

La réalité du problème

Chaque année, de plus en plus de médicaments manquent en officine et à l'hôpital. Les pouvoirs publics mettent en place des mesures pour pallier ces pénuries dues en partie aux conditions de production.

Pénuries de médicament : un écosystème complexe

« **V**otre médicament est en rupture, je ne suis pas en mesure de vous le commander ni de vous dire quand il sera à nouveau disponible. » Cette phrase a été entendue par 31 % des Français au moins une fois, au moment de récupérer un médicament ou un vaccin à la pharmacie [32].

Au cours des dernières années, le sujet des pénuries de médicaments est devenu un problème majeur et récurrent, de plus en plus mis en lumière dans les médias – en particulier au cours de la crise du Covid-19 – et participe d'une méfiance à l'égard de l'industrie pharmaceutique et des pouvoirs publics. Ce sujet est toutefois antérieur à la pandémie, puisqu'en 2019 déjà, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) faisait état de 1 200 signalements pour rupture ou risque de rupture, soit 30 fois plus qu'en 2008. Selon l'agence, le nombre de ces signalements a plus que doublé entre 2012 et 2016.

La France ne fait pas figure d'exception : entre 2000 et 2018, les pénuries notifiées dans l'Union européenne ont augmenté d'un facteur 20, avec une tendance à la hausse particulièrement marquée pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Il est à noter que ces pénuries concernent particulièrement des médicaments dits « anciens », dont les brevets sont tombés depuis

plusieurs années dans le domaine public – au premier plan des antibiotiques et des anticancéreux. Malgré les nombreux rapports et propositions sur le sujet, les pénuries de médicaments et de vaccins restent un problème majeur, protéiforme et impliquant de nombreux acteurs aux intérêts parfois divergents.

Définitions générales

En amont de la pénurie, qui est un terme générique et dont les contours sont mal délimités, on distingue les ruptures de stock des ruptures d'approvisionnement, codifiées et encadrées par des textes de loi.

Tension d'approvisionnement

Une tension d'approvisionnement signifie que les stocks de médicaments sont disponibles mais que les quantités sont insuffisantes pour couvrir les besoins, et peut aboutir à une rupture.

Rupture de stock

Définie par le décret du 20 juillet 2016, une rupture de stock désigne l'impossibilité pour la firme pharmaceutique d'exploiter ou de fabriquer un médicament, en raison d'un défaut de matières premières ou d'une non-conformité relative à la qualité. Suivant le produit

Anaëlle Scheer
Interne en pharmacie

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

Les pénuries de médicaments : un problème de santé publique

concerné, les conséquences peuvent être nationales, européennes ou internationales.

Rupture d'approvisionnement

Définie par le décret du 28 septembre 2012, une rupture d'approvisionnement désigne quant à elle l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur (PUI) de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après la commande. Elle peut être secondaire à une rupture de stock ou à des difficultés dans la chaîne d'approvisionnement; dans cette deuxième situation, elle peut donc préférentiellement toucher certains territoires. À la différence de la rupture de stock, cette définition met donc l'accent sur la dimension sanitaire.

Pénurie

Le terme de pénurie, quant à lui, n'apparaît dans le Code de la santé publique que pour désigner les « plans de gestion de pénuries » en vigueur depuis 2017, et dont il ne sera pas question dans cet article.

Causes

Si ces ruptures sont si complexes dans leur gestion, c'est qu'il s'agit d'un problème d'ampleur mondiale et dont les causes, nombreuses, impliquent des acteurs

divers à tous les niveaux de la chaîne du médicament. La typologie des causes de pénuries est dominée par trois facteurs majoritaires qui ressortent des différents rapports sur ce sujet :

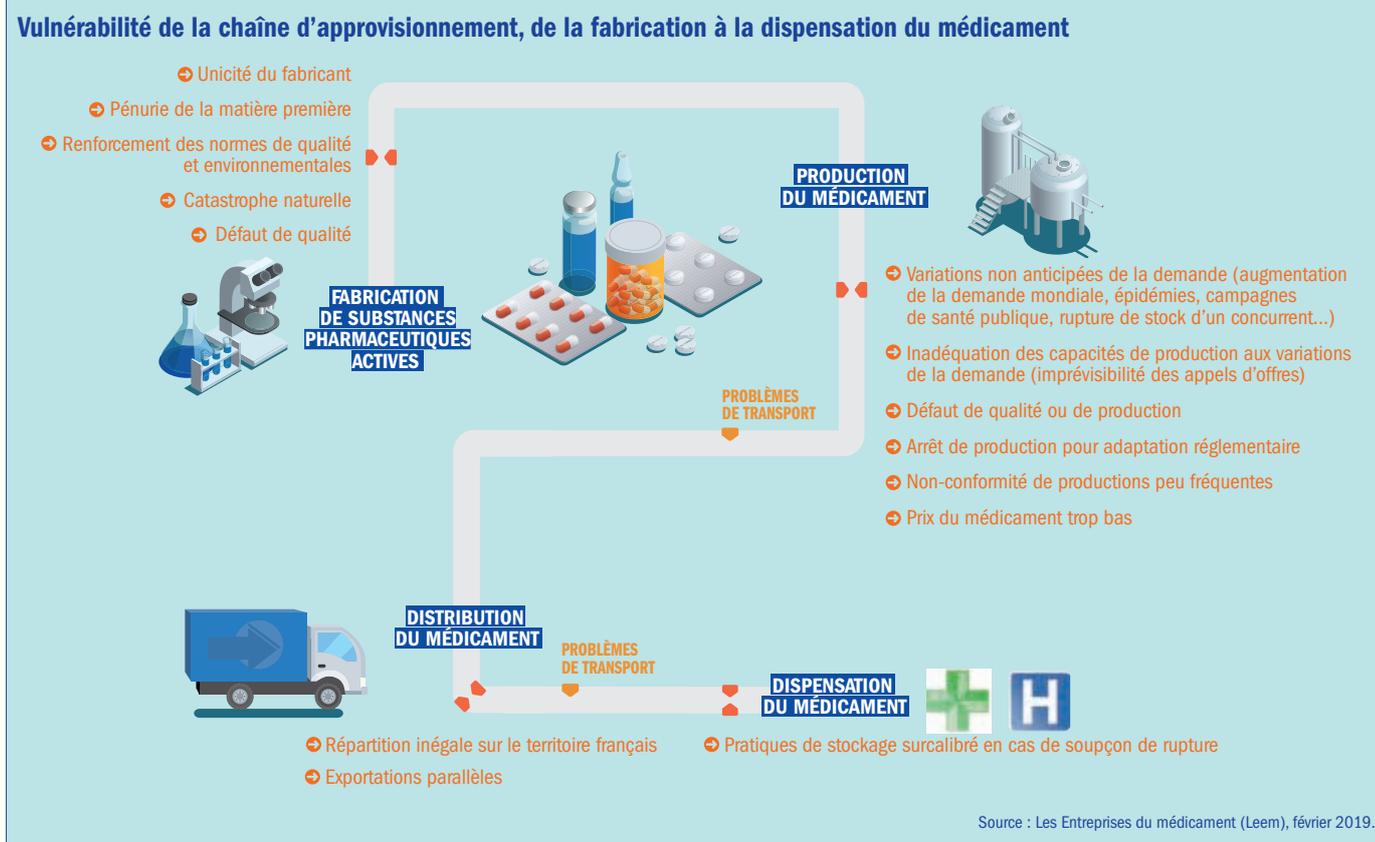
- des dysfonctions sur la chaîne du médicament ;
- des facteurs économiques ;
- des causes réglementaires.

Une chaîne d'approvisionnement fragile et faisant intervenir de nombreux acteurs

L'origine des pénuries peut être aussi bien liée à un défaut de qualité de matières premières à usage pharmaceutique qu'à des incidents de production ou encore à des capacités de production insuffisantes. L'éclatement de la production médicamenteuse entre différents acteurs et la mondialisation du marché pharmaceutique font apparaître de nombreuses vulnérabilités dans le circuit. Celui-ci est composé comme suit, de l'amont vers l'aval : producteurs (de substances actives et du produit fini), grossistes-répartiteurs et dépositaires (seuls les premiers sont propriétaires de leur stock), dispensateurs (officines ou hôpitaux) (figure 1).

La fabrication de substances actives, dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices*, *GMP*), se fait sous l'autorité des agences de

figure 1



police sanitaire. Dans une logique de rationalisation des coûts, cette étape a été largement délocalisée : 60 à 80 % des substances actives pharmaceutiques sont actuellement fabriquées en dehors de l'Union européenne – particulièrement en Chine et en Inde –, alors que cette proportion s'élevait à 20 % il y a trente ans [27]. Au terme du rapport Biot [8], il est précisé que si la délocalisation de la production de substances actives pharmaceutiques n'est pas intrinsèquement responsable de l'augmentation du risque de pénuries, elle est néanmoins à l'origine d'une situation de tension sur l'ensemble de la chaîne en aval. Il est estimé qu'actuellement les ruptures d'approvisionnement en principes actifs sont en cause dans 20 à 30 % des pénuries.

La concentration des productions par un nombre limité d'entreprises – une stratégie industrielle largement déployée – fait qu'en cas de non-conformité sur un principe actif, l'ensemble de la chaîne en aval se retrouve à l'arrêt selon le principe de l'effet domino.

L'interdépendance des acteurs, la concentration et la délocalisation de la production à des milliers de kilomètres sont autant de failles potentielles dans l'approvisionnement, et rendent celui-ci particulièrement vulnérable aux aléas, qu'ils soient politiques, climatiques, logistiques ou industriels. L'exemple de la pandémie de Covid-19 a illustré toutes les tensions d'approvisionnement à chaque étape de la chaîne, en particulier pour les curares utilisés en réanimation : une augmentation exponentielle de la demande en produits ayant déjà fréquemment fait l'objet de ruptures hors situation de crise, adossée à une production mondialisée et à flux tendu visant à limiter les coûts.

Par ailleurs, la mission d'information sur les pénuries de médicaments réalisée par le Sénat en 2018 fait état d'un fort climat de défiance et de nombreux « points de frictions » entre les maillons de cette chaîne, et d'un manque de transparence qui entrave la coopération optimale en vue de leur mission de santé publique.

Le poids des facteurs économiques, entre réduction des dépenses de santé et stratégie industrielle

Les facteurs économiques sont une cause centrale, résultant de la « *priorisation des objectifs économiques face aux enjeux de santé publique* » [15], et qui implique aussi bien les pouvoirs publics que les industriels du médicament. Ainsi, dans un contexte de forte contrainte sur les dépenses allouées aux médicaments et de l'arrivée sur le marché de thérapeutiques innovantes et coûteuses, priorité a été donnée par les autorités de santé à la maîtrise des coûts. Interrogé sur la question, le Leem (Les Entreprises du médicament) concède que « *les petites entreprises qui fournissent le marché international avec une seule ou quelques lignes de production, lorsqu'une tension survient du fait d'un accroissement de la demande, vont approvisionner en priorité les pays qui pratiquent les tarifs les plus élevés* » [15]. Se joue donc la question du prix du

médicament, jugé trop bas en France par les industriels par rapport aux pays comparateurs, en particulier en ce qui concerne les médicaments dits « anciens », dont le brevet est tombé dans le domaine public. Dès lors apparaît de la part des industriels un désintérêt pour ces médicaments désormais non rentables, bien que certains d'entre eux soient considérés comme des « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » (exemple de la benzathine penicilline, dont l'arrêt de commercialisation a été décidé par Sanofi en 2014). Dans ce contexte, il est important de souligner que les pénuries restent exceptionnelles pour les médicaments innovants, sur lesquels les entreprises ont centré leur activité afin de pérenniser leur rentabilité.

Les laboratoires pharmaceutiques avancent également l'existence d'un « effet de ciseaux » concernant ces molécules anciennes : la baisse continue des prix est corrélée à une hausse des coûts de production, notamment en raison de l'inflation des normes réglementaires (voir ci-après).

En outre, l'achat des médicaments en milieu hospitalier *via* les appels d'offres concourt également au phénomène de pénurie en créant des monopoles et un surcoût majeur tant pour les hôpitaux que les laboratoires. Dans ce cadre, les achats se font essentiellement *via* des groupements (au premier lieu desquels l'Union des hôpitaux pour les achats, dit UniHA), afin d'obtenir des prix avantageux auprès des fournisseurs : il en découle une raréfaction de ces derniers. Si le fournisseur en situation de « mono-sourcing¹ » devient défaillant, il est très difficile pour les établissements de s'approvisionner, et cela les expose à un surcoût financier.

En marge de ces différentes causes, la pratique des exportations parallèles reste toutefois un facteur qui déstabilise l'approvisionnement et aggrave le risque de rupture. En accord avec le principe de libre circulation des marchandises au sein de l'Union européenne, il s'agit de l'achat de médicaments par les grossistes-répartiteurs dans un État membre où les prix sont bas, en vue de leur revente dans un pays où le marché pharmaceutique est plus rémunérateur.

Un environnement réglementaire exigeant et faiblement ajustable

Le poids des normes réglementaires sur les industriels du médicament a connu une croissance continue au cours des dernières années, et les contraintes qui en découlent seraient responsables de 10 % des ruptures. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), définies par la directive 2003/94/CE, sont une référence à laquelle doivent se conformer les industriels lors de la production et du contrôle des médicaments. Elles font l'objet d'inspections de la part des autorités sanitaires, en plus des contrôles effectués par le fabricant. Le problème majeur qui se pose ici est celui d'un

1. Seul approvisionneur.



défaut d'harmonisation et de reconnaissance entre ces textes d'un pays à l'autre : ainsi, un même site industriel peut faire l'objet de plusieurs inspections de différentes autorités (jusqu'à 200 pour certaines entreprises multinationales). L'insuffisance de coordination entre agences sanitaires et de définition du niveau d'exigence rend très difficile l'interchangeabilité des flux de médicaments en cas de survenue d'une rupture sur un des marchés. Dans le cas où une rupture est effective, compte tenu du poids des contraintes réglementaires, il est quasi impossible de réorganiser *de novo* une production alternative. Il faut ici également citer le cas des médicaments injectables : cette galénique requiert une forte technicité et fait l'objet de normes réglementaires plus contraignantes que les formes orales. Au cours de la période 2012-2018, les injectables représentaient 50 à 60 % des ruptures [8].

Les BPF imposent également au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'obtenir une autorisation de modification de son dossier d'AMM. Cette variation doit être approuvée par l'autorité ayant délivré l'AMM, et ce dans chacun des pays dans lequel le médicament est enregistré, selon la procédure de variation. Ces modifications ont des origines diverses et font suite à des améliorations de techniques (des spécifications de méthodes analytiques établies par *La Pharmacopée européenne*, méthode de traitement de l'eau ou de l'air plus adaptée) ou encore à des changements dans le processus industriel (changement du site de synthèse, de la taille du lot...). Celles-ci peuvent ne pas être connues lors de la phase de développement technique du médicament et leur anticipation n'est que peu, voire pas, envisageable. L'Académie de pharmacie souligne dans son rapport du 20 juin 2018 un alourdissement du régime des variations au niveau mondial, même s'il est très rare qu'elles soient refusées. De plus, le niveau de précision requis dans la description des changements est très différent d'un État à l'autre, et les délais d'approbation ne sont pas coordonnés. De fait, les approbations obtenues successivement (en raison d'AMM indépendantes) dans les différents États membres sont à l'origine d'une période de transition qu'il est nécessaire de gérer. Cette période peut durer plusieurs mois et oblige à une gestion de stocks différente, qui peut complexifier l'approvisionnement dans différents pays.

Par ailleurs, pour les médicaments enregistrés selon une procédure européenne, les pratiques de dispensation étant différentes d'un pays à l'autre, il reste difficile d'atteindre un parfait degré d'harmonisation. Les règles nationales encadrant le conditionnement primaire et secondaire du médicament sont en effet variables suivant les États et, en cas de tensions nécessitant une réallocation de stocks, les échanges entre pays européens deviennent donc délicats. L'instauration d'un conditionnement unique européen, proposée par la Commission européenne, serait une solution pertinente à cet égard.

Les anciens médicaments, en particulier antibiotiques et anticancéreux, sont par ailleurs majoritairement enregistrés selon une procédure nationale : de ce fait, en cas de survenue d'une modification d'AMM, tous les pays dans lesquels ils sont enregistrés doivent approuver cette demande de variation. Cela peut donc aboutir à des tensions d'approvisionnement entre les pays, dans l'hypothèse où la variation serait acceptée dans certains États membres uniquement. Ainsi, malgré la mise en place du marché unique au sein de l'Union européenne, il apparaît en réalité qu'il s'agit d'un marché morcelé avec des spécificités propres aux pays.

En outre, les normes environnementales, de qualité et de responsabilité sociale des entreprises étant plus élevées en Europe, les industriels délaissent les lignes de production sur les sites européens, au profit par exemple des pays asiatiques où la contrainte est moins forte.

D'un point de vue plus transversal, à côté de ces trois facteurs de premier plan, il faut souligner l'absence d'harmonisation et de gouvernance européenne coordonnées concernant les ruptures. En amont, les pratiques thérapeutiques et les prescriptions (dosage, durée du traitement) étant disparates au sein de l'Union, l'unification au sein d'un marché commun du médicament apparaît complexe. De la même manière, les calendriers vaccinaux ne sont pas harmonisés entre les pays et sont susceptibles d'être modifiés très soudainement. Compte tenu de la durée des cycles de production des vaccins, il peut devenir très difficile pour les industriels de s'adapter à la demande, et des tensions d'approvisionnement voire des ruptures peuvent apparaître.

L'absence de gestion des pénuries au niveau européen s'illustre également dans la constitution de stocks nationaux de façon non coordonnée, ou encore dans l'absence de définition consensuelle de la rupture d'approvisionnement. En 2018, cette définition était encadrée par un texte législatif uniquement en France, en Roumanie et en Slovaquie. Par ailleurs, la notion de « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur », introduite en 2016 en droit français, n'est également pas harmonisée au sein des États membres. Si ce qui se conçoit bien s'énonce clairement, on perçoit bien les difficultés prévisibles dans la gestion des tensions et des ruptures d'approvisionnement...

En conclusion, les pénuries de médicaments interviennent au cœur d'un écosystème complexe, morcelé et soumis à de fortes contraintes. Si le médicament n'est pas un produit comme les autres, il n'en demeure pas moins soumis aux lois du marché et à des logiques industrielles parfois contestables sur le plan de la santé publique. En l'absence de leviers économiques forts pour pérenniser les chaînes de production menacées voire encourager la relocalisation, la situation future, notamment pour les médicaments anciens, demeure très incertaine. 