

# LES RUPTURES DE STOCK DES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN PARTICULIER EN DIABÉTOLOGIE ET EN ENDOCRINOLOGIE, SONT DE PLUS EN PLUS FRÉQUENTES... POURQUOI ?

par **Isabelle YOLDJIAN<sup>1</sup>**, **Guillaume RENAUD<sup>2</sup>** et **Mélanie CACHET<sup>3</sup>**  
(Saint-Denis)

■ La pénurie de médicaments concerne le monde entier, quel que soit le niveau de richesse des pays, le système de santé ou la puissance de leur industrie pharmaceutique. Le nombre de signalements de ruptures de stock de médicaments et de risques de rupture n'a cessé de croître ces dernières années, atteignant des niveaux inédits en 2022. Les origines de ces ruptures sont multifactorielles et nécessitent la mise en place de plusieurs mesures d'impact. Toutes les classes thérapeutiques sont touchées, mais le phénomène concerne plus particulièrement les médicaments anciens. L'endocrinologie/diabétologie reste un des domaines thérapeutiques les moins marqués par ces pénuries contrairement à la cardiologie. Ces tensions entraînent des difficultés de prise en charge des patients et sont génératrices d'une anxiété importante à la fois pour les professionnels de santé et les patients. Face à ces situations, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met en œuvre des actions afin garantir la couverture des besoins pour les patients.

**Mots-clés :** Rupture, médicaments, MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur), ANSM, mesures contre les pénuries.

## I - INTRODUCTION

La pénurie de médicaments et de produits de santé concerne en effet le monde entier, quel que soit le niveau de richesse des pays, la structure de leur système de santé ou la puissance de leur industrie pharmaceutique. Le nombre de signalements de ruptures de stock de médicaments et de risques de rupture n'a cessé de croître ces dernières années, atteignant des niveaux inédits : en 2022, l'ANSM a reçu 3 761 déclarations (1 602 pour les ruptures de stock et 2 159 pour les risques de rupture).

Les origines de ces ruptures sont multifactorielles, leur gestion souvent complexe, nécessite la mise en place de plusieurs mesures d'impact.

Ces derniers mois, des facteurs d'aggravation sont apparus : crise énergétique, conflit russo-ukrainien, difficile remise en route des usines de production post-covid et augmentation de la demande en médicaments notamment dans le domaine anti-infectieux.

Toutes les classes thérapeutiques sont touchées, mais le phénomène concerne plus particulièrement les médicaments anciens. L'endocrinologie/diabétologie reste un des domaines thérapeutiques les moins marqués par ces pénuries.

Ces tensions entraînent des difficultés de prise en charge des patients et sont génératrices d'une anxiété importante à la fois pour les professionnels de santé et les patients. Elles ont aussi un impact majeur sur les conditions d'exercice des médecins, pharmaciens et professionnels de santé.

Face à ces situations, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met en œuvre, en lien avec les acteurs de la chaîne d'approvisionnement, les patients et les professionnels de santé, des actions afin de limiter ces tensions et garantir la couverture des besoins pour les patients.

## II - LES PÉNURIES DE MÉDICAMENTS, UN ENJEU MAJEUR

### 1 - Une augmentation exponentielle

Déjà en forte croissance au cours de la décennie précédente, le nombre de signalements a considérablement augmenté depuis 2018. Les hausses significatives de déclarations à l'ANSM constatées à partir de 2019 s'expliquent essentiellement par la loi de financement de la sécurité sociale 2020, qui a introduit l'obligation, pour les industriels, de signaler les risques de rupture le plus en amont possible, et par la gestion de la pandémie de covid-19. Par définition, cet effet s'est aujourd'hui estompé mais le nombre de signalements a atteint un record en 2022, tant pour les ruptures avérées que pour les risques de ruptures. Au total, l'ANSM a reçu 3 761 déclarations, réparties entre 1 602 pour les ruptures de stock et 2 159 pour les risques de rupture

Ces derniers mois, la crise énergétique, le conflit russo-ukrainien, la difficile remise en route des usines de production post-covid et l'augmentation de la demande en médicaments dans certains domaines, notamment anti-infectieux ont aggravé une situation déjà sous tension.

S'il n'est pas constaté d'allongement du délai moyen des ruptures au fil des années avec une médiane qui reste autour de 2 mois environ, nous observons une augmentation du nombre de signalements et de la complexité des dossiers liée à une chaîne logistique déjà très tendue et qui peut se rompre brutalement en fonction du moindre aléa. La part des signalements nécessitant la mise en place d'au moins une mesure de réduction de l'impact est également en hausse.

### 2 - Aires thérapeutiques concernées

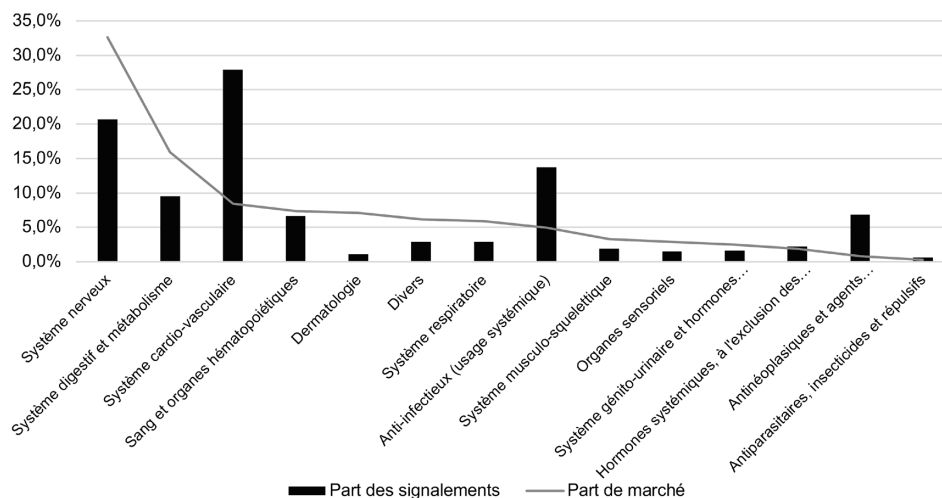
En France, tous les domaines thérapeutiques sont concernés par les pénuries mais de manière très différente.

Le nombre de déclarations pour une classe thérapeutique n'est pas corrélé à sa part de marché.

Parmi les signalements de rupture ou risque de ruptures, les classes thérapeutiques les plus touchées sont le **système cardiovasculaire (28%)**, le système nerveux (21%) et les anti-infectieux (14%), alors que leurs parts de marché sont respectivement de 8%, 33% et 5% (Figure 1).

De même, les antinéoplasiques et immunosuppresseur ne représentent que 0,8% de parts de marché mais ils sont la cinquième classe thérapeutique concernée avec 7% des signalements.

Figure 1. - Part de marché et part des signalements de chaque classe thérapeutique en 2021.



L'endocrinologie et la diabétologie font partie des domaines thérapeutiques les moins touchés par les pénuries (environ 2 % des signalements).

La part de signalements des deux premiers groupes a connu une hausse significative à partir de 2018 : en 2014, le système cardiovasculaire représentait seulement 9 % des signalements et le système nerveux 14 %. En parallèle, les signalements concernant les anti-infectieux ont augmenté moins rapidement et leur part a même diminué puisqu'elle était de 22 % en 2014.

Les risques de rupture et les ruptures de médicaments touchent essentiellement des médicaments commercialisés depuis longtemps, beaucoup moins les derniers médicaments récemment mis sur le marché. Le caractère ancien du médicament et sa rentabilité peuvent expliquer une partie des pénuries, notamment parce que les procédés de fabrication ne sont pas maintenus à l'état de l'art ou que les investissements financiers, pour se conformer aux bonnes pratiques de fabrication (traitement d'eau, traitement d'air, agencement des locaux), ne sont pas réalisés. Des systèmes vieillissants de production peuvent également entraîner des problèmes qualité sur les lots de ces produits entraînant des rappels de lots plus ou moins étendus, qui créent une pénurie brutale.

Quant aux difficultés particulières d'accès aux médicaments innovants, elles sont davantage liées aux procédés de fabrication complexes et longs qui ne permettent pas toujours de s'adapter rapidement à la demande.

Même si la part des pénuries en endocrinologie est faible, ces derniers font en revanche l'objet d'arrêt de commercialisation à la demande des laboratoires en raison d'un manque de rentabilité.

### 3 - Conséquences pour les patients et les filières de soins

Si toutes les classes thérapeutiques sont touchées, le phénomène des ruptures de médicaments concerne avant tout les médicaments anciens dits « matures ».

Pour les patients, les répercussions des ruptures ou risques de ruptures d'approvisionnement sont multiples : retard de prise en charge, majoration de l'anxiété, risque d'erreur médicamenteuse, voire perte de chance pouvant mettre en jeu le pronostic vital (médicaments de réanimation notamment ou dans les greffes).

En ville, comme à l'hôpital, les pharmaciens et les médecins cherchent, tous les jours, des solutions pour faire face aux tensions d'approvisionnement et aux ruptures de stocks de médicaments afin d'effectuer une substitution dans la même classe thérapeutique ou de trouver des alternatives quand une substitution n'est pas possible.

### III - LES CAUSES SONT MULTIPLES

Les origines des ruptures sont multifactorielles et s'additionnent souvent les unes aux autres, rendant la gestion d'une rupture complexe.

#### 1 - *Origine structurelle*

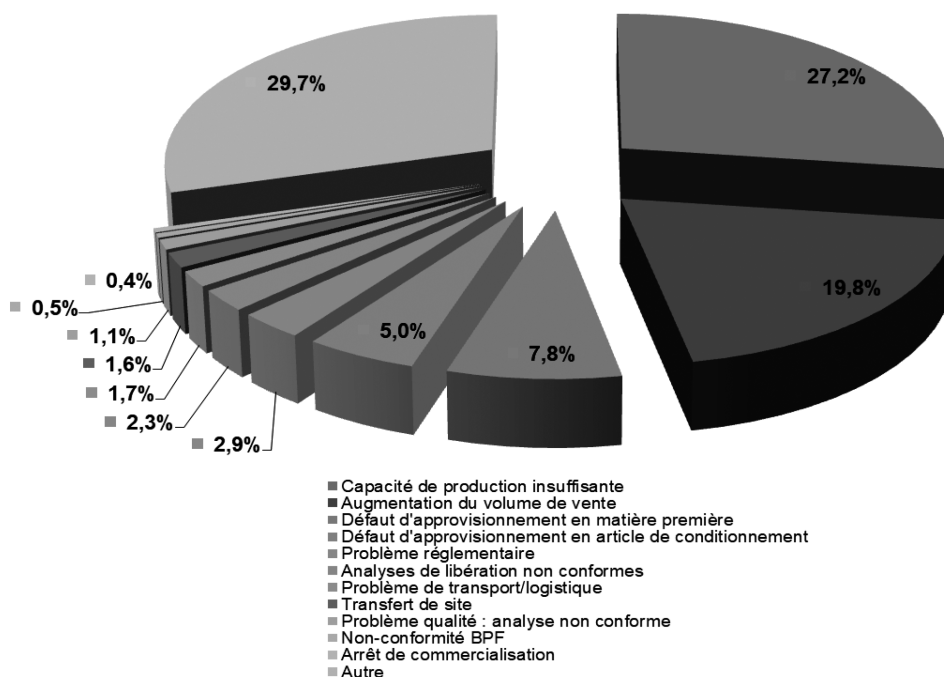
- Dépendance étrangère : 40 % des médicaments commercialisés dans l'Union Européenne proviennent des pays tiers, tandis que 60 % à 80 % des principes actifs pharmaceutiques sont produits en Chine et en Inde. La concentration de la production, notamment de principes actifs, autour de quelques fournisseurs dont dépendent les laboratoires, rend vulnérable la production et la substitution en cas de rupture.
- Recours à la sous-traitance : il augmente les risques de rupture d'approvisionnement et limite la visibilité sur les différents maillons de la chaîne.
- Stratégie commerciale orientée vers l'innovation : les laboratoires orientent leur stratégie commerciale et financière vers les médicaments innovants, souvent au détriment des médicaments matures. Ainsi, jusqu'à 70 % des déclarations de rupture concernent des médicaments dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée il y a plus de dix ans.
- Augmentation de la demande mondiale de médicaments :  
Entre 2012 et 2022, la consommation mondiale de médicaments a augmenté de plus de 36 %. Plus de 32 % des pénuries de médicaments sont liées à une augmentation de la demande.  
Les raisons de l'augmentation de la demande sont en lien avec le vieillissement de la population, l'apparition de nouveaux traitements (cancers) ou les épidémies. Ainsi, la triple épidémie de SARS-CoV-2, de grippe et de virus syncytial subie à l'hiver 2022-2023 a entraîné des tensions d'approvisionnement visibles en France, sur des produits tels les antibiotiques, le paracétamol, les corticoïdes oraux ou les antitussifs, notamment dans leurs formes pédiatriques.  
Dans certains cas (exemple du semaglutide dans le diabète de type II), l'industriel n'arrive plus à absorber les besoins de production supplémentaires, ce qui entraîne des pénuries mondiales.
- Enfin, les évolutions des pratiques médicales ou de prescription peuvent aussi avoir un impact conséquent sur la consommation de médicaments.

## 2 - Déclarations des industriels sur les causes de ruptures

Le schéma ci-dessous (Figure 2) reprend les causes principales renseignées par les industriels dans les déclarations de ruptures et de risques de ruptures, ces proportions peuvent varier d'une année sur l'autre (données de 2020)

La majorité des causes de pénuries est représentée par les capacités de productions insuffisantes, les augmentations du volume de vente (près d'une déclaration sur cinq) et les défauts d'approvisionnement en matière première.

Figure 2. - Répartition des causes de ruptures ou de risques de rupture en médicaments.



## 3 - En pratique

Dans les ruptures complexes ou qui durent plusieurs mois, on observe souvent une accumulation de plusieurs difficultés sur le médicament faisant l'objet de la rupture, mais aussi sur ses alternatives thérapeutiques faisant l'objet d'un report, avec un effet « boule de neige ».

Quand on dispose de plusieurs médicaments de la même classe thérapeutique, ou des génériques, on observe un report des ventes de la spécialité manquante vers les alternatives qui peuvent compenser, à condition qu'elles soient assez nombreuses et que le nombre de patients à traiter ne soit pas trop important.

Lorsqu'il existe peu d'alternatives thérapeutiques, il peut suffire d'un défaut qualité de la spécialité restante pour rompre l'équilibre et entraîner une rupture massive qui va durer plusieurs mois, le temps que la production reprenne.

## **IV - QUELLES MESURES POUR LUTTER CONTRE LES PÉNURIES ?**

### **1 - Rôle de l'ANSM**

L'ANSM veille à la disponibilité des médicaments appelés MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur) ou ceux dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique.

Elle évalue, valide et coordonne, si nécessaire, les actions qui doivent être menées par les laboratoires pharmaceutiques afin de sécuriser l'accès à ces médicaments pour les patients. En effet, les laboratoires pharmaceutiques sont responsables de la disponibilité des médicaments qu'ils commercialisent.

On entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.

### **2 - Rôle des laboratoires**

- Informer les professionnels de santé et les patients.
- Identifier des médicaments équivalents et commercialisés en France.
- Augmenter leur production pour couvrir les besoins.
- Importer des médicaments habituellement non commercialisés en France ou distribuer des lots initialement destinés à d'autres pays.
- Contrôler la distribution en vue d'une répartition équitable sur le territoire ou orientée vers les patients prioritaires.
- Suivre et gérer les stocks.

### **3 - Mesures mises en place par l'ANSM**

#### **a - Stock de sécurité MITM**

Le décret n° 2021-349 instaurant l'obligation pour les entreprises pharmaceutiques de constituer un stock de sécurité pour tous les médicaments destinés au marché national a été publié le 30 mars 2021. Il est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> septembre 2021. Les mesures mises en place par ce décret permettent de prévenir plus efficacement les ruptures de stock des MITM commercialisés en France.

Le décret prévoit notamment l'élaboration par les industriels de plans de gestion des pénuries (PGP) pour tous les MITM. Ces PGP permettent de prévenir les ruptures de stocks et, en cas de difficultés d'approvisionnement, d'apporter dans les meilleurs délais des solutions pour assurer la continuité des traitements pour les patients concernés.

Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2021 les industriels doivent également constituer un stock de sécurité pour tous les MITM qu'ils commercialisent en France. Ce stock correspond à deux mois de couverture des besoins et peut être étendu à quatre mois si le médicament a fait l'objet de ruptures ou de risques de rupture au cours des deux dernières années civiles.

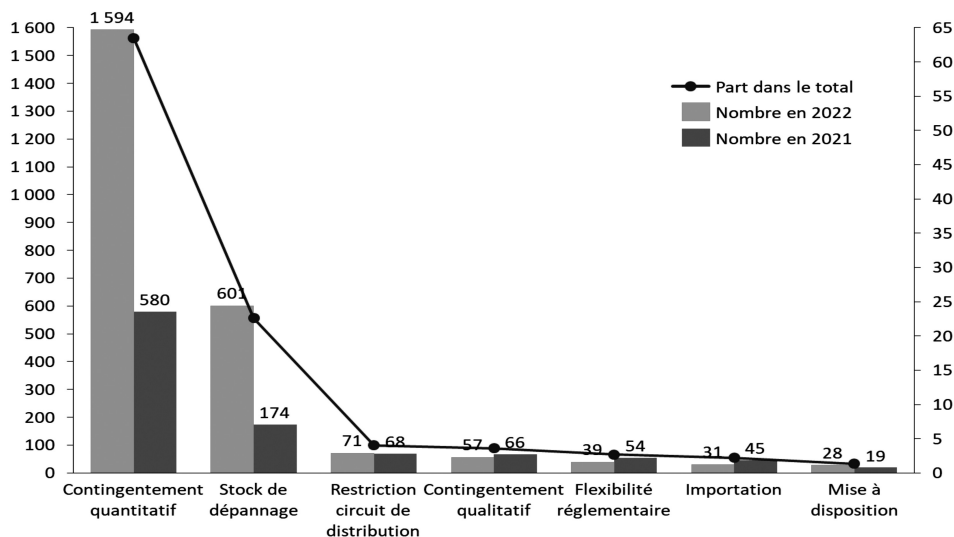
### b - Détection et gestion des ruptures/tensions

L'intervention de l'ANSM vise, pour l'essentiel, à détecter et gérer les ruptures et tensions, déclarées ou non par les industriels afin de maîtriser les effets de la rupture sur le système de santé et les patients.

L'ANSM peut décider de mettre en place les mesures suivantes (seules ou en association) (Figure 3) :

- ✓ contingentement quantitatif (63,4%) : distribution en quantité limitée pour permettre une livraison continue et équitable des stocks disponibles ;
- ✓ mise en place d'un stock de dépannage destiné à répondre aux besoins urgents ;
- ✓ restrictions du circuit de distribution pouvant entraîner la fermeture complète d'un des circuits habituels (ventes directes aux officines, dotations aux grossistes-répartiteurs et/ou livraisons aux hôpitaux, interdiction d'exportation) ;
- ✓ contingentement qualitatif (3,6%), amenant à prioriser la distribution de la spécialité concernée sur certaines populations de patients ou certaines indications, après consultation des associations de patients et des représentants des professionnels de santé ;
- ✓ flexibilité réglementaire permettant de déroger ponctuellement à la réglementation sur autorisation de l'ANSM ;
- ✓ demandes d'importation (2,2%) de médicaments identiques ou similaires à celui en rupture ;
- ✓ demandes de mise à disposition de médicaments stockés sur le territoire français et initialement destinés à un autre pays.

Figure 3. - **Nature des mesures prises par l'ANSM en cas de rupture ou risque de rupture avérés.**



L'ANSM a également la possibilité de permettre aux pharmacies à usage intérieur (PUI) et aux pharmacies d'officine de contribuer à restaurer ou maintenir la disponibilité d'un médicament en tension grâce au recours aux préparations magistrales ou hospitalières.

De plus, l'ANSM peut autoriser les pharmacies d'officine à dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation ou les PUI à vendre au public au détail des MITM pour lesquels une rupture ou un risque de rupture a été mis en évidence.

### c - Sanctions financières

L'ANSM a la possibilité de prononcer des sanctions financières en cas de manquement du laboratoire à ses obligations en matière de pénurie. Les différents manquements soumis à sanction financière sont par exemple :

- Ne pas constituer le stock de sécurité destiné au marché national ;
- Ne pas informer l'ANSM dans le délai prévu de toute suspension ou cessation de la commercialisation d'un MITM ;
- Cesser la commercialisation d'un MITM avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir le besoin ;
- Ne pas informer l'ANSM de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur un MITM ou, s'il a procédé à cette information, ne pas mettre en œuvre, le cas échéant, les mesures prévues dans le PGP ;
- Ne pas mettre en œuvre les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients en cas de risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur un MITM.

### d - Des exemples de ruptures en endocrinologie-diabétologie

En 2022-2023, on peut citer deux tensions/ruptures majeures en endocrinologie/diabétologie :

#### - *Ozempic® (semaglutide) dans le diabète de type II*

Pour Ozempic®, les causes des tensions actuellement non résolues sont une augmentation de la demande mondiale massive liée notamment à la commercialisation du Wegovy (semaglutide) dans l'indication « Obésité » aux USA, entraînant des répercussions mondiales.

Les tensions sur le semaglutide en France ont entraîné des tensions/ ruptures en chaîne par effet report sur les autres analogues des GLP-1.

L'utilisation hors AMM de cette spécialité à visée amaigrissante chez des personnes non diabétiques et promue par les réseaux sociaux est particulièrement suivie du fait du risque de majoration de tensions.

#### - *Hydrocortisone 10 mg cp, dans l'insuffisance surrénalienne*

De fortes tensions d'approvisionnement sur cette spécialité existent depuis plusieurs mois sans réelle rupture mais ont entraîné légitimement une forte anxiété des patients et des médecins, dans un contexte de pénurie globale sur les corticoïdes par voie orale ou nasale.

À l'origine de ces tensions : un accident humain sur le site de production ayant entraîné une suspension des activités pendant plusieurs semaines, avec reprise progressive des activités de libération puis de production, dans un contexte de forte activité du site sur d'autres médicaments.



## **V - PERSPECTIVES**

### **1 - Anticiper les situations épidémiques**

- Identification des pathologies saisonnières à suivre en collaboration avec Santé publique France (SpF) et des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur « marqueurs » des classes thérapeutiques / autres produits de santé utilisés dans ces pathologies.
- Mobilisation de l'ensemble des industriels avec une vigilance accrue sur les acteurs majoritaires du marché national. Les laboratoires exploitants doivent anticiper l'augmentation des productions et des stocks des produits de santé pour couvrir les besoins de la saison prochaine et informer immédiatement de toute difficulté. La constitution des stocks et la remontée de difficultés concernent l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement (grossistes-répartiteurs, pharmaciens d'officine)
- Suivi renforcé de l'état des stocks et des ventes des médicaments de 1ère intention des classes thérapeutiques utilisées dans ces pathologies (antipyrétiques, antibiotiques, antiviraux, vaccins, anti-inflammatoires).
- Surveillance des remontées terrains (professionnels de santé, patients) et les réseaux de communication.

### **2 - Élaboration d'une liste de médicaments dits essentiels**

### **3 - Étude des vulnérabilités des chaînes d'approvisionnement**

Les informations transmises par les industriels à l'ANSM via leurs états annuels permettent d'étudier la cartographie des sites de production des principes actifs et des produits finis et d'identifier les fragilités des chaînes d'approvisionnement (par exemple : même site de fabrication de la substance pour toutes les spécialités commercialisées). Des travaux DGS-DGE-ANSM ont été initiés dès 2022 sur ce sujet en vue de relocalisation.

### **4 - Europe**

En matière de santé, forte de l'expérience de gestion de la crise Covid, l'Union Européenne a doté l'EMA de compétences renforcées en matière de gestion des crises et de préparation de celles-ci avec un focus particulier sur les pénuries. La révision de la législation pharmaceutique en cours introduit également de nouvelles obligations pour les industriels notamment. Enfin, des travaux européens ont récemment débuté en vue de l'élaboration de liste européenne de médicaments critiques.

### **5 - Revalorisation des médicaments matures**

### **6 - Volumes de consommation et encadrement des prescriptions**

Les hausses de la demande, qu'elles soient mondiales ou locales, mettent sous pression un appareil productif concentré et vulnérable, atteignant les limites de ses capacités. La promotion du bon usage est également un levier de lutte contre les pénuries.

## **VI - CONCLUSION**

La gestion des pénuries est un phénomène complexe, les causes sont multifactorielles. Ces pénuries touchent essentiellement les médicaments anciens. Il n'y a pas de spécificités

liées à l'endocrinologie/diabétologie, ce domaine représentant environ 2 % des risques de ruptures ou ruptures. L'ANSM veille à la disponibilité des MITM ou ceux dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique, en évaluant, validant et coordonnant les actions qui doivent être menées par les laboratoires pharmaceutiques afin de sécuriser l'accès à ces médicaments pour les patients. Face aux tensions d'approvisionnement en médicaments, le ministre de la Santé et de la Prévention et le ministre de l'Industrie élaborent une nouvelle stratégie de prévention et de gestion des pénuries. Une commission d'enquête sénatoriale sur la pénurie de médicaments a formulé en Juillet 2023, 36 recommandations sur la question des pénuries de médicaments.

- 1. Directrice, Direction Médicale Médicaments 1, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).**
- 2. Directeur, Direction de l'Inspection, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).**
- 3. Directrice adjointe, Direction de l'Inspection, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).**

**Adresse pour la correspondance :** Dr Isabelle YOLDJIAN - Direction Médicale Médicaments - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) - 143-147, Boulevard Anatole France - 93285 St Denis Cedex - **Email :** [isabelle.yoldjian@ansm.sante.fr](mailto:isabelle.yoldjian@ansm.sante.fr)

STOCK-OUTS OF DRUGS USED IN PARTICULAR IN DIABETOLOGY AND ENDOCRINOLOGY ARE MORE AND MORE FREQUENT... WHY?

by **Isabelle YOLDJIAN<sup>1</sup>, Guillaume RENAUD<sup>2</sup> and Mélanie CACHET<sup>3</sup>**  
(Saint-Denis - France)

#### ABSTRACT

*The shortages of medicinal products affects the whole world, regardless of the level of wealth of countries, the health system or the power of their pharmaceutical industry. The number of reports of drug stockouts and the risk of stockouts has continued to grow in recent years, reaching unprecedented levels in 2022. The origins of these stockouts are multifactorial and require implementation of minimisation risk measures. All therapeutic classes are affected, but the phenomenon particularly concerns older drugs. Endocrinology/diabetology remains one of the therapeutic areas least marked by these shortages contrary to drugs used for the cardiovascular or nervous system. These shortages or risks of shortages lead to difficulties in patient care and generate significant anxiety for both healthcare professionals and patients. The French National Agency for the Safety for Medicines and Health Products (ANSM) minimises impact of shortages for MITM (medicines of major therapeutic interest) while enabling alternative solutions to be found and proposed solutions in real time by accompanying information documents and recommendations.*

**Key-words:** Shortage, medicines, MITM (medicines of major therapeutic interest), ANSM, measure to reduce the risk of stockout.