Mise en œuvre d'un **centre d'appels d'urgence accessible aux pharmaciens** permettant d'assurer des dépannages d'urgence
- Mise en œuvre des **mesures d'urgence** conjointement avec l'ANSM
- **Augmentation des cadences de production**, dans la mesure du possible

## POUR LA DISTRIBUTION EN GROS

- Ruptures dans le **circuit d'acheminement des médicaments** (grèves, crises sanitaires, aléas fret aérien, accident de transport...)
- **Défaut d'information anticipée** en amont (fabricants) et en aval (dispensateurs)



## POUR L'OFFICINE ET LES PUI

- **Défaut d'information anticipée** sur les risques de rupture
- **Possibilités limitées de réaliser des préparations spéciales**
- Gestion complexe **des stocks et des commandes**



- **Gestion du stock** de certains laboratoires par les dépositaires et **obligation de service public** pour les grossistes-répartiteurs (détenir 15 jours de stock et les 9/10<sup>e</sup> des présentations)
- Dans les territoires d'outre-mer, détenir **deux mois de stock**
- Surveillance des **ventes anormales**
- Participation au **système d'astreinte** interentreprises

- Mise en œuvre de **mesures permettant d'assurer une répartition adaptée au cas par cas** (ex : contingentement, arrêts de la vente en direct...)
- **Information à l'exploitant de toute rupture d'approvisionnement** dont il n'a pas déjà été informé par l'exploitant ou l'ANSM
- Vente interdite des MITM **en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation**

- Utilisation du **DP-Ruptures** pour signaler les ruptures d'approvisionnement
- Possibilité de **signaler à l'exploitant des tensions d'approvisionnement** dont il n'a pas déjà été informé

- Substitution par des **alternatives thérapeutiques conformément aux recommandations de l'ANSM**, ou en accord avec le médecin
- **Possibilité de réaliser de manière dérogatoire des préparations magistrales** (ex : amoxicilline en décembre 2022)
- Pour les pharmaciens hospitaliers, **concertation directe avec les médecins pour trouver des protocoles de substitution**
- Possibilité pour les pharmaciens hospitaliers de réaliser des **préparations hospitalières spéciales**<sup>(\*)</sup>
- **Mise en œuvre d'autres mesures d'urgence** prises par l'ANSM

(\*) En attente des textes réglementaires.



## ARRÊT DE COMMERCIALISATION

Paris, le 07 juillet 2014

### Information à l'attention des Pharmaciens

**Objet : ARRÊT DE COMMERCIALISATION – PIPORTIL Gamme**

Madame, Monsieur et Cher Confrère,

Etant dans l'impossibilité de continuer à s'approvisionner en principe actif nécessaire à la fabrication du PIPORTIL, Sanofi vous informe du prochain arrêt de commercialisation en ville et à l'hôpital de l'ensemble de ses spécialités injectables<sup>1</sup> et orales<sup>2</sup> à base de pipolazine indiquées dans les états psychotiques aigus et/ou chroniques :

- PIPORTIL L4 25 mg/ml, solution injectable I.M. en ampoule (boîte de 3 - CIP 3400931372318)
- PIPORTIL L4 100 mg/4 ml, solution injectable I.M. en ampoule (boîte unitaire - CIP 3400931404886)
- PIPORTIL 10 mg, comprimé pelliculé sécable (boîte de 20 – CIP 3400931419136)
- PIPORTIL 4 POUR CENT, solution buvable (flacon de 10 ml en boîte unitaire – CIP 3400931419716)

Cet arrêt de commercialisation interviendra à épuisement des stocks, estimé à ce jour courant du 1<sup>er</sup> trimestre 2015.

Nous demandons donc aux prescripteurs :

- de ne plus instaurer de traitement avec ces spécialités ;
- d'informer leurs patients actuellement traités par PIPORTIL qu'il ne sera prochainement plus disponible ;
- et de mettre en place un autre traitement antipsychotique dès à présent.

En cas d'initiation ou de renouvellement des prescriptions de traitement de ces spécialités, nous vous invitons donc à vous rapprocher du médecin prescripteur et à diriger les patients vers celui-ci pour que le changement de traitement se fasse dans les meilleures conditions.

Des alternatives thérapeutiques à action prolongée par voie injectable et à action immédiate par voie orale sont disponibles.

Pour toute demande d'information complémentaire, nous vous invitons à contacter notre département d'information médicale et scientifique aux numéros verts suivants :

0 800 384 600 pour la Métropole et 0 800 626 626 pour les DOM-TOM

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur et Cher Confrère, en l'assurance de notre considération distinguée.

**Nathalie LE MEUR**  
Pharmacien Responsable  
Sanofi France

<sup>1</sup> Indiquées dans le « Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) » ;

<sup>2</sup> Indiquées dans les « Etats psychotiques aigus » et les « Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) »





A Paris, le 30 Novembre 2015

**Objet: Information sur la reprise des AMM de la gamme PIPORTIL par les Laboratoires DELBERT**

Madame, Monsieur, Chers Confrères,

Les laboratoires DELBERT SAS ont fait l'acquisition des AMM des différentes présentations de la gamme PIPORTIL en Novembre 2015 auprès des laboratoires SANOFI-AVENTIS, qui avaient décidé d'arrêter sa commercialisation.

Pour mémoire, PIPORTIL (*Pipotiazine*) est indiqué dans le traitement des :

- Etats psychotiques aigus
- Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Conscients du caractère indispensable de la spécialité pour les patients sous traitement, les laboratoires DELBERT, laboratoire pharmaceutique français indépendant, ont déployé toute leur expertise au cours des 12 derniers mois pour assurer un approvisionnement pérenne des présentations pour les différentes présentations :

- CIP 34009 31419136 – PIPORTIL 10mg, comprimé pelliculé sécable, Boîte de 20
- CIP 34009 31419716 – PIPORTIL 4% POUR CENT, solution buvable, Flaçon de 10ml
- CIP 34009 31404866 – PIPORTIL L4 100mg/4ml, solution injectable en ampoule (I.M.), Boîte de 1 ampoule de 4 ml
- CIP 34009 31372318 – PIPORTIL L4 25 mg/1ml, solution injectable IM en ampoule, Boîte de 3 ampoules de 1 ml

**Concernant cette dernière présentation, les laboratoires DELBERT garantissent la livraison de toutes les commandes dès les premières semaines de Janvier 2016.**

Ainsi nous sommes capables de pouvoir répondre à vos besoins ainsi que ceux du corps médical.



Pour toute information sur le produit, veuillez contacter :

**Laboratoires DELBERT**

Vanessa Goblet

Mail : [vanessa.goblet@delbert.fr](mailto:vanessa.goblet@delbert.fr)

Tel : +33 (0)1 46 99 68 20

Notre dépositaire MOVIANTO assure la distribution de la gamme Piportil auprès des grossistes et des pharmacies hospitalières.

**Movianto France SAS (France)**

4, avenue du 21ème siècle – ZAC des Tulipes 95505 Gonesse

Tel: +33 (0)1 34 07 75 34

Fax: +33 (0)1 34 53 96 33

Mail: [commandes.france@movianto.com](mailto:commandes.france@movianto.com)

Dans le cadre des marchés en cours, les propositions de prix faites par le laboratoire Sanofi-Aventis France sont maintenues et transférées chez les laboratoires DELBERT.

Les avenants de transfert seront traités conjointement.

**Pour toute information « Marchés hospitaliers », veuillez impérativement contacter:**

**Start-Hôp**

Par Mail: [hospital@start-hopda.fr](mailto:hospital@start-hopda.fr)

Par fax: +33 (0)1 60 12 00 01

Restant à votre disposition pour toute information.

Veuillez croire, Madame, Monsieur, Chers Confrères, en l'expression de mes meilleures salutations.

  
**Mr HOFFMANN Thierry**

Pharmacien Responsable  
Laboratoires DELBERT

# Questionnaire à destination des psychiatres et internes en psychiatrie concernant les ruptures d'approvisionnement en médicaments

Le but de ce questionnaire étant de connaître l'impact des ruptures d'approvisionnement en médicaments dans les officines pour les psychiatres et leurs patients

\* Indiquez une question obligatoire

---

1. Vous êtes : \*

*Une seule réponse possible.*

- Psychiatre hospitalier et/ou en CMP
- Interne en psychiatrie

2. Avez-vous déjà été contacté par une pharmacie à cause d'une rupture d'approvisionnement concernant un médicament pour l'un de vos patients ? \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Oui médicament psychiatrique
- Oui médicament somatique
- Non

Si oui

3. Pouvez-vous donner des exemples ?

---

4. Avez-vous déjà été contraint de mettre en place une alternative thérapeutique pour l'un de vos patients à cause d'une rupture déclarée de médicaments (Dépakote, Xeplion ou Piportil par exemple) ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui    *Passer à la question 5*
- Non    *Passer à la question 6*

Si oui

5. Pouvez-vous citer des exemples ?

---

*Passer à la question 6*

6. En consultation, certains de vos patients se sont-ils déjà plaints d'une indisponibilité de leur traitement ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

7. D'après vous, ces situations de ruptures ont-elles eu un impact clinique sur les patients ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

*Passer à la question 8*

Concernant les NAP

8. Avez-vous été confronté à des problèmes/ruptures d'approvisionnement concernant les traitements NAP ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

9. Vous est-t-il arrivé de devoir modifier un traitement NAP suite à des problèmes d'approvisionnement ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

10. Si oui

*Plusieurs réponses possibles.*

- Déprogrammation d'une date d'injection  
 Réinitialisation d'un traitement NAP  
 Changement de traitement  
 Autre  
 Autre : \_\_\_\_\_

Remarques

11. Avez-vous des remarques ou expériences à partager ?

---

---

---

---

---

Merci de votre participation

**AUTEUR :** MALGOUYRES Gaëtan

**TITRE:** Ruptures d'approvisionnement en médicaments : Quels impacts en psychiatrie ?

**DIRECTEUR DE THÈSE:** SEGONDS Mylène

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE:** le 18 Juin 2024 Faculté de Pharmacie de Toulouse

---

**Résumé :** Les ruptures d'approvisionnements en médicaments sont de plus en plus nombreuses et de plus en plus importantes. Elles font désormais partie du quotidien des pharmaciens mais également des médecins et des patients qui en subissent les conséquences. Ce travail présente les impacts de ces ruptures d'approvisionnement en médicament dans le domaine de la psychiatrie. Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont présentées dans leur ensemble : définition, causes et solutions proposées et mises en place pour lutter contre ces ruptures. Après un focus sur deux grandes pathologies psychiatriques que sont la schizophrénie et les troubles bipolaires, ce travail présente et d'analyse les impacts que peuvent avoir ces ruptures d'approvisionnement en psychiatrie. Pour ce faire, il s'appuie sur des cas de comptoir rencontrés en officine et les témoignages de psychiatres recueillis grâce à un questionnaire.

---

**TITLE: Medicine shortages: Which impact in psychiatry?**

**Abstract:** Medicine shortages are more and more and they are more important. They have become a part of the daily life for pharmacist but also for doctors and patients who suffer the consequences. This work presents the impacts of these medicine shortages in the field of psychiatry. Medicine shortages are presented in their whole: definition, causes and solutions offered and implemented to fight against these medicine shortages. After a focus on the two major pathologies that are schizophrenia and bipolar disorder, this work presents and analyses impacts that can have medicine shortages in psychiatry, and more specifically on these two pathologies. For that, it based on counter cases encountered in pharmacy and testimony of psychiatrists collected through a questionnaire.

---

**Mots-Clés :** Ruptures d'approvisionnement, médicaments, psychiatrie, impacts

---

**Discipline administrative :** Pharmacie d'officine

---