

LES DIFFICULTES D'APPROVISIONNEMENT DES SPECIALITES A BASE D'AMOXICILLINE, DE PARACETAMOL ET DE CORTICOÏDES ENTRE 2019 ET 2025

Marie-Christine BELLEVILLE⁽¹⁾ & Bruno BONNEMAIN⁽²⁾

- (1) Coanimatrice du groupe de veille sur la disponibilité des produits de santé de l'Académie nationale de Pharmacie sur la disponibilité des médicaments, membre de la 4^{ème} section
(2) Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie — responsable du groupe de veille sur la disponibilité des produits de santé de l'Académie nationale de Pharmacie sur la disponibilité des médicaments

INTRODUCTION

L'Académie nationale de Pharmacie se préoccupe depuis plus de dix ans des pénuries de médicaments en France et en Europe. Elle a alerté à de multiples reprises sans être entendue, sauf à partir des années 2018/2020, où plusieurs facteurs ont contribué à une prise de conscience collective des enjeux de cette situation, qui non seulement perdure, mais s'est aggravée au fil des années. Le présent document s'est attaché à examiner la situation d'un antibiotique, l'amoxicilline, du paracétamol et des corticoïdes qui se sont trouvés régulièrement inaccessibles pour les patients.

LE CAS DE L'AMOXICILLINE

L'amoxicilline, 1^{er} antibiotique prescrit

En France, l'amoxicilline est l'antibiotique le plus prescrit, notamment chez les enfants¹.

Selon un rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire des produits de santé (ANSM) publié en 2023², la consommation d'amoxicilline a augmenté de 18 % entre 2000 et 2019. En 2019, l'amoxicilline (seule ou en association avec l'acide clavulanique) était l'antibiotique le plus prescrit, notamment pour les infections respiratoires (2 prescriptions sur 3).

Les formes les plus prescrites sont les suspensions pédiatriques buvables, majoritairement utilisées en ville. Le groupe GSK (Glaxo-Smith Kline Beecham) est historiquement lié à la découverte et au développement de l'amoxicilline ainsi que de la commercialisation des spécialités originales (dites « *Princeps* »).

À côté des deux spécialités originales (dites « *Princeps* ») que sont Clamoxyll® et Augmentin®, la part majoritaire du marché de l'amoxicilline est alimentée par les génériqueurs, en raison du prix inférieur, puisqu'un médicament générique coûte en moyenne 60 % moins cher que le princeps en France³. Comme pour les spécialités *Princeps*, les génériques d'amoxicilline sont disponibles sous plusieurs dosages : 250 mg, 500 mg, 1000 mg. Les formes pédiatriques (suspensions buvables) sont également largement proposées par les génériqueurs. Ainsi, tous les laboratoires proposent des formes adultes (comprimés, gélules) et pédiatriques (suspensions buvables).

Les laboratoires génériqueurs impliqués dans la mise à disposition de spécialités en France sont principalement Biogaran et Sandoz. Les autres firmes, comme Teva Santé, Arrow génériques, Viatris, EG Labo et Zentiva, complètent ce marché. Pour autant, les spécialités princeps (originales) du groupe GSK, sous le nom Clamoxyll® et Augmentin® (association d'amoxicilline et d'acide clavulanique) sont toujours disponibles en France dans des proportions assez faibles (moins de 10 %).

Le Laboratoire Biogaran est considéré comme le principal fournisseur du marché français⁴⁵. Il représentait 32 % du marché en 2022. Biogaran ne possède pas d'usines en propre : sa production est sous-traitée à des partenaires industriels. Environ 50 % de ses 350 millions de boîtes de génériques vendues chaque année en Europe sont produits en France (43 sites de production partenaires), et 40 % dans d'autres États membres de l'Union européenne.²

Le Laboratoire Sandoz est actuellement le deuxième plus grand producteur d'antibiotiques¹ au monde, derrière Pfizer (considéré comme leader mondial en matière de production d'antibiotiques, notamment grâce à son portefeuille historique, tel Zithromax®/azithromycine et à ses capacités de production à grande échelle). Sandoz est spécialisé dans les génériques et les biosimilaires. En France, bien que les chiffres précis de sa part de marché en amoxicilline ne soient pas publiés, Sandoz est considéré comme le deuxième acteur majeur dans la distribution de génériques d'amoxicilline. Sandoz se distingue par sa capacité à produire localement en Europe. Il possède à Kundl, en Autriche, un nouveau site de production entièrement intégré (c'est-à-dire qui intègre à la fois la production du principe actif et également celles des formes pharmaceutiques jusqu'au produit fini). Cette intégration permet à Sandoz de réduire sa dépendance aux fournisseurs asiatiques.

Le site GSK de Mayenne, quant à lui, est dédié à la production de Clamoxyl® et d'Augmentin®. Ce site est considéré comme le principal site mondial⁶ de production de spécialités d'amoxicilline. Outre qu'il approvisionne entre 8 % et 10 % du marché français en spécialités *Princeps*, il fournit une partie de la production commercialisée par les firmes de génériques Biogaran et Zentiva. En 2022, le site a fabriqué 64 millions de boîtes, dont 20 % pour des génériques (Biogaran, Zentiva...) et 8 % sous étiquette GSK pour le marché français.

L'amoxicilline, 1^{er} antibiotique prescrit en odontologie

Ce sont les chirurgiens-dentistes qui sont les deuxièmes prescripteurs d'antibiotiques, derrière les médecins. Considérant les données de l'Assurance maladie de février 2025⁷, les chirurgiens-dentistes seraient à l'origine de 13 % des prescriptions d'antibiotiques. La molécule prescrite en n° 1 en odontologie est l'amoxicilline (56 % du total prescrit).

Toujours d'après les données de l'Assurance maladie, en France, la prescription d'antibiotiques par les chirurgiens-dentistes n'aurait cessé d'augmenter en volume. L'institution cite le chiffre de 12 % en 2021 à comparer à 8 à 10 % en 2016.

De ce fait, toute tension d'approvisionnement en amoxicilline affecte de plein fouet l'exercice des odontologues. C'est ainsi qu'ils ont été impactés par les pénuries qui ont suivi la pandémie Covid-19.

La France ne fut pas la seule à en souffrir, puisqu'en Europe l'Espagne, l'Allemagne et le Royaume-Uni ont également connu des pénuries importantes. Les États-Unis, le Canada, l'Australie ont été également impactés pour les plus connus.

La chute de la consommation durant la pandémie de Covid-19 et ses conséquences

En 2020, la consommation a brusquement chuté de 30 % en ville et de 16 % à l'hôpital, en raison de la pandémie. Cette diminution durant les deux années de pandémie est liée au confinement et aux gestes barrières.

Cette diminution de la demande a obligé les industriels du secteur à revoir les plannings de production, pour éviter des destructions massives de stock et de nombreux retours pour péremption dépassée. Les médicaments anciens, hors brevet, ayant des prix assez faibles, parfois à la limite de la rentabilité, il était

¹ A noter que l'**Asie-Pacifique**, en particulier la **Chine et l'Inde**, est la région qui **consomme le plus d'antibiotiques** au monde, représentant plus de 40 % de la consommation mondiale. Ces pays abritent également de nombreux sites de production, souvent sous-traités par les grands laboratoires.

ainsi logique que les planificateurs des productions fussent attentifs à cette contraction du marché. En 2021, la demande d'antibiotiques s'est ainsi affaissée dans des proportions inédites. Pour exemple, pour le site de GSK Mayenne⁸, presque entièrement dédié à la production de Clamoxyl® et d'Augmentin®, cette année-là, la production a été ramenée à 45 millions de boîtes contre 64 en 2019.

À la sortie de la crise Covid-19, la remontée des besoins n'a pas été immédiate et la cinétique d'augmentation n'a pu être anticipée ni ses proportions. Il faut comprendre que, sans le support des autorités de santé publique, les industriels n'ont pas la possibilité d'accéder aux données d'épidémiologie et travaillent essentiellement par rapport à la demande exprimée au fil de l'eau par les grossistes répartiteurs et les hôpitaux. Par ailleurs, les cycles de production sont généralement très longs et peuvent être de 12 à 18 mois, voire plus selon les spécialités et l'organisation de la chaîne d'approvisionnement. Il y a donc une lenteur de réaction aux changements de la demande du marché, dont il faut tenir compte.

Les premières alertes sérieuses de pénuries pour l'amoxicilline ont été émises courant 2022, avec une pénurie critique durant l'hiver 2022-2023⁹. Les suspensions buvables (formes pédiatriques) ont été les plus concernées, mais les comprimés et gélules pour adultes ont aussi connu des tensions.

Malheureusement, l'effondrement de la demande avait conduit à l'arrêt ou à la réduction du nombre de lignes de production. S'ajoutait à cet ajustement le fait que le nombre de personnels affectés avait été naturellement réduit. Comme le précisait le Directeur de l'usine GSK Mayenne³, en janvier 2023, le site cherchait à atteindre 440 salariés pour 370 à date, pour assurer la montée en charge, sachant qu'il faut quatre à six mois pour former un opérateur de ligne de conditionnement sans expérience pharmaceutique initiale.

La mobilisation a pourtant été assez exemplaire, puisque de janvier à novembre 2022, tous fabricants confondus, 63 millions de boîtes d'amoxicilline avaient été fournies et vendues en France, soit 40 %³ de plus qu'en 2020. GSK Mayenne³, un des principaux opérateurs pour la France, avait alors prévu de produire 87 millions de boîtes en 2023, pour stabiliser sa production à 77 millions de boîtes en 2024³.

Cependant, en dépit des efforts des opérateurs (exploitants/fabricants), les difficultés sont devenues de plus en plus impactantes pour les patients à partir **de l'automne 2022** avec une acmé durant l'hiver 2023 sur **la forme buvable pédiatrique** tout particulièrement.

Les contre-mesures d'urgence mises en place par l'ANSM

Face à l'épidémie de bronchiolites de l'automne 2022 et une nouvelle vague de Covid-19 et de grippe, l'ANSM a alors réuni en décembre 2022 tous les fabricants¹⁰, pour les enjoindre de se mobiliser **en priorité sur la production de suspensions buvables pédiatriques**. Pour exemple, GSK Mayenne³ a ainsi produit 400 000 suspensions pédiatriques au mois de décembre 2022. Et les génériqueurs ont également cherché à augmenter la production pour la pédiatrie.

Mais le compte n'y était pas et d'autres mesures ont dû être prises. L'ANSM a alors mis en œuvre un dispositif d'urgence passant essentiellement par les quarante officines volontaires en France, autorisées à la sous-traitance de préparations magistrales par leurs ARS. Elles seules sont autorisées à réaliser des préparations magistrales « en nombre » et à l'avance, en l'absence de spécialités en quantité suffisante.

Cette contre-mesure a permis durant les hivers 2022 et 2023 d'assurer en cumulé le traitement de 709 450 personnes¹¹ sans pouvoir toutefois répondre à la demande.

Bien évidemment, cette contre-mesure a eu un coût pour l'Assurance Maladie. L'Assurance Maladie a ainsi alerté, mais sans publier le coût total de ce dispositif. Elle a surtout souligné la grande hétérogénéité des tarifs selon les officines et repéré des coûts de production souvent supérieurs aux tarifs remboursés, tout spécialement à cause du coût de la main-d'œuvre. Ainsi, des facturations jusqu'à 65 € pour un pilulier de 15 gélules d'amoxicilline ont pu être observées¹².

Le groupe de Veille de l'Académie nationale de Pharmacie a pu de son côté observer les difficultés rencontrées par ces pharmacies volontaires pour obtenir sur le marché de « gros » (international) de la matière première de la qualité pharmaceutique requise.

C'est d'ailleurs en partie face à cette difficulté, qu'en retour d'expérience, lors de la préparation de l'automne-hiver 2023-2024, les officines sous-traitantes ont eu l'opportunité de disposer d'amoxicilline trihydratée de la qualité requise, fournie directement, à la demande de l'État, par l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP⁴, c'est-à-dire l'agence générale des équipements et des produits de santé (Ageps).

Aussi, à l'automne 2023, toujours à la demande de l'État, l'Ageps recherchait un sous-traitant pharmaceutique¹³ pour fabriquer sous 4 mois, sous statut de *Préparations hospitalières spéciales*, 600 000 traitements par voie orale sous forme gélules, et 350 000 traitements sous forme de poudre pour suspension buvable (flacon de 60 mL) pour la pédiatrie (250 et 500 mg)¹⁴. L'État avait alloué une enveloppe de 4 millions d'euros à cette fin.

De plus, pour accompagner les officines dans la mise à disposition de préparations magistrales, l'ANSM publiait¹⁵ sur son site des monographies¹⁶ et des fiches d'utilisation concernant la préparation de gélules de différents dosages à partir de comprimés de 1 g (qui ne manquaient pas) ou à partir d'amoxicilline trihydratée disponible auprès de l'Ageps.

Au 22 décembre 2023, selon les données de l'ANSM, les officines disposaient seulement de 3 à 7 jours de stocks d'amoxicilline buvable (250 mg/5mL) et les grossistes-répartiteurs moins de 3 jours de stocks. Et pour la suspension 500 mg/5 mL, officiaux et grossistes répartiteurs disposaient de moins de 3 jours de stocks.

Revaloriser le prix des génériques pour éviter une dépriorisation ?

Les tarifs observés des préparations magistrales ont concomitamment suscité une réaction de la part des faonniers et des syndicats pharmaceutiques, sachant que le prix officiel d'une boîte de 14 comprimés était de 5,89 € pour les spécialités.

Il faut savoir que, toutes spécialités génériques confondues, le prix moyen d'un comprimé générique en France est de 0,16 €, contre 0,27 € dans les pays européens de référence (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne et Italie), soit 41 % moins cher en moyenne (comparaison GEMME de 2023)¹⁷.

Interrogé en janvier 2023 sur France Culture, le Directeur général du groupe Biogaran, Jérôme Wirotius, expliquait que « *L'amoxicilline pédiatrique nous fait perdre de l'argent* » [...] « *Elle coûte 0,76 € l'unité, moins qu'une baguette de pain. Avec l'inflation, on est en marge négative de 20 %* ». Ce prix, jugé trop bas, n'incitait donc pas les laboratoires à investir dans l'amoxicilline ou à constituer des stocks pour la France.

La crainte était donc de voir les industriels, lesquels alimentent tout le marché européen, déprioriser le marché français, sachant que toute l'Union européenne souffrait de pénurie d'amoxicilline.

Le Comité économique des produits de santé (CEPS) a alors décidé, pour « *répondre aux pénuries d'amoxicilline et garantir un approvisionnement suffisant pendant la période hivernale* », une hausse du prix de 10 % des spécialités à base d'amoxicilline, soit 6,48 € versus 5,89 €. Cette décision prenait effet au 1^{er} octobre 2023.

En échange de cette revalorisation¹⁸, les laboratoires devaient s'engager à intensifier leur production pour atteindre au plus vite 12,8 millions de boîtes supplémentaires qui faisaient défaut pour assurer la couverture des besoins durant l'hiver 2024.

Mais on l'aura compris, la fabrication industrielle des médicaments est une industrie travaillant sur un cycle long, puisqu'il faut tenir compte des délais de livraison pour la matière première, des délais de production pharmaceutique proprement dite, et des délais de contrôle et de libération des lots. On doit considérer que presque une année, voire plus, est nécessaire entre le déclenchement d'une commande de matière première et la disponibilité des produits finis à l'usine. Or, en 2024, l'Académie nationale de Pharmacie, au cours d'auditions, remarquait que la situation de l'amoxicilline matière première restait compliquée, car, en dehors de quelques industriels disposant de leur propre unité de production de matière première, les producteurs de la matière première sur le « marché libre » (essentiellement italiens et chinois)

n'arrivaient pas à satisfaire la demande européenne et internationale, en dépit de leurs efforts pour améliorer les rendements et pour augmenter en capacité.

De fait, il aura fallu plus de dix-huit mois pour que la crise se résolve. L'ANSM a annoncé **en avril 2025** que l'approvisionnement en amoxicilline était a priori stabilisé et régulier, tout spécialement pour les formes pédiatriques.

Du côté du Comité économique des produits de santé, la décision a été prise, passé l'hiver 2024, d'un retour au prix d'origine, considérant la crise déjà résolue. La décision a été publiée au Journal officiel du 30 avril 2024.

La mise en place d'un plan hivernal de sécurisation

Cette crise a mis en lumière l'importance, pour les Autorités de santé publique, pour les médicaments thérapeutiques d'intérêt majeur (MITM) dont la consommation augmente en hiver, d'être en capacité d'anticiper les besoins, en s'aidant de la surveillance épidémiologique opérée par Santé publique France. C'est ainsi durant cet hiver 2023 (décembre 2022-mars 2023) que l'ANSM a initié un observatoire des quelques molécules « hivernales » pour anticiper les tensions. Depuis, en prévision et pendant les mois d'hiver, elle opère une surveillance hebdomadaire des couvertures de stocks de ces spécialités au niveau des laboratoires (plan hivernal de l'ANSM¹⁹). Son centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques s'appuie en comparaison sur les évolutions du nombre de consultations médicales, du nombre de passage aux urgences et des hospitalisations pour pathologies hivernales. C'est devenu un élément déterminant de la prévention des ruptures pour ce qui concerne les pathologies aiguës hivernales. Ce suivi, au plus près des indicateurs de circulation virale (grippe, Covid-19, bronchiolite) et des consultations médicales ; lui permet de mieux appréhender les actions nécessaires à mettre en œuvre, de déclencher des contingentements, des importations, la dispensation à l'unité par les officinaux, etc. Les mesures d'exception sont levées dès que la situation se normalise.

LE PLAN HIVERNAL DE SÉCURISATION DE LA COUVERTURE DES BESOINS (depuis 2022)

Le dispositif mis en place par l'ANSM et le Ministère de la Santé pour surveiller les pénuries de médicaments, comme l'amoxicilline pendant l'hiver s'appelle **le Plan hivernal de sécurisation de la couverture des besoins en produits de santé majeurs²⁰**.

Ce Plan hivernal est dorénavant activé chaque année ; il est coordonné par l'ANSM avec l'appui de :

- Santé publique France (SPF) pour les données épidémiologiques,
- Les associations de patients,
- Les représentants des professionnels de santé (ville et hôpital),
- Les acteurs de la chaîne du médicament (laboratoires, grossistes répartiteurs, pharmacies).

Fonctionnement du plan hivernal

Le plan repose sur plusieurs phases successives :

1. Phase d'anticipation :
 - Surveillance des indicateurs épidémiologiques (grippe, bronchiolite, Covid-19...).
 - Suivi des stocks et des ventes des médicaments de première intention.
2. Activation du plan (niveau 1 ou 2 selon la gravité) :
 - Mise en place de mesures de gestion : contingentement, suspension des ventes directes, dispensation à l'unité, interdiction d'exportation, etc.
 - Approvisionnement exclusif par les grossistes répartiteurs pour certains médicaments pédiatriques (comme l'amoxicilline).

3. Surveillance hebdomadaire :

- Publication d'indicateurs de couverture des besoins (symbolisés par des batteries de couleur : verte = satisfaisant, rouge = insatisfaisant).
- Suivi des stocks chez les industriels, grossistes et pharmacies.

4. Phase de retour d'expérience :

- Évaluation des actions menées.
- Ajustements pour les saisons suivantes.

Médicaments suivis (molécules sentinelles)

- Antibiotiques : amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, azithromycine, clarithromycine.
- Antipyrétiques : paracétamol (formes buvables).
- Corticoïdes : prednisolone.
- Antiasthmatiques : fluticasone, salbutamol

LES CAS DES CORTICOÏDES.

Concernant les corticoïdes, la France a été confrontée à une pénurie en 2019, dont l'origine est spécifique. Elle a été également confrontée à des tensions durant la Crise Covid-19 suite à un accroissement subit et significatif de la demande mondiale. Depuis la sortie de crise, la situation n'est pas stabilisée.

La crise de 2019 sur les corticoïdes

L'ANSM a été informée de tensions d'approvisionnement de corticoïdes en France au printemps 2019 et a immédiatement convoqué le 9 mai 2019 les fabricants, afin qu'ils prennent toutes les mesures nécessaires pour assurer l'accès à ces médicaments pour les patients dans les plus brefs délais.

Les spécialités concernées étaient Solupred® (prednisolone), Cortancyl® (prednisone), Célestène® et Diprostone® et autres corticoïdes injectables.

À cette date, pour les corticoïdes oraux, dix laboratoires exploitants proposaient des spécialités (essentiellement sous statut de médicaments génériques) à base de prednisone et de prednisolone.

Il n'y avait pas de problème de disponibilité du principe actif.

En revanche, il existait un problème au niveau de la production des produits finis.

Le faonnier grec de la forme effervescente faisait face à une problématique qualité qui avait mis ses installations à l'arrêt.

Restait la forme orodispersible, sauf que l'on s'aperçut, au décours des investigations, que neuf sur dix exploitants faisaient appel au même faonnier en France, qui était le seul à savoir produire cette forme très particulière. Nécessairement, il allait rencontrer un problème de capacité de production.

Par effet domino, l'ensemble de l'approvisionnement s'est retrouvé sous tension. En effet, la consommation, à date, était de 20 millions de boîtes par an, toutes formes confondues, dont 11 millions pour la forme orodispersible. Il était impossible pour ce faonnier de compenser l'absence de la forme effervescente.

Petit à petit, à bas bruit, le report sur la forme orodispersible a créé des tensions, qui n'avaient pas pu être anticipées. En effet, l'ANSM ne disposait pas des outils lui permettant de prendre conscience rapidement que neuf des dix exploitants avaient le même faonnier, ce qui impliquait qu'il serait difficile de compenser l'arrêt momentané de la forme effervescente.

Des outils d'information sont dorénavant à disposition de l'ANSM pour faciliter l'anticipation

Depuis cette date, les informations transmises chaque année en mars par les laboratoires, détaillant leurs chaînes d'approvisionnement par spécialité, ont été informatisées.

Cette informatisation permet dorénavant à l'ANSM d'identifier les possibles nœuds d'étranglement sur les chaînes de production.

De plus, les industriels par la voie de leur Syndicat professionnel (Leem/Les entreprises du médicament) ont développé en 2020 et **mis à disposition de l'ANSM en février 2021^{21 22}** un outil dénommé TRACStocks, une plateforme numérique de surveillance des stocks de médicaments en tension.

TRACStocks permet d'anticiper les ruptures en facilitant le suivi des stocks des laboratoires pharmaceutiques. Il permet à l'ANSM, à tout moment, en sollicitant les laboratoires, qui sont alors tenus de verser les informations sur la plateforme, d'avoir une vision consolidée et en temps réel des niveaux de stock disponibles à chaque temps t pour l'ensemble des spécialités comparables. Cet outil permet également de gagner du temps dans la gestion des alternatives thérapeutiques disponibles.

L'outil est utilisé depuis pour les plans hivernaux que nous avons évoqués précédemment, notamment en réponse aux épidémies hivernales de Covid-19, grippe et bronchiolite.

Il permet une coordination active entre les laboratoires et les pouvoirs publics pour prévenir ou atténuer les pénuries.

Et il est question d'étendre TRACStocks à d'autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement (grossistes répartiteurs, pharmaciens).

Dans les faits, la crise des corticoïdes oraux sur ces deux molécules a été plus rapidement résolue que prévu. Cependant, comme elle intervenait en même temps que l'arrêt de commercialisation du corticoïde injectable Kenacort® retard (triamcinolone) pour des raisons d'obsolescence de la forme pharmaceutique et d'une tension d'approvisionnement sur le Diprostène® injectable dont la production était temporairement arrêtée pour des questions industrielles, un certain vent de panique s'est propagé, à juste titre, du côté des professionnels de santé.

Car de fait, un des problèmes récurrents non résolus, et pour lequel l'Académie nationale de Pharmacie se mobilise depuis plusieurs années en coopération avec l'Académie nationale de médecine, est la question de l'information des professionnels de santé. Et l'on devrait y associer certainement l'Académie nationale de chirurgie dentaire, car les chirurgiens-dentistes apparaissent assez éloignés des circuits d'information (s'ils ne sont pas oubliés parfois !). Les actions des deux académies se concentrent actuellement sur les fournisseurs de logiciels de prescription de façon à obtenir qu'ils soient les relais en temps réel des informations diffusées par l'ANSM aux professionnels de santé prescripteurs, informations qui précisent les alternatives possibles en cas de pénuries. L'idée serait effectivement de pouvoir préciser aux professionnels de santé les spécialités non disponibles au profit de produits accessibles sur le marché, pour éviter aux patients inquiétude et recherche désespérée du médicament auprès de toutes les officines de son quartier, voire au-delà.

La crise Covid-19.

Pendant la crise du Covid-19, la demande en corticoïdes dans les hôpitaux français a fortement augmenté, notamment pour le traitement des formes sévères de la maladie.

En effet, très vite, la dexaméthasone est devenue un traitement de référence après les résultats de l'étude britannique RECOVERY, qui ont montré une réduction de 20 à 30 % du risque de décès chez les patients atteints de formes graves²³. En France, l'AP-HP a rapidement intégré les corticoïdes dans ses protocoles dès mars 2020, avec des résultats encourageants sur la mortalité et la charge virale²⁴.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a alors recommandé l'usage de la dexaméthasone à 6 mg/j pendant 10 jours, et, en cas de pénurie, des alternatives comme la méthylprednisolone, la prednisone ou l'hydrocortisone.

Dès avril 2020, des alertes ont été lancées par les grands hôpitaux européens, dont l'AP-HP, sur le risque de pénurie de médicaments essentiels d'anesthésie-réanimation, dont les corticoïdes.

Il faut savoir que l'épidémie de coronavirus a entraîné une augmentation subite et extraordinaire de médicaments dans les services de réanimation du monde entier. La consommation de médicaments d'anesthésie-réanimation dans les hôpitaux français a été multipliée par un facteur de 3 à 90 selon les médicaments, et ce, en quelques semaines (information remontée au Groupe de veille académique par les pharmaciens hospitaliers membres du groupe).

Depuis la crise Covid-19

Depuis la fin de la crise Covid-19, la situation des corticoïdes en France reste tendue et surtout fluctuante, bien que des mesures aient été prises pour améliorer l'approvisionnement. Subsistent des tensions de production chez certains fabricants qui sont également liées à la forte hausse de la demande mondiale.

Le modèle économique est peu incitatif pour les laboratoires concernés. La production de ces médicaments est peu rentable, sachant qu'au plan industriel, elle comporte, tout comme pour les antibiotiques, des contraintes industrielles sérieuses très coûteuses (pour la protection des opérateurs et pour la protection de l'environnement tout spécialement.)

Par ailleurs, l'Europe et la France sont encore fortement dépendantes à l'importation des matières premières.

Cette situation explique que les corticoïdes, tout comme l'amoxicilline, figurent parmi les 430 médicaments essentiels dont la liste a été établie en 2024 par le ministère de la Santé en collaboration avec des sociétés savantes et des instances spécialisées.

Cette liste vise à prioriser les efforts de prévention des pénuries et à garantir la disponibilité des traitements critiques pour la population. L'amoxicilline (antibiotique de première intention) et les corticoïdes (comme la prednisone, la prednisolone, la dexaméthasone) sont explicitement inclus dans cette liste²⁵, en raison de leur usage fréquent et de leur importance thérapeutique.

Elles figurent aussi sur la Liste européenne des médicaments critiques publiée en décembre 2023 par la Commission européenne, en collaboration avec l'Agence européenne du médicament et les agences nationales. Cette liste comprend plus de 260 substances actives, identifiées comme essentielles pour la continuité des soins dans l'Union européenne.

Ces listes servent de base actuellement pour les travaux en cours tant au niveau de la Direction générale des entreprises (Ministère de l'industrie) en France qu'au niveau de l'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire « HERA » (Health Emergency Preparedness and Response Authority). HERA est une direction générale de la Commission européenne, créée le 16 septembre 2021 à la suite de la pandémie de COVID-19. Elle fait partie intégrante de la stratégie de l'Union européenne pour renforcer sa préparation et sa réponse aux crises sanitaires. Elle a notamment pour mandat de renforcer les chaînes d'approvisionnement de médicaments critiques, d'organiser la relocalisation de certaines productions (côté principe actif et/ou côté forme pharmaceutique), de mettre en place des stocks stratégiques, voire d'envisager des achats communs au niveau européen, même en dehors des périodes de crises.

LE CAS DU PARACETAMOL

Le paracétamol est le principe actif des trois antalgiques les plus prescrits en France (noms commerciaux : Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®). C'est donc l'un des principes actifs les plus évocateurs dans l'opinion publique.

Nota : le paracétamol est la dénomination commune internationale (DCI). Pour les besoins de la compréhension de ce qui suit, il faut avoir présent à l'esprit que le nom courant dans les pays anglophones, comme les Etats-Unis et le Canada est « l'acetaminophen », terme qui provient de l'abréviation anglaise du nom chimique N-acétyl-para-

aminophénol. Les chimistes ont ainsi recours à l'abréviation APA pour désigner le paracétamol. Dans ce texte, le sigle APA sera utilisé ainsi que le sigle PAP, qui désigne l'étape de synthèse antérieure (para-aminophénol) à l'étape de production de l'APA.

Le cas du paracétamol est le parfait exemple de l'impact de la délocalisation des principes actifs pour des raisons économiques, phénomène qui a commencé à la fin du XXème siècle avec l'apparition d'un marché de médicaments génériques, suite à l'échéance de nombreux brevets. La réglementation sur les génériques date de 1996 en France ; elle avait d'emblée pour vocation d'initier un marché permettant des économies pour l'Assurance maladie. Cependant, elle a eu pour conséquence de rendre l'Europe très dépendante des pays asiatiques et très fragile en cas de crise sanitaire ou de crise géopolitique.

Un phénomène de délocalisation à bas bruit

Ce phénomène de délocalisation était d'autant plus insidieux qu'il s'est fait à bas bruit, ou plutôt avec peu de visibilité pour les Autorités sanitaires. Combiné au fait qu'à partir de 2011, la demande mondiale en médicaments a croisé la courbe de l'offre — ce qui signifiait nécessairement l'apparition progressive de tensions d'approvisionnement sur les différents marchés, cela ne pouvait avoir que des conséquences délétères sur la souveraineté européenne. L'Académie nationale de Pharmacie a été la première à alerter sur les conséquences de ce phénomène, en 2011, lors d'une séance thématique intitulée *Matières premières/mondialisation et santé publique*²⁶.

L'Académie observait que l'accélération et l'ampleur de cette mondialisation au cours des dernières années aller poser problème. Les changements étaient plus rapides que la capacité à faire face à ces changements. De plus, sur ce marché des matières premières pharmaceutiques, notamment des génériques, il était clair qu'il y avait une nette croissance du marché libre et un déclin du marché captif (marché où la fabrication des matières actives et des médicaments est gérée par le même opérateur). Sur un marché global équivalent à 76 milliards de dollars, le marché libre représentait déjà 45 milliards *versus* le marché captif 31 milliards (chiffres 2009).

Ce phénomène de recherche de moindre coût générât une segmentation des synthèses de matières actives. Progressivement les groupes pharmaceutiques accéléraient l'externalisation d'étapes de synthèse et/ou cédaient des sites de production à des sous-traitants. Cette segmentation de la chaîne de fabrication ne pouvait qu'accroître de plus en plus la complexité du marché des principes actifs pharmaceutiques. De plus, cet éclatement de la chaîne de production de l'industrie pharmaceutique induisait un découplage entre le centre de décision de la politique qualité, les autorités d'évaluation, le marché et la zone de production, avec des risques majeurs pour la santé publique : la sécurité de la fourniture de principes actifs risquait de ne plus être assurée, notamment par non prise en compte des risques géopolitiques ni des risques naturels (50 sites de chimie pharmaceutique avaient été à l'arrêt suite au Tsunami au Japon) et la perte progressive de compétence dans le domaine de la chimie pharmaceutique. L'Académie observait aussi que les sites de synthèse des matières actives chinois ou indiens étaient inspectés en moyenne 5 fois moins que les sites européens, ce qui ne permettait pas d'être optimiste en termes de qualité pharmaceutique.

Cependant, en dépit de nombreuses autres alertes académiques, documentées entre 2011 et 2020, il a fallu la Crise Covid-19, pour que les conséquences de cette délocalisation soient enfin mesurées par les différents décideurs.

La délocalisation du paracétamol

L'Académie alertait dès le 12 février 2020 sur l'impact potentiel de la Covid-19 sur les approvisionnements et réinsistait sur l'urgence de plans de relocalisation de certaines productions. Ce communiqué était dans la continuité des précédents rapports ; il rappelait l'importance de retrouver une indépendance au niveau européen, en particulier pour les « médicaments indispensables », tels que les antibiotiques, les anticancéreux, les médicaments de l'urgence...

Dès le début de la crise du Covid-19, le paracétamol est recommandé en qualité d'antidouleur et d'antipyrétique principal. Assistant alors à une ruée dans les pharmacies, l'ANSM contraint les pharmaciens à rationner la vente de médicament à base de paracétamol afin d'éviter une pénurie.

Aussitôt, le paracétamol devient un sujet d'actualité traité sous l'angle de la souveraineté. L'enjeu porte sur la continuité d'approvisionnement **du principe actif importé** essentiellement d'Asie.

En effet, on redécouvre à cette occasion que le principe actif, qui était fabriqué jusqu'en 2008 en France, était dorénavant importé de Chine.

C'est effectivement lors du comité d'entreprise d'octobre 2007, que l'entreprise originelle RHODIA, annonce le projet d'arrêt de l'atelier APAP, qui se trouve dans l'usine de ROUSSILLON (Isère), à l'horizon 2008. Dans l'atelier APAP, on procédait à la dernière étape de fabrication du paracétamol à partir du PAP (4—aminophénol). À l'époque, le prix de vente au kilo était de l'ordre de 4 €, ce qui revenait à moins de 5 centimes d'euro pour une boîte de 16 comprimés 500 mg, alors que le point d'équilibre se trouvait à 4,20 € selon les représentants du personnel RHODIA.

L'environnement concurrentiel était extrêmement tendu : les producteurs basés en Chine, tels que WENZHOU ou WEIFANG, et la pression concurrentielle de l'américain MALLINCKRODT proposaient des prix inférieurs au point d'équilibre pour RHODIA.

La décision est confirmée en mars 2008, l'atelier APAP de RHODIA cessa son activité en fin d'année.

À partir de cette date, l'APAP fourni aux firmes pharmaceutiques françaises était dorénavant fabriqué en Chine, dans une usine du groupe SEQENS qui se trouve à WUXI. SEQUENS, dont l'ancien nom de groupe est NOVACAP, a acquis RHODIA en 2011. Initialement assise exclusivement sur des capitaux français, la firme est aujourd'hui principalement d'origine américaine, avec cependant une participation significative de capitaux français.

La baisse des coûts de production a permis à SEQENS de tenir tête à la concurrence. L'usine de WUXI a réussi à produire les 8000 tonnes annuelles (précédemment fabriquées sur le site de ROUSSILLON) sans perturbation de la chaîne d'approvisionnement pour les anciens clients du site de RHODIA.

Une relocalisation partielle par la firme SEQENS

Le 15 juin 2020, le consul général de France en Chine (Benoit Guidée) était accueilli dans l'usine de SEQENS à WUXI. Au plus fort de la pandémie, il venait remercier les équipes locales pour leur implication dans la montée en cadence de production du principe actif (APAP), *symbole de l'amitié franco-chinoise et de la confiance de l'état français face à sa dépendance vis-à-vis de l'unité de production chinoise*.

Cependant, parallèlement, le Président de la République, Monsieur Emmanuel MACRON, en visite dans l'usine SANOFI de Lyon, évoquait l'initiative de relocaliser un certain nombre de principes actifs et des médicaments sur le sol français pour recouvrer une certaine souveraineté sur des médicaments critiques. Et le paracétamol était cité comme exemple emblématique, ainsi que certaines molécules biologiques.

L'hypothèse de la relocalisation de la synthèse du paracétamol est reprise en août 2020 par Nicolas BIZ, directeur projets du laboratoire SEQENS.

Au-delà d'une prise de conscience générale, la volonté d'autonomie stratégique fait alors consensus, le paracétamol pourrait en faire partie, selon un article des Echos du 25 novembre 2020. La décision est officialisée au début de l'été 2021 par SEQUENS et dans la presse française. La relocalisation se fera sur le site de Roussillon (Isère).

C'est ainsi que le paracétamol est devenu le symbole de la souveraineté du plan **France relance 2030**.

Cependant, on notera qu'il s'agit d'une souveraineté un peu trompeuse, puisque la matière première (PAP) nécessaire à la production de l'APAP proviendra toujours de l'usine chinoise SEQENS.

À ce jour (septembre 2025), la production commerciale de paracétamol par SEQENS sur le site de Roussillon n'a pas encore commencé, mais elle est bien en cours de préparation. Les travaux de construction de l'unité ont été lancés en mars 2024 sur la plateforme chimique existante de Roussillon. L'unité aura une capacité de 15 000 tonnes par an, soit environ la moitié des besoins européens.

Après un an de recherche et développement, SEQENS a développé un nouveau procédé de synthèse en continu avec contrôle automatisé de la fabrication du paracétamol. Ce procédé est innovant, compétitif, respectueux de l'environnement. Il va permettre une réduction de l'empreinte écologique d'un facteur de 5 à 10 par rapport aux unités classiques²⁷.

Bien que la finalisation ait été initialement annoncée pour 2025, les dernières informations indiquent que la production commerciale devrait débuter en 2026²⁸. Un contrat de partenariat lie SEQUENS à SANOFI et UPSA, les deux principaux laboratoires commercialisant le paracétamol en France.

Le rapatriement en France de la production du paracétamol, même si, dans le cas d'espèce, il reste partiel, est un bel exemple qui montre que l'on peut relocaliser si les innovations combinent bénéfices technologiques et écologiques (et donc économiques aussi) et si les États viennent en support de cette nouvelle donne industrielle pour amorcer la relocalisation.

Une localisation complète par un autre acteur

Entre-temps, cela a donné des idées à d'autres acteurs. C'est ainsi qu'en 2021 a été créée la société IPSOPHENE, spécialisée dans la fabrication de médicaments à base de paracétamol. De façon originale, le capital de cette entreprise est principalement d'origine régionale et industrielle française. Son siège social est toulousain. Les principaux investisseurs sont la Région Languedoc-Roussillon (via des dispositifs de soutien à l'innovation), la firme UPSA (laboratoire pharmaceutique français) et Grand Sud-Ouest Capital (fonds d'investissement régional).

Comme pour SEQENS, le procédé de fabrication est innovant et respectueux de l'environnement.

Dans le cas d'espèce, IPSOPHENE développe un procédé innovant en continu, basé sur des unités modulaires sur skid² qui permet de fabriquer le paracétamol depuis les matières premières de base, sans passer par l'importation de PAP.

Cela signifie que la synthèse du PAP sera intégrée dans le procédé industriel, ce qui marque une rupture avec les procédés asiatiques classiques, qui passent par l'étape PAP comme intermédiaire.

Et cerise sur le gâteau : alors que les procédés conventionnels de production de paracétamol conduisent à la production de 200 kg de déchets pour 1 kg de paracétamol (soit 200 g de déchets pour 1 comprimé de 1 g !), un procédé innovant, totalement en continu, ne produit plus que 6 L de déchets valorisés pour 1 kg de paracétamol. De plus, les 7 jours de production sont ramenés à 10 h grâce à la technique d'activation micro-ondes, qui permet également d'optimiser vitesse de réaction et régiosélectivité de l'étape clé, la para-nitration du phénol³. Non seulement le procédé est unique et éco-responsable, mais il sera également compétitif.

Le démarrage de la production est prévu pour fin 2025, cependant, la commercialisation du principe actif est désormais attendue pour mi-2026²⁹, en raison du temps nécessaire pour obtenir le certificat de conformité à la pharmacopée européenne.

Une diminution des tensions d'approvisionnement ?

En 2025, il existe encore quelques tensions d'approvisionnement en paracétamol. Cependant, à l'été 2025, pour l'ANSM, le paracétamol ne figure plus parmi les médicaments en rupture de stock critique, mais il reste sous surveillance en tant que médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

Des tensions ponctuelles pourraient encore survenir, notamment en période hivernale 2025-2026 ou lors de pics de consommation.

² Un skid (ou module sur skid) est une structure industrielle compacte et préfabriquée, qui regroupe plusieurs équipements de procédé (réacteurs, pompes, échangeurs, capteurs, etc.) montés sur un châssis métallique. Ce châssis peut être facilement transporté et installé sur un site industriel. Exemple dans le cas d'IPSOPHÈNE : le procédé de fabrication du paracétamol est réparti sur plusieurs skids : un skid pour la synthèse du para-aminophénol (PAP), un skid pour la transformation du PAP en paracétamol, un skid pour la purification et la cristallisation.

³ Quelques rappels de chimie : le paracétamol est constitué d'un **cycle benzénique** (C_6H_4), d'un **groupement hydroxyle** ($-OH$) en position para et d'un **groupement amide** ($-NH-COCH_3$) en position opposée. La régiosélectivité de l'étape clé facilite la « greffe » du groupement hydroxyle ($-OH$) en position para. Greffer un **groupement hydroxyle** ($-OH$) sur un cycle aromatique comme le benzène (présent dans le paracétamol) est une opération chimiquement délicate et énergétiquement coûteuse. Le **cycle benzénique** est très stable : il résiste aux réactions d'addition, donc pour introduire un groupement hydroxyle. Cela demande une **maîtrise fine de la cinétique et de la thermodynamique** de la réaction. Le nouveau procédé facilite considérablement cette étape.

La situation devrait s'améliorer progressivement dès que les deux opérateurs SEQENS et ISPOPHENE seront en mesure d'assurer des capacités locales de production (prévue pour 2026), sachant que les deux procédés sont nettement plus vertueux sur le plan environnemental, ce qui est important compte tenu du volume de consommation du paracétamol.

Pour autant, le sujet est à surveiller.

Parallèlement, cependant, le désengagement de SANOFI de sa filiale OPELLA, qui produit notamment le Doliprane®, soulève des inquiétudes sur l'approvisionnement en paracétamol en France, mais il ne devrait pas le compromettre à court terme, selon les informations disponibles.

SANOFI prévoit effectivement de vendre OPELLA, sa branche « Santé Grand Public », à un fonds d'investissement. Deux offres sont en cours d'examen : l'une du fonds français PAI Partners, l'autre du fonds américain CD&R1. Cette cession inclut Doliprane®, mais pas la production du principe actif (paracétamol).

Des craintes de pénurie ont été exprimées, notamment par des syndicats et certains observateurs, qui redoutent que la France soit servie après d'autres marchés une fois l'entreprise sous contrôle étranger.

Le gouvernement français a précisé suivre le dossier de près, compte tenu du caractère stratégique du paracétamol, surtout depuis la crise du Covid.

SANOFI s'est engagé à commander du principe actif auprès de l'usine SEQUENS (ce fut d'ailleurs une clause qui permettait à SEQUENS d'envisager le projet de relocalisation).

Le désengagement de SANOFI n'est pas en soi une menace immédiate, mais il accentue la nécessité de sécuriser la chaîne d'approvisionnement via des producteurs français indépendants. La vigilance reste de mise, surtout en période de forte demande. Car l'on ne peut ignorer que, pour OPELLA, le paracétamol n'est pas un produit stratégique sur le plan mondial, car la demande est essentiellement française.

L'Académie nationale de Pharmacie, au travers de son groupe de veille, reste très attentive à tous ces développements.

CONCLUSION

Ces différents exemples de médicaments essentiels en rupture ou en tension d'approvisionnement montrent que la situation est loin d'être résolue. On voit que les principaux médicaments concernés sont des génériques ou des médicaments matures dont les prix n'ont cessé de baisser à la suite des lois de financement de la sécurité sociale successives votées par le Parlement. Les formes les plus touchées (pédiatrie, injectables), sont aussi les formes les plus coûteuses à produire sur le plan industriel.

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a montré, sur un plan général, il y a quelques années, une corrélation directe entre pénuries et prix des médicaments. Il est très rare (sauf exportations parallèles) que les produits les plus chers soient en rupture. Par ailleurs, pour réduire les coûts et maintenir une marge minimum, la plupart des produits cités ici ont des matières premières produites en dehors de l'Union Européenne (Inde et Chine principalement), ce qui a pour conséquence la complexification de la chaîne de production, des retards et des reports de production imprévus. Enfin, la sous-traitance quasi systématique de la production de produit fini a rigidifié le système de production, les sous-traitants produisant par campagnes de production. Le moindre retard peut décaler une nouvelle production de plusieurs mois.

L'Académie nationale de pharmacie poursuit sa veille de la situation des pénuries et remarque les efforts des pouvoirs publics, tant en France qu'en Europe pour améliorer cette situation. Mais l'aspect économique échappe à la gouvernance de l'Europe et dépend exclusivement des États membres. La situation économique actuelle de la France et le prix très élevé des nouvelles spécialités pharmaceutiques n'encouragent pas à l'optimisme quant à la prise en compte de ce facteur économique pour les produits indispensables matures qu'ils soient proposés en tant que génériques ou sous nom de marque *Princeps*. Ils

risquent de disparaître à bas bruit, comme on peut l'observer depuis quelques années pour de nombreux produits.

Le chemin sera certainement long : la Cour des comptes européenne a alerté, dans un rapport diffusé le 17 septembre 2025, sur les risques d'une relocalisation de la production des médicaments « non coordonnée » entre les États membres, qui « pourraient entraîner une duplication des efforts et un coût important pour les contribuables ». La Cour observe que, **faute de politique industrielle européenne des médicaments**, des initiatives non coordonnées et redondantes ont été prises au niveau national pour relocaliser la production de médicaments. Cela met en exergue la nécessité d'une « politique industrielle européenne » allant au-delà du mandat actuel confié à la Commission européenne et son département HERA, centrée sur la préparation aux crises d'envergure.

Cela risque d'être le combat de plusieurs générations.

REFERENCES

- ¹ <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/07/26/20230726-rapport-antibiotiques-periode-2000-2020.pdf>
- ² <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-entre-2000-et-2020>
- ³ <https://www.leem.org/sites/default/files/questionpdf/LEEM-EXPORT-WEB-100Q-SANS-FOLIO-141020162-163.pdf>
- ⁴ <https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/le-reportage-de-la-redaction/face-au-manque-d-antibiotiques-des-pharmacies-fabriquent-elles-memes-leurs-gelules-d-amoxicilline-bip2-2736130>
- ⁵ <https://www.la-croix.com/economie/pharmacie-mise-en-vente-de-biogaran-poids-lourd-francais-des-generiques-20240418>
- ⁶ <https://www.ouest-france.fr/sante/medicaments/pour-produire-les-antibiotiques-l-usine-d-amoxicilline-de-mayenne-tourne-a-plein-regime-64b8d7d6-8d94-11ed-8453-f833f2a73d4e>
- ⁷ <https://www.ameli.fr/chirurgien-dentiste/exercice-liberal/prescription-prise-charge/regles-prescription-formalites/antibioresistance-odontologie>
- ⁸ Entretien avec Christophe Wadoux, directeur de l'Usine GSK Mayenne - reportage du journaliste Philippe Richard, pour Ouest France, publié le 3 janvier 2023 : <https://www.ouest-france.fr/sante/medicaments/pour-produire-les-antibiotiques-l-usine-d-amoxicilline-de-mayenne-tourne-a-plein-regime-64b8d7d6-8d94-11ed-8453-f833f2a73d4e>
- ⁹ <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>
- ¹⁰ A côté de GSK, les principaux fabricants et distributeurs en France sont Sandoz, Teva, Viatris, Arrow Génériques, Biogaran, EG Labo, Zentiva, Actavis, Ranbaxy, Almus
- ¹¹ Le dispositif des préparations pharmaceutiques dans la gestion des ruptures de stocks de médicaments à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - 22/08/25 - Martine Bouley , Brigitte Rogeau , Roseline Mazet, Yvan Grange, Françoise Duperray, Guillaume Renaud, Valérie Salomon - Annales Pharmaceutiques françaises – Septembre 2025
- ¹² <https://www.lemnitordespharmacies.fr/profession/socio-professionnel/preparations-magistrales-a-base-damoxicilline-vers-des-tarifs-limites>
- ¹³ <https://www.e-marchesppublics.com/appel-offre/ile-de-france/paris/paris/23-174652>
- ¹⁴ Bulletin officiel de la santé
- ¹⁵ <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-lansm-accompagne-la-mise-a-disposition-de-preparations-magistrales-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-en-pediatrie>
- ¹⁶ <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/12/26/20231226-amoxicilline-trihydratee-monographie.pdf>
- ¹⁷ https://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/20250127 - cp_gemme_prix_europeen_generique_vdef.pdf
- ¹⁸ Le Prix officiel en pharmacie d'une Boîte de 14 comprimés était de 5,89 € avant octobre 2023. Après revalorisation : 6,48 € (hausse de 10 % décidée par le gouvernement pour sécuriser les stocks). Remboursement : pris en charge à 65 % par l'Assurance Maladie, soit un reste à charge de 2,29 € pour le patient

¹⁹ <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/plan-hivernal>

²⁰ <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/plan-hivernal>

²¹ <https://www.leem.org/presse/penuries-de-medicaments-2-propositions-concretes-afin-d-ameliorer-la-disponibilite-des>

²² <https://www.whatsupdoc-lemag.fr/article/tracstocks-ou-comment-mieux-anticiper-les-ruptures-des-stocks-des-medicaments>

²³ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=935>

²⁴ <https://www.aphp.fr/espace-medias/liste-ressources-presse/corticoides-pour-les-patients-atteints-de-covid-19-severe-une>

²⁵ Feuille de route Pénuries actualisée en juin 2024
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_medicaments_essentiels_2024.07_08.pdf

²⁶ Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique
»https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_MatiEres_premiEres_pharma_Conseil_22.06.2011_%28VF%29.pdf

²⁷ Seqens.com/fr/avec-le-soutien-du-programme-france-relace-et-partenariat-avec-sanofi-et-upsa-seqens-officialise-le-lancement-du-projet-de-construction-d'une-nouvelle-unite-de-production-de-paracetamol

²⁸ <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/objectif-2026-pour-le-paracetamol-a-roussillon-9079133>

²⁹ <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/du-retard-a-prevoir-pour-l-usine-de-production-de-paracetamol-ipsophene-a-toulouse-3349418>