

## PENURIES DE MEDICAMENT : QUELLE ISSUE ?

868 : c'est le nombre de signalements de rupture de stocks de médicaments d'intérêt thérapeutiques majeurs (MITM) en 2018 en France. Ce chiffre était 20 fois plus faible en 2008. On table sur un nombre dépassant 1200 en 2019. Les MITM représentent environ 40% des médicaments et si ces ruptures de stocks peuvent être courtes et ne représentent que certaines formes pharmaceutiques ou dosages de certains producteurs, il n'empêche qu'elles concernent parfois des médicaments d'urgence vitale tels que les corticostéroïdes, antibiotiques, antiparkinsoniens, antiépileptiques ou anticancéreux et n'épargnent pas les produits biologiques comme les vaccins et certaines protéines, même si le problème concerne le plus souvent des médicaments génériques.

Ce phénomène n'est pas propre à la France, affectant de nombreux pays et on peut trouver sur le site de l'EMA (European Medicines Agency) une série de sites nationaux montrant l'étendue du problème. Ce problème existe aux Etats-Unis et au Canada montrant en l'occurrence qu'il dépasse largement la question de la réglementation des prix ou de la logistique nationale de distribution ou de stockage des médicaments chez les grossistes et pharmaciens. De nombreux rapports ont été consacrés à cette question comme celui très complet du Sénat en 2018 qu'avaient précédé ceux du LEEM (Les entreprises du médicament : organisation des professionnels du médicament) la même année ou de l'Académie de Pharmacie dès 2013, conduisant à une série de décisions du gouvernement en Septembre 2019 et de l'Assemblée Nationale en Octobre –à préciser par un décret en Conseil d'Etat- qui concernent essentiellement des obligations de stocks en Europe et de sanctions financières en cas de non-respect ou d'absence d'alerte.

Il n'empêche que ces mesures qui répondent à des problèmes nationaux ou au moins européens ne concernent que marginalement le problème essentiel qui avant celui de la disponibilité des médicaments est le plus souvent celui de leurs principes actifs essentiellement chimiques. Il n'est pas toujours facile d'avoir une explication précise des raisons profondes de toutes les ruptures de stocks qui doivent être déclarées obligatoirement à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) en France et qui restent souvent dues à des problèmes de fabrication non spécifiés.

Une enquête de l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) en 2012 auprès de ses membres et des entreprises a montré que 40% des ruptures viennent de problèmes de production ou qualité au sens large. 18% des ruptures sont imputables à des problèmes de principes actifs.

Or des tendances de fond existent depuis des années pour externaliser la production des principes actifs, même sophistiqués, issus de la chimie fine : plus de 80% sont produits en Chine ou Inde pour des raisons clairement financières, avec en 2018 respectivement 4442 et 2794 sites de production contre 599 aux Etats-Unis et 2335 dans l'espace économique européen et 92 en France (rapport du Sénat). Les Etats-Unis ont une dépendance à l'étranger de 88% de leurs principes actifs, 30% de ces principes actifs viennent d'Europe principalement d'Irlande et d'Allemagne avec les productions biotechnologiques ; 80% des principes actifs de synthèse chimique viennent d'Asie comme pour l'Europe... Cette dépendance de la France et même de l'Europe vis-à-vis de l'Asie est illustrée par le fait que pour le paracétamol, il n'existe plus de site de production en Europe depuis la fermeture du site de Rhodia en France fin 2007. Aux Etats-Unis, il n'existe plus qu'un producteur Mallinckrodt qui est d'ailleurs fier d'affirmer qu'il a évité une rupture de stocks de

paracétamol après l'arrêt temporaire de la production d'usines chinoises lors des Jeux Olympiques en 2008 en raison de la pollution émise par ces unités de production.

Les ruptures de stocks dues aux principes actifs ont d'autres raisons plus sérieuses ; cela va de la non-conformité des lots constatée par le producteur de principe actif ou – fait plus grave- par le producteur de forme pharmaceutique à la falsification en passant par l'arrêt temporaire ou non de la production pour pollution décidé par le producteur, par les autorités locales notamment en Chine dans le cas de la campagne Blue Sky ou les autorités sanitaires étrangères comme la Food and Drug Administration (FDA) américaine ou l'EMA en raison de pratiques de fabrications délictueuses ou de présence excessives dans le principe actif d'impuretés dangereuses. C'est le cas en 2018 de certains produits antihypertenseurs appartenant à la catégorie des sartans dans lesquels on a détecté des taux non conformes de nitrosamines cancérigènes après un changement de procédé mal évalué. Ce fait a conduit à des ruptures de stocks de plusieurs médicaments génériques ou non. Ce problème a été aussi noté dans le cas de la ranitidine, antiulcéreux de chimie et structure différente des sartans d'où le retrait temporaire et volontaire notamment par GSK et Sanofi de ce produit dans différents pays. Un antidiabétique, la pioglitazone a montré des taux significatifs de nitrosamine entraînant l'appel de l'EMA à contrôler systématiquement les lots de ce principe actif. Cette présence peut être due à une réaction chimique lors de la synthèse du principe actif, un réarrangement du principe actif (dans le cas de la ranitidine) ou d'un solvant utilisé tel que le diméthylformamide dans la N-nitrosamine diméthylée. Ces diverses raisons ont conduit l'EMA à demander le contrôle des nitrosamines dans tous les médicaments en Europe notamment dans le cas de la N-nitroso diméthylamine dont on doit rappeler qu'on la trouve dans les viandes grillées et fumées. L'EMA a aussi organisé un atelier interprofessionnel pour tirer les leçons de cet événement qui a touché le monde entier.

Une classe de produits a fait récemment l'objet de pénuries en France : les corticoïdes. Dans ce type de produits, l'expérience de Roussel-Uclaf a permis à la France d'avoir un rôle moteur assumé ultérieurement par Sanofi après son intégration dans le groupe Aventis. Cependant, dans les derniers mois Sanofi et MSD ont fait l'objet de ruptures de stocks dus à diverses causes tant chimiques que financières : l'Altim de Sanofi dont le principe actif était fabriqué au Royaume Uni et arrêté dans ce pays à la suite d'un incident technique n'a pu être d'après Sanofi l'objet d'un « autre procédé de fabrication plus fiable » en France qui était son marché quasi-exclusif et a donc été arrêté par la compagnie. L'hydrocortisone produite par biologie de synthèse et choisie pour éviter de trop nombreuses étapes chimiques, supposée être la pierre angulaire de la synthèse des corticoïdes chez Sanofi n'a pas conduit aux résultats escomptés et cette production été arrêtée. La pénurie en fait a résulté d'une augmentation de la demande, ce sont les sites de fabrication de produits pharmaceutiques qui avaient du mal à suivre. On doit ajouter que les faibles prix des médicaments anciens en France ne plaident pas en faveur de la diffusion prioritaire en France de médicaments par de grands groupes pharmaceutiques. La situation semble être revenue à la normale après l'intervention de l'ANSM préconisant avec force l'importation de médicaments et la mise en place de mesures immédiates pour assurer leur fabrication. Ceci est dans le code de la santé publique qui oblige les fabricants à fournir le marché en quantité nécessaires pour approvisionner les besoins du marché national.

Il n'est pas simple de substituer un fournisseur à un autre pour des raisons de capacités disponibles de production mais surtout d'agrément de la société par les autorités sanitaires compétentes concernant notamment le procédé de synthèse. L'enregistrement d'une nouvelle source de principe actif peut demander entre l'identification de la source et son autorisation d'utilisation plus de 18 mois avec validation de la source en production pharmaceutique.

Certaines formes pharmaceutiques telles les injectables sont aussi particulièrement sensibles à ces ruptures de stocks en raison du nombre limité des sites experts dans ce domaine. Cela a été notamment le cas pour Baxter après les dégâts subis par son site de Porto-Rico lors de l'ouragan Maria qui a conduit à la destruction d'autres sites pharmaceutiques comme celui de Teva définitivement fermé ultérieurement. Des ruptures de stocks peuvent aussi intervenir lorsque des marchés plus lucratifs dans un marché mondial en large

expansion, peuvent détourner les livraisons des médicaments du marché national ou lorsque des clients étrangers viennent s'approvisionner en nombre sur le marché ; c'est le cas par exemple au Canada où les stocks d'insuline sont menacés par les achats massifs de clients américains dans les pharmacies en raison du prix dix fois supérieur aux Etats-Unis.

En France, lorsqu'on consulte les demandes par l'ANSM de retrait et donc de possible rupture de stocks, on retrouve aussi outre parfois des erreurs de dosage ou différentes causes qui pour plus vénielles qu'elles semblent peuvent être très gênantes : erreur dans l'étiquetage, conditionnement défaillant, odeur anormale... Il existe aussi des caractéristiques nationales comme la distribution des médicaments et qui notamment en France ont des conséquences sur la disponibilité des médicaments mais que nous n'aborderons pas ici.

Face à ces nombreuses raisons de rupture de stocks tant conjoncturelles que structurelles, il est difficile de réduire la riposte à seulement quelques réponses simples. Il est d'abord évident que les solutions doivent être européennes par exemple au niveau des stocks et de la définition des médicaments stratégiques. Elles doivent aussi tendre comme le préconise le rapport du Sénat à « renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament ». Cela passe évidemment par le respect des règles énoncées par l'ANSM dans l'information par les fabricants concernant les ruptures de stocks et leurs raisons ainsi que les sanctions en cas de non-respect, la constitution de stocks de plusieurs mois comme le préconise le plan de la Ministre de la Santé et le projet de loi de financement de la Sécurité Sociale 2020 en cours d'examen qui concernent essentiellement les aspects conjoncturels des pénuries actuelles en France. Le rapport du Sénat appelle aussi à l'identification de médicaments et donc de principes actifs à relocaliser pour leur production et la constitution de réserves stratégiques comme le préconise aussi aux Etats Unis la FDA.

C'est pour ce type d'analyse et de propositions que le Premier Ministre a nommé Jacques Biot ancien Président de Polytechnique pour animer un groupe de travail chargé de proposer en Janvier 2020 des solutions à long terme. Il est évident que des mesures fiscales incitatives sont à trouver notamment pour des produits de faible prix. On doit aussi faire appel pour rebondir à des méthodes nouvelles comme celles de l'intelligence artificielle pour tenir compte de la complexité de la chaîne du médicament. On doit aussi essayer le plus possible de rapprocher production de principe actif, conditionnement pharmaceutique et distribution nationale. On doit penser à de nouveaux procédés de fabrication qui se modernisent en faisant appel à la fabrication en continu plutôt que par lots. Il s'agit donc ainsi non pas simplement de relocaliser les productions mais d'innover dans les processus de fabrication pour rendre la production en France plus compétitive.

Daniel Jasserand et Jean-François Dulière