

## Pénuries de médicaments : plus jamais ça !

**La crise du Covid-19 a révélé un phénomène auquel nous sommes confrontés depuis longtemps : de nombreux traitements sont en rupture d'approvisionnement. Une réforme est nécessaire.**

**PAR JEAN-PAUL VERNANT, ANDRÉ GRIMALDI ET ALAIN ASTIER**

**N**OUS AVONS VÉCU, ET CONTINUONS À VIVRE, au cours de la pandémie de Covid-19, une pénurie de matériel de santé et de médicaments nécessaires à la réanimation, causée par une augmentation brutale et non prévue des besoins. Mais dans le domaine des traitements médicaux, le phénomène n'est pas récent : depuis une dizaine d'années, des carences – liées non à des hausses de la consommation, mais à des ruptures de production et d'approvisionnement – se sont multipliées. Aujourd'hui, ce problème éclate au grand jour.

En 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a signalé 868 tensions ou ruptures d'approvisionnement concernant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeurs (MITM) pour lesquels, très souvent, il n'y a pas d'alternative efficace disponible. C'est 20 fois plus qu'en 2008. Cela concerne des médicaments du cancer donc, mais aussi des antibiotiques, des corticoïdes, des vaccins, des hypotenseurs, des traitements du système nerveux... En règle générale, ces ruptures ne touchent pas les très onéreuses innovations thérapeutiques. Elles frappent, avant tout, des produits peu coûteux qui, bien qu'anciens et tombés dans le domaine public, constituent l'essentiel de la pharmacopée. Leur caractéristique commune est donc de ne pas être assez rentable aux yeux de l'industrie pharmaceutique. Tant pis pour les malades. Ainsi, la mitomycine C (Amétycine) et le BCG intravésical, produits importants dans le traitement des cancers de la vessie, sont en indisponibilité chronique – ce qui oblige à recourir à des résections vésicales, lourdes et invalidantes pour les patients. Comment en est-on arrivé là ?

### \* DE SCANDALEUSES CONSÉQUENCES

La fabrication d'un médicament nécessite plusieurs intervenants : d'une part, des laboratoires de chimie qui produisent le principe actif; d'autre part, des laboratoires qui font le travail de façonnage, c'est-à-dire qui, après l'ajout d'excipients, fournissent le produit fini au dosage requis, sous forme de gélules, de comprimés ou d'ampoules injectables.

À la fin du siècle dernier, après des prises de contrôle souvent hostiles et des fusions, la centaine de laboratoires pharmaceutiques internationaux s'est réduite à une quinzaine de grosses structures, les Big Pharmas. Leur objectif principal est alors une très forte rentabilité, d'autant que dans le même temps des fonds de pension en quête de profits à court terme en ont pris le contrôle. Les prix des innovations thérapeutiques ne sont plus déterminés en fonction des dépenses engagées pour la recherche, le développement et la production ; ils dépendent uniquement de l'idée que les laboratoires se font des capacités financières du

« consommateur ». Les tarifs se sont par conséquent envolés. Ces innovations devenant leurs principales sources de revenu, les anciens médicaments peu rentables ont perdu de leur intérêt.

Cependant, les industriels titulaires de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ont décidé, pour garder une certaine rentabilité, d'en diminuer les coûts de production : en délocalisant la fabrication des principes actifs en Chine et en Inde, où les salaires sont moindres et les normes environnementales peu exigeantes, et en déléguant le façonnage à des sous-traitants. On estime que ces deux pays produisent 80 % des principes actifs des médicaments passés dans le domaine public, et que 30 à 40 % des produits finis sont manufacturés en dehors de l'Europe.

De plus, la production se fait à flux tendu, donc avec de très faibles stocks : la moindre rupture d'approvisionnement en amont – qu'elle soit au niveau de la fabrication du principe actif ou, plus souvent, à celui du façonnage – entraîne une pénurie dont pâtissent les malades. Après des semaines, voire de longs mois d'absence, les médicaments réapparaissent avec, généralement, une augmentation du prix, parfois considérable.

Ces principes de maximisation des profits par minimisation des coûts sont enseignés dans toutes les écoles de commerce formant les financiers, lesquels dirigent maintenant indifféremment l'industrie pharmaceutique, agroalimentaire, microélectronique ou automobile, avec les mêmes recettes. Le problème est que l'industrie du médicament, comme celle du matériel médical, n'est pas comparable aux autres, car elle s'adresse à la santé de la population. De plus, elle est largement subventionnée, de la recherche à la commercialisation, par la solidarité publique. Les conséquences sont donc particulièrement scandaleuses, l'intérêt des actionnaires semblant l'emporter sur celui des malades.

Pour les seuls traitements du cancer, plusieurs dizaines de produits ont subi des épisodes de pénuries plus ou moins longs. On peut ainsi citer la carmustine (BCNU), utilisée dans le traitement de tumeurs cérébrales et pour l'autogreffe de certaines hémopathies malignes : elle coûtait 34 euros les 100 milligrammes en 2013, juste avant de disparaître du marché pendant plus d'un an, pour réapparaître au prix de 900 euros puis 1450 euros.

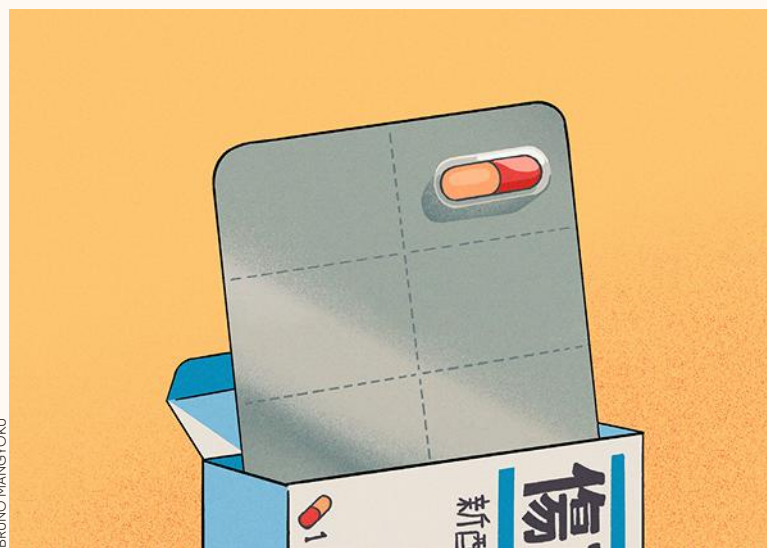
Le melphalan (Alkéran) injectable, seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques, est un élément essentiel de la préparation aux autogreffes de cellules souches hématopoïétiques pour les myélomes et les lymphomes. Or il est chroniquement en rupture ou en distribution contingente, avec pour conséquence moins de chances de guérison pour les malades. Cet anticancéreux était fabriqué par la multinationale britannique GSK, qui, ne souhaitant plus s'occuper d'un produit si peu rentable, l'a cédé à une holding pharmaceutique sud-africaine et de droit suisse, Aspen Pharma, tout en gardant une participation. Le titulaire de

l'AMM en France est une filiale irlandaise de cette holding, et le principe actif vient d'Inde... Ces montages complexes sont hélas courants. Le laboratoire Aspen a été accusé d'avoir augmenté de façon abusive (jusqu'à 4 000 %) les prix de plusieurs anciens médicaments, et d'en avoir restreint l'approvisionnement (pénurie organisée). On est loin d'une éthique au service du malade.

Depuis longtemps nous avons alerté les pouvoirs publics sur les répercussions tragiques des pénuries. Or l'essentiel des travaux mis en route porte sur des mesures à prendre pour gérer ces épisodes critiques de manques – ce que faisait déjà de son mieux l'ANSM –, mais bien peu concernent la prévention de ces crises. Tout au plus, en septembre 2019, le Premier ministre a-t-il demandé à l'industrie pharmaceutique de constituer de deux à quatre mois de stocks de certains médicaments. Mais les décrets d'application de cette mesure sont toujours attendus.

Nous avons donc, à plusieurs reprises, avec d'autres professionnels de la santé, émis trois recommandations :

1) Interdire aux industriels titulaires d'AMM de produire à flux tendu, avec obligation de constituer et de gérer des stocks de tous les MITM, sous la forme du produit fini, correspondant au moins à six mois d'utilisation standard.



BRUNO MANGYOKU

2) Relocaliser la production des principes actifs en Europe, et si possible en France. Des laboratoires de chimie responsables de cette activité avant la délocalisation, réalisée à leurs dépens, ont conservé toutes les compétences requises pour assurer cette mission. La part du principe actif dans le prix final du produit étant très faible, ce dernier devrait n'être que peu majoré.

3) Créer un Etablissement français du médicament. Cet organisme public, titulaire des autorisations de mise sur le marché de MITM, organiserait et coordonnerait la production de ces médicaments génériques, avec le concours des fabricants nationaux de principes actifs et des façonniers locaux, sous-traitants jusqu'alors de l'industrie pharmaceutique. Le prix des produits devrait être bas, ne prenant en compte que le coût du principe actif et du façonnage. Cet établissement, ne pouvant gérer la

production de tous les MITM, devrait s'organiser avec des homologues basés dans d'autres pays européens, afin de se répartir les tâches et de couvrir l'ensemble du champ.

Une telle organisation a vu le jour aux Etats-Unis où, lassés des épisodes de pénuries escortées d'une dérive des prix, plus de 750 établissements de santé ont créé et financé une structure (Civica) qui a commencé, cette année, à élaborer et à distribuer des MITM à prix coûtant. La santé financière de l'industrie pharmaceutique – de toutes les industries, celle qui fait les meilleurs bénéfices (en moyenne 20% du chiffre d'affaires) et offre les meilleurs dividendes à ses actionnaires – ne devrait pas trop souffrir de tels établissements, qui produiront des médicaments dont elle paraît s'être désintéressée depuis des années. Soulagée de ce poids, elle devrait même, au prorata de ses gains, participer à leur financement. Notre proposition semble avoir reçu récemment des échos favorables dans le milieu politique.

Durant la pandémie, de nombreux produits nécessaires à la réanimation – curares, hypnotiques, antibiotiques... – ont manqué ou ont été contingentés. Les prescripteurs ont été contraints à une utilisation parcimonieuse de ces produits et des patients en ont pâti. Le cas des curares est exemplaire. Certes, le besoin, dans

la pandémie de Covid-19, a explosé, mais ces substances indispensables en anesthésie et en réanimation étaient déjà chroniquement en pénurie. Cette situation difficile va se poursuivre dans les prochains mois, et les malades dont la prise en charge a dû être décalée vont en souffrir. On ose tout de même espérer une raréfaction des pénuries. Face au manque constaté de masques puis de médicaments, les responsables politiques se sont inquiétés de l'absence d'autonomie nationale. Notre pays est dépendant de la Chine et de l'Inde qui, soumis actuellement à la même pandémie, ont été contraints de ralentir l'activité de certains laboratoires et ne peuvent donc satisfaire à la fois aux besoins de leurs propres malades et à l'approvisionnement des autres pays.

On veut croire que, la leçon retenue, des mesures visant à l'autonomie – sinon nationale, au moins européenne – seront prises et que nos propositions seront entendues. La constitution de stocks de curare et d'anesthésiques correspondant à six mois d'utilisation aurait, par exemple, permis d'atténuer les difficultés actuelles. Et la production locale de principes actifs nous aurait libérés des rivalités internationales.

Après la crise sanitaire s'annonce une crise économique, et la menace d'une récession touchant nombre de secteurs industriels. Il serait paradoxal et choquant que les traitements du Covid-19, une fois leur efficacité prouvée, ainsi que les vaccins retenus, soient l'occasion pour les laboratoires de nouveaux profits. Il conviendra donc que toutes ces thérapeutiques, n'étant plus soumises aux lois du marché, soient vendues à prix coûtant, et que le régime de la licence d'office, autorisant les pays demandeurs à produire eux-mêmes des médicaments encore sous licence, puisse s'appliquer. \*

Jean-Paul Vernant, professeur émérite d'hématologie.  
André Grimaldi, professeur émérite de diabétologie.  
Alain Astier, professeur honoraire de pharmacie.