

Les conséquences sanitaires

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

Impacts des pénuries de médicaments sur la santé

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

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

L'hôpital est le lieu de soin le plus touché par les conséquences de ces ruptures, du fait du type de médicaments utilisés, de leurs classes pharmacologiques

mais aussi des circuits d'organisation de la fourniture des médicaments. Le malade hospitalisé sera donc plus atteint par ces pénuries, et les conséquences peuvent être extrêmement graves sans qu'il soit vraiment au courant de ces situations de pénuries. Le patient de ville, quant à lui, allant directement chercher ses médicaments à l'officine, est plus vite et plus directement informé.

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

Des conséquences multifformes selon les médicaments et les pathologies

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

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

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



Les pénuries de médicaments : un problème de santé publique

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

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

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

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

Sauf en cas de situation épidémique, les pénuries de vaccins ne présentent pas souvent un risque immédiat pour la santé des usagers. Cependant, une pénurie récurrente d'un vaccin peut remettre en cause la stratégie vaccinale et donner lieu à des épidémies. La hausse de

la demande liée aux campagnes de vaccination a ainsi mené en 2018 à une pénurie de vaccins contre la grippe, alors que l'épidémie hivernale n'avait pas encore débuté. Des pénuries de vaccins contre la rougeole ont entraîné également la recrudescence de la maladie, conséquence de la couverture vaccinale insuffisante. Entre 2008 et 2011, la France a connu des épidémies récurrentes de rougeole et des ruptures simultanées du vaccin, aussi bien sur le marché de ville que sur le marché hospitalier. Pendant ces quatre années, plus de 21 000 cas avaient été déclarés en France, pays de l'Europe de l'Ouest le plus touché. Près du tiers des malades avaient été hospitalisés, dont 800 pour des pneumonies graves. Dix personnes étaient alors décédées de la maladie.

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

Le cancer : une pathologie particulièrement concernée

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

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

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

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

Le recours à des médicaments contrefaits ou non contrôlés

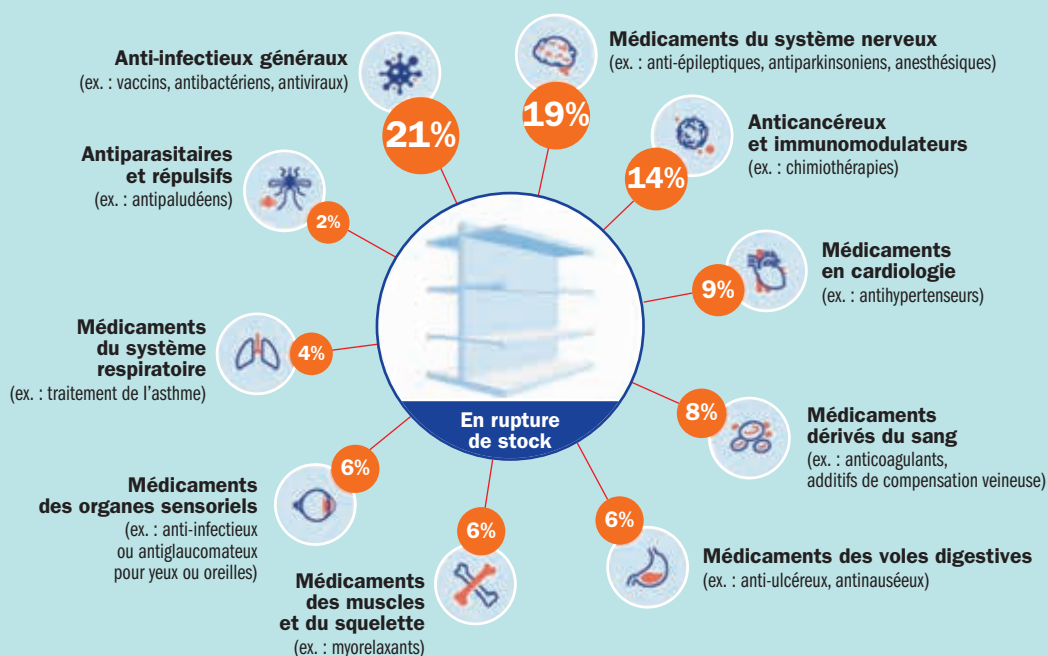
La pénurie de médicaments peut également augmenter les achats en ligne de produits contrefaits, particu-

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

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

figure 1

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



Source : LEEM, 2019.



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

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

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

Pour lutter contre ces états de fait, en France, la loi 2016-41 a introduit deux nouveaux concepts importants dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et les plans de gestion des pénuries. Le médicament

d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) est défini comme un médicament (ou une classe de médicament) pour lequel « une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante au regard de la gravité ou de potentiel évolutif de la maladie ». Pour ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les laboratoires exploitants ces produits doivent élaborer et mettre en œuvre des plans de gestion des pénuries (PGP) dans le but de prévenir et de pallier toute rupture de stock. Ces plans prévoient notamment la constitution de stocks de médicaments, le recours à d'autres sites de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique et l'identification de spécialités pharmaceutiques pouvant constituer une alternative thérapeutique. L'ANSM est chargée d'établir la liste des médicaments et des classes de médicaments considérés d'intérêt thérapeutique majeur.

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

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

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

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

Ces pénuries déclarées par les laboratoires concernent surtout des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), dont l'interruption peut induire une perte de chance pour les patients, voire engager le pronostic vital, particulièrement pour les patients atteints de cancer

ou de maladies neuro-évolutives. Face à ces situations difficiles à anticiper, le médecin traitant peut être entravé dans sa décision thérapeutique face à une maladie à la phase aiguë ou lors du renouvellement d'un traitement au bénéfice des patients porteurs de pathologie chronique.

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