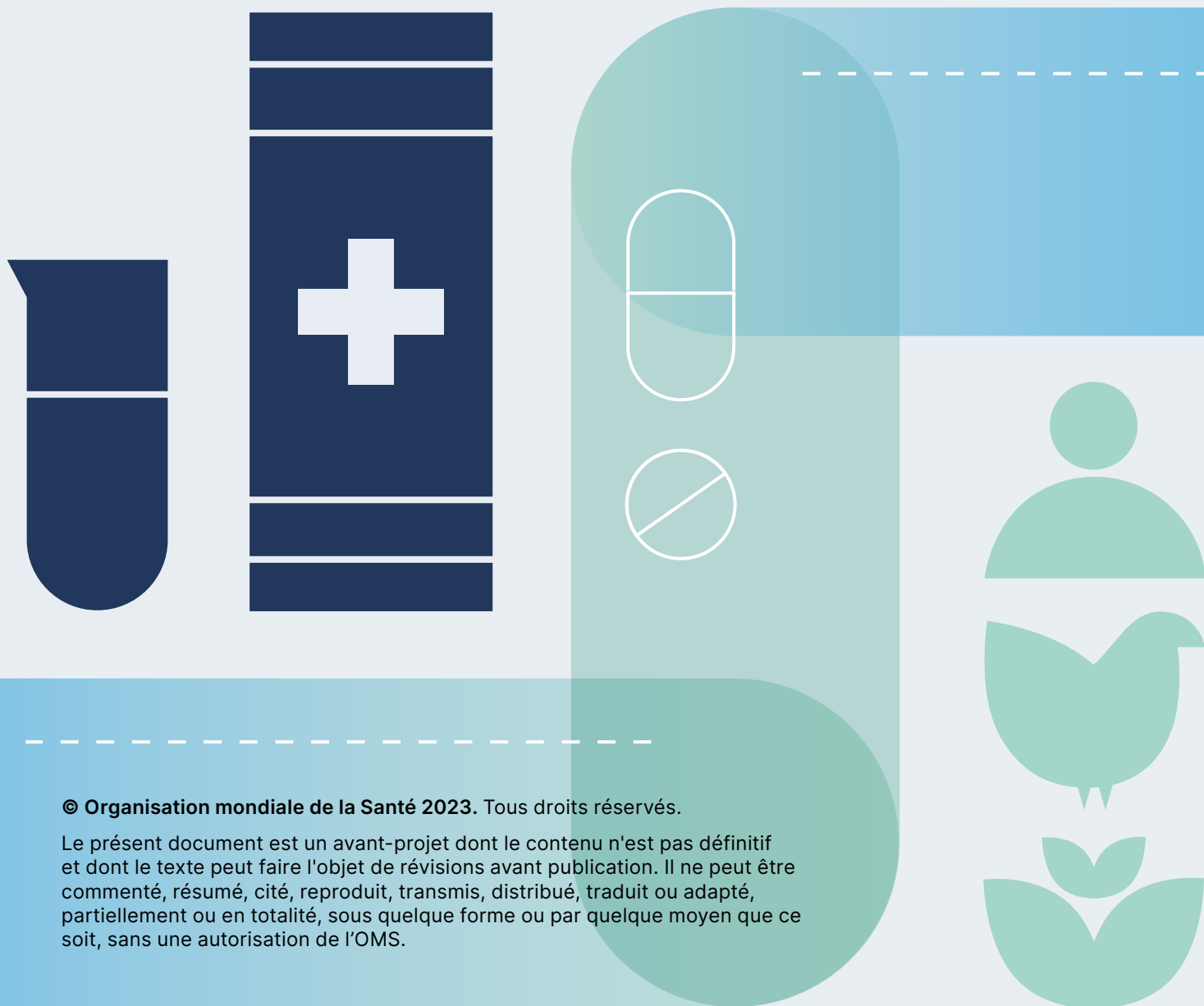


Pénuries et disponibilité des antibiotiques utilisés en santé humaine et vétérinaire en France



© Organisation mondiale de la Santé 2023. Tous droits réservés.

Le présent document est un avant-projet dont le contenu n'est pas définitif et dont le texte peut faire l'objet de révisions avant publication. Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit, transmis, distribué, traduit ou adapté, partiellement ou en totalité, sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, sans une autorisation de l'OMS.

Pénuries et disponibilité des antibiotiques utilisés en santé humaine et vétérinaire en France

© Organisation mondiale de la Santé 2023. Tous droits réservés.

Le présent document est un avant-projet dont le contenu n'est pas définitif et dont le texte peut faire l'objet de révisions avant publication. Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit, transmis, distribué, traduit ou adapté, partiellement ou en totalité, sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, sans une autorisation de l'OMS.

Table des matières du rapport

Remerciements	iv
Résumé synthétique	v
Les pénuries et disponibilité des antibiotiques utilisés en santé vétérinaire en France	1
01 Introduction	5
02 Le marché des médicaments à usage vétérinaire	7
03 Pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire	31
04 Indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire	35
05 Absence d'alternative thérapeutique	44
06 Mesures potentielles pour réduire les pénuries et l'indisponibilité d'antibiotiques	46
07 Conclusion et prochaines étapes	54
08 Références	56
09 Annexes	60
Les pénuries et disponibilité des antibiotiques utilisés en santé humaine en France	88
01 Introduction	94
02 Données relatives aux pénuries et au manque de disponibilité des antibiotiques en France	96
03 Mesures proposées	144
04 Mesures proposées au niveau national et européen	148
05 Mesures proposées concernant les hôpitaux	152
06 Conclusion et prochaines étapes	156
07 Références	158
08 Annexes	162

Remerciements

Cette publication a été réalisée par Jonathan Rodrigues (Consultant à l'OMS) avec l'appui d'Olivier Charpiat (expert indépendant), Guillaume Lhermie (Professeur associé), Sophie Miquel (experte indépendante), Mélanie Nguyen Marzin (pharmacienne) et sous la supervision de Peter Beyer (Chef d'unité, Division Résistance aux antimicrobiens de l'OMS), Valeria Gigante (Responsable d'équipe, Division Résistance aux antimicrobiens de l'OMS) et Haileyesus Getahun (Directeur, Division Résistance aux antimicrobiens de l'OMS).

Elle a été rendue possible grâce au soutien de la Direction générale de l'appui à la réforme structurelle de la Commission européenne dans le cadre du Programme d'appui à la réforme structurelle (PARS/2020).

Nous tenons à remercier les membres de l'équipe d'action et du groupe de travail du projet Assurer la disponibilité des antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public pour leur relecture.

L'équipe d'action est composée de représentants :

- du Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire
- du Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires
- du Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique
- du Ministère de la santé et de la prévention
- du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
- de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)
- qui comprend en son sein l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANSES/ANMV).

Le groupe de travail est composé de représentants de patients, de professionnels de la santé, de chercheurs et d'industriels.

Nous remercions également l'ANSM, l'ANSES, le Club des acheteurs de produits en santé (CLAPS) et le Syndicat de l'industrie du médicament et du diagnostic vétérinaire (SIMV) pour leur contribution à l'étude menée dans le cadre du projet.

Nous tenons également à remercier Stéphane Renaudin et Ólafur Valsson de l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA), Jing Xu et Junxia Song de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et Aitziber Echeverria du Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE), membres de l'Alliance quadripartite pour une seule Santé ainsi que Tifenn Humbert, Kotoji Iwamoto et Danilo Lo Fo Wong du bureau régional de l'OMS pour l'Europe (OMS/Europe), pour leur contribution.

Soutien financier

Le présent document a été élaboré avec le soutien financier de l'Union européenne.

Avertissement

Les opinions exprimées dans ce rapport ne peuvent en aucun cas être considérées comme reflétant la position officielle de l'Union européenne ou du gouvernement français.

Résumé synthétique

Le présent rapport fait état des principaux résultats d'une étude menée par l'OMS visant à identifier les causes profondes des pénuries et du manque de disponibilité des antibiotiques en France dont le brevet est tombé dans le domaine public, dans une perspective « Une seule santé ». Il comporte deux parties : la première est consacrée à la santé animale, la seconde à la santé humaine.

Il a pour objectif de sensibiliser les autorités françaises et les autres parties prenantes à cette question et à améliorer la connaissance des facteurs conduisant aux pénuries et au manque de disponibilité d'antibiotiques dans les secteurs humain et vétérinaire. Sur la base de l'analyse effectuée des données issues de l'étude et des causes profondes entraînant des perturbations dans la chaîne d'approvisionnement et des problèmes de disponibilité en santé humaine et vétérinaire, des mesures possibles pour lutter contre ces causes profondes sont proposées, qui seront sélectionnées et mises en œuvre par les autorités françaises avec le soutien de l'OMS.

Le présent rapport s'inscrit dans le cadre de la phase initiale d'un projet d'une durée de trois ans financé par l'Union européenne en collaboration avec la Direction générale de l'appui à la réforme structurelle (DG REFORM) de la Commission européenne à la demande du gouvernement français dans le cadre du programme d'appui à la réforme structurelle.

Principaux faits concernant les pénuries et le manque de disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire

Le marché des antibiotiques en France dans la période 2010-2020

Le marché des antibiotiques à usage vétérinaire ne cesse de se contracter :

- Entre 2010 et 2019, le chiffre d'affaires du marché des antibiotiques à usage vétérinaire est passé de 172,4 millions d'euros à 159,5 millions d'euros, soit une baisse de 7,5 %.
- Entre 2010 et 2020, les ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire sont passées de 992,89 tonnes à 412,75 tonnes, soit une baisse de 58,4 %. Cette baisse est principalement due à une utilisation moindre des antibiotiques administrés par voie orale chez les animaux d'élevage (principalement les porcs et les volailles).
- La baisse des ventes d'antibiotiques s'explique en partie par l'entrée en vigueur de la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (LAAAF), qui, depuis le 1er janvier 2015, interdit tout rabais commercial. Par ailleurs, la mise en œuvre du plan Écoantibio et l'adoption de réglementations encadrant la surveillance de l'utilisation des antibiotiques d'importance critique ont considérablement limité leur prescription.
- Une baisse plus importante en volume qu'en valeur s'agissant des antibiotiques vétérinaires peut s'expliquer par la décision des fabricants de produits pharmaceutiques vétérinaires d'augmenter leurs prix.

La consommation relative des céphalosporines de troisième et quatrième génération et des fluoroquinolones affiche une baisse significative. Cette baisse est une plus faible concernant la consommation relative des macrolides. La diminution de la consommation relative de ces trois classes d'antibiotiques a été contrebalancée par une augmentation de la consommation relative des autres classes d'antibiotiques. Cette tendance est probablement une conséquence de la mise en œuvre des plans Écoantibio (2012-2022) et de l'entrée en vigueur de la LAAAF.

En 2020, 92 % des antibiotiques à usage vétérinaire (en tonnes) étaient destinés à des animaux de rente, à savoir les porcins, les bovins, les volailles, les ovins, les caprins et les lapins. Les antibiotiques administrés aux chiens et aux chats ne représentaient que 5 % des ventes en tonnes.

La baisse la plus importante et la plus constante enregistrée depuis 2010 concerne les antibiotiques destinés aux porcins et aux volailles. Cette diminution semble trouver son origine dans les mesures prises à la fois pour réduire l'utilisation inutile d'antibiotiques et pour améliorer la prévention et le contrôle des infections.

Autorisation de mise sur le marché des antibiotiques à usage vétérinaire

- Plus de 200 autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été délivrées au cours de deux périodes spécifiques :
 - on en compte 217 entre 1988 et 1992 ;
 - et 218 entre 2008 et 2015.
- Soixante-treize pour cent (n=562) des AMM concernent les sept classes d'antibiotiques et leurs associations (tétracyclines, pénicillines, fluoroquinolones, aminoglycosides, sulfamides, macrolides, céphalosporines).
- Les antibiotiques destinés aux bovins, chats et chiens représentent 59 % des AMM d'antibiotiques à usage vétérinaire.
- Près de 65 % des AMM d'antibiotiques à usage vétérinaire délivrées se rapportent à des médicaments administrés par voie orale.

Accès aux antibiotiques et achat d'antibiotiques

- Les médicaments à usage vétérinaire ne sont pas remboursés par les systèmes de santé nationaux. Chacun des laboratoires est libre de fixer son prix de vente et, par conséquent, sa marge commerciale. Le coût des médicaments est supporté entièrement par les propriétaires des animaux.
- Depuis l'adoption de la LAAAF, les entreprises pharmaceutiques ne sont pas autorisées à mener des activités promotionnelles ciblant les vétérinaires ou les pharmaciens.
- Cependant, le même antibiotique peut être vendu à des prix différents selon le distributeur et l'animal concerné. Des écarts de prix ont ainsi été constatés entre les animaux de compagnie et les animaux de rente destinés à l'alimentation humaine. Les propriétaires d'animaux de compagnie ont une capacité financière supérieure à celle des agriculteurs en ce sens qu'ils veillent à la santé d'un ou de quelques animaux, alors que les agriculteurs en gèrent un nombre plus important.

Pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire

- En 2019, 68 médicaments ont fait l'objet d'un signalement de rupture de stock à l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV). Seize pour cent de ces 68 médicaments étaient des antibiotiques.
- Parmi les principales raisons qui expliquent les pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire dont le brevet est tombé dans le domaine public figurent les problèmes liés à la qualité des principes actifs ou du produit pharmaceutique final (PPF) qui peuvent survenir au cours de la fabrication, et une capacité de production insuffisante tant en ce qui concerne les principes actifs que les PPF.

Manque de disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire

- La durée est le facteur qui distingue la pénurie du manque de disponibilité. La pénurie de médicaments est la conséquence d'une perturbation temporaire de la chaîne d'approvisionnement, à l'inverse du manque de disponibilité qui résulte de circonstances qui perdurent dans le temps.
- La principale cause du retrait d'un antibiotique du marché, et donc de son indisponibilité, est la diminution du volume, du prix et de la marge bénéficiaire. En dessous d'un certain chiffre d'affaires, les entreprises prennent des mesures de rationalisation, qui peuvent comprendre l'arrêt de la production lorsque le stock est à zéro, voire l'abandon de leur AMM.

Mesures proposées concernant les antibiotiques à usage vétérinaire

Mesures structurelles

1. Adopter une définition commune de l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire.
2. Centraliser les signalements et publier une liste des pénuries passées et actuelles de médicaments à usage vétérinaire au niveau européen.
3. Mettre en place une procédure permettant aux fabricants d'informer du retrait du médicament du marché ou son intention de le faire (en s'inspirant du processus existant concernant les pénuries).
4. Permettre aux professionnels de santé de signaler tout problème de disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire.
5. S'inspirer d'initiatives similaires menées dans d'autres pays dans la mise en œuvre du projet Calypso dont le but est notamment d'établir un système d'information sur les prescriptions d'antibiotiques effectuées par les vétérinaires

Mesures économiques

6. Établir un accord-cadre entre le SIMV (Syndicat de l'industrie de la santé animale) et les représentants des centrales d'achat pour favoriser la robustesse des lignes d'approvisionnement en antibiotiques.
7. Créer un comité de pilotage de l'approvisionnement en médicaments qui sera chargé de mettre en œuvre et de contrôler l'application de l'accord-cadre conclu entre les centrales d'achat et l'industrie pharmaceutique.
8. Utiliser des outils d'approvisionnement innovants pour garantir la disponibilité à long terme des antibiotiques sujets à des tensions et ruptures de stock.
9. Élaborer une procédure visant à éviter les retraits du marché par l'instauration de partenariats et faciliter les transferts d'AMM.
10. Fournir un cadre permettant de consulter les centrales d'achat sur le prix qu'elles sont prêtes à payer pour les antibiotiques existants ou nouveaux.

L'approche « Une seule santé »

11. Recueillir des preuves de l'impact de la nouvelle législation sur la résistance des bactéries aux antibiotiques dans le cadre de l'approche « une seule santé ».
12. En s'appuyant sur l'approche « une seule santé », créer un mécanisme de financement public pour soutenir la R&D d'antibiotiques à usage vétérinaire dont le brevet est tombé dans le domaine public et prévenir l'émergence de l'antibiorésistance chez les animaux et les humains.

Principaux faits concernant les pénuries et le manque de disponibilité des antibiotiques à usage humain

Pénuries d'antibiotiques à usage humain

- Après une diminution en 2016, les pénuries d'antibiotiques ont augmenté de manière significative depuis 2018 en France. Elles sont passées de 64 en 2018 à 153 en 2020. Les pénuries de médicaments ont presque triplé, passant de 590 en 2017 à 1450 en 2019.
- Les anti-infectieux à usage systémique (dont les antibiotiques) représentaient 22 % des médicaments en rupture de stock en 2014 contre 15 % en 2019. En 2014, les anti-infectieux constituaient la classe thérapeutique la plus vulnérable face aux ruptures de stock, alors qu'ils n'étaient classés qu'au troisième rang des classes thérapeutiques les plus vulnérables en 2019.
- Les pénuries d'antibiotiques dans le secteur hospitalier ont augmenté entre 2018 et 2020. En 2020, elles représentaient 56 % du total des pénuries de médicaments dans le secteur hospitalier et 41 % dans le secteur ambulatoire.
- Les trois principales formes pharmaceutiques concernées par les pénuries sont les formes orales, liquides par voie orale et injectables.
- Parmi ces trois formes pharmaceutiques, les pénuries d'antibiotiques administrés par voie orale ont augmenté de 25 % à 46 % entre 2018 et 2019, tandis que les pénuries de solutions injectables ont diminué de 64 % à 40 % dans le même temps.
- Les facteurs contribuant à la vulnérabilité des antibiotiques aux ruptures de stock sont les mêmes que pour les autres classes de médicaments. Néanmoins, la production de la plupart des antibiotiques est soumise à des exigences coûteuses telles que la fermentation et le confinement de la zone de fabrication pour éviter toute contamination croisée.

Impact des achats hospitaliers sur la disponibilité des antibiotiques

- Dans le secteur hospitalier, l'achat d'antibiotiques est effectué principalement via des appels d'offres (> 70 %).
- L'analyse révèle les caractéristiques suivantes concernant les appels d'offres relatifs à l'achat d'antibiotiques :
 - Les volumes concernés sont faibles (> 90 % des appels d'offres correspondent à moins d'1 million d'unités).
 - Le nombre de soumissionnaires est peu élevé (> 75 % des appels d'offres attirent < 3 offres).
 - Le prix est le principal critère de sélection.
 - Les prix unitaires sont bas (inférieurs à 10 € dans 70 % des appels d'offres).
 - Les marchés sont pour la plupart attribués à un seul bénéficiaire (98 % des appels d'offres).
 - Aucune clause visant à sécuriser l'approvisionnement n'est prévue dans la plupart des cas.
- Les achats effectués par les hôpitaux n'ont pas d'impact direct sur la disponibilité des antibiotiques.

Causes profondes des pénuries d'antibiotiques à usage humain

- Deux causes principales ont été identifiées :
 - l'affaiblissement progressif de la chaîne d'approvisionnement en raison de facteurs économiques ayant un impact sur sa robustesse ; et
 - une incapacité à prévoir les perturbations en raison d'un mauvais partage d'information entre les nombreuses parties prenantes qui composent la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique.
- Pour s'attaquer à ces deux causes profondes, des contremesures sont proposées qui visent à :
 - mettre en place un modèle durable de production pharmaceutique ; et
 - améliorer la diffusion de l'information par une meilleure gouvernance de la chaîne d'approvisionnement.

Mesures proposées concernant les antibiotiques à usage humain

1. Renforcer le rôle du réseau européen d'agences réglementaires des médicaments dans la gestion de la chaîne d'approvisionnement et des pénuries.
2. Établir une cartographie de la capacité de production pharmaceutique de l'ensemble des industriels qui composent la chaîne d'approvisionnement en médicaments à l'échelle européenne afin d'identifier rapidement les producteurs alternatifs en cas de pénurie.
3. Renforcer les compétences au sein de l'Union européenne (UE) en élargissant le mandat de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour y inclure la gestion de la chaîne d'approvisionnement et des pénuries, conformément au règlement (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil adopté en janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux.
4. Promouvoir la conclusion d'un accord-cadre entre le Ministère français de la Santé et les principales centrales d'achat prévoyant une extension de leurs compétences à l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement des antibiotiques susceptibles d'être concernés par des ruptures de stocks.

Les mesures proposées sont cohérentes avec la législation récemment approuvée sur le rôle de l'EMA dans la préparation et la gestion de crise des produits et dispositifs médicaux (Règlement (UE) 2022/123) et sur les mesures achats en lien avec le Plan Innovation 2030 (Instruction N° DGOS/ PHARE/2022/149 du 24 mai 2022), dont les décrets d'application devraient être rédigés dans les prochains mois. Le présent rapport propose certaines de ces mesures

Partie du rapport sur :

Les pénuries et disponibilité des antibiotiques utilisés en santé vétérinaire en France

Table des matières de la section 1

01	Introduction	5
02	Le marché des médicaments à usage vétérinaire	7
2.1	Description et données sur le marché des médicaments à usage vétérinaire	8
2.1.1	Le marché des médicaments à usage vétérinaire en France	8
2.1.2	Utilisation des antibiotiques en santé animale	8
2.1.3	Offre d'antibiotiques à usage vétérinaire en France	9
2.1.4	Le marché français des médicaments à usage vétérinaire	9
2.2	Perspectives du marché des antibiotiques à usage vétérinaire	10
2.2.1	Le marché des antibiotiques à usage vétérinaire en France entre 2010 et 2019	10
2.2.2	Ventes totales	11
2.2.3	Ventes par classe d'antibiotiques	12
2.2.4	Ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire par espèce animale	14
2.2.5	AMM concernant des antibiotiques depuis 2010	16
2.3	Accès aux antibiotiques et achat d'antibiotiques	19
2.3.1	Règles régissant les relations commerciales en ce qui concerne les antibiotiques à usage vétérinaire	19
2.3.2	Analyse en cascade de prix des antibiotiques à usage vétérinaire par filière	21
2.4	Législation relative aux antibiotiques à usage vétérinaire	26
2.4.1	Réglementations existantes et à venir	26
2.4.3	Évaluation par l'industrie pharmaceutique de l'environnement réglementaire	29
2.5	Perceptions du marché actuel et de son évolution	30
03	Pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire	31
3.1	Définition, quantification et signalement des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire en France	32
3.2	Causes des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire	32
3.2.1	Explications tirées de la littérature concernant les causes de pénurie	32
3.2.2	Explications tirées d'une étude menée auprès de l'industrie pharmaceutique sur les causes des pénuries	33
04	Indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire	35
4.1	Comment définir l'indisponibilité	36
4.2	Quantification de l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire en France	36
4.2.1	Analyse par autorisation abandonnée	36
4.3	Causes de l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire	38
4.3.1	Explications tirées de la littérature concernant les causes de l'indisponibilité	38
4.3.2	Explications tirées d'une étude menée auprès de l'industrie pharmaceutique sur les causes de l'indisponibilité	39
4.4	Conséquences et gestion actuelle de l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire	43



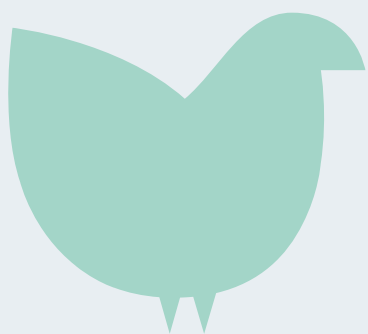
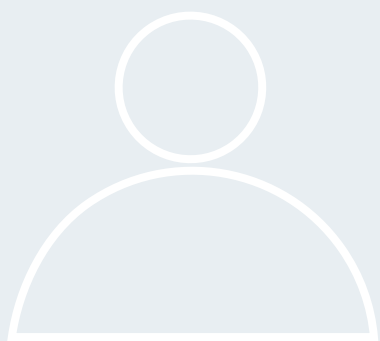
05 Absence d'alternative thérapeutique	44
5.1 Comment définir l'absence d'alternative thérapeutique	45
5.2 Quantifier l'absence d'alternative thérapeutique aux antibiotiques à usage vétérinaire en France	45
06 Mesures potentielles pour réduire les pénuries et l'indisponibilité d'antibiotiques	46
6.1 Mesures proposées à l'issue de l'enquête menée par l'OMS	47
6.2 Recommandations formulées par l'équipe de projet de l'OMS	47
6.2.1 Mesures structurelles	48
6.2.2 Mesures économiques	50
6.2.3 L'approche « une seule santé »	52
07 Conclusion et prochaines étapes	54
08 Références	56
09 Annexes	60
Annexe 1: Matériaux et méthodes d'analyse quantitative	61
Annexe 2: Analyse documentaire sur les causes des pénuries et les mesures d'amélioration	62
Annexe 3: Liste des ouvrages consultés dans le cadre de l'analyse visant à recenser les causes de pénuries	63
Annexe 4: Liste des ouvrages consultés par auteur et titre	64
Annexe 5: Familles d'antibiotiques à usage vétérinaire disponibles en France	66
Annexe 6: Molécules antibiotiques à usage vétérinaire disponibles en France	67
Annexe 7: Liste des espèces animales auxquelles les antibiotiques à usage vétérinaires sont destinés, seuls ou en association, en France	71
Annexe 8: Liste des formes pharmaceutiques disponibles en France par voie d'administration	75
Annexe 9: Ventes en tonnes par famille d'antibiotiques à usage vétérinaire en France entre 2010 et 2020	77
Annexe 10: Ventes en tonnes par voie d'administration en France entre 2010 et 2020	79
Annexe 11: Ventes en tonnes par forme pharmaceutique en France entre 2010 et 2020	80
Annexe 12: Autorisations « à risque » par familles d'antibiotiques	82
Annexe 13: Consultations des principaux acteurs du secteur	83
Annexe 14: Principales causes des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire	85
Annexe 15: Principales causes conduisant à un arrêt de la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire	86
Annexe 16: Principaux obstacles au développement de nouvelles indications	87

Acronymes et abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMR	Résistance aux antimicrobiens
ANSES-ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CGAAER	Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux
CVMP	Comité des médicaments à usage vétérinaire
DMF	Dossier principal sur les médicaments
EMA	Agence européenne des médicaments
HMA	Réseau des directeurs des agences du médicament
HV	Haute virulence
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
JPI AMR	Initiative de programmation conjointe sur la résistance aux antimicrobiens
LAAAF	Loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt
LMR	Limites maximales de résidus
MOFF	Menaces –Opportunités –Forces –Faiblesses
MUMS	Médicaments à usage mineur
Loi GAIN	Loi fédérale portant dispositif d'incitations au développement de nouveaux médicaments antibactériens (<i>Generating Antibiotic Incentives Now Act</i>)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMSA	Organisation mondiale de la santé animale
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
R&D	Recherche et développement
ReAct	Action contre la résistance aux antibiotiques
RFSA	Réseau français pour la santé animale
SIMV	Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires
UE	Union européenne

01

Introduction



La résistance aux antibiotiques constitue une menace importante pour la santé humaine et animale à l'échelle mondiale et pour la viabilité financière des systèmes de santé. Elle engendre également des coûts économiques élevés pour la société partout dans le monde (1).

Jusqu'à récemment, la fréquence croissante des ruptures d'approvisionnement touchant les antibiotiques a été négligée dans le cadre de la lutte contre la résistance aux antibiotiques. En France, certains antibiotiques ont été retirés du marché et les utilisateurs signalent fréquemment des problèmes dans la chaîne d'approvisionnement. De plus, les antibiotiques existants courent un risque accru de disparaître du marché lorsque les quelques fournisseurs restants arrêtent leur production. Or, il est crucial d'assurer la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire existants. Très peu (voire aucune) nouvelle substance active antibactérienne n'est développée en médecine vétérinaire.

Pour faire face à cette menace sanitaire croissante, le gouvernement français bénéficie du soutien technique de la Direction générale de l'appui aux réformes structurelles (DG REFORM) de la Commission européenne, via l'instrument d'appui technique, et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le projet Assurer la disponibilité des antibiotiques a été lancé en 2020 en vue de s'attaquer aux causes profondes du problème de pénurie et d'indisponibilité des antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire en France dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Cette section présente l'analyse et les conclusions du volet vétérinaire du projet. Elles ont été réalisées au cours de sa première phase (novembre 2020 – décembre 2021). L'objectif de cette phase est d'accroître les connaissances des autorités françaises et des autres parties prenantes en ce qui concerne les questions associées à la résistance aux antibiotiques à usage vétérinaire.

L'analyse comprend :

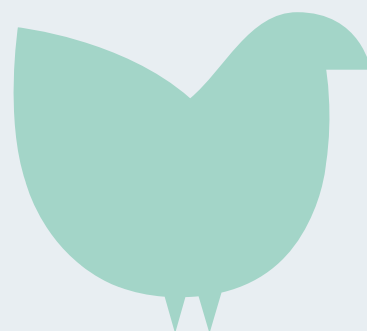
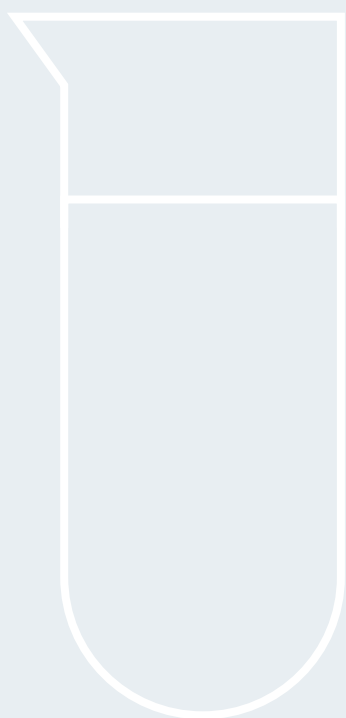
- une description de la situation actuelle ;
- une analyse des données quantitatives sur les pénuries et la disponibilité ; et
- les résultats d'une consultation effectuée auprès des principaux acteurs du secteur.

Les antibiotiques recensés comme étant les plus vulnérables aux pénuries et à l'absence de disponibilité sont mis en évidence. L'impact sur le cadre juridique, réglementaire et économique est également examiné afin de recenser les facteurs conduisant à des perturbations de la chaîne d'approvisionnement et à des problèmes de disponibilité.

Enfin, les mesures correctives proposées par l'équipe du projet de l'OMS et examinées par les parties prenantes françaises sont présentées. Ces mesures s'appuient sur les caractéristiques des antibiotiques vulnérables aux pénuries et à l'absence de disponibilité qui sont recensés dans le cadre du projet et les contributions des experts. Elles seront sélectionnées et mises en œuvre dans les prochaines phases du projet sur la base d'un cadre décisionnel élaboré par l'OMS.

02

Le marché des médicaments à usage vétérinaire



Le présent chapitre dresse un panorama du marché des médicaments à usage vétérinaire en France du point de vue de son organisation et des liens qu'entretiennent ses différents acteurs, les ventes (l'accent étant mis sur les classes d'antibiotiques et les espèces animales), l'achat et l'accès aux antibiotiques selon le canal de distribution et l'espèce. En fin de chapitre, les perceptions et perspectives sur le marché des médicaments à usage vétérinaire sont présentées.

2.1 Description et données sur le marché des médicaments à usage vétérinaire

2.1.1 Le marché des médicaments à usage vétérinaire en France

La demande concernant les médicaments à usage vétérinaire porte sur deux types de besoin :

- le marché des animaux de compagnie ; et
- le marché des animaux de rente (bétail).

La France compte la plus grande population d'animaux de compagnie d'Europe et le deuxième plus grand cheptel (2, 3). Une enquête réalisée en 2018 fait état d'environ 62 millions d'animaux de compagnie en France, dont 55 % de poissons et 30 % de chiens et de chats (3). Au total, plus de 14,2 millions de chats, 12 millions de volailles de basse-cour, 7,2 millions de chiens, 4,7 millions d'oiseaux, 3,7 millions de petits mammifères, 2,2 millions d'animaux de compagnie et 780 000 chevaux et ânes vivent à proximité des êtres humains. Près de deux foyers français sur trois possèdent un animal de compagnie, dont la prise en charge sanitaire est majoritairement individuelle.

La France est également l'un des principaux producteurs européens d'animaux destinés à l'alimentation, avec environ 1 milliard d'oiseaux (dont des poulets, des canards, des dindes et du gibier à plumes), plus de 18,1 millions de bovins (lait et viande), 14 millions de porcs, 7,1 millions d'ovins et 1,2 million de caprins.

2.1.2 Utilisation des antibiotiques en santé animale

Quelle que soit l'espèce considérée, les antibiotiques sont utilisés pour soigner les maladies bactériennes et prévenir les infections bactériennes secondaires. Les maladies les plus fréquentes concernent les voies respiratoires, génito-urinaires et digestives, et les glandes mammaires chez les animaux producteurs de lait (1).

Chez les animaux de compagnie, l'utilisation des antibiotiques suit un schéma similaire à celui de la médecine humaine et consiste à traiter les individus présentant une infection bactérienne suspectée ou confirmée. S'agissant des animaux destinés à l'alimentation, les antibiotiques sont utilisés dans trois cas de figure (4) :

- en prévention, avant l'apparition de la maladie dans certains cas, tous les animaux d'un lot pour lequel la probabilité d'apparition de la maladie est considérée comme élevée étant traités (prévention antimicrobienne ou prophylaxie) ;
- en médecine individuelle, pour traiter un animal en particulier (traitement curatif) ; et
- en médecine de groupe, pour traiter un groupe d'animaux, lorsqu'une partie du groupe est malade (métaphylaxie).

L'utilisation d'antibiotiques varie considérablement, en fonction de l'espèce et de la durée du cycle de production. Contrairement à l'homme et aux animaux de compagnie, les animaux destinés à l'alimentation reçoivent souvent un traitement collectif dans le but de prévenir la propagation des maladies ou de les traiter. La réduction massive de l'utilisation des antibiotiques en France a été obtenue principalement grâce à la mise en place de mesures de prévention et de contrôle des infections (5). Toutefois, ces mesures sont coûteuses en ce qu'elles impliquent d'investir dans des installations modernes ou d'augmenter la surface disponible par animal.

Depuis le 1er janvier 2006, l'Europe a interdit l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments destinés aux animaux (6).

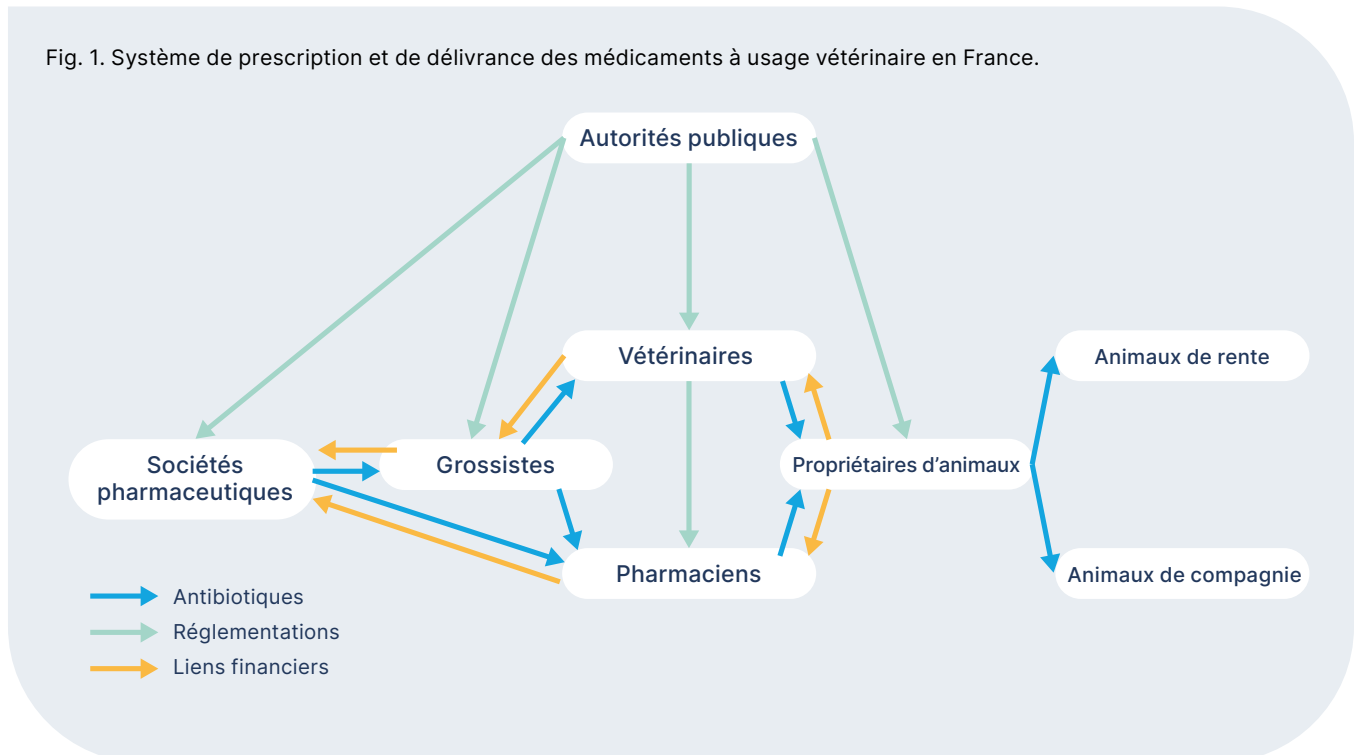


2.1.3 Offre d'antibiotiques à usage vétérinaire en France

En France, les antibiotiques sont délivrés aux propriétaires d'animaux sur présentation d'une ordonnance établie par une vétérinaire. La figure 1 montre le fonctionnement du marché français des médicaments à usage vétérinaire. Les entreprises pharmaceutiques vendent des médicaments à usage vétérinaire aux pharmaciens, soit directement,

soit par l'intermédiaire de grossistes, et aux vétérinaires uniquement par l'intermédiaire de grossistes. Les médicaments sont ensuite revendus aux propriétaires d'animaux par les vétérinaires et les pharmaciens, qui sont les seuls habilités à délivrer des antibiotiques et ce, uniquement sur ordonnance. Cela signifie qu'un diagnostic de la maladie doit être établi par un vétérinaire avant toute prescription. Ce cadre réglementaire favorise une utilisation raisonnée des antibiotiques.

Fig. 1. Système de prescription et de délivrance des médicaments à usage vétérinaire en France.



En 2020, dans 78 % des cas, les médicaments à usage vétérinaire étaient vendus par les vétérinaires, contre 5 % des ventes en valeur pour les pharmaciens et 15 % pour les associations d'éleveurs agréés (7).

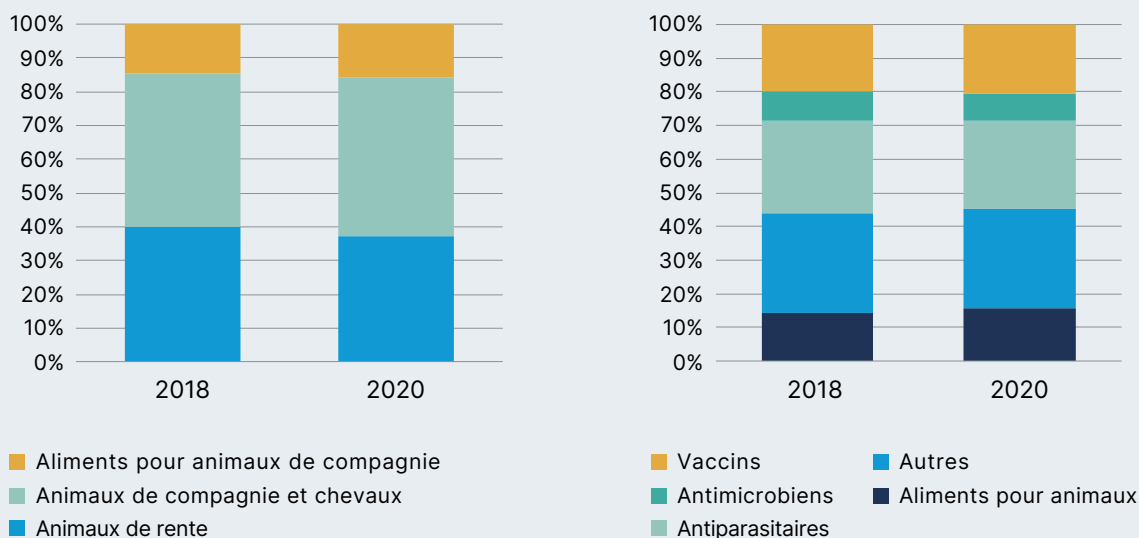
2.1.4 Le marché français des médicaments à usage vétérinaire

En raison de l'importance de sa population animale, la France constitue un marché important de médicaments à usage vétérinaire. Elle est également l'un des plus grands fournisseurs de médicaments vétérinaires en Europe. En 2018, les ventes nationales de médicaments vétérinaires se sont élevées à 859 millions d'euros. Environ 1,2 milliard d'euros de médicaments vétérinaires ont été exportés par les fabricants français, dont 700 millions d'euros vers l'Union européenne. La France a une forte présence industrielle dans le domaine de la médecine vétérinaire ; trois des dix plus grandes entreprises ont leur siège social et disposent de sites de production dans le pays (7). Les entreprises pharmaceutiques font souvent partie de groupes plus importants qui fabriquent également des médicaments destinés à la médecine humaine (7).

La dynamique du marché vétérinaire français est portée par

les animaux de compagnie qui, en 2020, constituaient 43 % du chiffre d'affaires (en euros), en constante augmentation depuis 10 ans (Fig. 2a). Les animaux destinés à l'alimentation représentaient 37 % des ventes. Le marché est dominé par les parasitocides, suivis des vaccins et autres produits biologiques. Les antimicrobiens équivalaient à environ 8 % (en euros) des ventes en 2020 (Fig. 2b) (7).

Fig. 2. Répartition des parts de marché en 2020. (a) Part de marché par espèce. (b) Part de marché par segment thérapeutique. Les estimations correspondent aux ventes en euros.



Source : SIMV – Chiffres clés du marché (7).
SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires.

Globalement, la France dispose d'un écosystème relativement stable en ce qui concerne la commercialisation des antibiotiques, de sites de production nationaux et d'un réseau solide d'acteurs dans le domaine pharmaceutique (entreprises et organismes publics). Le marché de la santé animale n'est pas comparable à celui de la santé humaine, qui est beaucoup plus important et plus rentable. En effet, la santé animale représente moins de 2 % de la valeur du marché français des médicaments humains.

Une étude de cas sur la disponibilité des antibiotiques en France est particulièrement pertinente dans la mesure où les difficultés rencontrées en France sont susceptibles de se reproduire, voire d'être amplifiées dans d'autres pays où les conditions de marché sont moins favorables. Les sections 3.2 à 3,5 présentent un panorama du marché français des antibiotiques, notamment sous l'angle économique et réglementaire.

2.2 Perspectives du marché des antibiotiques à usage vétérinaire

2.2.1 Le marché des antibiotiques à usage vétérinaire en France entre 2010 et 2019

L'analyse qui suit est basée sur des données qualitatives et quantitatives extraites de la base de données de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)/Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV).

Elle porte sur :

- les ventes annuelles d'antibiotiques en euros au niveau national par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- les volumes de vente annuels en tonnage au niveau national par les titulaires d'AMM ; et
- les principaux éléments des dossiers d'AMM relatifs aux antibiotiques à usage vétérinaire ainsi que les données contenues dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP).

L'annexe 1 présente les outils et méthodes utilisés aux fins de l'analyse quantitative.

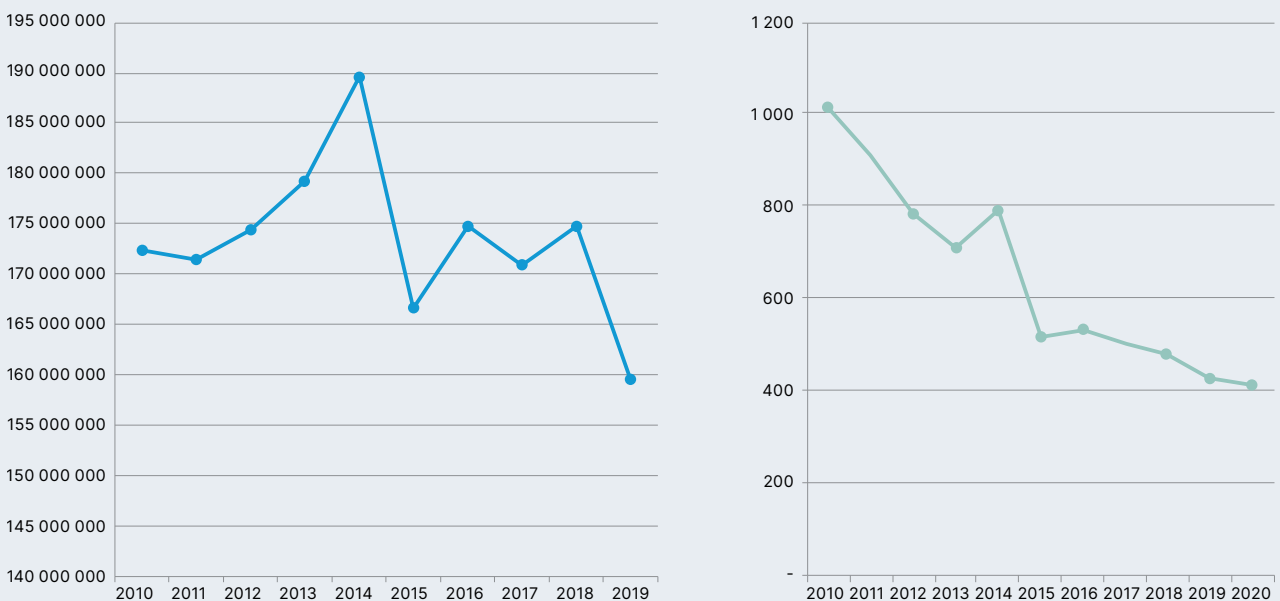


Les données ont été transmises par l'Anses-ANMV à l'OMS en mai et juin 2021. Les chiffres de vente des antibiotiques à usage vétérinaire en euros s'appuient sur les déclarations annuelles obligatoires faites par les titulaires d'AMM à l'ANMV. Selon la base de données Anses-ANMV, 765 AMM ont été délivrées qui sont détenues par 71 titulaires. Cependant, en 2020, neuf titulaires d'AMM représentaient à eux seuls 90 %, en tonne, du marché des antibiotiques vendus en France.

2.2.2 Ventes totales

Le marché des antibiotiques à usage vétérinaire se contracte. Entre 2010 et 2019, son chiffre d'affaires est passé de 172,4 millions d'euros à 159,5 millions d'euros, soit une baisse de 7,5 % (Fig. 3, à gauche).

Fig. 3. Ventes totales d'antibiotiques entre 2010 et 2019 ; (à gauche) ventes d'antibiotiques en valeur (en euros) ; (à droite) ventes d'antibiotiques en volume (tonnes).



Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

Le pic enregistré en 2014 et la baisse qui a suivi en 2015 s'expliquent en grande partie par l'entrée en vigueur de la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (LAAAF), qui interdit toute remise commerciale à partir du 1er janvier 2015.¹ En prévision, des volumes plus importants d'antibiotiques ont été achetés à la fin de l'année 2014 pour être stockés.

Entre 2010 et 2020, les ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire sont passées de 992,89 tonnes à 412,75 tonnes, soit une baisse de 58,4 %. La baisse du volume des ventes d'antibiotiques entre 2010 et 2019 est principalement due à la diminution de l'utilisation des antibiotiques oraux (principalement tétracyclines, sulfamides + triméthoprime,

macrolides, colistine) chez les animaux destinés à l'alimentation (en particulier les porcins et les volailles) (voir annexe 9). En outre, la mise en œuvre du plan Écoantibio² et le contrôle réglementaire de l'utilisation des antibiotiques d'importance critique ont considérablement limité leur prescription.

La baisse plus importante en volume qu'en valeur peut s'expliquer par les augmentations de prix décidées par les entreprises pharmaceutiques vétérinaires.

¹ La loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt. Cette loi (n° 2014-1170 du 13 octobre 2014) est entrée en vigueur en janvier 2015. Bien qu'elle ne vise pas spécifiquement l'utilisation des antibiotiques, elle fournit la base juridique nécessaire pour contrôler l'utilisation des antibiotiques d'importance critique. Parmi ses principales dispositions figurent l'obligation de réaliser des tests de sensibilité avant de prescrire ces médicaments, ainsi que l'obligation d'un examen clinique avant toute prescription.

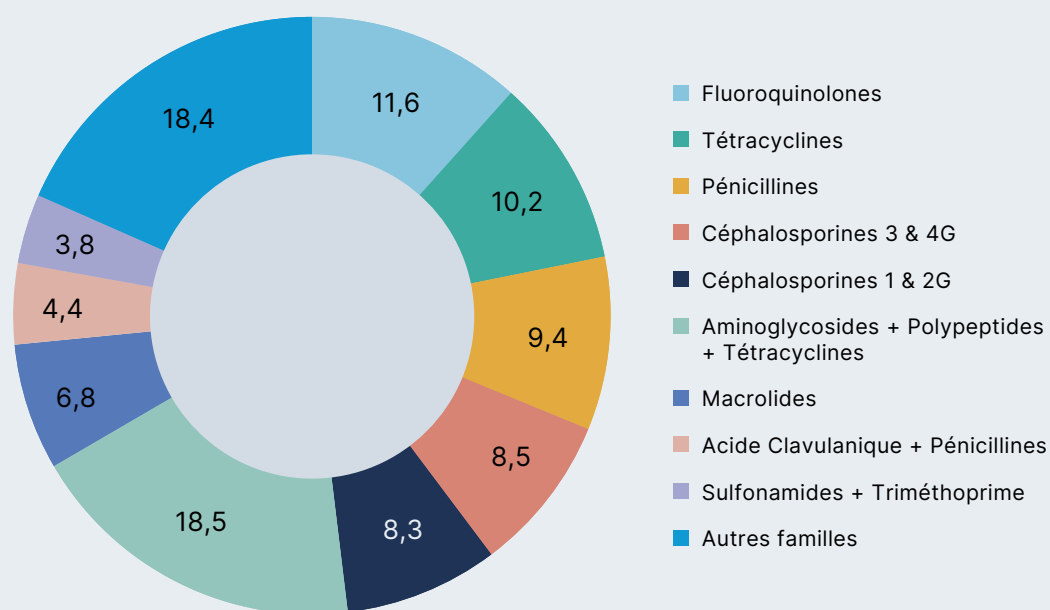
² Écoantibio est un programme volontaire mis en œuvre à l'initiative du ministère de l'Agriculture. Le premier plan, initié en 2012, visait une réduction de 25 % de l'utilisation des antibiotiques à usage vétérinaire sur 5 ans. De nombreux représentants de l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire ont été associés à ce plan, qui a été suivi d'un second en 2017.

2.2.3 Ventes par classe d'antibiotiques

Le suivi des ventes d'antibiotiques, seuls ou en association avec d'autres, en tonnes entre 2010 et 2020, est présenté en annexe 9.

La figure 4 fournit le détail des parts de marché en tonnes des différentes classes d'antibiotiques en 2010. La figure 5 montre la situation en 2019 à la suite de la mise en place des mesures de contrôle des antibiotiques d'importance critique et du plan Écoantibio et l'entrée en vigueur de la LAAAF (8).

Fig. 4. Ventes annuelles d'antibiotiques (en pourcentage %) par classe en 2010.

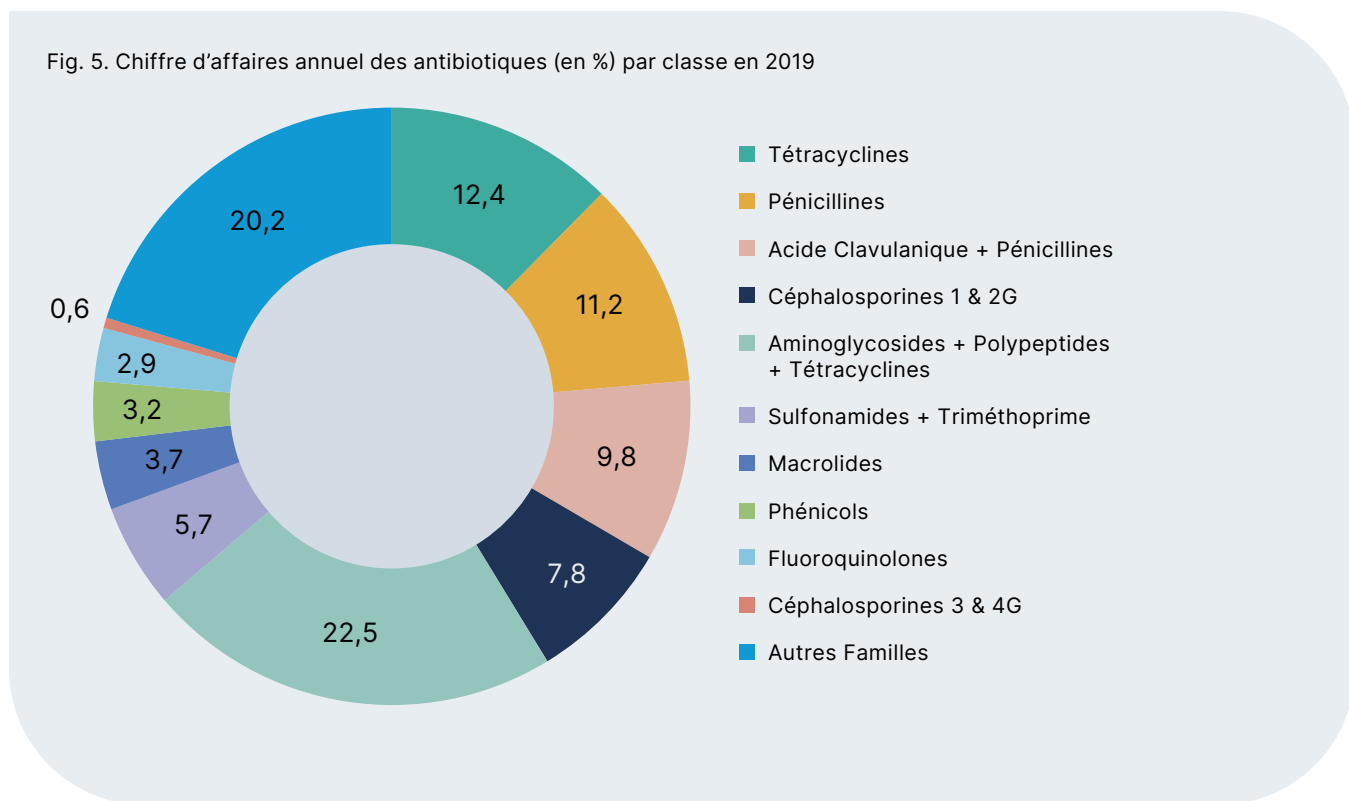


Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes des titulaires d'AMM.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Agence nationale du médicament vétérinaire ;
G : Ou dubas vers le haut ; AMM : autorisation de mise sur le marché.



Fig. 5. Chiffre d'affaires annuel des antibiotiques (en %) par classe en 2019



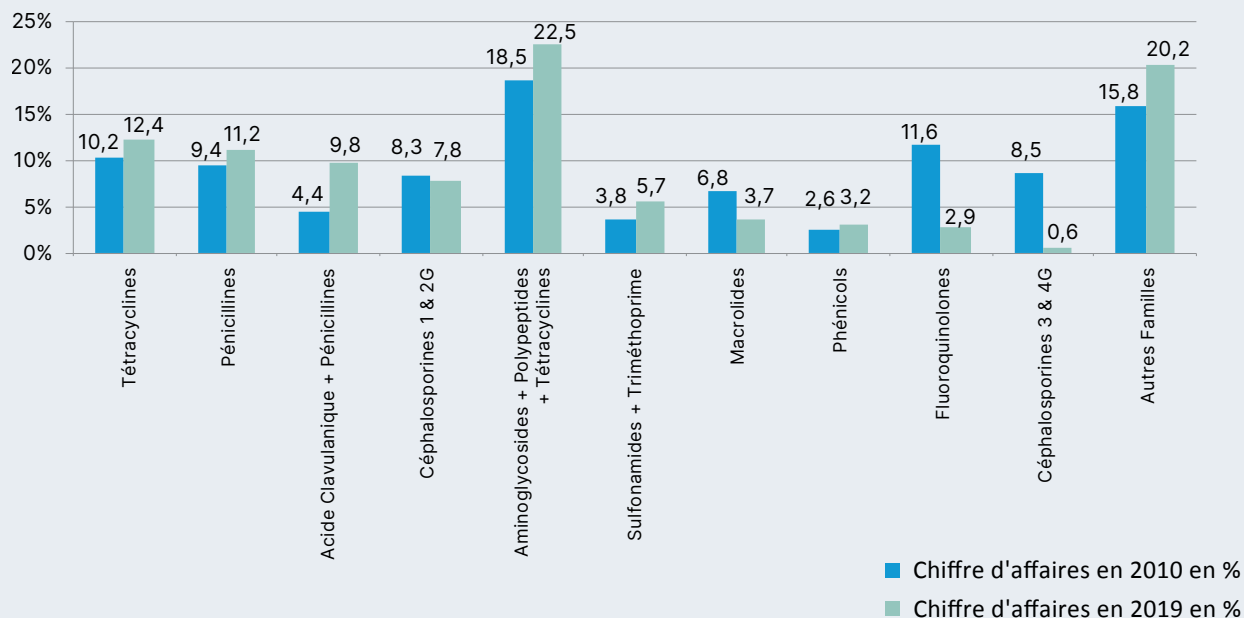
Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.
 Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale du médicament vétérinaire ;
 G : génération ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

La figure 6 montre l'évolution du chiffre d'affaires en pourcentage entre 2010 et 2019 pour les classes d'antibiotiques répertoriées dans les figures 4 et 5 ci-dessus, qui représentaient 79,8 % du chiffre d'affaires en 2019.

La consommation relative des céphalosporines de troisième et quatrième génération et des fluoroquinolones affiche une baisse significative. La baisse est moindre s'agissant des macrolides. La diminution de la consommation relative de ces trois classes d'antibiotiques a été contrebalancée par une augmentation de la consommation relative des autres classes d'antibiotiques. Cette tendance est probablement une conséquence de la mise en œuvre des plans Écoantibio (2012-2022) et de l'entrée en vigueur de la LAAAF (8).



Fig. 6. Chiffre d'affaires annuel des antibiotiques (en %) entre 2010 et 2019 : comparaison des principales classes en pourcentage du chiffre d'affaires.



Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.

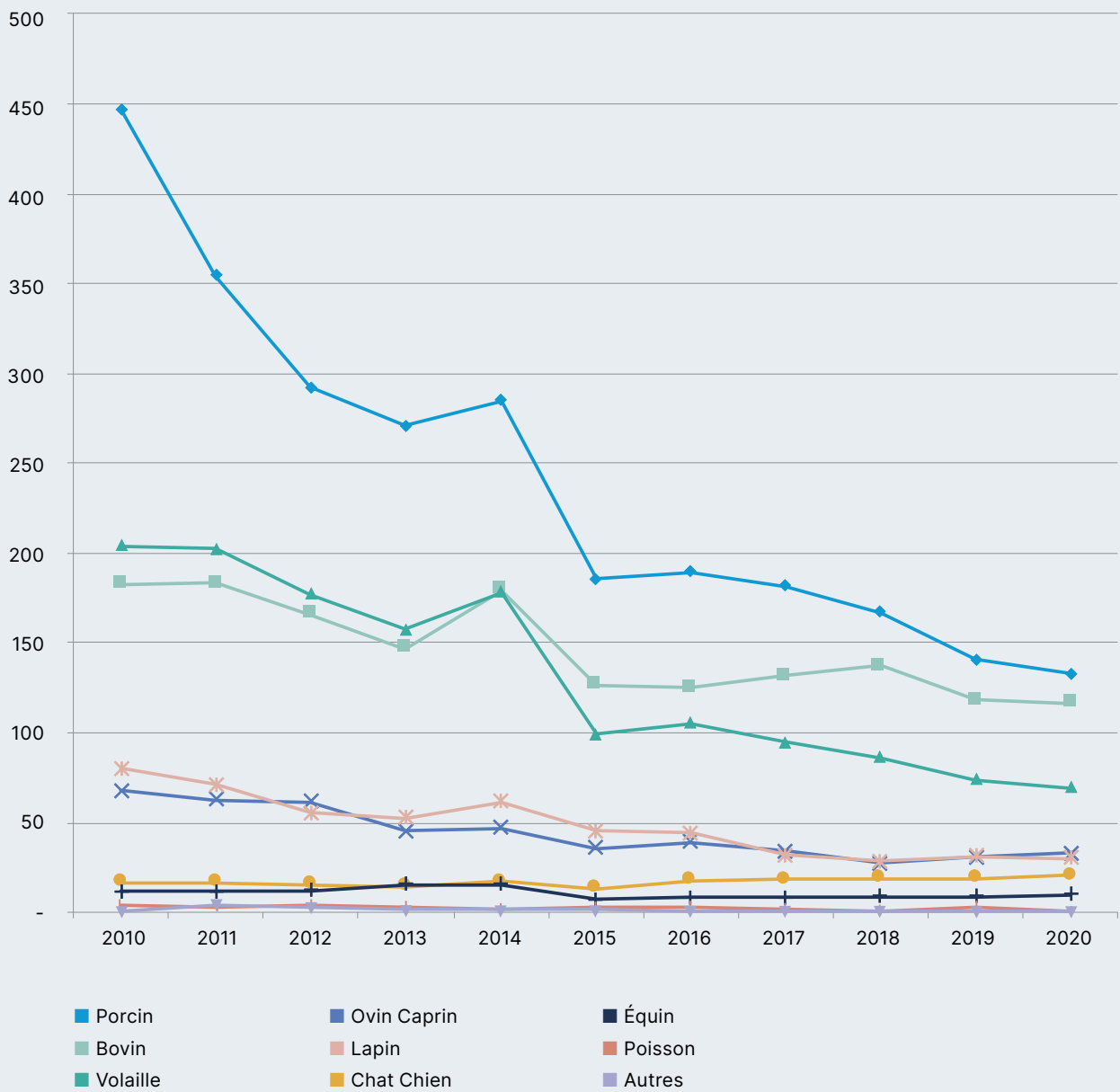
Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale du médicament vétérinaire ; G : génération ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

2.2.4 Ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire par espèce animale

En 2020, 92 % des antibiotiques à usage vétérinaire (en volume) ont été utilisés sur des animaux destinés à l'alimentation, à savoir les porcins, les bovins, les volailles, les ovins et les caprins, et les lapins. Les chiens et les chats ne représentaient que 5 % des ventes en volume. La figure 7 montre l'évolution des ventes en tonnes par espèce animale destinataire entre 2010 et 2020. Les porcins, notamment, et les volailles affichent les baisses les plus importantes et les plus constantes au cours de la décennie. Les ventes d'antibiotiques pour les bovins ont clairement diminué entre 2010 et 2015, avant de stagner, en très légère baisse. Cette diminution peut être liée aux mesures prises à la fois pour encourager une utilisation raisonnée des antibiotiques et améliorer la prévention et le contrôle des infections.



Fig. 7. Ventes d'antibiotiques en tonnes par espèce animale.



Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.
 Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

2.2.5 AMM concernant des antibiotiques depuis 2010

Chaque antibiotique à usage vétérinaire vendu sur le marché en France doit être autorisé par l'ANSES, qui confère différents types d'AMM.

Jusqu'à la mise en œuvre du règlement (UE) 2016/6 le 28 janvier 2022, l'ANMV prévoyait six statuts différents :

- Les AMM illimitées dans le temps ;
- Les AMM standard, qui sont des autorisations de mise sur le marché soumises à renouvellement.
- Les AMM caduques (avec dérogation), qui nécessitent une mise à jour, mais les ventes restent autorisées par dérogation ;
- Les AMM caduques pour lesquelles aucune vente n'a été déclarée par le titulaire pendant trois années consécutives (clause de caducité) ;

- Les AMM abandonnées par décision du titulaire de l'AMM ; et
- Les AMM révoquées sur décision de l'ANMV (par exemple, le médicament n'est plus conforme à son AMM, le dossier du médicament n'est plus conforme aux modifications réglementaires demandées, etc.).

L'analyse a été menée sur les données issues de la période précédant la mise en œuvre du règlement. Par conséquent, la classification des types d'AMM d'avant 2022 a été utilisée.

Depuis janvier 2022, les AMM sont délivrées pour une durée illimitée, mais comportent une date d'expiration.

Le tableau 1 présente la répartition des 765 AMM en fonction de leur statut.

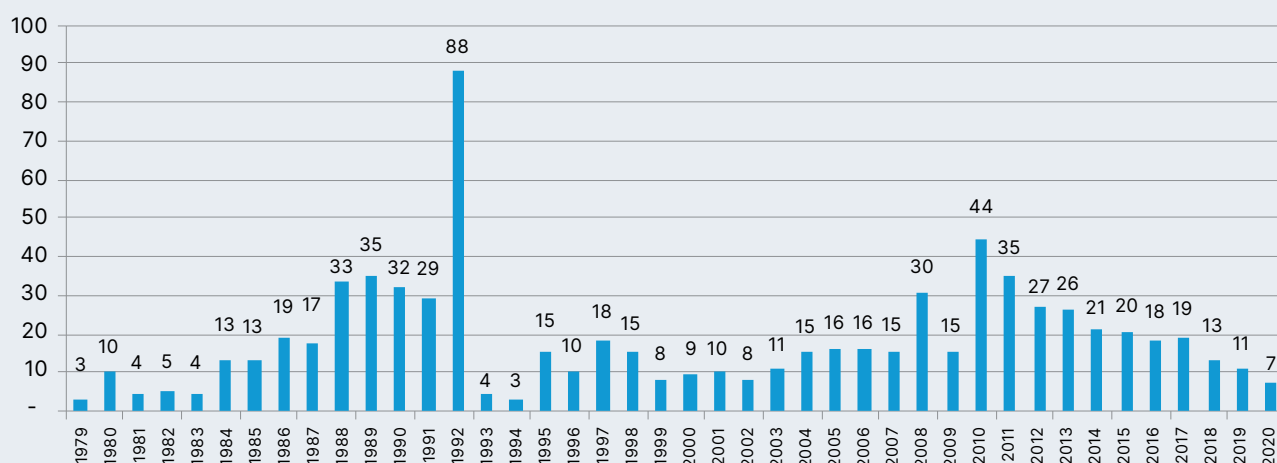
Tableau 1. Répartition des 765 AMM concernant des antibiotiques selon leur statut défini par l'Anses-ANMV

Statut des AMM pour la période 2010 à 2020	Nombre	%
AMM illimitées dans le temps	495	64,7
AMM abandonnées	91	11,9
AMM caduques	68	8,9
AMM standard	67	8,8
AMM caduques (avec dérogation)	32	4,2
AMM révoquées	12	1,6
Total	765	100

Source : Base de données Anses-ANMV des AMM de médicaments à usage vétérinaire.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

Fig. 8. Nombre d'AMM concernant des antibiotiques délivrées chaque année entre 1979 et 2020



Source : Base de données Anses-ANMV des AMM de médicaments à usage vétérinaire.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.



Deux périodes ont été particulièrement favorables à la délivrance d'autorisations :

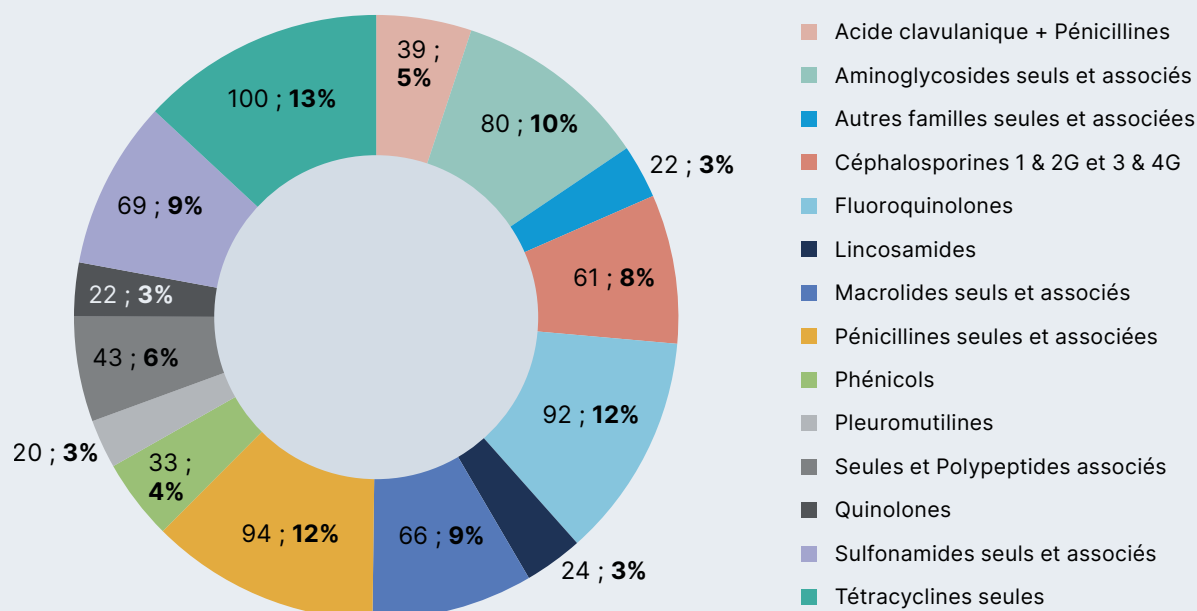
- Entre 1988 et 1992, 217 autorisations ont été délivrées, dont 88 pour la seule année 1992.
- Entre 2008 et 2015, 218 autorisations ont été délivrées, dont 44 pour la seule année 2010.

La durée moyenne des 765 autorisations est de 20 ans, et la durée médiane de 19 ans.

L'annexe 5 présente une liste détaillée du nombre de médicaments de marque déposée autorisés pour chaque famille ou combinaison de familles d'antibiotiques.

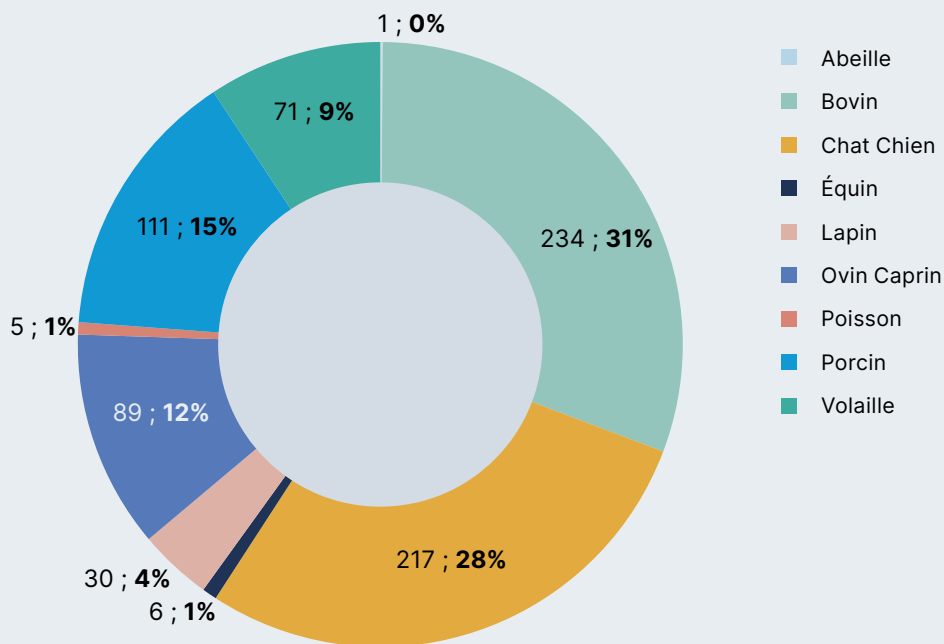
La figure 9 présente le nombre d'AMM délivrées par classe d'antibiotiques et par espèce animale en 2020.

Fig. 9. Nombre et pourcentage d'AMM délivrées en 2020 par classe d'antibiotiques.



Source : Base de données Anses-ANMV des AMM et des CPM pour les médicaments à usage vétérinaire.
 Anses-ANMV : Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale des médicaments vétérinaires ; G : génération ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; RCP : résumé des caractéristiques du produit.

Fig. 10. Nombre et pourcentage d'AMM délivrées en 2020 par espèce animale



Source : Base de données Anses-ANVM des AMM et des CPM pour les médicaments à usage vétérinaire.
 Anses-ANMV : Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale des médicaments vétérinaires ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; RCP : résumé des caractéristiques du produit.

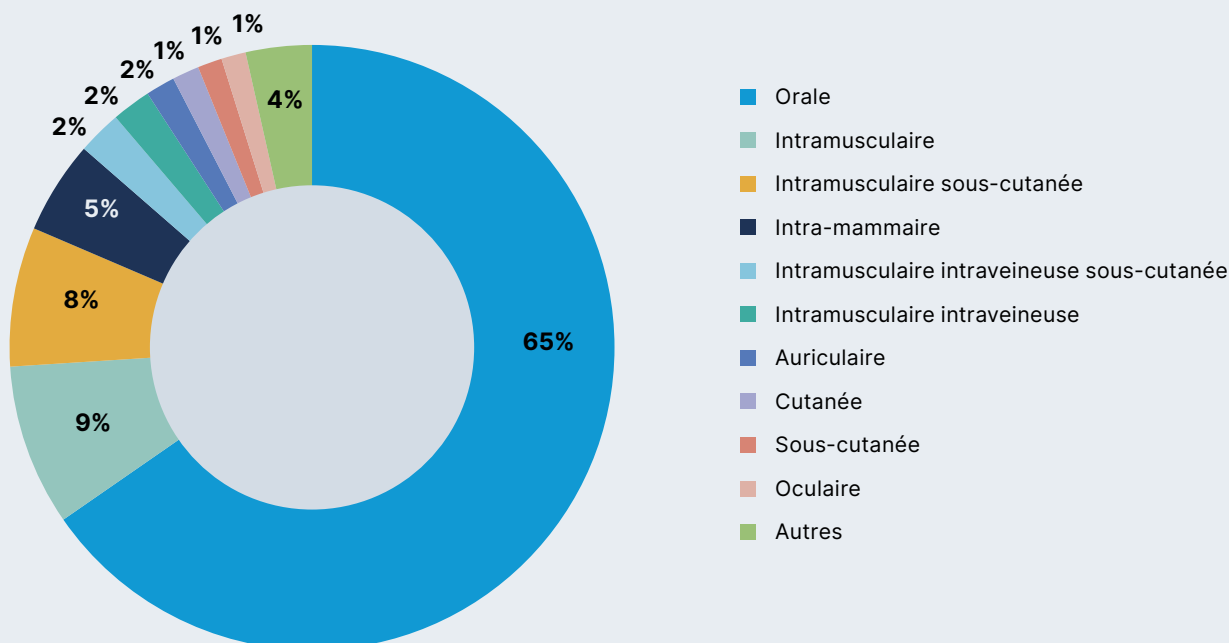
Soixante-treize pour cent (soit 562) des AMM délivrées se rapportent aux sept premières classes d'antibiotiques et leurs associations (tétracyclines, pénicillines, fluoroquinolones, aminoglycosides, sulfamides, macrolides, céphalosporines). L'annexe 6 fournit la liste des molécules antibiotiques à usage vétérinaire disponibles en France, regroupées par familles ou classes d'antibiotiques associées.

Un antibiotique à usage vétérinaire peut être enregistré pour une seule espèce animale (par exemple, les chiens) ou pour plusieurs espèces animales (par exemple, les bovins, les caprins, les chats, les chevaux, les chiens, les moutons, les porcins). L'annexe 7 propose une liste détaillée du nombre d'antibiotiques ou de combinaisons autorisés par espèce cible, seuls ou en combinaison. Les bovins, les chats, les chiens, les porcins, les ovins, les caprins et les volailles représentent 95 % des AMM de médicaments vétérinaires. Les espèces à population mineure constituent un sous-marché dont l'intérêt commercial est limité. Les traiter sans formulations autorisées appropriées représente donc un défi pour les vétérinaires.

La voie orale est la principale voie d'administration et représentant 65 % des autorisations (Fig. 11). Les produits injectables par voie intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse et intrapéritonéale comptent pour 24 % des autorisations. Les voies locales auriculaire, cutanée, oculaire et intra-utérine représentent, quant à elles, 10 % des autorisations. Environ 5 % des autorisations sont constituées de médicaments administrés par voie intramammaire. Une grande variété de formes galéniques est disponible. L'annexe 8 dresse la liste des formes galéniques existantes en fonction des différentes voies d'administration.



Fig. 11. Répartition des AMM concernant des antibiotiques par forme galénique et par voie d'administration



Source : Base de données Anses-ANVM des AMM et des CPM pour les médicaments à usage vétérinaire.

Anses-ANMV : Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Agence nationale des médicaments vétérinaires ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

2.3 Accès aux antibiotiques et achat d'antibiotiques

Contrairement aux médicaments utilisés en médecine humaine, les médicaments à usage vétérinaire ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. Dans le secteur vétérinaire, les prix sont réglementés en application de l'article L410-2 du code du commerce français et ne sont pas évalués par une autorité indépendante telle que la Haute Autorité de santé. Les médicaments à usage vétérinaire et les frais de traitement sont toujours à la charge des propriétaires de l'animal ou des animaux concernés. Par conséquent, les prix des antibiotiques obéissent à la loi de l'offre et de la demande. La seule exception à cette règle concerne les règles fixées par la LAAF de contrôle des ventes d'antibiotiques (encadré 1).

2.3.1 Règles régissant les relations commerciales en ce qui concerne les antibiotiques à usage vétérinaire

Le Code de commerce français pose le principe de la libre fixation des prix sur le marché par les opérateurs économiques. La relation commerciale entre les vétérinaires et les pharmaciens est communément qualifiée de tripartite car :

- des sociétés pharmaceutiques fabriquent et vendent des antibiotiques vétérinaires à des grossistes ;
- les grossistes les revendent aux vétérinaires et aux pharmaciens ;
- les vétérinaires, lors d'une consultation ou dans le cadre du suivi/bilan sanitaire d'une exploitation, prescrivent des antibiotiques à usage vétérinaire ;
- les propriétaires d'animaux domestiques ou les agriculteurs achètent les antibiotiques prescrits directement auprès du vétérinaire prescripteur ou de la pharmacie ; et
- les entreprises pharmaceutiques, par l'entremise de leurs équipes de marketing et de vente, visitent les cabinets et cliniques vétérinaires et les pharmacies pour fournir des informations sur l'utilisation des antibiotiques.

Avant la promulgation de la LAAAF, les entreprises pharmaceutiques pouvaient proposer diverses offres commerciales aux vétérinaires et aux pharmaciens (par exemple, des remises sur les volumes achetés lors de la visite d'un représentant commercial, des remises pour des contrats d'engagement annuels sur les volumes achetés ou les niveaux de chiffre d'affaires atteints). Depuis la promulgation de la LAAAF et son entrée en vigueur le 1er janvier 2015, les offres commerciales sur les antibiotiques vétérinaires sont interdites.

Ces sociétés sont libres de fixer leur propre prix de vente et, par conséquent, leur taux de marge à la revente. Leur seule contrainte est de ne pas vendre en dessous du prix d'achat, une pratique considérée comme illégale en vertu de la LAAAF.

Encadré 1. Principales normes régissant la vente d'antibiotiques en France

Code de commerce

L'article L410-2 précise que les prix des médicaments à usage vétérinaire peuvent faire l'objet d'un contrôle de la part des autorités sanitaires.

Loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt

L'article 48 de la LAAAF (loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014) a introduit les modifications suivantes au Code de la santé publique français concernant la commercialisation des antibiotiques à usage vétérinaire :

Article L. 5141-14-2. À l'occasion de la vente de médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques, les remises, rabais, ristournes, la différenciation des conditions générales et particulières de vente au sens de l'article L. 441-1 du code de commerce ou la remise d'unités gratuites et toutes pratiques équivalentes sont interdits. Toute pratique commerciale visant à contourner, directement ou indirectement, cette interdiction par l'attribution de remises, rabais ou ristournes sur une autre gamme de produits qui serait liée à l'achat de ces médicaments est prohibée. La conclusion de contrats de coopération commerciale, au sens du 2° du III de l'article L. 441-3 du même code, relatifs à des médicaments vétérinaires comportant une ou plusieurs substances antibiotiques est interdite et, lorsque de tels contrats sont conclus, ils sont nuls et de nul effet.

Article L. 5141-14-4.-I. Tout manquement aux interdictions prévues au premier alinéa de l'article L. 5141-14-2 est passible d'une amende administrative dont le montant ne peut excéder 15 000 € pour une personne physique et 75 000 € pour une personne morale.

Les dispositions adoptées dans le cadre de la loi LAAAF constituent un tournant majeur puisque désormais, et pour la première fois, tous les rabais, remises, remboursements et échantillons gratuits concernant les antibiotiques à usage vétérinaire sont interdits.

Lorsqu'ils fixent les prix, les acteurs du marché prennent généralement en compte les facteurs suivants :

- en ce qui concerne l'entreprise pharmaceutique :
 - ses coûts de développement, d'enregistrement, de production et de promotion
 - sa stratégie globale de rentabilité
 - les espèces cibles
 - son niveau d'innovation
 - la pression concurrentielle sur le marché de l'antibiotique en question (notamment la présence ou non de concurrents génériques) ;
- en ce qui concerne le grossiste :
 - la concurrence entre grossistes
 - les espèces cibles
 - sa stratégie globale de rentabilité ;
- en ce qui concerne le vétérinaire :
 - la pression concurrentielle sur les clients (autres vétérinaires, pharmaciens, groupements d'éleveurs)
 - sa stratégie globale de rentabilité, si elle est définie
 - la facilité de gestion au quotidien à l'aide de logiciels et d'outils informatiques mis à disposition par les grossistes
 - les pratiques de prescription.

Une taxe est appliquée sur les antibiotiques à usage vétérinaire qui a une incidence sur la formation du prix final.

La comparaison du prix de vente des antibiotiques entre décembre 2014 et janvier 2015 révèle une baisse moyenne du prix des antibiotiques de 15 % à 20 %. Cette baisse correspond à la remise moyenne de 15 à 20 % appliquée par les entreprises pharmaceutiques aux grossistes avant l'entrée en vigueur de la LAAAF. Pour certains antibiotiques génériques, des baisses de prix allant jusqu'à 40 % ont été observées.



2.3.2 Analyse en cascade de prix des antibiotiques à usage vétérinaire par filière

Les données sur les prix ainsi que les conditions commerciales offertes par les entreprises pharmaceutiques sont généralement confidentielles et donc difficiles à obtenir. La section suivante présente des données estimées concernant la cascade de prix par filière et par canal de distribution. Les informations sont basées sur des avis d'experts.

Les vétérinaires peuvent négocier avec leurs grossistes pour obtenir de meilleurs tarifs, ce qui peut, par un effet de cascade, inciter les distributeurs à réduire leurs marges à la revente.

2.3.2.1 Approche retenue concernant la cascade de prix des antibiotiques vétérinaires par filière et canal de distribution

L'approche retenue concernant la construction de la cascade de prix des antibiotiques à usage vétérinaire repose sur les hypothèses suivantes :

- Elle postule un prix de vente théorique de 100 € HT par le laboratoire pharmaceutique qui l'a fabriqué.
- Ce prix de vente est le prix hors TVA facturé au grossiste.
- Le grossiste est libre d'appliquer un pourcentage de marge à la revente (hors TVA).
- Ce prix de revente est donc le prix d'achat hors TVA facturé au vétérinaire ou au pharmacien.
- Le vétérinaire ou le pharmacien sont libres d'appliquer un pourcentage de marge à la revente (hors taxes).

- Ce prix de revente est le prix final qui sera payé par le propriétaire du chien, du chat, des équins, des bovins, des porcins, des lapins ou des volailles, auquel il faut ajouter la TVA. Il est à noter que le taux de TVA applicable à la vente de médicaments à usage vétérinaire est de 20 %, alors que le taux de TVA applicable à la vente de médicaments destinés aux êtres humains n'est que de 2,1 % (9).

Deux canaux de distribution doivent être distingués :

- celui des vétérinaires ; et
- celui des pharmaciens d'officine.

Chaque canal de distribution est ensuite évalué en fonction de la filière concernée, à savoir :

- La filière des animaux de compagnie (chien, chat, cheval)
- La filière bovine traditionnelle
- La filière porcine
- La filière cunicole
- La filière avicole

2.3.2.2 Canal de distribution vétérinaire

Antibiotiques achetés chez le vétérinaire et destinés au traitement des animaux de compagnie

Pour les animaux de compagnie, le traitement antibiotique concerne le plus souvent un seul animal. L'attente du propriétaire est de voir son animal revenir en bonne santé. Le pouvoir d'achat des propriétaires reflète leur capacité à accepter le prix du traitement antibiotique. Ainsi, en ce qui concerne les animaux de compagnie, les marges sont élevées, car la pression de négociation des propriétaires de chiens, de chats ou de chevaux pour obtenir des prix d'achat bas pour les antibiotiques vétérinaires est relativement faible, voire inexistante.

Tableau 2. Estimation de la cascade de prix s'agissant du canal de distribution vétérinaire pour la filière des animaux de compagnie

Filière des animaux de compagnie (chien, chat, cheval) > Vétérinaire (en euros)	Prix en € hors taxes	TVA %	Prix TTC en €	Marge de revente (en %)
Prix de vente théorique fixé par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé par l'entreprise pharmaceutique au grossiste	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé par le grossiste au vétérinaire	107,53	20	129,03	7,0
Prix payé par le vétérinaire au grossiste en €.	107,53	20	129,03	
Prix de vente facturé par le vétérinaire au propriétaire du chien, du chat ou du cheval	195,50	20	234,60	45,0
Prix payé par le propriétaire du chien, du chat ou du cheval au vétérinaire	195,50	20	234,60	

Source : contribution des experts

Antibiotiques achetés auprès de vétérinaires dans la filière bovine traditionnelle

Les agriculteurs sont plus sensibles aux prix que les propriétaires d'animaux de compagnie, car le traitement concerne souvent plusieurs animaux et leur objectif est d'assurer la rentabilité de leur production. Les agriculteurs ont un pouvoir de négociation important, ce qui conduit les vétérinaires à réduire leur marge de revente (la LAAAF interdisant les rabais et autres offres commerciales).

Tableau 3. Estimation de la cascade de prix s'agissant du canal de distribution vétérinaire pour la filière bovine traditionnelle

Filière bovine traditionnelle > Vétérinaire	Prix hors taxes (€)	TVA %	Prix TTC (€)	Marge de revente (%)
Prix de vente théorique fixé par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au grossiste par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au vétérinaire par le grossiste	103,63	20	124,35	3,5
Prix payé par le vétérinaire au grossiste	103,63	20	124,35	
Prix de vente facturé par le vétérinaire au propriétaire du bétail	154,67	20	185,60	33,0
Prix payé par le propriétaire des bovins au vétérinaire	154,67	20	185,60	

Source : contribution des experts.



Cette observation vaut en particulier pour les filières porcine, cunicole et avicole, où les marges de revente ne dépassent généralement pas 2 % pour les grossistes et entre 12 et 25 % pour les vétérinaires. Par rapport à d'autres secteurs non industriels, ces marges peuvent sembler peu attrayantes pour les sociétés. Néanmoins, il convient de garder à l'esprit que dans ces secteurs, les volumes achetés et revendus sont importants et constituent une source importante de trésorerie.

Tableau 4. Estimation de la cascade de prix pour la filière porcine par canal de distribution

Filière porcine > Vétérinaire	Prix hors taxes (€)	TVA (%)	Prix TTC (€)	Marge de revente (%)
Prix de vente théorique fixé par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au grossiste par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au vétérinaire par le grossiste	102,04	20	122,45	2,0
Prix payé par le vétérinaire au grossiste	102,04	20	122,45	
Prix de vente facturé par le vétérinaire au propriétaire du porcin	115,96	20	139,15	12,0
Prix payé par le propriétaire des porcins au vétérinaire	115,96	20	139,15	

Source : contribution des experts.

Tableau 5. Estimation de la cascade de prix s'agissant du canal de distribution vétérinaire pour la filière cunicole

Filière cunicole > Vétérinaire	Prix hors taxes (€)	TVA (%)	Prix TTC (€)	Marge de revente (%)
Prix de vente théorique fixé par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au grossiste par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au vétérinaire par le grossiste	102,04	20	122,45	2,0
Prix payé par le vétérinaire au grossiste	102,04	20	122,45	
Prix de vente facturé par le vétérinaire au propriétaire des lapins	120,05	20	144,06	15,0
Prix payé par le propriétaire des lapins au vétérinaire	120,05	20	144,06	

Source : contribution des experts.

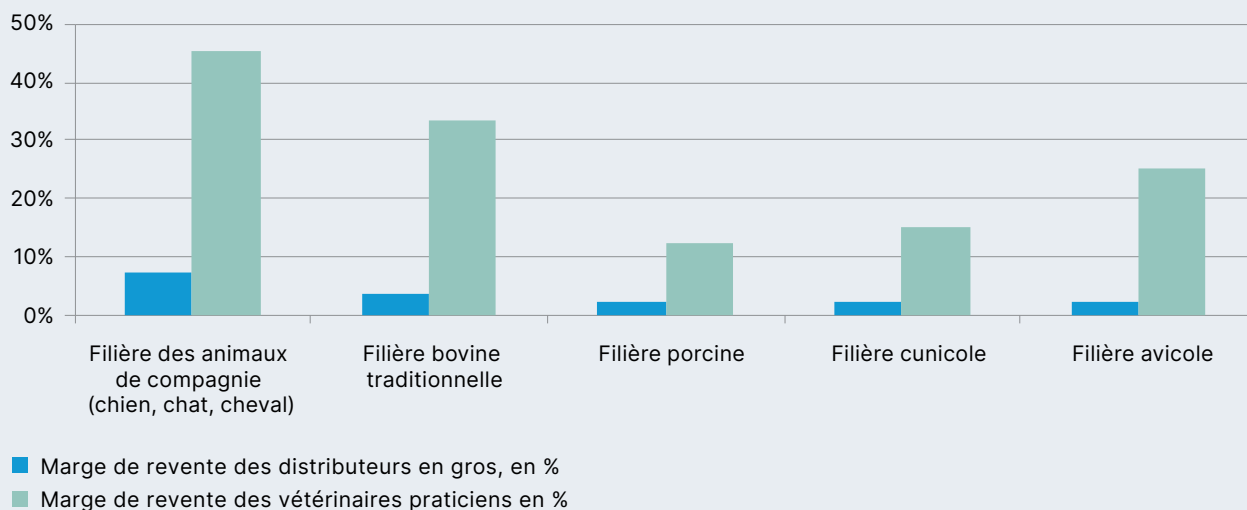
Tableau 6. Estimation de la cascade de prix s'agissant du canal de distribution vétérinaire pour la filière avicole

Filière avicole > Vétérinaire praticien	Prix hors taxes (€)	TVA (%)	Prix TTC (€)	Marge de revente (%)
Prix de vente théorique fixé par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au grossiste par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au vétérinaire par le grossiste	102,04	20	122,45	2,0
Prix payé par le vétérinaire au grossiste	102,04	20	122,45	
Prix de vente facturé par le vétérinaire au propriétaire des volailles	136,05	20	163,27	25,0
Prix payé par le propriétaire des volailles au vétérinaire	136,05	20	163,27	

Source: expert input.

Pour le canal de distribution vétérinaire, les marges de revente exprimées en pourcentage du prix de vente final pratiquées par les vétérinaires sont nettement plus élevées que celles pratiquées par les grossistes.

Fig. 12. Comparaison des marges de revente entre les grossistes et les vétérinaires par filière



Source : contribution des experts.

Les données relatives aux marges appliquées par les entreprises pharmaceutiques n'étant pas disponibles, il n'est pas possible de les comparer à celles pratiquées par les grossistes et les vétérinaires.



2.3.2.3 Canal de distribution des pharmacies

Les marges de revente pratiquées par les pharmaciens d'officine dans les canaux non industriels, exprimées en pourcentage, sont inférieures à celles pratiquées par les vétérinaires dans ce même canal.

Antibiotiques achetés auprès des pharmaciens pour la filière des animaux de compagnie

Tableau 7. Estimation de la cascade de prix s'agissant du canal de distribution des pharmacies pour la filière des animaux de compagnie

Filière des animaux de compagnie (chien, chat, cheval) > Pharmacien	Prix hors taxes (€)	TVA (%)	Prix TTC (€)	Marge de revente (%)
Prix de vente théorique fixé par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au grossiste par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au vétérinaire par le grossiste	107,53	20	129,03	7,0
Prix payé par le vétérinaire au grossiste	107,53	20	129,03	
Prix de vente facturé par le pharmacien au propriétaire du chien, du chat ou du cheval	160,49	20	192,59	33,0
Prix payé par le propriétaire du chien, du chat ou du cheval au pharmacien	160,49	20	192,59	

Source : contribution des experts.

Antibiotiques achetés auprès des pharmaciens pour la filière bovine traditionnelle

Tableau 8. Estimation de la cascade de prix s'agissant du canal de distribution des pharmacies pour la filière bovine traditionnelle

Filière bovine traditionnelle > Pharmacien	Prix hors taxes (€)	TVA (%)	Prix TTC (€)	Marge de revente (%)
Prix de vente théorique fixé par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au grossiste par l'entreprise pharmaceutique	100,00	20	120,00	
Prix de vente facturé au vétérinaire par le grossiste	105,26	20	126,32	5,0
Prix payé par le vétérinaire au grossiste	105,26	20	126,32	
Prix de vente facturé par le pharmacien au propriétaire des bovins	150,38	20	180,45	30,0
Prix payé par le propriétaire des bovins au pharmacien	150,38	20	180,45	

Source : contribution des experts.

La grande diversité observée en matière de fixation des prix révèle que ceux-ci ne sont pas uniquement liés aux coûts de production ou à la valeur d'un médicament, mais dépendent du canal de distribution et de la filière concernée. Ainsi, le prix d'un même antibiotique varie selon le distributeur ou les animaux auxquels il est destiné.

La principale différence concerne les animaux de compagnie et les animaux destinés à l'alimentation. La capacité de paiement des propriétaires d'animaux de compagnie est plus élevée que celle des éleveurs, potentiellement pour deux raisons. Premièrement, les propriétaires d'animaux de compagnie veillent à la santé d'un ou de quelques animaux, contrairement aux éleveurs qui doivent gérer un nombre plus important. Ensuite, les coûts des antibiotiques supportés par les éleveurs peuvent diminuer leur marge de revente sur le bétail.

Compte tenu des diverses considérations relatives à la fixation du prix des antibiotiques utilisés en médecine animale, les distributeurs d'antibiotiques pourraient être tentés de cibler les canaux de distribution les plus rentables tels que les animaux de compagnie et les utilisateurs finaux.

2.4 Législation relative aux antibiotiques à usage vétérinaire

2.4.1 Réglementations existantes et à venir

La production, la distribution et l'utilisation des antibiotiques sont plus fortement réglementées que les autres catégories de produits médicaux.

L'autorisation de mise sur le marché de médicaments destinés à un usage vétérinaire est délivrée par l'Anses au niveau national et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) au niveau européen.

Par ailleurs, l'administration de médicaments et de soins vétérinaires ne peut être effectuée que par un professionnel de santé spécialisé en médecine humaine ou vétérinaire, conformément à l'article R5141 du code de la santé publique français (10).

Le demandeur d'une AMM prépare pour l'autorité réglementaire un dossier contenant des informations démontrant la qualité chimique du médicament ainsi que les données recueillies au cours des essais précliniques et cliniques. Le dossier d'AMM contient également des données sur les limites maximales de résidus (LMR).³

L'ANMV, l'autorité française compétente pour l'évaluation et la gestion des risques des médicaments vétérinaires en France, siège au sein de l'ANSES. L'objectif de l'ANMV est de contribuer à la protection de la santé humaine et animale en sécurisant la chaîne de distribution des médicaments à usage vétérinaire de l'autorisation de mise sur le marché à leur utilisation.

L'ANMV (11) a pour fonction :

- d'évaluer
 - les dossiers nationaux et européens d'AMM de médicaments vétérinaires
 - les dossiers européens sur les limites maximales acceptables de résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation animale

- de surveiller
 - le risque d'effets indésirables des médicaments vétérinaires
 - la qualité des médicaments vétérinaires
 - les sites de fabrication de médicaments vétérinaires
 - la publicité pour les médicaments vétérinaires
- d'autoriser
 - la mise sur le marché de médicaments vétérinaires
 - les essais cliniques de médicaments vétérinaires
 - l'exploitation de sites de fabrication de produits pharmaceutiques et leur vente en gros
- de contrôler
 - la distribution des médicaments
 - l'importation, l'utilisation temporaire et l'exportation des médicaments.

Le nouveau règlement européen encadrant l'utilisation des produits médicaux vétérinaires fournira le cadre juridique nécessaire à la délivrance d'AMM et de médicaments à usage vétérinaire en Europe (12, 13).

Ce règlement, qui est entré en vigueur le 28 janvier 2022, constitue une réforme radicale de la directive 2001/82/CE et du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil européen. Pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens, il préconise une approche globale en matière de santé, et notamment « de redoubler de prudence concernant l'utilisation des agents antimicrobiens, d'éviter leur utilisation dans le cadre d'une routine prophylactique et métaphylactique, de limiter l'usage vétérinaire d'agents antimicrobiens d'une importance critique à la prévention ou au traitement d'infections humaines potentiellement mortelles et d'encourager et de faciliter l'élaboration de nouveaux antimicrobiens. »

En tant que règlement européen, il sera directement applicable dans tous les États membres de l'UE, y compris en France. Les points saillants du règlement relatif aux pénuries et à la disponibilité des antibiotiques sont présentés dans les parties 4 et 5 de cette section. Le règlement s'applique aux médicaments à usage vétérinaire, y compris les « prémélanges ».

Le règlement vise principalement à :

- garantir un niveau élevé de qualité, d'innocuité et d'efficacité s'agissant des médicaments à usage vétérinaire ; et
- harmoniser les règles d'autorisation et de commercialisation des médicaments à usage vétérinaire sur le marché de l'UE. Il vise en outre à réduire la charge administrative pour les petites entreprises et les autorités compétentes en ce qu'il prévoit la possibilité de déposer une seule demande d'AMM pour un médicament à usage vétérinaire dans un pays membre de l'Union européenne. Toute décision positive à l'issue de l'examen de la demande fait l'objet d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée dans les autres États membres de l'UE.

³ La LMR désigne la concentration maximale admissible de résidus dans un produit alimentaire obtenu à partir d'un animal qui a reçu un médicament à usage vétérinaire ou qui a été exposé à un produit biocide utilisé dans l'élevage. Le Comité des médicaments à usage vétérinaire de l'EMA est chargé de recommander la fixation d'une LMR qui, une fois adoptées par la Commission européenne, devient une norme de sécurité alimentaire juridiquement contraignante. L'EMA fournit des conseils sur la fixation des LMR et le dépôt des demandes.



Dans le cas d'indications pour lesquelles aucun médicament à usage vétérinaire autorisé n'est disponible, le règlement permet aux vétérinaires, à titre exceptionnel, de prescrire des médicaments sans indication. Dans ce cas, ils doivent se conformer à des règles strictes et agir uniquement dans l'intérêt de la santé ou du bien-être des animaux. Le règlement fournit le cadre juridique permettant de garantir la sécurité des utilisateurs et des consommateurs.

2.4.2 Règlement (UE) 2019/6

Les principaux acteurs du secteur de la médecine vétérinaire réclament depuis longtemps la mise en place d'un nouveau cadre réglementaire à même de permettre une meilleure prévisibilité en matière de commercialisation, de fabrication, d'importation, d'exportation, de fourniture, de distribution, de pharmacovigilance, de contrôle et d'utilisation des médicaments à usage vétérinaire en Europe.

Le règlement (UE) 2019/6 poursuit les objectifs suivants :

- réduire la charge administrative, améliorer le marché intérieur et accroître la disponibilité des médicaments à usage vétérinaire ; et
- garantir le plus haut niveau de santé publique et animale et de protection de l'environnement.

Le règlement introduit des dispositions concernant les produits destinés à un « marché limité » (autrement dit les produits destinés au traitement ou à la prévention de maladies peu fréquentes ou dans des aires géographiques limitées ou chez certaines espèces animales). Il ressort des dispositions relatives « aux espèces mineures » qu'un demandeur d'AMM n'est pas tenu de fournir une documentation complète sur l'innocuité ou l'efficacité du médicament ; l'exigence d'exhaustivité ne concerne que la documentation technique nécessaire pour démontrer sa qualité chimique. Cette règle s'applique depuis plusieurs années en ce qui concerne les médicaments destinés à des espèces mineures ou à des indications mineures (anciennement appelés EMUMS⁴).

Le règlement exige d'évaluer les risques pour la santé humaine associés au traitement des animaux par antibiotiques (y compris les animaux de compagnie) ou tout au long de la chaîne alimentaire. La propagation de micro-organismes résistants dans l'environnement doit également être abordée dans le dossier. Pour les médicaments génériques, il n'est pas nécessaire de présenter un dossier complet sur la résistance aux médicaments antimicrobiens, seules des données bibliographiques sont demandées.

L'encadré 2 résume les parties du règlement qui ont, potentiellement, une incidence sur la disponibilité des antimicrobiens.

⁴ Les EMUM sont destinés à être utilisés chez les espèces majeures (bovins, ovins, porcins, poulets, saumons, chats et chiens) pour traiter des maladies peu fréquentes ou présentes dans des aires géographiques restreintes. Les espèces mineures regroupent tous les animaux qui ne font pas partie des espèces majeures. Un marché limité pour un médicament vétérinaire est un marché dont la taille est limitée (par exemple, les vaccins contre le cancer chez les animaux, les vaccins pour les poissons et les médicaments pour les abeilles) (35).

Encadré 2. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE

L'article 8 prévoit des exigences supplémentaires concernant les risques pour la santé humaine, tant pour les animaux destinés à l'alimentation que pour les animaux de compagnie. Ces exigences ne s'appliquent pas en totalité pour certains antimicrobiens (anticoccidiens, antiviraux, antifongiques). Il est nécessaire d'évaluer les risques pour la santé humaine liés aux animaux traités aux antibiotiques (y compris les animaux de compagnie) ou à la chaîne alimentaire. La propagation de micro-organismes résistants dans l'environnement doit également être abordée dans le dossier. Pour les génériques, il n'a pas été jugé nécessaire d'exiger la remise d'un dossier complet sur la résistance aux médicaments antimicrobiens.

L'article 18 fournit des informations sur l'exigence relative aux médicaments vétérinaires génériques. Les demandeurs d'AMM sont dispensés de fournir une documentation sur l'innocuité et l'efficacité du médicament si certaines conditions sont remplies, notamment la fourniture d'études pharmacocinétiques.

Les articles 21 et 22 détaillent les deux modalités de dépôt d'une demande d'AMM, chacune d'entre elles offrant une dérogation potentielle à la soumission d'un dossier complet (demande basée sur le consentement éclairé et demande basée sur des données bibliographiques).

L'article 23 détaille la marche à suivre s'agissant des demandes concernant des marchés limités, la validité d'une AMM pour un marché limité et les procédures pour sa réévaluation. Cet article introduit des dérogations potentielles si des conditions préalables sont remplies.

La partie relative à la qualité du produit qui figure dans le dossier doit être complète ; les dérogations possibles concernent l'ensemble des données concernant son innocuité et son efficacité normalement requises pour déposer une demande d'AMM.

L'article 40 porte sur la prolongation et les périodes supplémentaires de protection de la documentation technique. Si une modification des termes de l'AMM montre une réduction de la résistance antimicrobienne ou antiparasitaire, ou une amélioration du rapport bénéfice/risque du médicament à usage vétérinaire, alors les résultats des études précliniques ou des essais cliniques concernés bénéficient de 4 ans de protection.

Impact sur la distribution

Les articles 10 et 12 détaillent les règles en matière d'étiquetage du conditionnement primaire des médicaments vétérinaires et l'étiquetage des unités de conditionnement primaire de petite taille.

Ces articles recommandent d'autoriser la délivrance d'unités de conditionnement de petite taille, pour autant que les informations requises sur les unités de conditionnement primaire soient disponibles pour les utilisateurs.

L'article 102 traite du commerce parallèle de médicaments vétérinaires. Les grossistes peuvent mettre en œuvre un commerce parallèle de médicaments à usage vétérinaire, mais doivent s'assurer que le médicament qu'ils ont l'intention de se procurer dans un État membre (« État membre d'approvisionnement ») et de distribuer dans un autre État membre (« État membre de destination ») partage une origine commune avec le médicament à usage vétérinaire déjà autorisé dans l'État membre de destination. En outre, le produit doit être conforme aux exigences de l'État membre de destination en matière d'étiquetage et en matière linguistique.

Autres articles relatifs aux antibiotiques

L'article 57 définit les règles applicables à la collecte de données relatives aux médicaments antimicrobiens utilisés en santé animale.

L'article 105 fournit des orientations sur la délivrance d'ordonnance pour un médicament antimicrobien, qui ne peut intervenir qu'au terme d'un examen clinique ou d'une évaluation de l'état de santé de l'animal.

L'article 107 interdit le recours à des médicaments visant à favoriser la croissance et dispose que les médicaments antimicrobiens ne peuvent être administrés de manière systématique ni utilisés pour compenser de mauvaises conditions d'hygiène, des conditions d'élevage inappropriées ou un manque de soins, ou pour compenser une mauvaise gestion de l'exploitation.

Les articles 112, 113 et 115 définissent les règles applicables concernant l'utilisation de médicaments en dehors des termes de l'AMM. Dans des cas exceptionnels, le vétérinaire peut, sous sa responsabilité personnelle directe et afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter les animaux concernés avec les médicaments qui suivent, sous réserve du respect des conditions énoncées dans l'article (« Cascade de prescriptions ») :

- a. un médicament vétérinaire autorisé en vertu du présent règlement dans l'État membre approprié ou dans un autre État membre pour une utilisation chez la même espèce ou chez une autre espèce animale terrestre productrice de denrées alimentaires, pour la même indication ou pour une autre indication ;
- b. à défaut de médicament vétérinaire tel que visé au point a) du présent paragraphe, un médicament vétérinaire autorisé en vertu du présent règlement dans l'État membre concerné pour une utilisation chez une espèce animale non productrice de denrées alimentaires, pour la même indication ;
- c. à défaut de médicament vétérinaire tel que visé au point a) ou b) du présent paragraphe, un médicament à usage humain autorisé conformément à la directive 2001/83/CE ou au règlement (CE) no 726/2004 ; ou
- d. à défaut de médicament tel que visé au point a), b) ou c) du présent paragraphe, un médicament vétérinaire en préparation extemporanée conforme aux termes d'une ordonnance vétérinaire.



2.4.3 Évaluation par l'industrie pharmaceutique de l'environnement réglementaire

Dans le cadre de ce projet, l'OMS a interrogé les représentants du secteur vétérinaire afin de recueillir leur point de vue sur le marché vétérinaire et sur les éléments essentiels qui pourraient influencer la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire en France. Un questionnaire leur a été envoyé le 8 juillet 2021. Les réponses ont été recueillies jusqu'au 30 septembre 2021. Onze membres du Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires (SIMV) ont participé à l'enquête. La méthodologie et les questions utilisées dans l'enquête sont décrites à l'Annexe 14. L'enquête couvrait plusieurs sujets, notamment l'impact potentiel des modifications législatives, réglementaires et autres sur la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire.

Les principales modifications législatives et réglementaires mentionnées par les entreprises interrogées sont :

- le règlement (UE) 2019/6 sur les médicaments vétérinaires
- le plan Ecotox
- les plans Écoantibio 1 et 2 de lutte contre l'antibiorésistance
- la LAAAF
- le décret de 2016 relatif aux antibiotiques d'importance critique en France.

Le tableau 9 résume les réponses obtenues dans le cadre de l'enquête.

Tableau 9. Perception par les membres du SIMV des modifications législatives, réglementaires ou autres et de la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire

Règlement sur les médicaments vétérinaires	Nombre de réponses	Nombre de réponses faisant état d'un impact négatif	Nombre de réponses faisant état d'un impact positif et négatif	Nombre de réponses faisant état d'un impact positif
Règlement (UE) 2019/6	1	1	0	0
– Distribution à l'échelle européenne	6	2	2	2
– Harmonisation des RCP	11	5	2	4
– Liste des antibiotiques réservés à la médecine humaine	9	8	1	0
– Autres : possibilité pour les États membres de prévoir des restrictions supplémentaires / classification AMEG de conseil en matière d'antimicrobiens	4	3	1	0
– Examen du dosage	8	5	2	1
Plan Ecotox	6	3	3	0
Plan EcoAntibio, lutte contre l'antibiorésistance	9	4	2	3
LAAAF 2014	9	2	2	5
Encadrement des antibiotiques d'importance critique en France / Décret n° 2016-317	9	6	0	3

Source : Réponses à l'enquête menée par l'OMS auprès des membres du SIMV entre juillet et octobre 2021.

AMEG : Groupe d'experts ad hoc de conseil en matière d'antimicrobiens ; UE : Union européenne ; LAAAF : Loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt ; SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires ; RCP : résumé des caractéristiques du produit.

Les principaux points soulevés par les fabricants concernant les récentes modifications réglementaires sont les suivants :

- Les différentes modifications législatives et réglementaires sont majoritairement perçues comme négatives par les titulaires d'AMM. L'un des principaux sujets de préoccupation concerne l'application du règlement (UE) 2019/6.
- La liste des antibiotiques réservés à la médecine humaine est vue comme la modification réglementaire ayant l'impact négatif le plus important [article 37 relatif aux décisions de refus d'autorisation de mise sur le marché (13)].
- Seule la LAAAF, qui interdit tout rabais commercial sur les antibiotiques, est considérée comme ayant un impact positif.



Le risque existe d'un arrêt des investissements dans cette classe thérapeutique et d'abandons des anciennes AMM, réduisant ainsi le nombre d'antibiotiques disponibles sur le marché



Réserver les antibiotiques à la santé humaine au détriment des animaux présente un risque important pour la santé animale, le bien-être des animaux et la santé publique

2.5 Perceptions du marché actuel et de son évolution

Dans le cadre de l'enquête menée par l'OMS, les membres du SIMV ont été interrogés sur leurs perceptions du marché actuel des antibiotiques à usage vétérinaire et son évolution. Les fabricants de médicaments vétérinaires ont exprimé les préoccupations suivantes :

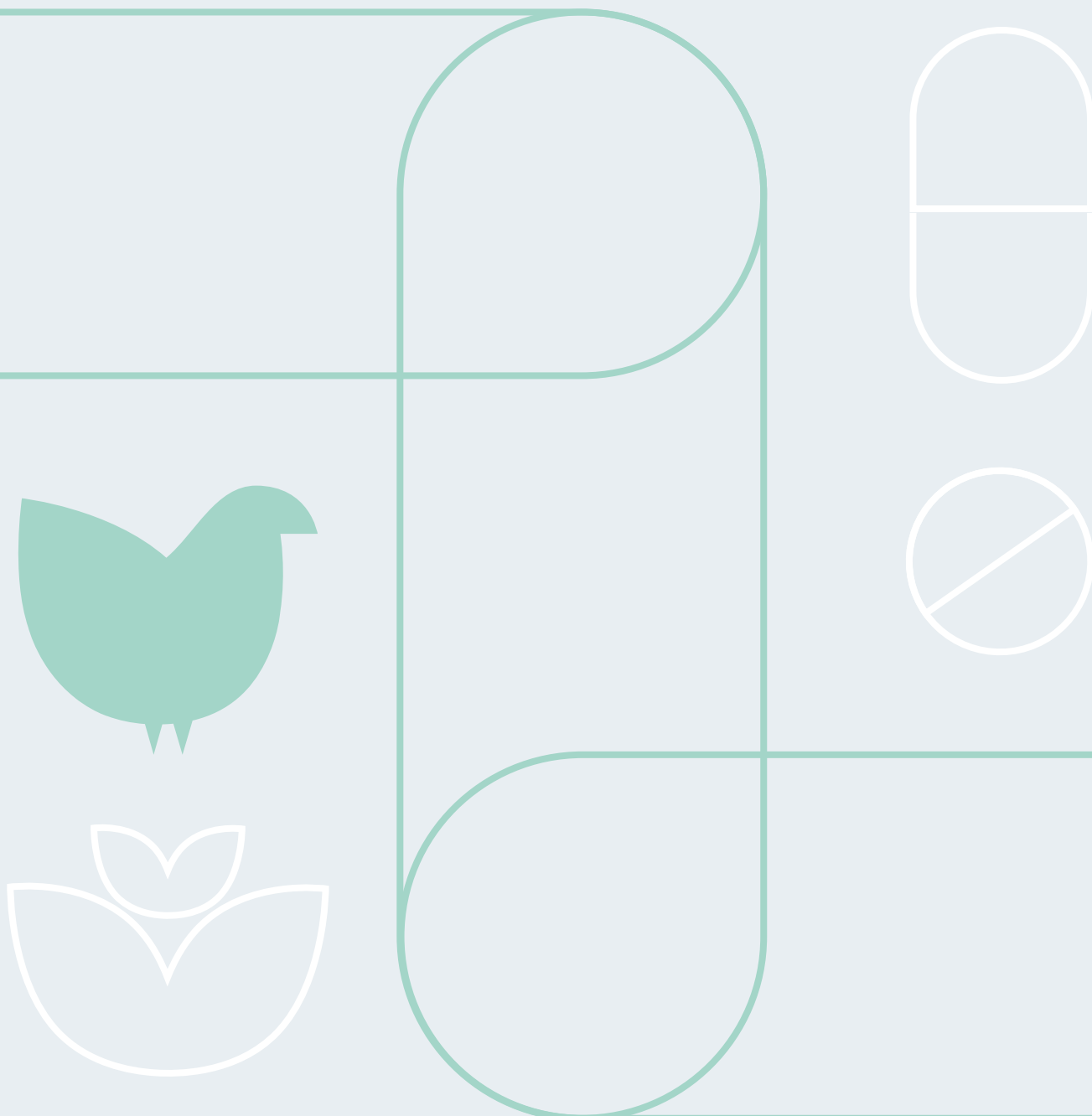
- Le marché est négligé, en déclin, et soumis à un cadre réglementaire strict.
- Les innovations actuelles et futures en matière d'antibiotiques à usage vétérinaire sont rares, d'où une faible probabilité que de nouveaux produits apparaissent sur le marché.
- Les antibiotiques restent une composante essentielle de l'arsenal thérapeutique utilisé par les vétérinaires pour traiter les animaux et donc de leur bien-être.
- Les antibiotiques à usage vétérinaire souffrent d'une image négative en raison des attentes de la société et des risques sanitaires qui y sont associés (résidus dans les aliments, résistance aux antibiotiques).

Concernant l'avenir des médicaments à usage vétérinaire, les fabricants ont fait les observations suivantes :

- Le risque existe d'un arrêt des investissements dans cette classe thérapeutique et d'abandons des anciennes AMM, réduisant ainsi le nombre d'antibiotiques disponibles sur le marché.
- Réserver les antibiotiques à la santé humaine au détriment des animaux présente un risque important pour la santé animale, le bien-être des animaux et la santé publique.
- Les laboratoires engagés dans la fabrication d'antibiotiques à usage vétérinaire sont moins nombreux.

03

Pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire



3.1 Définition, quantification et signalement des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire en France

Définitions existantes de la pénurie de médicaments à usage vétérinaire

La pénurie est définie par l'ANMV, et dans le cadre du présent rapport, comme « l'impossibilité pour un ayant droit de se procurer un médicament vétérinaire sur le marché national ». On considère qu'il y a pénurie lorsqu'aucun produit n'est disponible en stock dans l'ensemble du réseau de distribution ou dans le laboratoire concerné » (14).

Cette définition est légèrement plus détaillée que celle fournie par l'EMA et le Réseau des directeurs des chefs des agences des médicaments selon laquelle « la pénurie d'un médicament à usage humain ou vétérinaire se produit lorsque l'offre ne répond pas à la demande au niveau national » (15).

La définition utilisée en médecine vétérinaire est différente de celle utilisée en médecine humaine, où une pénurie est définie par la loi comme « une rupture d'approvisionnement », c'est-à-dire « l'incapacité d'une pharmacie de ville ou d'une pharmacie hospitalière à fournir un médicament à un patient dans un délai de 72 h ou dans un délai plus court, en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient » (10).

Signalement d'une pénurie de médicaments à usage vétérinaire

L'ANSES a élaboré des lignes directrices détaillées en ce qui concerne le signalement et la gestion des pénuries par les différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement (16). Elle fournit également des informations aux vétérinaires et aux pharmaciens sur les modalités de signalement d'une pénurie (17). Une pénurie est considérée comme critique lorsqu'elle est susceptible de présenter un risque pour la santé humaine ou la santé et le bien-être des animaux. Des fiches d'informations sur les pénuries de médicaments survenues en France figure sur le site de l'Anses depuis mai 2019 (18), qui contiennent :

- des renseignements sur le médicament ;
- la date de début et de fin estimée de la pénurie ;
- la cause de la pénurie ;
- les alternatives possibles.

Aucun antibiotique ne figure dans la liste des pénuries critiques actuelles et passées proposée sur le site de l'ANMV.

Les pénuries signalées à l'ANMV, critiques ou non, font l'objet d'un rapport annuel (11). En 2019, des pénuries ont été signalées s'agissant de 68 médicaments, dont 16 % d'antibiotiques. Vingt-deux ont été déclarées critiques, mais aucune ne concernait des antibiotiques. Dans la moitié des cas de pénurie critique, l'ANMV a mis en œuvre une solution consistant à autoriser l'importation du médicament, à libérer un lot, ou à prolonger le cycle de vie du lot. Les principales espèces touchées étaient les grands et petits ruminants, les volailles et les lapins.

3.2 Causes des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire

Cette section analyse les causes des pénuries, en s'appuyant sur une revue de la littérature et une enquête effectuée auprès des membres du SIMV.

3.2.1 Explications tirées de la littérature concernant les causes de pénurie

Méthode

L'approche utilisée pour l'analyse documentaire a été la suivante :

- une recherche systématique a été effectuée dans *CAB Abstracts et Global Health* (CABI) sur la disponibilité et la pénurie d'antibiotiques dans le secteur vétérinaire, à l'aide de mots-clés relatifs à la médecine vétérinaire, aux antibiotiques et à la disponibilité dans les données publiées entre 2010 et 2021 ;
- une recherche en français et en anglais a été effectuée sur *Medline* (PubMed), *VetMed Resource* (CABI), *CAIRN* et *Google Scholar* à partir des mots-clés « antibiotique », « antimicrobien », « vétérinaire », « animal », « pénurie », « disponibilité » et « politique » ; et
- une recherche manuelle a été effectuée dans les publications et fiches d'information utilisant les mêmes mots-clés.

Des documents ont été obtenus auprès du ministère français de l'Agriculture et de l'Alimentation, du ministère français de la Santé et des Solidarités, de l'Anses, de l'Anses-ANMV, de l'EMA, de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), de l'OMS, de La Semaine vétérinaire, de La Dépêche vétérinaire, de la revue de l'Ordre national des vétérinaires, de l'Union européenne, de la Commission européenne, de l'Agence fédérale de contrôle des produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA), de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), de *Action on Antibiotic Resistance* (ReAct) et de l'Initiative de programmation conjointe sur la résistance aux antimicrobiens (JPI AMR). Il faut y ajouter les documents fournis par le groupe de travail du projet.

Résultats

Il ressort des articles examinés que de nombreux antimicrobiens utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation sont identiques, ou étroitement liés, aux antimicrobiens utilisés en médecine humaine. Cependant, les spécificités du marché des médicaments à usage vétérinaire ajoutent une couche supplémentaire de complexité. Il existe de nombreuses espèces animales différentes, ce qui crée à la fois un marché fragmenté et la nécessité d'investissements importants pour étendre les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires d'une espèce animale à une autre (13). Parmi les autres problèmes qui se posent, citons les formulations vétérinaires complexes, l'absence de remboursement et des marchés plus restreints (20) pour les maladies rares et les espèces trop peu peuplées pour justifier les coûts de développement et d'autorisation.

Pour certaines espèces animales et maladies spécifiques, les possibilités de traitement avec des médicaments autorisés sont limitées. Il en résulte des problèmes importants pour les propriétaires d'animaux, les agriculteurs, les producteurs d'aliments aquatiques et les vétérinaires, qui mettent en danger la santé des patients, les programmes de lutte contre les maladies animales et la production animale durable.



Dans ce cas, les vétérinaires ont la possibilité d'utiliser des médicaments ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché. Les pénuries de médicaments autorisés peuvent également avoir des répercussions sur la santé publique, soit par l'incapacité à contrôler les zoonoses chez les animaux, soit par l'utilisation non indiquée sur l'étiquette de médicaments à usage vétérinaire, soit par l'utilisation de substances illégales avec le risque d'exposer les consommateurs à des résidus de médicaments potentiellement dangereux dans les denrées alimentaires.

L'analyse documentaire a mis en évidence un certain nombre de facteurs qui semblent avoir un impact sur la disponibilité des antibiotiques (21) :

- le cadre réglementaire (retrait de l'accord relatif aux bonnes pratiques de fabrication du principal fournisseur mondial de benzylpénicilline, et échec du contrôle qualité avant la mise en circulation des médicaments par les fabricants) ;
- le marché, qui connaît à la fois une demande accrue d'antibiotiques de première intention et un surstockage d'antibiotiques pour éviter les pénuries ; ces deux facteurs, induits par la demande, font suite à l'entrée en vigueur de la LAAF ; (8) ; et
- la suspension des processus de fabrication.

Il est important de noter que de nombreux auteurs n'abordent pas spécifiquement la question des antibiotiques et traitent des pénuries de médicaments en général sans trop de précisions sur les pénuries décrites (22). Le document du Réseau français de santé animale (RFSA) (voir le chapitre 7

de ce rapport) s'efforce d'énumérer les circonstances dans lesquelles peut survenir une pénurie d'antibiotiques, mais ne précise pas la méthode d'évaluation utilisée.

3.2.2 Explications tirées d'une étude menée auprès de l'industrie pharmaceutique sur les causes des pénuries

Dans le cadre du projet, l'OMS a enquêté auprès des représentants du secteur vétérinaire pour recueillir leur point de vue sur le marché des antibiotiques et sur les éléments essentiels qui pourraient influencer la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire en France. Un questionnaire leur a été envoyé le 8 juillet 2021. Les réponses ont été recueillies jusqu'au 30 septembre 2021. Onze membres du SIMV ont participé à l'enquête. La méthodologie et les questions utilisées dans l'enquête sont décrites à l'annexe 14. L'enquête portait sur plusieurs aspects, notamment l'impact potentiel des modifications législatives, réglementaires et autres sur la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire.

Elle a permis de recenser un certain nombre de raisons à même d'expliquer les pénuries d'antibiotiques. Le tableau 10 classe les principales causes (1 = la plus importante ; 11 = la moins importante).

Tableau 10. Principales causes des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire recensées par les membres du SIMV

Principales causes des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire	Classement (par ordre décroissant d'importance)
Problèmes de qualité des médicaments	1
Capacités de production insuffisante sur le site de production	2
Problèmes de qualité des principes actifs	3
– Rareté des fabricants (principes actifs)	4
– Volumes de fabrication des produits à usage vétérinaire trop faibles par rapport à la médecine humaine (principes actifs) – taille critique de la commande	5
Problèmes liés à la chaîne d'approvisionnement et au transport (chaîne du froid)	6
Agrément du site de fabrication	7
Autre (Précisez) :	
– Difficultés de production liées à des contraintes réglementaires (principes actifs).	8
– Rareté des fabricants (excipients).	9
– Volumes de fabrication des produits à usage vétérinaire trop faibles par rapport à la médecine humaine (principes actifs).	10
– Difficultés de production liées à des contraintes réglementaires (excipients).	11

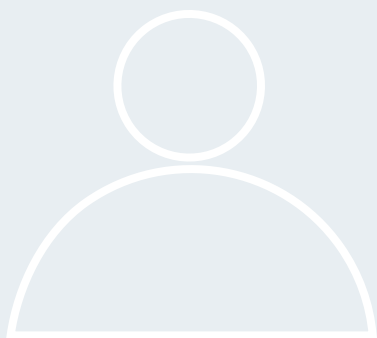
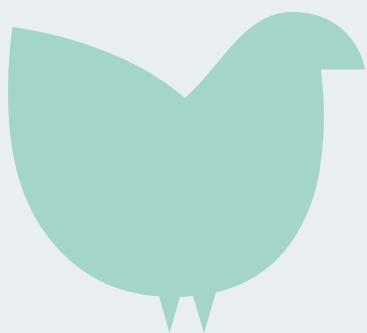
Source : réponses au questionnaire d'enquête soumis par l'OMS aux membres du SIMV entre juillet et octobre 2021. SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires.

Les répondants citent parmi les principales causes des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire les problèmes de qualité du produit final qui surviennent au cours de la fabrication, la capacité de production limitée de produits finis ou des principes actifs, ainsi que les problèmes de qualité de ces principes actifs.

Les pénuries de médicaments à usage vétérinaire, y compris d'antibiotiques, font l'objet d'une définition et d'une procédure précises de signalement à l'ANMV. Le processus de suivi des pénuries de médicaments vétérinaires semble efficace, à la réserve près que le rapport annuel de l'Anses qui recense ces pénuries reste silencieux sur les causes qui en sont à l'origine. L'OMS a recensé un large éventail de causes possibles et insiste sur la nécessité que ces causes soient précisées dans les signalements à l'ANMV.

04

Indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire



Ce chapitre examine les différences entre les concepts de pénurie et d'indisponibilité de certains antibiotiques à usage vétérinaire.

4.1 Comment définir l'indisponibilité

Dans de nombreuses publications et rapports, les notions de pénurie et d'indisponibilité sont utilisées indifféremment. La durée est ce qui distingue la pénurie de l'indisponibilité. Alors qu'une pénurie est une perturbation temporaire de la chaîne d'approvisionnement d'un médicament, l'indisponibilité est permanente (23).

L'équipe de projet de l'OMS propose la définition suivante :

L'indisponibilité d'un antibiotique désigne :

- l'absence d'antibiotique disponible sur un marché alors qu'il est disponible dans d'autres pays ;
- l'existence d'un antibiotique disponible qui n'a pas été approuvé pour toutes les espèces concernées ; ou
- l'existence d'un antibiotique disponible qui n'a pas été approuvé pour toutes les indications pertinentes.

4.2 Quantification de l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire en France

4.2.1 Analyse par autorisation abandonnée

Une analyse a été menée sur les antibiotiques autorisés en France. Parmi les 765 produits analysés, 91 ont été retirés du marché ou leur demande d'autorisation a été abandonnée. Parmi ces 91 produits, 15 concernent des prémélanges médicamenteux et 76 d'autres formes pharmaceutiques.

Les 76 produits ont été classés en fonction de la durée de leur AMM (<= 10 ans / de 10 ans à 19 ans / <= 20 ans). Le tableau 11 montre la répartition de la durée de l'autorisation en années avant son abandon.

Tableau 11. Ventilation des retraits d'AMM en fonction de leur durée et du statut du médicament concerné

Duration in years of authorization before abandonment	Number of brands	Number of originator medicines and number of generics	Average duration of authorization before abandonment in years
Moins de 10 ans	33		6
		4 princeps	4
		29 génériques	6
Entre 10 et 19 ans	11		13
		6 princeps	12
		5 génériques	14
20 ans et plus	32		27
		32 princeps	27
		0 générique	

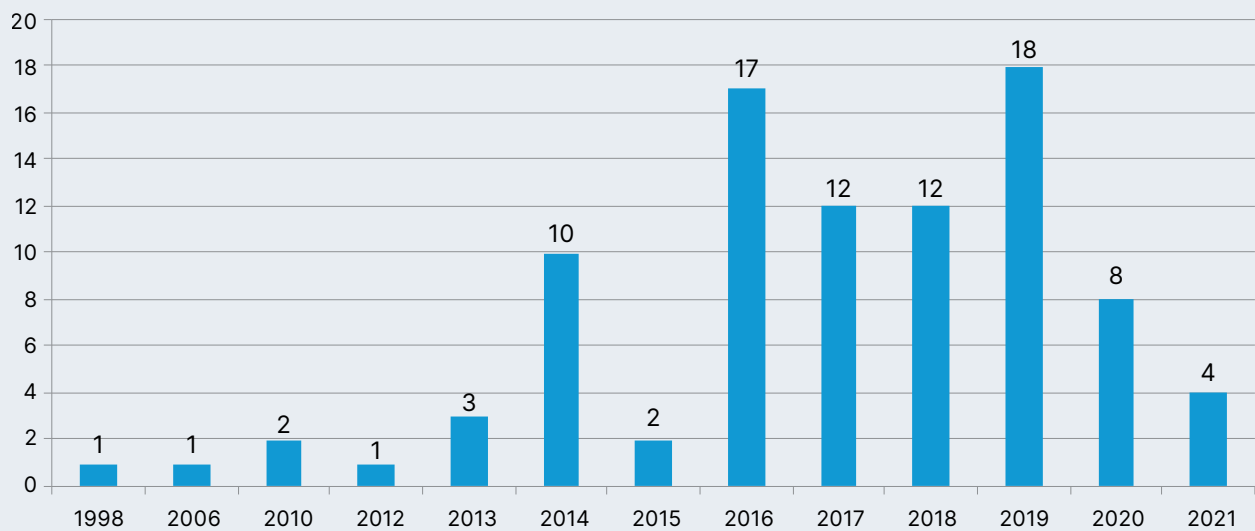
Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes en volumes (tonnes) d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.



Dans la catégorie des AMM d'antibiotiques d'une durée de moins de 10 ans, 33 ont été retirées, dont 29 concernaient des médicaments génériques. La majorité d'entre elles avaient été accordées pour des antibiotiques appartenant aux classes d'antibiotiques critiques (céphalosporines de troisième et quatrième générations et fluoroquinolones). Les retraits d'AMM d'antibiotiques critiques pourraient s'expliquer par les mesures réglementaires visant à contrôler leur utilisation et à les réserver à la médecine humaine, ainsi que par les plans Écoantibio.

Fig. 13. Nombre d'AMM abandonnées chaque année entre 1998 et 2021



Source : Anses-ANMV Déclaration annuelle des ventes en volumes (tonnes) d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.
Anses-ANMV : Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale du médicament vétérinaire ;
AMM : autorisation de mise sur le marché.

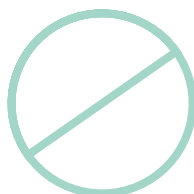
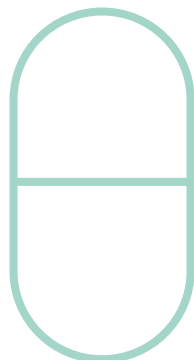


Tableau 12. Autorisations abandonnées par forme pharmaceutique

Autorisations abandonnées par forme pharmaceutique	Nombre total d'autorisations	Dont nombre d'autorisations abandonnées	Dont autorisations abandonnées en % du total des autorisations
Prémélange de médicaments	99	15	15
Solution injectable	113	17	15
Comprimé	127	12	9
Poudre pour solution buvable	88	5	6
Suspension pour injection	52	7	13
Solution buvable	51	3	6
Comprimé à mâcher	24	10	42
Poudre orale	15	5	33
Poudre et solvant pour solution injectable	9	2	22
Suspension intramammaire	33	3	9
Granulés pour solution buvable	10	3	30
Poudre pour solution injectable	5	1	20
Pommade auriculaire	4	1	25
Comprimé enrobé	6	1	17
Comprimé intra-utérin	4	1	25
Gel oral	1	1	100
Pâte orale	5	1	20
Poudre pour suspension buvable	3	1	33
Solution pour gouttes auriculaires	2	1	50
Suspension intra-utérine	2	1	50
Total	765	91	12

Source : Anses-ANMV Déclaration annuelle des ventes en volumes (tonnes) d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.

Anses-ANMV : Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Agence nationale du médicament vétérinaire ;
AMM : autorisation de mise sur le marché.

Les classes d'antibiotiques et les associations potentielles les plus touchées par l'abandon des demandes d'autorisation sont les fluoroquinolones (24 %), les phénicols (24 %), les céphalosporines de troisième et quatrième génération (26 %) et les quinolones (23 %) (Annexe 12). Les médicaments génériques ne sont pas épargnés par ce phénomène. En effet, lorsqu'un princeps n'est plus protégé par un brevet et que des génériques entrent sur le marché, il perd des parts de marché. Les deux ou trois premiers génériques qui entrent sur le marché gagnent en volume, ceux qui suivent représentant uniquement des volumes marginaux. Cela peut inciter les titulaires d'AMM à ne pas maintenir un produit sur le marché ou à renoncer à l'AMM.

4.3 Causes de l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire

4.3.1 Explications tirées de la littérature concernant les causes de l'indisponibilité

Le développement et la mise sur le marché d'antibiotiques sont rarement rentables pour les entreprises pharmaceutiques. Le processus d'harmonisation des médicaments à usage vétérinaire dans l'ensemble de l'Union européenne peut avoir une incidence sur leur disponibilité (24). La littérature indique que les contraintes réglementaires peuvent effectivement avoir un impact sur la production et la prescription de médicaments à usage vétérinaire (21, 22, 25, 26). Par exemple, l'introduction d'une réglementation sur les LMR a eu pour effet d'augmenter les coûts de mise en conformité, qui sont supérieurs aux bénéfices, ce qui peut inciter les fabricants de médicaments à retirer des médicaments du marché (27).



Cependant, d'autres réglementations peuvent également jouer un rôle dans la moindre disponibilité des antibiotiques, notamment les réglementations qui touchent les sources de revenus du secteur pharmaceutique. On en trouve un exemple avec la LAAAF (8), dont l'entrée en vigueur en 2015 a conduit à une réduction spectaculaire de l'utilisation des antibiotiques dans les années qui ont suivi (5). Le désinvestissement des entreprises pharmaceutiques qui en a résulté était très probablement lié à une baisse des bénéfices due à :

- la réduction de la taille du marché ; et
- à l'utilisation d'alternatives (autres antibiotiques plus rentables, ou autres options thérapeutiques).

4.3.2 Explications tirées d'une étude menée auprès de l'industrie pharmaceutique sur les causes de l'indisponibilité

L'enquête menée par l'OMS auprès de l'industrie pharmaceutique vétérinaire (voir annexe 14) a recensé plusieurs causes potentielles, dont les plus importantes sont les suivantes :

- La baisse des volumes, des prix et des marges, qui constituent la principale raison du retrait d'un produit du marché.

- En dessous d'un certain chiffre d'affaires, les entreprises entrent dans une démarche de rationalisation en arrêtant la production lorsque le stock est à zéro et finalement en abandonnant leur AMM.
- La diminution de la part de marché du princeps en raison de la concurrence des génériques induit une rentabilité moindre.
- Les difficultés d'approvisionnement en principes actifs.
- Les études complémentaires demandées par les autorités réglementaires (LMR, écotoxicité, dosage) sont trop coûteuses par rapport au chiffre d'affaires d'un médicament.

Le tableau 13 présente un classement par réponse moyenne (de la plus petite valeur ayant la plus grande importance à la plus grande valeur ayant la plus faible importance).

Tableau 13. Classement des principales causes conduisant à un arrêt de la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire selon les membres du SIMV

Principales causes conduisant à un arrêt de la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire	Classement (par ordre décroissant d'importance)
Niveau des quantités vendues	1
Prix catalogue, prix de vente	1
Indicateurs financiers de rentabilité / ROI	1
Difficultés d'approvisionnement en principe actif	2
– Autres : LMR	2
Autres (à préciser) : taille du marché réduite	2
– Évaluation générale au niveau européen	3
Perte de la protection liée au brevet, entrée sur le marché de médicaments génériques	4
Pression concurrentielle	5
– Référés	6
Maintien à jour des pièces du dossier d'AMM	7
Problèmes de qualité du principe actif	8
– Rareté des fabricants (principe actif)	9
– Enregistrement des principes actifs (DMF)	10
Pharmacovigilance	11
– Ecotox	12
Stratégie commerciale	12
Problèmes de qualité des médicaments	13
– Volumes de fabrication des produits à usage vétérinaire trop faibles par rapport à la médecine humaine (principe actif).	14
Agrément du site de fabrication	14
Rationalisation des gammes	15
– Difficultés de production liées à des contraintes réglementaires (principe actif).	16
Problèmes liés à la chaîne d'approvisionnement et au transport (chaîne du froid)	16
– Rareté des fabricants (excipients).	17
– Volumes de fabrication des produits à usage vétérinaire trop faibles par rapport à la médecine humaine (principe actif).	17
– Difficultés de production liées à des contraintes réglementaires (excipients).	17
Capacités de production du site de production	18
– Bioéquivalence des génériques vis-à-vis du médicament princeps	19
Fusion/acquisition entre entreprises	19
Image sociétale de l'entreprise	19

Source : Réponses au questionnaire soumis par l'OMS aux membres du SIMV entre juillet et octobre 2021.
; DMF : dossier principal sur les médicaments ; SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires ;
OMS : Organisation mondiale de la santé.



Les membres du SIMV ont également été interrogés sur les coûts du maintien d'une AMM pour un antibiotique à usage vétérinaire. Ceux-ci varient de 10 000 euros à plusieurs millions d'euros par an. Les investissements nécessaires sont spécifiques à chaque entreprise et dépendent de l'état du dossier et du type d'AMM. Les coûts de maintien d'une AMM dépendent également de l'aire d'activité d'une entreprise (autrement dit, si elle est d'envergure nationale, européenne ou mondiale). Les fabricants ont également indiqué que les nouvelles exigences réglementaires ont une incidence sur le maintien d'une AMM, surtout si le dossier d'AMM est ancien.

Les répondants ont également été interrogés sur les principaux obstacles au développement de nouvelles indications thérapeutiques pour les antibiotiques existants (extension d'étiquetage) ou au développement d'antibiotiques existants en vue de leur utilisation chez des espèces mineures.

Le développement d'un antibiotique existant pour de nouvelles espèces nécessite des investissements importants liés à la réalisation de nouvelles études (portant sur les LMR) dans un contexte de déclin du marché et d'incertitude réglementaire. Le rapport coût-bénéfice est défavorable au développement d'antibiotiques pour les espèces mineures. De plus, les données produites lors de ces nouveaux développements ne sont pas suffisamment protégées, ce qui favorise les génériques qui entrent sur le marché.

Le tableau 14 classe les réponses moyennes (la plus petite valeur étant la plus importante et la plus grande la moins importante).

Tableau 14. Classement des principaux obstacles au développement de nouvelles indications pour les antibiotiques existants

Principaux obstacles au développement de nouvelles indications	Classement (par ordre décroissant d'importance)
Niveau d'investissement à réaliser	1
Incertitudes relatives aux évolutions législatives et réglementaires défavorables aux antibiotiques	2
Autres (à préciser) : pression des génériques	3
Indicateurs financiers de rentabilité / ROI	4
Taille du marché cible	5
Faisabilité des études demandées	6
Mise à jour du dossier d'AMM	7
Stratégie commerciale	8
Niveau de prix considéré et acceptabilité par le marché	9
Pression concurrentielle	10
Image sociétale de l'entreprise	11

Source : Réponses au questionnaire soumis par l'OMS aux membres du SIMV entre juillet et octobre 2021.
AMM : autorisation de mise sur le marché ; ROI : retour sur investissement.

Tableau 15. Classement des principaux obstacles au développement de nouvelles espèces pour les antibiotiques existants

Principaux obstacles au développement de nouvelles espèces	Classement (par ordre décroissant d'importance)
Niveau d'investissement à réaliser	1
Pression concurrentielle	2
Niveau de prix considéré et acceptabilité par le marché	2
Dossier concernant la détermination d'une limite maximale de résidus	3
Autres (à préciser) : pression des génériques	4
Dossier EcoTox	5
Indicateurs financiers de rentabilité / ROI	6
Incertitudes relatives aux évolutions législatives et réglementaires défavorables aux antibiotiques	7
Mise à jour du fichier d'autorisation de mise sur le marché	8
Faisabilité des études demandées	9
Taille du marché cible	9
Stratégie de l'entreprise	10
Image sociétale de l'entreprise	10

Source : Réponses au questionnaire soumis par l'OMS aux membres du SIMV entre juillet et octobre 2021.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ROI : retour sur investissement ; SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires ; OMS : Organisation mondiale de la santé.

L'investissement nécessaire pour développer un nouveau générique varie de 500 000 à 1 million d'euros et atteint plusieurs millions d'euros dans le cas de nouvelles indications, de nouvelles espèces, de nouveaux dosages ou de nouvelles formes pharmaceutiques. Il a été précisé par les répondants que les développements pharmaceutiques pour les animaux d'élevage nécessitent des études lourdes et coûteuses, notamment en ce qui concerne les LMR. La difficulté de prévoir l'évolution de la réglementation est une source d'inquiétude pour les entreprises pharmaceutiques qui hésitent à investir dans le maintien de certains antibiotiques sur le marché.



4.4 Conséquences et gestion actuelle de l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire

Si la pénurie et l'indisponibilité diffèrent dans leur définition et résultent de causes différentes, elles débouchent toutes les deux sur l'impossibilité pour un animal de recevoir le traitement dont il a besoin. Lorsque l'une ou l'autre survient, les vétérinaires prescripteurs n'ont d'autre choix que d'opter pour un traitement alternatif ou retarder purement et simplement le traitement. Dans le pire des cas, il se peut qu'il n'existe aucune option thérapeutique.

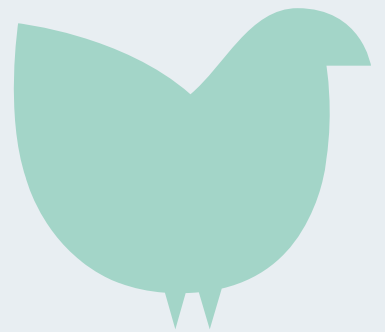
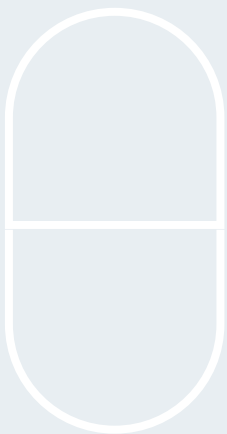
L'ensemble des entités qui composent la chaîne d'approvisionnement, des fabricants aux animaux, supportent les conséquences de l'indisponibilité des antibiotiques :

- Pour la santé et le bien-être des animaux, l'indisponibilité peut avoir des conséquences importantes selon la gravité et l'infectivité de la maladie. La mortalité peut survenir dans de rares cas (espèces mineures, indications mineures), alors qu'il existe souvent un autre antibiotique disponible sur le marché. Toutefois, l'utilisation d'un antibiotique autre que celui indiqué peut allonger la période de rétablissement, la durée du traitement et provoquer une baisse de productivité, ou une réduction de la production d'animaux destinés à l'alimentation en raison d'un éventuel abattage.
- Pour les propriétaires d'animaux, l'indisponibilité peut entraîner une augmentation du coût du traitement. En effet, les traitements alternatifs, antibiotiques ou non, peuvent être plus coûteux et potentiellement moins efficaces que le traitement standard, et nécessiter une durée de traitement plus longue. L'indisponibilité peut également entraîner des dépenses indirectes, telles que des coûts de diagnostic supplémentaires, des traitements préventifs ou des mesures d'isolement, ou la perte de l'animal et avoir un impact sur le plan économique.
- Pour les détaillants, l'indisponibilité est à l'origine de pertes de revenus et d'une charge de travail accrue pour se procurer le produit en ayant recours à un réseau parallèle de distribution. En effet, il est possible d'importer un médicament disponible dans un autre pays de l'UE sur autorisation de l'Anses. Cependant, cette solution implique inévitablement un certain nombre de démarches administratives et retarde l'accès au médicament.
- Pour les vétérinaires, l'indisponibilité rend nécessaire de trouver des traitements alternatifs. Dans le meilleur des cas, un autre agent antimicrobien, enregistré pour la même espèce et la même indication, sera disponible. Dans d'autres cas, le vétérinaire pourra prescrire un autre agent antimicrobien sans indication. La réglementation actuelle oblige les vétérinaires à ne prescrire que des médicaments ayant obtenu une AMM, c'est-à-dire pour une indication donnée. Si aucun médicament n'est disponible, le principe de la « cascade » offre aux praticiens une certaine souplesse en leur permettant de prescrire, à leurs risques, des médicaments qui ne bénéficient pas d'une AMM.

Globalement, l'indisponibilité des antibiotiques entraîne une perte de chance du point de vue sanitaire et d'opportunités du point de vue économique, mais aussi un surcroît de travail. Pourtant, à notre connaissance, il n'existe pas d'estimations quantitatives des conséquences liées à l'indisponibilité des antibiotiques. Cela peut être dû au fait qu'il n'y a pas de définition généralement acceptée des notions de pénurie et d'indisponibilité, ni de mesure fiable. En outre, le lien entre indisponibilité et conséquences sanitaires ou économiques est complexe. Plusieurs entités sont impliquées, et l'efficacité des antimicrobiens et de leurs alternatives a été peu étudiée. Par conséquent, il est difficile d'évaluer les conséquences de la non-utilisation des antimicrobiens, quelle que soit la raison de cette non-utilisation.

05

Absence d'alternative
thérapeutique





5.1 Comment définir l'absence d'alternative thérapeutique

Les pénuries et l'indisponibilité sont la conséquence d'une perturbation temporaire ou permanente de l'approvisionnement en antibiotiques. Cette perturbation empêche à son tour l'accès à un médicament.

Dans certains cas, l'indisponibilité de certains antibiotiques ne peut être compensée par le recours à une alternative thérapeutique, engendrant ainsi un besoin médical non satisfait. Si les fabricants communiquent sur les pénuries ou les indisponibilités, leurs conséquences potentielles sur l'absence d'alternative thérapeutique, qui, contrairement aux pénuries et à l'indisponibilité concerne en premier lieu les vétérinaires, ne font l'objet d'aucune information. Il est donc nécessaire de surveiller les cas dans lesquels l'indisponibilité d'un antibiotique entraîne l'absence d'alternative thérapeutique.

L'équipe de projet de l'OMS propose la définition suivante de la notion d'absence d'alternative thérapeutique :

une perturbation temporaire ou permanente de la disponibilité des antibiotiques conduisant à l'absence d'alternative thérapeutique.

Les preuves manquent des raisons qui font que les pénuries ou l'indisponibilité d'antibiotiques peuvent conduire à l'absence d'alternative thérapeutique. Le RFSA a entrepris de se pencher sur cette question, mais pour l'instant, aucun lien direct n'a été établi entre les pénuries d'antibiotiques et l'absence d'alternative thérapeutique qui peut en résulter.

5.2 Quantifier l'absence d'alternative thérapeutique aux antibiotiques à usage vétérinaire en France

Le RFSA a établi une cartographie des absences d'alternative thérapeutique par espèce animale afin d'encourager les acteurs du secteur public et du secteur privé de la santé animale à mettre sur pied des projets pour combler ces lacunes thérapeutiques. Le tableau 16 présente les absences d'alternative thérapeutique aux antibiotiques à usage vétérinaire par espèce animale.

L'absence d'alternative thérapeutique a pour conséquence de laisser les animaux sans traitement approprié, ce qui peut entraîner des problèmes de santé publique et avoir un impact sur la production animale.

Par exemple, il n'existe pas de solution thérapeutique acceptable au problème des poux rouges chez les volailles. La pulvérisation de biocides est inenvisageable dans la mesure où elle peut entraîner des effets secondaires importants et favoriser le développement de résistances. Dans certains cas, les éleveurs ont eu recours à des produits alternatifs ne disposant pas d'une AMM, comme le fipronil mélangé à des plantes. Au moins trois pays ont été touchés (Pays-Bas, Belgique et France) ; plusieurs dizaines de bâtiments ont été définitivement contaminés par le fipronil, plusieurs centaines de milliers de poules pondeuses ont été abattues et détruites, et des dizaines d'exploitations ont dû faire face à des difficultés financières.

Tableau 16. Analyse effectuée par le RFSA concernant les domaines thérapeutiques non couverts par les antibiotiques à usage vétérinaire

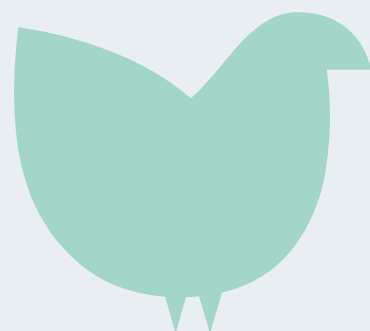
Espèces animales concernées	Domaines thérapeutiques non couverts
Petits ruminants	Infections utérines
Bovins	Infections oculaires avec atteinte de la cornée Traumatismes des trayons (plaies, gerçures, abrasions, etc.) Infections articulaires Infections du péritoine, des reins, des voies urinaires et du système nerveux central
Équins	Antibiothérapie IV de première intention Couverture antibiotique contre les anaérobies (pleuropneumonie)
Chiens, chats	Infections bactériennes / Absence d'antibiotique de quatrième génération non critique (ex. : céfalexine, céfazoline) Infections digestives principalement sévères, infections anaérobies / métronidazole intraveineux Infections bactériennes locales / antibiotique topique
Animaux exotiques	Infections bactériennes / absence d'AMM / dosage adapté pour les antibiotiques de première intention Antibiotique bénéficiant d'une AMM pour le traitement de la chlamydie aviaire
Lapins	Maladie staphylococcique avec souche HV
Porcins	Infections génitales chez la truie

Source : Revue actualisée 2020 du RFSA sur les lacunes thérapeutiques (réunion ANMV).

ANMV : Agence nationale des médicaments vétérinaires ; HV : haute virulence ; IV : intraveineux ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; RFSA : Réseau français pour la santé animale.

06

Mesures potentielles pour réduire les pénuries et l'indisponibilité d'antibiotiques





6.1 Mesures proposées à l'issue de l'enquête menée par l'OMS

Dans le cadre de l'enquête réalisée par l'OMS dont le détail figure à l'annexe 14, il était demandé aux principaux acteurs du secteur vétérinaire et pharmaceutique de formuler des recommandations afin de limiter l'érosion du portefeuille d'antibiotiques à usage vétérinaire.

Les répondants ont suggéré les actions suivantes :

Stopper le déclin de la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire :

- faciliter l'approvisionnement en principe actif pour offrir plus de choix et limiter les perturbations ;
- promouvoir la production locale de principes actifs en Europe et l'approvisionnement auprès de fournisseurs européens ;
- adapter la taille des lots de production pour tenir compte de la réalité du marché à desservir (par exemple, le marché d'une espèce mineure) ;
- abandonner les exigences réglementaires visant à classer les antibiotiques dans la catégorie des produits critiques ou à restreindre leur utilisation à la médecine humaine ; et
- examiner les demandes d'AMM de manière pragmatique, en n'exigeant pas par exemple de procéder à de nouvelles études pour certaines espèces ou indications si le produit a démontré son innocuité pendant 20 ans, même si le niveau des études passées ne correspond pas aux normes actuelles.

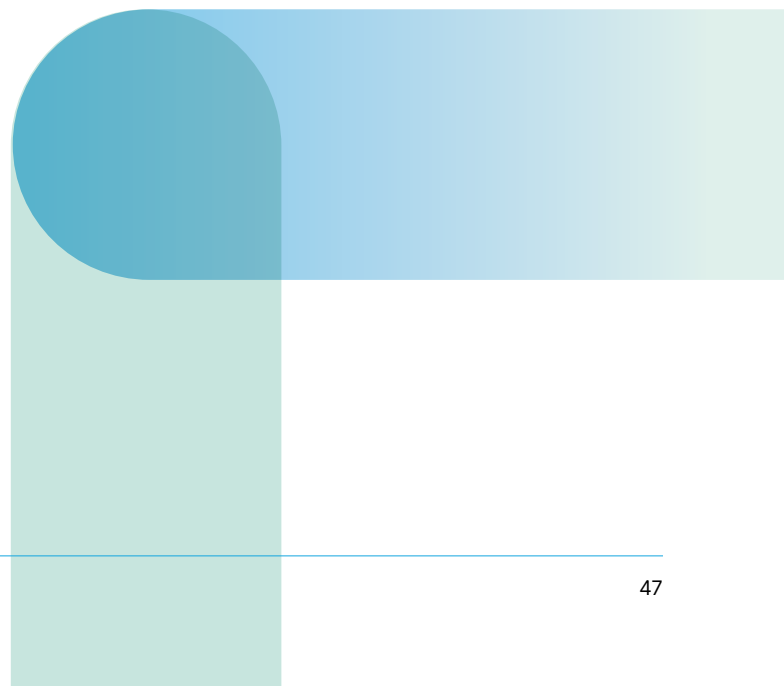
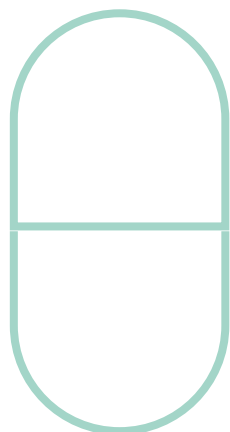
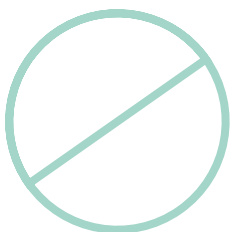
Promouvoir le développement des antibiotiques à usage vétérinaire existants :

- faciliter et simplifier les procédures d'extension d'AMM pour les antibiotiques existants ;
- augmenter la protection des nouvelles données générées pour mettre à jour les dossiers d'AMM des antibiotiques existants ; et
- réduire le volume des dossiers d'AMM pour les espèces mineures.

Certaines de ces recommandations font déjà partie du règlement (UE) 2019/6 sur les médicaments vétérinaires. Leur faisabilité pratique reste à évaluer.

6.2 Recommandations formulées par l'équipe de projet de l'OMS

Sur la base de l'analyse présentée ici, l'équipe de projet de l'OMS a recensé un certain nombre d'actions susceptibles de permettre de lutter contre les pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire. Ces actions sont présentées dans les sections qui suivent.



6.2.1 Mesures structurelles

Définir la pénurie et l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire en France

Une première étape dans la surveillance des pénuries et de l'indisponibilité des antibiotiques est de parvenir à une compréhension commune de ce qu'est une pénurie. Les définitions proposées par l'ANMV et l'EMA-HMA traitent spécifiquement des antibiotiques à usage vétérinaire. Elles offrent une compréhension claire des situations qui peuvent être qualifiées de pénurie, tout en offrant suffisamment de flexibilité pour tenir compte des caractéristiques de chaque médicament à usage vétérinaire.

Les antibiotiques à usage vétérinaire ne sont pas particulièrement sensibles aux pénuries. On en dénombre 19 depuis 2019 (19). Ils souffrent principalement d'un manque de disponibilité dû à la fragmentation du marché (par exemple, de nombreuses espèces existent qui ont des besoins différents et les formes pharmaceutiques peuvent être très diverses).

Les définitions actuelles concernant la pénurie ne couvrent pas l'indisponibilité à long terme des médicaments liée à :

- la suspension ou le retrait d'antibiotiques existants ; ou
- l'absence de nouvelles indications ou espèces pour un antibiotique existant.

Par conséquent, il convient de distinguer clairement la pénurie⁵ de l'indisponibilité⁶ en définissant clairement cette dernière.

Ce sujet est traité dans la section 5. L'équipe de projet de l'OMS propose la définition suivante :

L'indisponibilité d'un antibiotique désigne :

- l'absence d'antibiotique disponible sur un marché alors qu'il est disponible dans d'autres pays ;
- l'existence d'un antibiotique disponible, mais non approuvé pour toutes les espèces concernées ; ou
- l'existence d'un antibiotique disponible, mais non approuvé pour toutes les indications pertinentes.

Il est essentiel de s'accorder sur la définition de l'indisponibilité des antibiotiques vétérinaires afin de pouvoir :

- distinguer les pénuries à court terme dues à des causes industrielles des décisions à long terme de retrait du marché ou de non-développement qui peuvent conduire à des besoins médicaux non satisfaits au fil du temps ;
- mieux appréhender la manière dont les vétérinaires perçoivent les pénuries, ce qui peut ne pas être le cas du point de vue de la disponibilité ; et
- assurer un meilleur suivi et mieux concevoir les actions à mener.

Mesure 1 :

Adopter une définition commune de l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire.

Publier la liste des médicaments ayant fait l'objet ou faisant l'objet de pénuries au niveau européen

Les pénuries sont actuellement signalées et gérées en Europe par les autorités nationales compétentes. Bien qu'elles partagent la même définition que celle décrite précédemment, elles suivent des processus nationaux spécifiques concernant les signalements et la surveillance des pénuries. Les autorités nationales compétentes informent l'EMA des pénuries de médicaments à usage vétérinaire. Ces informations sont recueillies et centralisées, mais elles ne sont pas publiées. La publication de l'ensemble des pénuries actuelles et passées de médicaments à usage vétérinaire au niveau européen dans un référentiel unique permettrait de comprendre et d'analyser ce phénomène, de réagir lorsqu'il se produit et d'anticiper sa propagation d'un État membre à l'autre.

La centralisation des données relatives aux pénuries au niveau de l'EMA est déjà partiellement en place s'agissant de la médecine humaine (28). Les modalités de signalement des pénuries de médicaments utilisés en médecine humaine au niveau de l'UE pourraient évoluer à l'avenir grâce aux discussions en cours sur l'élaboration d'une stratégie pharmaceutique à l'échelle de l'Europe. Les résultats obtenus pour les médicaments humains doivent être transposés aux médicaments vétérinaires, en tenant compte des spécificités de la santé animale (pluralité d'espèces, LMR, etc.).

Mesure 2 :

Centraliser et publier les informations sur les pénuries passées et actuelles de médicaments à usage vétérinaire au niveau européen.

Anticiper les retraits du marché et suspensions et assurer la continuité de l'accès au traitement.

Les pénuries font actuellement l'objet d'une déclaration par les titulaires d'AMM à l'ANMV. Celle-ci doit être conforme aux bonnes pratiques en matière de gestion des ruptures d'approvisionnement d'un médicament à usage vétérinaire (14). Les informations relatives aux pénuries actuelles et passées peuvent être consultées librement sur le site de l'ANMV (18). Un formulaire de déclaration est publié pour chaque pénurie.

Cependant, la principale cause de perturbation de l'accès aux antibiotiques ne réside pas dans les pénuries, mais dans l'indisponibilité. Il n'existe pas de procédure pour signaler ou contrôler l'absence de disponibilité d'un antibiotique.

Ainsi qu'il résulte de l'article L5142-3-1 du Code de la santé publique, une entreprise est légalement tenue :

- [d'informer] l'agence, au préalable ou en cas d'urgence de manière concomitante, de toute action qu'elle engage pour en suspendre la commercialisation, le retirer du marché

⁵ On parle également de ruptures d'approvisionnement en français.

⁶ Correspondant aux gaps thérapeutiques telles que définies par le RFSA.



ou en retirer un lot déterminé ainsi que de tout risque de rupture de stock sur un médicament vétérinaire sans alternative thérapeutique disponible ou en raison d'un accroissement significatif et imprévisible de la demande. Elle en indique la raison si celle-ci concerne l'efficacité du médicament vétérinaire ou la protection de la santé humaine ou animale ou de l'environnement.

La déclaration doit être effectuée suffisamment à l'avance pour permettre à l'ANMV et/ou au RFSA et au titulaire de l'AMM d'engager des discussions en vue d'évaluer l'impact sur la santé animale, d'identifier les absences potentielles d'alternative thérapeutique et, si nécessaire, de trouver des solutions pour garantir la continuité de l'accès au traitement. À titre de comparaison, pour les médicaments utilisés en médecine humaine, la déclaration doit être faite une année à l'avance à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, comme le prévoit l'article L5124-6 du Code de la santé publique.

Un guide de bonnes pratiques recensant les actions nécessaires pour assurer la continuité de l'accès aux soins pourrait être élaboré par l'ANMV et/ou le RFSA, qui comprendrait :

- un rappel des obligations légales en matière de déclaration ;
- la définition de l'indisponibilité proposée dans la mesure 1 ;
- les actions qui devront être mises en œuvre par chacune des parties prenantes ; et
- les informations à fournir.

Devrait figurer dans le formulaire de déclaration :

- l'événement à l'origine de l'indisponibilité du médicament (par exemple, arrêt, suspension, retrait d'un médicament du marché) ;
- la durée estimée de l'indisponibilité ;
- les raisons ayant conduit à la décision de retirer le médicament du marché (par exemple, problèmes industriels récurrents, cessation d'activité du fabricant de principes actifs, faible rentabilité) ;
- une analyse des conséquences liées à l'indisponibilité ;
- les alternatives thérapeutiques disponibles ; et
- les solutions susceptibles d'éviter le retrait du médicament (par exemple, augmentation du prix, transfert de technologie comme mentionné dans la mesure 9).

Une fois le formulaire de déclaration transmis, des discussions pourraient être engagées entre l'ANMV et le titulaire de l'AMM afin d'analyser la raison de sa décision, de proposer des solutions en vue du retrait et de déterminer les actions susceptibles de garantir la continuité de l'accès aux soins.

Comme elle le fait déjà pour les pénuries, il serait souhaitable que l'ANMV publie sur son site web la liste des antibiotiques retirés du marché et l'analyse d'impact correspondante, y compris les alternatives thérapeutiques disponibles.

Cette mesure a pour objectif d'inciter l'industrie à informer dans les meilleurs délais les autorités de sa décision de suspendre ou de retirer un antibiotique du marché. Cette mesure permettrait à l'ANMV d'agir rapidement et d'éviter toute perturbation de l'accès aux traitements.

Si le retrait d'un antibiotique du marché entraîne la non-satisfaction d'un besoin médical, l'ANMV invitera le RFSA à mettre à jour sa cartographie des lacunes thérapeutiques (29).

Mesure 3 :

Mettre en place une procédure permettant aux fabricants d'informer du retrait d'un médicament du marché ou son intention de le faire en s'inspirant de la procédure existante concernant les pénuries.

Signalement de l'indisponibilité des antibiotiques par les vétérinaires et les pharmaciens

Actuellement, seuls les fabricants sont en mesure d'informer les autorités publiques d'une absence de disponibilité des antibiotiques. Pour les problèmes de disponibilité, des discussions informelles entre les professionnels de la santé (vétérinaires et pharmaciens) et les fabricants ont lieu pour trouver des solutions. Cependant, la nature de l'indisponibilité n'est pas toujours communiquée, ce qui peut entraîner une confusion entre l'indisponibilité réelle et l'indisponibilité perçue. Dans certains cas, les professionnels de la santé peuvent avoir le sentiment d'une absence de disponibilité (une incapacité à long terme d'accéder à un traitement), alors qu'en réalité, ils sont confrontés à une difficulté isolée et temporaire d'approvisionnement d'un produit (c'est-à-dire une pénurie) qui a un impact sur leur pratique médicale.

Les professionnels de la santé devraient être en mesure d'informer les organismes compétents s'ils considèrent qu'un médicament est indisponible. Il incomberait au RFSA de recueillir les déclarations et de les traiter. Les parties prenantes pourraient convenir de l'entité chargée d'assurer le suivi de la déclaration et de prendre les mesures qui s'imposent.

L'absence de disponibilité perçue doit être distinguée de l'absence de disponibilité réelle. Une absence réelle de disponibilité résulte de la décision prise par le titulaire de l'AMM de retirer l'antibiotique du marché ou de suspendre sa commercialisation. Dans le cas d'une absence réelle de disponibilité, les actions doivent être discutées avec le fabricant et les autres parties prenantes, comme proposé dans les mesures 9 et 10.

Des lignes directrices et un formulaire de déclaration électronique devraient être élaborés afin de permettre une uniformisation des pratiques en matière de déclaration par les professionnels de la santé.

Le RFSA se réunit actuellement tous les 2 ans pour pallier l'absence de disponibilité. Ces réunions devraient être plus fréquentes pour tenir compte du nombre de déclarations.

Mesure 4 :

Permettre aux professionnels de la santé de signaler l'indisponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire.

Système d'information sur la prescription et l'utilisation des antibiotiques

L'augmentation de la RAM menace notre capacité à traiter les infections courantes. La mauvaise utilisation et la surconsommation d'antibiotiques sont parmi les principales causes de la RAM (30). En France, les plans Écoantibio 1 et 2 ont contribué à réduire de manière significative l'utilisation des antibiotiques en médecine animale, comme décrit dans la section 3. Néanmoins, à l'heure actuelle, les données concernant la prescription d'antibiotiques sont limitées.

Le projet Calypso (31) vise à établir un système d'information sur la prescription d'antibiotiques qui permettra de contrôler de manière transparente et exhaustive les pratiques vétérinaires. Il vise à recueillir des données, à recenser les besoins médicaux non satisfaits et à analyser les choix en matière de prescription en l'absence de traitement adéquat. Calypso est également destiné à guider les décideurs politiques dans la détermination de mesures susceptibles d'améliorer l'utilisation des antibiotiques en médecine animale et de garantir la disponibilité des médicaments. À long terme, cette approche devrait renforcer l'efficacité des antibiotiques.

Ce projet pourrait s'inspirer du système d'information suisse sur les antibiotiques en médecine vétérinaire (32) mis en place depuis janvier 2019. Les premiers résultats devraient être publiés prochainement. L'introduction, en France, d'un système d'information similaire serait utile. Par exemple, les diagnostics qui ne sont pas inclus dans le système pourraient y être ajoutés.

Mesure 5 :

Promouvoir la mise en œuvre du projet Calypso en s'appuyant sur des initiatives équivalentes internationales.

6.2.2 Mesures économiques

Favoriser l'achat d'antibiotiques

En France, les vétérinaires s'approvisionnent généralement en médicaments par le biais de centrales d'achat. Il existe une vingtaine de centrales d'achat en France ; chacune négocie directement le prix des médicaments avec la société pharmaceutique. Si le prix n'est pas le seul critère de sélection, il en est le principal.

L'expérience concernant l'achat par les hôpitaux de médicaments utilisés en médecine humaine montre que, l'utilisation du prix comme principal critère de sélection a pour effet de limiter la concurrence au fil du temps et de réduire le nombre d'entreprises qui répondent aux appels d'offres et le nombre de médicaments disponibles, en particulier les

plus vulnérables (les plus anciens, les moins chers, les moins volumineux), comme les antibiotiques.

Les pratiques actuelles d'achat des médicaments utilisés en médecine humaine consistent à sélectionner l'option la moins chère et à conclure un contrat d'achat d'une durée définie. Ces conditions d'achat, bien que faciles à mettre en œuvre, offrent un faible niveau de prévisibilité tant pour le vendeur (le laboratoire pharmaceutique) que pour l'acheteur (la centrale d'achat vétérinaire). L'efficacité de cette approche peut être remise en question à long terme. Elle peut accélérer le retrait du marché d'antibiotiques vulnérables s'ils ne sont pas sélectionnés par une masse suffisamment critique de centrales d'achat.

Pour éviter une tendance similaire dans le secteur vétérinaire, un accord-cadre pourrait être conclu entre l'industrie pharmaceutique vétérinaire (par exemple au travers de du syndicat SIMV) et les centrales d'achat vétérinaires. L'objectif de ces accords serait de permettre aux fabricants d'anticiper la demande et l'évolution des prix sur le long terme pour les produits de niche pour lesquels le risque de retrait est le plus important. L'accord-cadre ne s'analyserait pas en un contrat d'achat, mais plutôt en un accord commun sur les pratiques d'approvisionnement en médicaments vétérinaires. Son application pourrait nécessiter de donner un statut juridique aux centrales d'achat. Les négociations et les contrats d'achat resteront du ressort des fabricants et des centrales d'achat.

Cette approche a donné des résultats très positifs dans plusieurs centrales d'achat, notamment entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le représentant de l'Association des industries pharmaceutiques (LEEM) (33). La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) serait associée à l'élaboration de l'accord-cadre.

Si le règlement (UE) 2019/6 apportera une stabilité réglementaire au cours des prochaines années, comme expliqué aux sections 3 et 4, le marché des antibiotiques vétérinaires reste très imprévisible.

L'objectif d'un accord-cadre serait de fournir plus de prévisibilité concernant le marché des antibiotiques à usage vétérinaire et d'assurer leur disponibilité à long terme.

Seraient incluses dans l'accord-cadre des dispositions relatives à :

- la création d'un comité directeur pour l'achat de médicaments ;
- la mise en place d'outils d'approvisionnement innovants ;
- l'établissement de partenariats permettant de prévenir tout retrait du marché ;
- la mise en place d'une consultation sur l'ajustement des prix ; et
- un mécanisme de recherche de consensus sur les prix.

Mesure 6 :

Élaborer un accord-cadre entre le SIMV et le représentant des centrales d'achat.



Créer un comité de pilotage chargé de contrôler les achats de médicaments

L'élaboration et la mise en œuvre de l'accord-cadre nécessiteraient la création d'un comité de pilotage chargé de superviser les achats de médicaments. Ce comité serait composé de représentants de l'industrie pharmaceutique vétérinaire (par exemple le SIMV), de représentants des centrales d'achats vétérinaires et des observateurs (Direction générale de l'alimentation et/ou ANMV et/ou DGCCRF) et de vétérinaires. Il sera chargé de veiller à la mise en œuvre de l'accord-cadre et d'évaluer ses résultats.

Le comité de pilotage se réunira au moins une fois par an pour faire le point sur l'accord-cadre. Si les deux parties en conviennent, des négociations pourront être entamées entre elles en vue de le modifier.

Mesure 7 :

Créer un comité de pilotage chargé de mettre en œuvre et de superviser l'accord-cadre conclu entre les centrales d'achat et l'industrie pharmaceutique.

Mettre en place des outils d'achat innovants

Il est possible de passer d'un mécanisme d'achat basé uniquement sur le prix à un système d'achat plus solide et durable par l'introduction d'un mécanisme plus sophistiqué. Des outils novateurs d'achat peuvent être mis en œuvre afin d'accroître les performances en matière d'approvisionnement et de fournir plus de prévisibilité et de clarté. Certains outils sont déjà utilisés et pourraient contribuer à garantir la disponibilité à long terme des antibiotiques les plus vulnérables aux pénuries.

En voici quelques exemples :

- Les incitations à l'achat : la centrale d'achat paie une redevance annuelle minimale indépendamment du volume des ventes en échange d'une garantie de disponibilité.
- Multi-attribution : plusieurs candidats sont sélectionnés (au lieu d'un seul) et le volume acheté pour chacun est prédéfini.
- Contrat pluriannuel : un contrat d'achat pluriannuel (et non annuel) offre une meilleure prévisibilité à long terme.
- Engagement sur les volumes : un volume d'achat garanti est convenu. La disponibilité peut ne pas être assurée pour des volumes supplémentaires.

Mesure 8 :

Utiliser des outils d'achats innovants pour garantir la disponibilité à long terme des antibiotiques vulnérables aux pénuries.

Établir des partenariats pour prévenir les retraits de médicaments du marché

Les discussions avec les parties prenantes ont révélé que la plupart des retraits de médicaments du marché peuvent être évités et leur impact atténué s'ils sont gérés à l'avance.

La mesure 3 relative à la mise en place d'une procédure de déclaration de retrait du marché ou d'intention de retrait par les fabricants, inspirée de celle applicable aux pénuries, permettra aux régulateurs français d'anticiper la décision des titulaires d'AMM de médicaments à usage vétérinaire de se retirer du marché français.

Prenons le cas d'un titulaire d'AMM qui envisage de retirer un antibiotique du marché. L'accord-cadre permettrait de lancer un appel à manifestation d'intérêt aux autres membres du comité de pilotage et éventuellement de l'étendre à toute entité habilitée à acquérir les droits y relatifs.

L'accord-cadre pourrait offrir plusieurs options. L'AMM de l'antibiotique pourrait être transférée du titulaire actuel de l'AMM à une autre société. Elle pourrait également être transférée à une centrale d'achat, qui deviendrait alors titulaire de cette AMM et pourrait sous-traiter la production à un fabricant. C'est déjà le cas dans le domaine de la santé humaine (par exemple Civica Rx). Si le titulaire actuel de l'AMM continue de vouloir produire le médicament, il pourrait céder uniquement l'AMM et continuer à superviser la fabrication.

Par ailleurs, si une centrale d'achat ou des centrales d'achat œuvrant conjointement étaient confrontées à des pénuries récurrentes ou à une absence de disponibilité, elles pourraient décider de développer un nouvel antibiotique ou d'étendre l'utilisation d'antibiotiques existants (nouvelles indications ou nouvelles espèces). Dans ce cas, le comité de pilotage pourrait faire office de sphère de sécurité.

Mesure 9 :

Définir une procédure pour prévenir les retraits d'antibiotiques du marché en établissant des partenariats et en facilitant le transfert de technologie.

Consultation sur l'ajustement des prix

Contrairement au prix des médicaments utilisés en médecine humaine, qui sont réglementés et négociés entre les autorités publiques et l'industrie, le prix des médicaments à usage vétérinaire est négocié entre l'industrie et le distributeur (pharmacie ou vétérinaire). En outre, les médicaments à usage vétérinaire ne sont pas remboursés par les systèmes de santé nationaux. Ainsi, le marché des médicaments à usage vétérinaire est soumis au mécanisme de l'offre et de la demande.

Les données présentées dans la section 3 montrent que la diminution des volumes de vente ne s'est pas traduite par une diminution de la valeur du marché, ce qui suggère que celui-ci est fonctionnel. Toutefois, les données révèlent également (section 5) un nombre croissant de retraits du marché, souvent en raison de la non-rentabilité du produit concerné. Des besoins médicaux non satisfaits peuvent en résulter si le médicament retiré était le dernier susceptible de permettre le traitement d'une affection particulière.

Afin d'éviter le retrait du marché des dernières alternatives thérapeutiques disponibles en raison d'un manque de rentabilité, l'accord-cadre définira les conditions permettant aux fabricants de consulter les centrales d'achat sur une éventuelle contribution à l'achat du médicament menacé de retrait. En contrepartie, les fabricants s'engagent à le maintenir sur le marché et à assurer sa disponibilité.

La consultation sera réalisée auprès de chacune des centrales d'achat. Elle pourra varier en fonction de la filière concernée. En conséquence, différentes fourchettes pourraient être spécifiées par chacune d'elles. La confidentialité des consultations serait assurée par le comité de pilotage, ce qui permettra de renforcer la confiance entre les différents acteurs.

L'accord-cadre définirait également les conditions permettant de mettre à contribution les centrales d'achat dans le cadre du financement de projets de développement d'antibiotiques dans les cas où une entreprise envisage d'acquiescer ou de développer un nouvel antibiotique ou d'étendre l'utilisation d'un antibiotique existant à de nouvelles indications ou espèces.

Le manque de prévisibilité et la dynamique négative du marché des médicaments à usage vétérinaire favorisent un comportement moutonnier au sein de l'industrie pharmaceutique. En dépit d'une bonne connaissance des besoins en traitements, seules quelques tentatives ont été faites pour investir dans de nouveaux traitements ou pour étendre l'utilisation des traitements actuels. Ce mécanisme permettrait, en outre, aux centrales d'achat de convenir de pré-commandes, comprenant un engagement sur le prix de vente et le volume des commandes, pour une durée pouvant aller jusqu'à plusieurs années.

Il en résulterait une meilleure visibilité pour l'industrie, qui pourrait se montrer plus encline à investir dans le développement des antibiotiques essentiels. Il convient de noter que si le champ d'application de la mesure est limité au marché français, les acheteurs peuvent se procurer des médicaments dans n'importe quel pays de l'UE. Par conséquent, des mécanismes devront être mis en place pour prévenir les distorsions du marché au niveau européen.

Mesure 10 :

Fournir un cadre permettant de consulter les centrales d'achat sur une éventuelle contribution à l'achat d'antibiotiques existants ou au développement de nouveaux antibiotiques.

Les mesures proposées dans cette section sont axées sur les antibiotiques. Néanmoins, elles pourraient être étendues à tous les médicaments à usage vétérinaire.

Les centrales d'achats dirigées par des pharmacies d'officine pourraient éventuellement se joindre à une telle initiative.

6.2.3 L'approche « une seule santé »

Évaluer l'impact de la nouvelle législation sur la durabilité de la disponibilité des antibiotiques

Les processus législatifs européens et nationaux comprennent systématiquement une analyse d'impact pour chaque nouveau texte législatif. L'objectif de ces évaluations est d'anticiper l'effet que les modifications législatives pourraient avoir. Les processus législatifs européens comprennent également des consultations avec les parties prenantes. Néanmoins, l'enquête effectuée par l'OMS auprès des membres du SIMV révèle qu'en France, quatre nouvelles mesures législatives sur cinq sont perçues négativement et mettent en danger la disponibilité des antibiotiques. Parmi les exemples cités figurent le règlement (UE) 2019/6, le plan Ecotox, les plans Écoantibio et le décret relatif aux antibiotiques d'importance critique en France. Un compte rendu détaillé des résultats de cette enquête est proposé dans la section 3.

La nouvelle législation sur la RAM devrait donc systématiquement inclure une évaluation d'impact sur la santé humaine ainsi que sur l'environnement et la santé animale. Le fait de ne pas inclure toutes les dimensions de l'approche « une seule santé » pourrait s'avérer contre-productif pour la santé humaine à long terme. Par exemple, la réduction du portefeuille d'antibiotiques destinés à un usage vétérinaire pourrait surexposer les animaux aux antibiotiques existants et augmenter le risque de RAM, qui pourrait finalement se propager aux humains. Il est donc nécessaire de recueillir des données sur l'impact de la diminution du nombre d'antibiotiques à usage vétérinaire disponibles sur la santé humaine afin d'éclairer les politiques futures.



Mesure 11 :

Recueillir des preuves de l'impact de la nouvelle législation sur la RAM dans le cadre de l'approche « une seule santé ».

Promouvoir la recherche et le développement (R&D) dans le secteur public pour les antibiotiques destinés à un usage vétérinaire dont le brevet est tombé dans le domaine public

Les données relatives aux antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public peuvent être consultées librement. Ces antibiotiques peuvent être fabriqués et commercialisés par plusieurs sociétés pharmaceutiques. Lorsque le princeps n'est plus protégé par un brevet, le marché s'ouvre aux génériques, ce qui entraîne souvent une baisse des prix. Une éventuelle extension d'indication ne permet pas au médicament de bénéficier d'une protection supplémentaire comme c'est le cas pour la médecine humaine, ce qui profite à tous les concurrents. Le cadre actuel ne soutient pas la R&D une fois que le brevet d'un médicament est tombé dans le domaine public.

Le développement de nouveaux antibiotiques et la réaffectation d'antibiotiques existants sont nécessaires pour maintenir une réserve efficace de traitements, en particulier au vu de l'augmentation de la RAM. Des initiatives existent pour soutenir la R&D dans le secteur public en médecine humaine dans le cadre de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe de la Commission européenne. Jusqu'à présent, il n'existe pas de stratégie européenne équivalente ni d'investissement en ce qui concerne les antibiotiques à usage vétérinaire. La mise en place d'une approche « une seule santé » favorisant l'innovation dans le domaine des antibiotiques à usage animal et évitant l'émergence de la RAM serait également bénéfique pour la santé humaine.

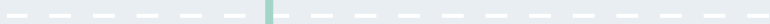
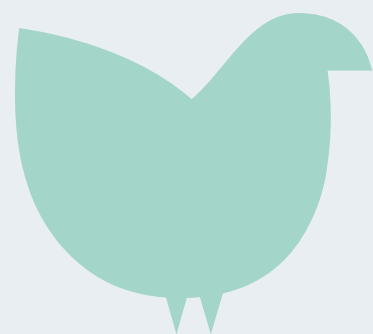
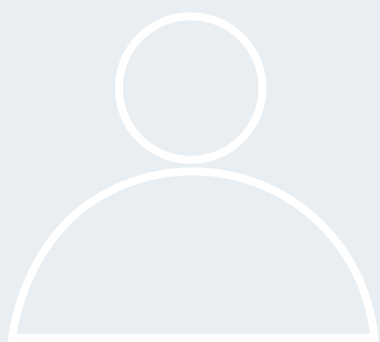
La mesure proposée suggère de recourir à des investissements publics pour soutenir la R&D sur les antibiotiques à usage vétérinaire dont le brevet est tombé dans le domaine public. Par exemple, il pourrait être utilisé pour mettre à jour le dosage conseillé par le titulaire de l'AMM pour tenir compte de la pratique clinique. Cette approche s'inscrit dans le cadre du concept d'« antibiotiques verts » élaboré par le RFSA (34).

Mesure 12 :

En utilisant l'approche « une seule santé », créer un mécanisme de financement public pour soutenir la R&D sur les antibiotiques à usage vétérinaire dont le brevet est tombé dans le domaine public et prévenir l'émergence de la RAM chez les animaux et les humains.

07

Conclusion et prochaines étapes





L'analyse menée dans le cadre du projet Assurer la disponibilité des antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public a permis d'améliorer la connaissance et la prise de conscience des facteurs clés conduisant aux pénuries et à l'absence de disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire dont le brevet est tombé dans le domaine public en France.

Les données du marché vétérinaire français ont révélé une diminution des antibiotiques disponibles ces dernières années. Leur consommation a considérablement baissé pour plusieurs raisons, notamment la mise en œuvre des plans Écoantibio et l'entrée en vigueur de la LAAAF. Si une meilleure gestion de la consommation d'antibiotiques chez les animaux est un résultat positif, la perspective d'une baisse des revenus est perçue négativement par les entreprises qui les développent et les commercialisent. Cette perception négative augmente le risque d'un faible investissement dans les antibiotiques, y compris les médicaments dont le brevet est tombé dans le domaine public, et conduit à des pénuries et à une utilisation inappropriée. L'ensemble de ces facteurs augmente le risque de développer la RAM et, par conséquent, de nuire à la santé animale et humaine.

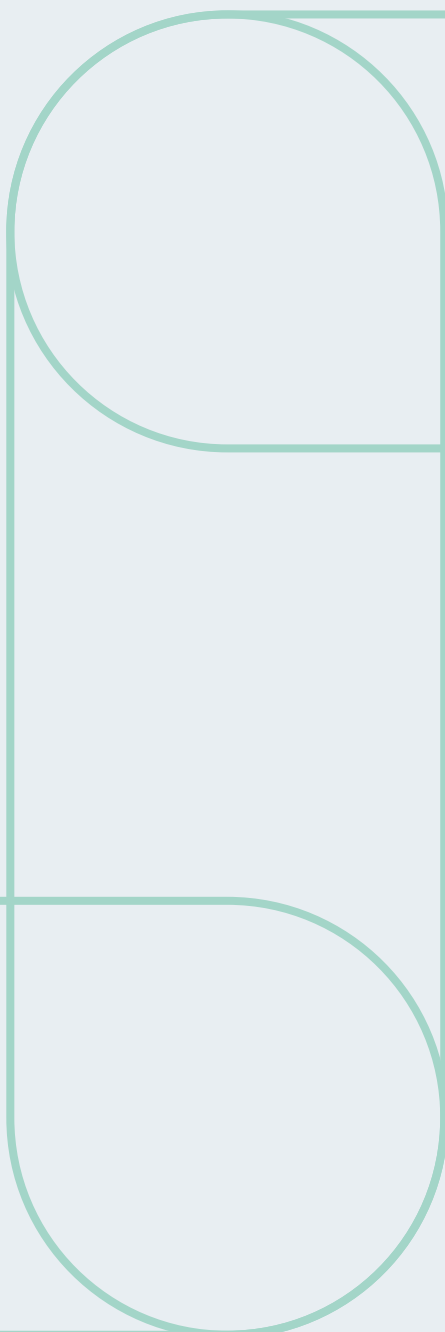
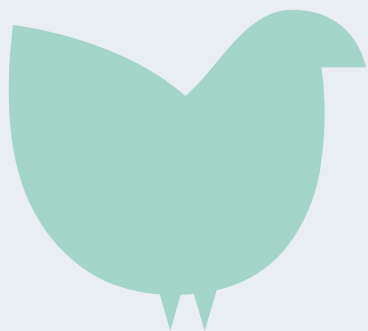
L'analyse des données et les consultations des parties prenantes montrent que le suivi et la gestion des pénuries de médicaments vétérinaires en France, y compris les antibiotiques, sont efficaces. Néanmoins, le manque d'antibiotiques à usage vétérinaire disponibles et d'accès à un traitement approprié constitue un problème particulièrement grave.

Les mesures proposées dans le cadre du projet visent à atténuer les pénuries et à assurer la disponibilité des antibiotiques au niveau national et, s'il y a lieu, européen. Les mesures s'appuient sur le nouveau cadre établi au niveau européen par le règlement (UE) 2019/6 et par des initiatives nationales (par exemple, le projet Calypso). Elles s'appuient sur trois types de mesures, à savoir des mesures structurelles, des mesures économiques et des mesures fondées sur l'approche « une seule santé ».

Les mesures les plus adaptées et les plus faisables seront sélectionnées pour s'attaquer aux causes profondes des pénuries. L'équipe projet de l'OMS, en consultation avec les parties prenantes concernées, établira une liste restreinte de mesures possibles pour atténuer les pénuries et le manque de disponibilité des antibiotiques au niveau national et européen. Cette liste restreinte sera discutée avec les autorités et les parties prenantes concernées. La sélection finale des mesures sera effectuée par les autorités françaises.

08

Références





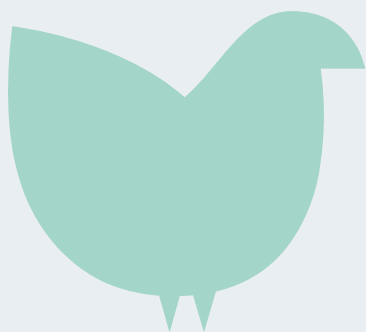
1. Combating antimicrobial resistance and protecting the miracle of modern medicine. Washington (DC): National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; 2021.
2. Livestock population in numbers. In: Eurostat/Products Eurostat News [website]. Luxembourg ; 2022 (<https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20220517-2>, consulté le 27 mai 2022).
3. Les chiffres de la population animale en France. In: FACCO/Chiffres clés [site web]. Paris : Fédération des fabricants d'aliments pour chiens, chats, oiseaux et autres animaux familiers ; 2022 (<https://www.facco.fr/chiffres-clés/animaux-domestiques/>, consulté le 27 mai 2022).
4. Lhermie G, Gröhn YT, Raboisson D. Addressing antimicrobial resistance: an overview of priority actions to prevent suboptimal antimicrobial use in food-animal production. *Front Microbiol.* 2017;7:2114 (<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.02114/full>, consulté le 27 mai).
5. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2018. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2019.
6. Interdiction des antibiotiques comme facteur de croissance dans les aliments pour animaux. In: Commission européenne/Coin presse [communiqué de presse]. Bruxelles : Commission européenne ; 2005 (https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_05_1687, consulté le 27 mai 2022).
7. Les chiffres-clés du marché du médicament vétérinaire. In: SIMV/Qui sommes-nous ? [website]. Paris : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires ; 2021 (<https://www.simv.org/les-chiffres-clefs-du-marché-du-médicament-vétérinaire>, consulté le 27 mai 2022).
8. Loi n°2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt. Paris : Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt ; 2014.
9. Code général des impôts. In: LégiFrance [site web]. Paris : Gouvernement français ; 2021 (https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006069577?etatTexte=VIGUEUR&etatTexte=VIGUEUR_DIFF, consulté le 27 mai 2022).
10. Code de la santé publique. In: LégiFrance [site web]. Paris : Gouvernement français ; 2021 (https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665?init=true&page=1&query=code+de+la+santé+publique&searchField=ALL&tab_selection=all, consulté le 27 mai 2022).
11. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM : rapport annuel 2020. In: ANSES [site web]. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2021 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2020.pdf>, consulté le 27 mai).
12. European Commission. (Text with EEA relevance) 21.6.2017. 2018;2016(68):48-119.
13. Parlement européen et Conseil de l'Union européenne. Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (EU) 2019/6. *J Off Union Eur.* 2019;L4(726):43-167.
14. Bonnes pratiques pour la gestion des ruptures d'approvisionnement d'un médicament vétérinaire. In: ANSES [site web]. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2018:1-5 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-BPrupturesapprovisionnementMV.v1.pdf>, consulté le 26 mai 2022).
15. Availability of medicines. In: EMA/Medicines [website]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>, consulté le 27 mai 2022).
16. Importation et utilisation d'un médicament vétérinaire, relevant d'une prescription, sans AMM en France, en vue d'une utilisation thérapeutique. In: ANSES [site web]. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2022 (<https://www.anses.fr/fr/content/demander-une-importation-de-médicaments-vétérinaires>, consulté le 27 mai 2022).
17. Fiche de déclaration et de suivi d'une rupture de médicament vétérinaire. In: ANSES [site web]. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2021 (<https://www.anses.fr/fr/content/fiche-de-déclaration-et-de-suivi-d'une-rupture-de-médicament-vétérinaire>, consulté le 27 mai 2022).
18. Ruptures. In: ANSES/Surveillance du marché. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2022 (<https://www.anses.fr/fr/content/surveillance-du-marché-nos-dossiers>, consulté le 27 mai 2022).
19. Historique des ruptures clôturées. In: ANSES [site web]. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; (https://www.anses.fr/fr/system/files/Historique_ruptures_octobre_2021.pdf, consulté le 27 mai 2022).
20. Ahmed I, Kasraian K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(6):871-82 (<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X02000741>).
21. Fabry L. Ruptures de stock de médicaments vétérinaires : du recueil de l'information à la recherche de solutions. *JNGTV* 2017. 2017:971-4 (<https://www2.sngtv.org/article-bulletin/ruptures-de-stock-de-médicaments-vétérinaires-du-recueil-de-l'information-a-la-recherche-de-solutions/>, consulté le 17 juin 2022).
22. Dehaumont P, Moulin G. Évolution du marché des médicaments vétérinaires et de leur encadrement réglementaire : conséquence sur leur disponibilité. *Bull Acad Vet Fr.* 2005;158(2):125-36.
23. EU regulatory network reflection paper on the availability of authorised medicinal products for human and veterinary use. In: EMA/Documents [site web]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2018 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/eu-regulatory-network-reflection-paper-availability-authorised-medicinal-products-human-veterinary_en.pdf, consulté le 27 mai 2022).

24. Reflection paper on dose review and adjustment of established veterinary antibiotics in the context of SPC harmonisation EMA/CVMP/849775/2017. In: EMA/ Documents [site web]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-dose-review-adjustment-established-veterinary-antibiotics-context-spc-harmonisation_en.pdf, consulté le 27 mai 2022).
25. Fortineau O, Carnat Gautier P. Disponibilité du médicament vétérinaire : réalité, enjeux et perspectives. Bull Acad Vet Fr. 2014;167(3):201-8.
26. Guiral-Treuil V. Contexte réglementaire et réponse de l'industrie aux demandes du marché : l'exemple des médicaments destinés à des espèces mineures/ indications mineures (« MUMS »). Bull Acad Vet Fr. 2008;161(1):41-8.
27. Règlement CE 470/2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des LMR de résidus des substance pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale. J Off Union Eur. 2009;152:11-22 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0470&from=LT>, consulté le 27 mai 2022).
28. Ongoing shortages. In: EMA/Medicines [site web]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_document-supply_shortage/field_ema_shortage_status/0, consulté le 26 mai 2022).
29. Cartographie des gaps thérapeutiques. In: RFSA [site web]. Paris : Réseaux français pour la santé animale ; 2022 (<https://www.reseau-francais-sante-animale.net/le-rfsa/cartographie-des-gaps-therapeutiques/>, consulté le 26 mai 2022).
30. Principaux repères sur la résistance aux antimicrobiens. In: OMS/Centre des médias [site web]. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2021 (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>, consulté le 26 mai 2022).
31. La France à la pointe sur la surveillance de l'antibiorésistance. In: Agriculture.gouv.fr/Alimentation [website]. Paris : Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire ; 2019 (<https://agriculture.gouv.fr/la-france-la-pointe-sur-la-surveillance-de-lantibioresistance>, consulté le 26 mai 2022).
32. Système d'information sur les antibiotiques en médecine vétérinaire SI ABV. In: Conseil fédéral/OSAV/Antibiotiques [site web]. Berne : Confédération suisse ; 2022 (<https://www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierarzneimittel/antibiotika/isabv.html>, consulté le 26 mai 2022).
33. Accord-cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). In: Gouvernement/Comité économique des produits de santé [site web]. Paris : Gouvernement français ; 2021 (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf, consulté le 26 mai 2022).
34. Bousquet-Mélou A. Les antibiotiques verts : rêve ou réalité ? In: RFSA [présentation]. Paris : Réseaux français pour la santé animale ; 2019 (<https://www.reseau-francais-sante-animale.net/wp-content/uploads/2019/03/A.-Melou-RFSA-070319.pdf>, consulté le 27 mai 2022).
35. Revised policy for classification and incentives for veterinary medicinal products indicated for minor use minor species (MUMS) limited market. In: EMA/ Documents [site web]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2018:5 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/revised-policy-classification-incentives-veterinary-medicinal-products-indicated-minor-use-minor/limited-market_.pdf, consulté le 27 mai 2022).



09

Annexes





Annexe 1: Matériaux et méthodes d'analyse quantitative

Afin de lutter contre la résistance aux antimicrobiens, l'ANMV a mis sur pied une base de données, dans laquelle sont recueillies les données relatives aux antibiotiques, qui permet d'en suivre l'utilisation.

Parmi les données recueillies dans la base figurent les déclarations annuelles obligatoires de ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire. Nous avons utilisé ces données pour analyser à la fois l'offre d'antibiotiques à usage vétérinaire en France et l'utilisation qui en a été faite entre 2010 et 2020.

Diverses extractions ont été effectuées à partir de la base de données de l'ANMV afin d'obtenir des critères qualitatifs d'analyse et des critères quantitatifs d'évaluation des antibiotiques à usage vétérinaire.

Les critères qualitatifs sont les suivants

- les données contenues dans les RCP
 - nom du médicament
 - familles d'antibiotiques
 - principales molécules de l'antibiotique
 - espèces animales cibles
 - voies d'administration
 - formes pharmaceutiques
- données contenues dans les AMM
 - nom du titulaire de l'AMM
 - date d'obtention de l'AMM
 - statut de l'AMM
 - date de révocation éventuelle de l'AMM

Les critères quantitatifs sont les ventes annuelles en tonnes :

- Le suivi des ventes est basé sur une déclaration annuelle de chaque titulaire d'AMM qui commercialise des médicaments à usage vétérinaire contenant des antibiotiques autorisés en France. Des informations sur le nombre d'unités vendues pour chaque médicament sont ainsi transmises à l'Anses-ANMV. Depuis 2009, il est également demandé aux titulaires d'AMM de fournir, pour chaque déclaration, une estimation de la part des ventes pour chaque espèce animale cible. Les données recueillies couvrent la période du 1er janvier au 31 décembre de chaque année et offrent un panorama exhaustif des antibiotiques à usage vétérinaire commercialisés en France au cours de l'année considérée.

Ces critères qualitatifs et quantitatifs ont été regroupés dans un seul fichier afin de réaliser les différentes analyses. Ce fichier comprend 765 marques qui ont obtenu une AMM.

La notion de marque retenue est définie comme le regroupement de toutes les unités de vente individuelles.

C'est le cas par exemple de la marque MARBOCYL 10 % de Vétoquinol, qui regroupe quatre unités de vente individuelles aux conditionnements différents, mais à la même composition de marbofloxacinée dosée à 10 % :

Emballage	Nom de la marque
Boîte contenant un flacon de 100 ml	MARBOCYL 10
Boîte contenant un flacon de 20 ml	MARBOCYL 10
Boîte contenant un flacon de 250 ml	MARBOCYL 10
Boîte contenant un flacon de 50 ml	MARBOCYL 10

Annexe 2: Analyse documentaire sur les causes des pénuries et les mesures d'amélioration

Méthode

L'analyse documentaire réalisée pour le projet a consisté à rassembler des données en utilisant un cadre méthodologique modifié d'étude de la portée.

Collecte de données

Une recherche exhaustive a été élaborée pour CAB Abstracts CABI en utilisant des termes de recherche liés à la médecine vétérinaire, aux antimicrobiens et à la disponibilité. Une recherche a été effectuée sur les combinaisons de termes suivants, en français et en anglais : « antibiotique », « antimicrobien », « vétérinaire », « animal », « pénurie », « disponibilité » et « politique ».

La recherche a été effectuée dans Medline (PubMed), VetMed Resource (CABI), CAIRN et Google Scholar. Des ressources provenant de la littérature grise ont été consultées. Les publications et les fiches d'information ont été recherchées manuellement sur les sites du Ministère de l'agriculture, du Ministère de la santé, de l'Anses, de l'Anses-ANMV, de l'EMA, de l'OIE, de l'OMS, de la Semaine vétérinaire, de la Dépêche vétérinaire, de la revue de l'Ordre national des vétérinaires, de l'Union européenne, de la Commission européenne, de la FDA, de l'OCDE, de ReAct et de JPI AMR.

La recherche a porté sur les données publiées entre 2010 et 2021. En outre, une base de données de courriels créée par LegiVeille a été scannée pour identifier des données complémentaires. La recherche a été effectuée concernant la période 2017-2021. Enfin, la littérature recueillie par les membres du groupe de travail a également été incluse dans notre recherche. Une évaluation rapide a été effectuée en incluant les articles, documents et rapports pertinents après lecture du titre et du résumé et recensement des mots-clés figurant dans le document complet.

Extraction et analyse des données

La recherche a été effectuée concernant la période 2017-2021. Enfin, des rapports et des notes ont été fournis par les membres du groupe de travail (Ministère français de l'agriculture et ANSES). Une évaluation rapide a été effectuée en incluant les articles, documents et rapports pertinents après lecture du titre et du résumé et recensement des mots-clés figurant dans le document complet.

Résultats de la recherche

Les références incluses dans notre analyse sont résumées dans le tableau de l'Annexe 3 et la liste des références de l'Annexe 4.





Annexe 3: Liste des ouvrages consultés dans le cadre de l'analyse visant à recenser les causes de pénuries

Type de document	Langue	Premier auteur	Année	Secteur	Résultat	Mots-clés	
Journal article	Français	Dehaumont	2005	Médecine vétérinaire	Analyse		
Journal article	Français	Dehaumont	2005	Médecine vétérinaire	Recommandation	LMR	Nécessité d'un nouveau cadre
Journal article	Français	Fortineau	2014	Médecine vétérinaire	Analyse	Nouveau cadre réglementaire	Spécificités du marché vétérinaire
Journal article	Français	Guiral-Treuil	2008	Médecine vétérinaire	Recommandation	Cadre réglementaire	Espèces mineures et indications
Journal article	Français	Orand	2014	Médecine vétérinaire	Analyse	Surveillance post-autorisation	
Rapport	Français	ANSES	2018	Médecine vétérinaire	Recommandation	Lignes directrices pour la gestion des pénuries	Définitions
Rapport	Français	ANSES	2013	Médecine vétérinaire	Recommandation	Mise en œuvre d'importations parallèles	
Rapport	Français	ANSES	2018	Médecine vétérinaire	Recommandation	Lignes directrices pour le signalement des pénuries	
Rapport	Français	ANSES	2020	Médecine vétérinaire	Analyse	Analyse quantitative des pénuries	
Rapport	Français	IGAS/CGAAER	2015	Médecine vétérinaire	Recommandation	Directive européenne	Directives en matière de prescription
Rapport	Français	Fabry	2017	Médecine vétérinaire	Analyse	Typologie des pénuries	Alternatives
Rapport	Français	Daudigny	2018	Médecine humaine	Recommandation	Proposition en matière de santé humaine	
Journal article	Anglais	Darrow	2020	Médecine humaine	Recommandation	Encourager la recherche	Loi GAIN
Journal article	Anglais	Källberg	2018	Médecine humaine	Analyse	Disponibilité géographique	
Journal article	Anglais	Mossialos	2010	Médecine humaine	Recommandation	Politiques de promotion de l'innovation	
Journal article	Anglais	Saleem	2021	Médecine humaine	Analyse	Nécessité d'un contrôle des prix	
Journal article	Anglais	Toutain	2013	Médecine vétérinaire	Recommandation	Prix et marché des génériques	
Journal article	Anglais	Toutain	2016	Médecine vétérinaire	Recommandation	Antimicrobiens verts	
Journal article	Anglais	Walia	2019	Médecine vétérinaire		LMR	
Rapport	Anglais	EMA	2021	Médecine vétérinaire	Analyse	Modification du dosage	
Rapport	Anglais	EMA	2018	Médecine vétérinaire	Analyse		

ANSES : Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; EMA : Agence européenne des médicaments ; loi GAIN : Loi fédérale portant dispositif d'incitations au développement de nouveaux médicaments antibactériens (*Generating Antibiotic Incentives Now Act*) ; IGAS/CGAAER : Inspection générale des affaires sociales / Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux ; LMR : limites maximales de résidus.

Annexe 4: Liste des ouvrages consultés par auteur et titre

Ouvrages en anglais

Darrow JJ, Kesselheim AS. Incentivizing antibiotic development: why isn't the Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act working? *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1): ofaa001 (<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa001>, consulté le 17 juin 2022).

Categorisation of antibiotics in the European Union. In: *European Medicines Agency/Documents [website]*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 (EMA/CVMP/CHMP/682 198/2017 ; <https://bit.ly/30ZEuRi>, consulté le 17 juin 2022).

A European One Health action plan against antimicrobial resistance (AMR). Brussels and Luxembourg: European Commission; 2018 (<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d6e681ca-d66d-11e8-9424-01aa75ed71a1> ; consulté le 17 juin 2022).

Herrmann M, Laxminarayan R. Antibiotic effectiveness: new challenges in natural resource management. *Ann Rev Res Econ.* 2010;2(1):125–38 (<https://doi.org/10.1146/annurev.resource.050708.144125>, consulté le 17 juin 2022).

Källberg C, Årdal C, Blix HS, Klein E, Martinez EM, Lindbæk M et al. Introduction and geographic availability of new antibiotics approved between 1999 and 2014. *PLOS ONE.* 2018;13(10):e0205166 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205166>, consulté le 17 juin 2022).

Laxminarayan R. Antibiotic effectiveness: balancing conservation against innovation. *Science.* 2014;345(6202):1299–1301 (<https://doi.org/10.1126/science.1254163>, consulté le 17 juin 2022).

Mossialos E, Morel CM, Edwards S, Berenson J, Gemmill-Toyama M, Brogan D. Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research. Geneva: World Health Organization on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2010.

Reflection paper on dose review and adjustment of established veterinary antibiotics in the context of SPC harmonisation. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021 (EMA/CVMP/849775/2017; <https://www.ema.europa.eu/en/dose-review-adjustment-established-veterinary-antibiotics-context-summary-product-characteristic-spc> ; consulté le 17 juin 2022).

Revised policy for classification and incentives for veterinary medicinal products indicated for minor use minor species (MUMS) limited market. In: *European Medicines Agency/News [website]*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2017 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/revised-guidelines-encourage-development-veterinary-medicines-minor-uses-minor-species> ; consulté le 17 juin 2022).

Saleem Z, Saeed H, Akbar Z, Saeed A, Khalid S, Farrukh L et al. WHO key access antibiotics prices, availability and affordability in private sector pharmacies in Pakistan. *Cost Eff Resour Alloc.* 2021;19(1):10 (<https://doi.org/10.1186/s12962-021-00263-x>, consulté le 17 juin 2022).

Toutain PL, Ferran AA, Bousquet-Melou A, Pelligand L, Lees P. Veterinary medicine needs new green antimicrobial medicines. *Front Microbiol.* 2016;7 (<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01196>, consulté le 17 juin 2022).

Toutain PL, Bousquet-Melou A. The consequences of generic marketing on antibiotic consumption and the spread of microbial resistance: the need for new antibiotics. *J Vet Pharmacol Ther.* 2013;36(5):420–24 (<https://doi.org/10.1111/jvp.12061>, consulté le 17 juin 2022).

Walia K, Sharma M, Vijay S, Shome BR. Understanding policy dilemmas around antibiotic use in food animals & offering potential solutions. *Ind J Med Res.* 2019;149(2):107 (https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2_18, consulté le 17 juin 2022).

Yevutsey SK, Buabeng KO, Aikins M, Anto BP, Biritwum RB, Frimodt-Møller N, et al. Situational analysis of antibiotic use and resistance in Ghana: policy and regulation. *BMC Public Health.* (2017;17(1):896 (<https://doi.org/10.1186/s12889-017-4910-7>, consulté le 17 juin 2022).

Zhang W, Williams A, Griffith N, Gaskins J, Bookstaver PB. Online availability of fish antibiotics and documented intent for self-medication." *PLOS ONE.* 2020;15(9):e0238538 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238538>, consulté le 17 juin 2022).



Ouvrages en français

Barbot D, Begon E, Colmar C, Fresnay E, Guet S, Laurentie S, et al. Pharmacovigilance vétérinaire : les principaux événements 2013 en matière d'effets indésirables des médicaments vétérinaires et de surveillance du marché. HAL. 2014:hal-01102296.

Beck M, Buckley J, O'Reilly S. La gestion des pénuries pharmaceutiques : aperçu et classification des réponses stratégiques en Europe et aux États-Unis. *Rev Int Sci Admin*. 2020;86(4):651–69 (<https://doi.org/10.3917/risa.864.0651>, consulté le 17 juin 2022).

Bonnes Pratiques pour la gestion des ruptures d'approvisionnement d'un médicament vétérinaire. In: ANSES [site web]. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2022 (<https://www.anses.fr/fr/content/bonnes-pratiques-pour-la-gestion-des-ruptures-dapprovisionnement-dun-medicament-veterinaire>, consulté le 17 juin 2022).

Daudigny Y, Decool JP. Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins. In: Sénat/Notice-rapport [site web]. Paris : Sénat ; 2018 (<http://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-737-notice.html>, consulté le 17 juin 2022).

Dehaumont P, Moulin G. Évolution du marché des médicaments vétérinaires et de leur encadrement réglementaire : conséquence sur leur disponibilité. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* 2005;158(2):125–36 (<https://doi.org/10.4267/2042/47760>, consulté le 17 juin 2022).

Fabry L. Ruptures de stock de médicaments vétérinaires : du recueil de l'information à la recherche de solutions. *JNGTV* 2017. 2017:971–4 (<https://www2.sngtv.org/article-bulletin/ruptures-de-stock-de-medicaments-veterinaires-du-recueil-de-linformation-a-la-recherche-de-solutions/>, consulté le 17 juin 2022).

Fiche de déclaration et de suivi d'une rupture de médicament vétérinaire. In: ANSES [site web]. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2021 (<https://www.anses.fr/fr/content/fiche-de-d%C3%A9claration-et-de-suivi-d%E2%80%99une-rupture-de-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire>, consulté le 17 juin 2022).

Fortineau O, Gautier PC. Disponibilité du médicament vétérinaire : réalité, enjeux et perspectives. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* 2014;167(3):201–8 (<https://doi.org/10.4267/2042/54190>, consulté le 17 juin 2022).

Guiral-Treuil V. Contexte réglementaire et réponse de l'industrie aux demandes du marché : l'exemple des médicaments destinés à des espèces mineures/indications mineures (« MUMS »). *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 2008;161(1):41–8 (<https://doi.org/10.4267/2042/47923>, consulté le 17 juin 2022).

Lagarde R. Le service médical rendu (SMR) : applicabilité aux médicaments vétérinaires et proposition d'un SMR vétérinaire [thèse en médecine vétérinaire]. Toulouse : École nationale vétérinaire de Toulouse ; 2019.

Lefeuvre C. La gestion des risques sanitaires induits par le médicament vétérinaire : place de la traçabilité [thèse]. Rennes : École nationale de la santé publique ; 2003.

Méheust D, Chevance A, Moulin G. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015. Rapport annuel. In: ANSES [site web]. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2015 (<https://www.anses.fr/fr/content/rapport-de-lanses-suivi-des-ventes-de-medicaments-veterinaires-contenant-des-antibiotiques-5>, consulté le 17 juin 2022).

Orand JP. La surveillance des médicaments vétérinaires. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2014;167(3):209–12 (<https://doi.org/10.4267/2042/54191>, consulté le 17 juin 2022).

Orand JP, Lambert C, Laurentie S, Pichard F, Charles L, Guet S et al. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Rapport annuel 2016. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2017.

Ségur de la Santé – 50 propositions de l'Ordre national des pharmaciens. In: Ordre national des pharmaciens [site web] Paris : Ordre national des pharmaciens ; 2020 (<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Publications-ordinales/Segur-de-la-Sante-Contribution-de-l-Ordre>, consulté le 17 juin 2022).

Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. In: ANSES [site web]. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2020 (<https://www.anses.fr/fr/content/surveillance-des-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-post-amm-pour-2019>, consulté le 17 juin 2022).

Vienne P, Barbin C, Briand P, Dupuy C. La prescription vétérinaire hors examen clinique – État des lieux et propositions d'évolution. In: IGAS/Rapports publics [site web]. Paris : Inspection générale des affaires sociales ; 2015 (https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/CGAAER_15040_2016_Rapport.pdf, consulté le 17 juin 2022).

Annexe 5: Familles d'antibiotiques à usage vétérinaire disponibles en France

Familles d'antibiotiques à usage vétérinaire disponibles	Nombre d'autorisations
ACIDE CLAVULANIQUE + PÉNICILLINES	39
AMINOGLYCOSIDES	39
AMINOGLYCOSIDES + AUTRES FAMILLES	3
AMINOGLYCOSIDES + CÉPHALOSPORINES 1&2G	1
AMINOGLYCOSIDES + LINCOSAMIDES	8
AMINOGLYCOSIDES + MACROLIDES	1
AMINOGLYCOSIDES + PÉNICILLINES	13
AMINOGLYCOSIDES + PÉNICILLINES + PÉNICILLINES	3
AMINOGLYCOSIDES + POLYPEPTIDES	4
AMINOGLYCOSIDES + POLYPEPTIDES + TÉTRACYCLINES	1
AUTRES FAMILLES	8
AUTRES FAMILLES + MACROLIDES	12
AUTRES FAMILLES + SULFONAMIDES	2
CÉPHALOSPORINES de première et deuxième génération	38
CÉPHALOSPORINES de troisième et quatrième génération	23
FLUOROQUINOLONES	92
LINCOSAMIDES	24
MACROLIDES	62
MACROLIDES + POLYPEPTIDES	1
MACROLIDES + TÉTRACYCLINES	2
MACROLIDES + TRIMÉTHOPRIME	1
PÉNICILLINES	76
PÉNICILLINES + PÉNICILLINES	2
PÉNICILLINES + POLYPEPTIDES	15
PÉNICILLINES + SULFONAMIDES	1
PHÉNICOLES	33
PLEUROMUTILINES	20
POLYPEPTIDES	37
POLYPEPTIDES + SULFONAMIDES	4
POLYPEPTIDES + TÉTRACYCLINES	1
POLYPEPTIDES + TRIMÉTHOPRIME	1
QUINOLONES	22
SULFONAMIDES	20
SULFONAMIDES + SULFONAMIDES	4
SULFONAMIDES + TÉTRACYCLINES	7
SULFONAMIDES + TRIMÉTHOPRIME	38
TÉTRACYCLINES	100

Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.



Annexe 6: Molécules antibiotiques à usage vétérinaire disponibles en France

Principales molécules parmi les familles d'antibiotiques	Nombre d'autorisations
ACIDE CLAVULANIQUE + PÉNICILLINES	39
Amoxicilline	39
AMINOGLYCOSIDES	39
Apramycine	6
Dihydrostreptomycine	2
Framycétine	2
Gentamicine	9
Néomycine	16
Paromomycine	3
Spectinomycine	1
AMINOGLYCOSIDES + AUTRES FAMILLES	3
Framycétine	1
Néomycine	2
AMINOGLYCOSIDES + CÉPHALOSPORINES 1&2G	1
Céfalexine	1
AMINOGLYCOSIDES + LINCOSAMIDES	8
Lincomycine	4
Spectinomycine	4
AMINOGLYCOSIDES + MACROLIDES	1
Spiramycine	1
AMINOGLYCOSIDES + PÉNICILLINES	13
Benzylpénicilline	2
Cloxacilline	2
Dihydrostreptomycine	8
Néomycine	1
AMINOGLYCOSIDES + PÉNICILLINES + PÉNICILLINES	3
Benzylpénicilline	3
AMINOGLYCOSIDES + POLYPEPTIDES	4
Framycétine	1
Néomycine	3
AMINOGLYCOSIDES + POLYPEPTIDES + TÉTRACYCLINES	1
Néomycine	1
AMINOGLYCOSIDES + SULFONAMIDES	4
Sulfadimidine	1
Sulfaguanidine	3
AMINOGLYCOSIDES + TÉTRACYCLINES	3
Dihydrostreptomycine	1
Néomycine	1
Oxytétracycline	1
AUTRES FAMILLES	8

Principales molécules parmi les familles d'antibiotiques	Nombre d'autorisations
Acide fusidique	2
Métronidazole	5
Rifaximine	1
AUTRES FAMILLES + MACROLIDES	12
Spiramycine	12
AUTRES FAMILLES + SULFONAMIDES	2
Sulfadiméthoxine	1
Sulfadimidine	1
CÉPHALOSPORINES de première et deuxième génération	38
Céfalexine	30
Céfalonium	3
Céfapirine	3
Céfazoline	2
CÉPHALOSPORINES de troisième et quatrième génération	23
Céfopérazone	1
Céfovécine	1
Cefquinome	5
Ceftiofur	16
FLUOROQUINOLONES	92
Danofloxacin	2
Difloxacin	1
Enrofloxacin	46
Ibafloxacin	1
Marbofloxacin	36
Orbifloxacin	2
Pradofloxacin	4
LINCOSAMIDES	24
Clindamycine	16
Lincomycine	7
Pirlimycine	1
MACROLIDES	62
Érythromycine	2
Gamithromycine	1
Spiramycine	6
Tildipirosine	2
Tilmicosine	11
Tulathromycine	8
Tylosine	26
Tylvalosine	6
MACROLIDES + POLYPEPTIDES	1
Érythromycine	1
MACROLIDES + TÉTRACYCLINES	2



Principales molécules parmi les familles d'antibiotiques	Nombre d'autorisations
Érythromycine	1
Oxytétracycline	1
MACROLIDES + TRIMÉTHOPRIME	1
Spiramycine	1
PÉNICILLINES	76
Amoxicilline	52
Ampicilline	5
Benzylpénicilline	4
Cloxacilline	7
Hydriodure de pénétamate	5
Phénoxy méthylpénicilline	3
PÉNICILLINES + PÉNICILLINES	2
Benzylpénicilline	1
Cloxacilline	1
PÉNICILLINES + POLYPEPTIDES	15
Amoxicilline	1
Ampicilline	10
Benzylpénicilline	1
Cloxacilline	3
PÉNICILLINES + SULFONAMIDES	1
Sulfadiméthoxine	1
PHÉNICOLS	33
Chloramphénicol	3
Florfénicol	28
Thiamphénicol	2
PLEUROMUTILINES	20
Tiamuline	20
POLYPEPTIDES	37
Bacitracine	1
Colistine	34
Polymyxine b	2
POLYPEPTIDES + SULFONAMIDES	4
Sulfadiméthoxine	1
Sulfaguanidine	2
Sulfaméthoxypyridazine	1
POLYPEPTIDES + TÉTRACYCLINES	1
Oxytétracycline	1
POLYPEPTIDES + TRIMÉTHOPRIME	1
Triméthoprim	1
QUINOLONES	22
Fluméquine	6
Acide oxolinique	16

Principales molécules parmi les familles d'antibiotiques	Nombre d'autorisations
SULFAMIDES	20
Phtalylsulfathiazole	1
Sulfadiméthoxine	10
Sulfadimidine	3
Sulfaguanidine	4
Sulfaméthoxypyridazine	1
Sulfapyridine	1
SULFONAMIDES + SULFONAMIDES	4
Sulfadimidine	3
Sulfaguanidine	1
SULFONAMIDES + TÉTRACYCLINES	7
Chlortétracycline	2
Oxytétracycline	1
Sulfadiméthoxine	1
Sulfadimidine	1
Sulfanilamide	1
Tétracycline	1
SULFONAMIDES + TRIMÉTHOPRIME	38
Sulfadiazine	14
Sulfadiméthoxine	12
Sulfadimidine	1
Sulfadoxine	2
Sulfaméthoxazole	5
Sulfaméthoxypyridazine	4
TÉTRACYCLINES	100
Chlortétracycline	13
Doxycycline	43
Oxytétracycline	41
Tétracycline	3
Total	765

Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.



Annexe 7: Liste des espèces animales auxquelles les antibiotiques à usage vétérinaires sont destinés, seuls ou en association, en France

Espèces dominantes estimées	Espèces cibles	Nombre d'autorisations
ABEILLE	ABEILLE	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU BOVINS PORCINS	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAILLE CANARD CHÈVRE DINDE FAISAN LAPINS OIE PINTADE POULET POULE	6
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAILLE CANARD CHÈVRE DINDE FAISAN LAPINS OIE PERDRIX PINTADE POULES VEAU	2
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAILLE CANARD CHÈVRE DINDE LAPINS OIE PINTADE POULES	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAILLE CANARD FAISAN LAPINS OIE PERDRIX PINTADE POULES	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS ÉQUINS LAPINS PORCINS VEAU VOLAILLES	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS ÉQUINS PORCINS VEAU	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS LAPINS PORCELET VEAU VOLAILLES	2
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS LAPINS PORCINS VEAU	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS LAPINS PORCINS VEAU VOLAILLES	13
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS LAPINS PORC VOLAILLES	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS LAPINS VEAU VOLAILLES	2
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRIN PORCELET POULAIN VEAU	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRIN PORCELET VEAU VOLAILLES	2
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS PORCINS	13
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS PORCINS POULAIN VEAU	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS PORCINS VEAU	2
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS PORCINS VEAU VOLAILLES	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS VEAU	2
OVINS CAPRINS	AGNEAU CAPRINS VEAU VOLAILLES	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU CHIEN POULAIN VEAU	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU DINDE PORCINS POULET VEAU	2
OVINS CAPRINS	AGNEAU LAPINS	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU LAPINS PORCELET POULAIN VEAU VOLAILLES	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU LAPIN PORCINS VEAU VOLAILLES	9
OVINS CAPRINS	AGNEAU PORCELET VEAU VOLAILLES	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU PORCINS	1
OVINS CAPRINS	AGNEAU PORCINS VEAU	3
OVINS CAPRINS	AGNEAU PORC VEAU VOLAILLES	11
OVINS CAPRINS	AGNEAU VEAU	2
POISSONS	LOUPS DE MER DAURADES SALMONIDÉS TURBOTS	1
BOVINS	BOVINS	52
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHAT ÉQUINS CHIEN OVINS PORCINS	2
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHAT CHIEN ÉQUINS OVINS PORCINS	3
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHAT CHIEN ÉQUINS PORCINS	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHAT CHIEN OVINS PORCINS	3
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHAT CHIEN OVINS VOLAILLES	1

Espèces dominantes estimées	Espèces cibles	Nombre d'autorisations
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHAT CHIEN PORCINS	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHAT OVINS PORCINS	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHEVAL LAPINS OVINS POISSONS PORCINS VOLAILLES	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHEVAL OVINS PORCINS	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHIEN ÉQUINS LAPINS OVINS PORCINS TOUTES LES ESPÈCES	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHIEN ÉQUINS OVINS PORCINS	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS CHIEN OVINS VOLAILLES	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS ÉQUINS LAPINS OVINS PORCINS	1
BOVINS	BOVINS CAPRIN ÉQUINS LAPINS OVINS PORCINS VISIONS	1
BOVINS	BOVINS CHÈVRE ÉQUINS OVINS PORCINS	5
BOVINS	BOVINS CAPRINS ÉQUINS OVINS VOLAILLES	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS LAPINS OVINS POISSONS PORCINS VOLAILLES	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS LAPINS OVINS VOLAILLES	2
BOVINS	BOVINS CAPRINS OVINS	1
BOVINS	BOVINS CAPRINS OVINS PORCINS	12
BOVINS	BOVINS CAPRINS PORCINS	2
BOVINS	BOVINS CHAT ÉQUINS CHIEN OVINS PORCINS	1
BOVINS	BOVIN CHAT CHIEN	2
BOVINS	BOVINS CHAT CHIEN ÉQUINS OVINS PORCINS	2
BOVINS	BOVINS CHAT CHIEN ÉQUINS PORCINS VOLAILLES	1
BOVINS	BOVINS CHAT CHIEN OVINS PORCINS	1
BOVINS	BOVINS CHAT CHIEN PORCINS	5
BOVINS	CHAT CHEVAL	1
BOVINS	CHAT CHIEN	1
BOVINS	BOVINS DINDE PORCINS POULET	1
BOVINS	BOVINS ÉQUINS LAPINS OVINS VOLAILLES	1
BOVINS	BOVINS ÉQUINS PORCINS	4
BOVINS	BOVINS LAPINS PORCINS VOLAILLES	1
BOVINS	BOVINS OVINS	4
BOVINS	BOVINS OVINS PORCELET PORCINS	1
BOVINS	BOVINS OVINS PORCINS	15
BOVINS	BOVINS OVINS PORCINS VOLAILLES	1
BOVINS	BOVINS PORCINS	48
BOVINS	BOVINS PORCINS VOLAILLES	2
BOVINS	BOVINS TRUIES	4
OVINS CAPRINS	OVINS CAPRINS VACHE	1
VOLAILLES	CAILLE CANARD DINDE FAISAN LAPINS OIE PERDRIX PINTADE POULET	1
VOLAILLES	CANARD DINDE PORCINS POULET	1
VOLAILLES	CANARD DINDE PORCINS POULET DE CHAIR	2
VOLAILLES	CANARD DINDE PORCINS POULET DE CHAIR VEAU	1
VOLAILLES	CANARD DINDE POULET	2



Espèces dominantes estimées	Espèces cibles	Nombre d'autorisations
OVINS CAPRINS	CAPRINS CHAT CHIEN OVINS PORCINS VEAU VOLAILLES	1
CHAT CHIEN	CHAT	11
CHATS CHIENS	CHAT CHEVAL CHIEN	2
CHAT CHIEN	CHAT CHIEN	87
CHAT CHIEN	CHAT CHIEN CHEVAL	1
CHATS CHIENS	CHAT CHIEN LAPINS NAC OISEAU DE CAGE ET DE VOLIÈRE PORC RONGEURS	1
CHATS CHIENS	CHAT CHIEN NAC	1
CHAT CHIEN	CHAT CHIEN PORCELET VEAU	2
CHAT CHIEN	CHAT CHIEN PORCINS	1
CHATS CHIENS	CHAT CHIEN PORCINS VEAU	1
CHATS CHIENS	CHAT CHIEN VEAU	2
ÉQUINS	CHEVAL	1
CHATS CHIENS	CHIEN	108
VOLAILLES	DINDE	1
VOLAILLES	DINDE LAPIN DE CHAIR PORCINS POULE PONDEUSE POULE REPRODUCTRICE POULET DE CHAIR	2
VOLAILLES	DINDE LAPINS POULET	2
VOLAILLES	DINDE PORCINS POULE REPRODUCTRICE POULET DE CHAIR	1
VOLAILLES	DINDE PORCINS POULET REPRODUCTEUR POULET DE CHAIR VEAU	1
VOLAILLES	DINDE PORCINS POULET	7
VOLAILLES	DINDE PORCINS POULET DE CHAIR	2
VOLAILLES	DINDE PORCINS POULET DE CHAIR VEAU	4
VOLAILLES	DINDE POULE REPRODUCTRICE POULET DE CHAIR	2
VOLAILLES	DINDE POULE REPRODUCTRICE POULET DE CHAIR	1
VOLAILLES	DINDE POULET	5
VOLAILLES	DINDE POULET VEAU	1
VOLAILLES	DINDE PORCINS POULET VEAU	5
VOLAILLES	DINDE PORCINS POULET DE CHAIR VEAU	1
VOLAILLES	DINDE PORCINS VEAU VOLAILLES	1
VOLAILLES	DINDE POULET DE CHAIR	1
ÉQUINS	ÉQUINS	1
ÉQUINS	ÉQUINS VACHE	1
VOLAILLES	FAISAN	1
ÉQUINS	JUMENT VACHE	1
LAPINS	LAPINS	7
LAPINS	LAPIN DE COMPAGNIE OISEAU DE CAGE ET DE VOLIÈRE REPTILES RONGEURS	2
LAPINS	LAPINS PORC CHARCUTIER PORCELET	1
LAPINS	LAPINS PORCINS	9
LAPINS	LAPINS PORCINS POULET DE CHAIR VEAU	2
LAPINS	LAPINS PORCINS VEAU	1
LAPINS	LAPINS PORCINS VEAU VOLAILLES	2

Espèces dominantes estimées	Espèces cibles	Nombre d'autorisations
LAPINS	LAPINS VISON VOLAILLES	1
LAPINS	LAPINS VOLAILLES	5
VOLAILLES	OISEAU DE CAGE ET DE VOLIÈRE	3
VOLAILLES	OISEAU DE CAGE ET DE VOLIÈRE PIGEON	1
VOLAILLES	PIGEON	3
VOLAILLES	PIGEON VOLAILLES	1
POISSONS	POISSONS	1
PORCINS	PORC CHARCUTIER PORCELET	1
PORCINS	PORCELET	7
PORCINS	PORCELET POULAIN VEAU	1
PORCINS	PORCELET VEAU	2
PORCINS	PORCINS	52
PORCINS	PORCINS POULE PONDEUSE	1
PORCINS	PORCINS POULE REPRODUCTRICE POULET DE CHAIR	1
PORCINS	PORCINS POULET	2
PORCINS	PORCINS POULET VEAU	1
PORCINS	PORCINS POULET DE CHAIR	10
PORCINS	PORCINS POULET DE CHAIR VEAU	1
PORCINS	PORCINS VEAU	5
PORCINS	PORCINS VEAU VOLAILLES	18
PORCINS	PORCINS VOLAILLES	9
ÉQUINS	POULAIN VEAU	2
VOLAILLES	POULET	2
VOLAILLES	POULET DE CHAIR	11
POISSONS	SAUMON TRUITE	1
POISSONS	TRUITE	2
BOVINS	VACHES	16
BOVINS	VEAU	21
BOVINS	VEAU VOLAILLES	6
VOLAILLES	VOLAILLES	5
Total		764

Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.



Annexe 8: Liste des formes pharmaceutiques disponibles en France par voie d'administration

Voies d'administration et formes pharmaceutiques associées	Nombre d'autorisations
Orale	500
Comprimé	127
Comprimé à mâcher	24
Comprimé enrobé	6
Comprimé pelliculé	5
Gel oral	1
Capsule	9
Granulés pour solution buvable	10
Pâte orale	5
Poudre orale	15
Poudre pour administration dans l'eau de boisson	22
Poudre pour administration dans l'eau de boisson ou le lait	8
Poudre pour solution buvable	88
Poudre pour suspension buvable	3
Prémélange de médicaments	99
Solution diluable buvable	9
Solution orale	51
Solution à administrer dans l'eau de boisson	14
Suspension orale	4
Intramusculaire	66
Poudre et solvant pour solution injectable	4
Poudre et solvant pour suspension injectable	4
Poudre pour solution injectable	3
Solution injectable	34
Solution injectable	21
Intramusculaire, sous-cutanée	57
Solution injectable	36
Solution injectable	21
Intramammaire	38
Pommade intramammaire	3
Solution intra-mammaire	2
Suspension intramammaire	33
Intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée	18
Poudre et solvant pour solution injectable	2
Solution injectable	16
Intramusculaire, intraveineuse	16
Poudre et solvant pour solution injectable	1
Poudre pour solution injectable	1
Solution injectable	13
Solution injectable	1

Voies d'administration et formes pharmaceutiques associées	Nombre d'autorisations
Auriculaire	12
Gel auriculaire	1
Pommade auriculaire	4
Solution pour gouttes auriculaires	2
Suspension pour instillation auriculaire	5
Cutanée	11
Émulsion pour application cutanée	3
Pommade	2
Solution pour pulvérisation cutanée	4
Suspension pour pulvérisation cutanée	2
Sous-cutanée	10
Poudre et solvant pour solution injectable	1
Solution injectable	7
Solution injectable	2
Formulation ophtalmique	10
Gouttes ophtalmiques en solution	3
Gel ophtalmique	1
Pommade ophtalmique	4
Poudre et solvant pour collyre	2
Intramusculaire, intrapéritonéale, sous-cutanée	7
Poudre pour solution injectable	1
Solution injectable	1
Solution injectable	5
Intra-utérine	6
Comprimé intra-utérin	4
Suspension intra-utérine	2
Intramusculaire, intrapéritonéale, intraveineuse, sous-cutanée	5
Solution injectable	5
Auriculaire Cutané	3
Pommade auriculaire et cutanée	1
Suspension auriculaire en gouttes	1
Suspension pour instillation auriculaire	1
Intramusculaire, intrapéritonéale	2
Solution injectable	2
Intramusculaire, intrapéritonéale, intraveineuse, orale	2
Solution injectable et buvable	2
Intraveineuse, sous-cutanée	2
Poudre et solvant pour solution injectable	1
Solution injectable	1
Total général	765

Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.
Anses-ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.



Annexe 9: Ventes en tonnes par famille d'antibiotiques à usage vétérinaire en France entre 2010 et 2020

Ventes en tonnes par famille d'antibiotiques	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	% de 2020	% cumulé de 2020	2020 vs. 2010 (%)
TÉTRACYCLINES	453,13	372,06	320,52	275,52	308,47	183,00	181,88	187,86	179,82	140,47	123,79	30,0	30,0	-72,7
SULFAMIDES + TRIMÉTHOPRIME	147,68	141,41	120,23	114,67	129,22	88,08	98,38	92,38	86,99	76,38	80,67	19,5	49,5	-45,4
PÉNICILLINES	57,51	57,00	55,19	56,35	66,86	38,12	50,20	43,78	42,84	43,18	41,80	10,1	59,7	-27,3
AMINOGLYCOSIDES + PÉNICILLINES	54,34	57,82	55,20	53,79	52,58	45,41	43,52	44,49	41,99	40,24	38,51	9,3	69,0	-29,1
MACROLIDES	74,71	66,65	57,28	48,86	54,90	35,09	35,65	33,07	31,20	29,62	28,87	7,0	76,0	-61,4
AMINOGLYCOSIDES	21,76	21,34	18,29	16,79	20,30	15,66	24,57	22,27	20,69	20,35	19,64	4,8	80,7	-9,7
SULFAMIDES + TÉTRACYCLINES	8,31	9,54	11,90	10,36	11,58	11,53	11,02	4,25	2,93	13,91	17,29	4,2	84,9	108,0
POLYPEPTIDES	63,34	59,36	49,95	41,64	50,19	29,53	19,48	15,77	13,09	9,88	9,58	2,3	87,3	-84,9
ACIDE CLAVULANIQUE + PÉNICILLINES	5,32	5,02	4,39	4,61	5,97	5,13	6,11	6,91	7,25	7,06	8,05	2,0	89,2	51,4
SULFAMIDES	36,90	35,11	29,21	26,34	24,33	20,87	17,42	8,96	8,48	6,60	6,72	1,6	90,8	-81,8
PHÉNICOLS	5,11	4,57	4,65	4,69	5,88	3,90	5,70	5,52	5,88	5,54	6,03	1,5	92,3	18,0
CÉPHALOSPORINES de première et deuxième génération	5,89	6,98	6,56	6,26	7,12	4,34	6,26	5,30	5,47	4,97	5,20	1,3	93,6	-11,8
AMINOGLYCOSIDES + LINCOSAMIDES	4,97	3,70	3,80	3,81	4,47	3,65	3,87	4,00	4,38	4,31	4,61	1,1	94,7	-7,3
PÉNICILLINES + POLYPEPTIDES	5,32	5,25	5,19	4,66	5,10	3,92	4,03	4,56	4,40	3,98	3,86	0,9	95,6	-27,5
PLEUROMUTILINES	6,86	6,66	5,64	5,64	6,44	5,42	4,53	4,16	3,54	3,47	3,42	0,8	96,4	-50,1
AMINOGLYCOSIDES + POLYPEPTIDES + TÉTRACYCLINES	3,51	3,51	2,94	2,08	1,65	2,83	2,15	2,34	2,58	1,99	2,39	0,6	97,0	-31,8
AMINOGLYCOSIDES + TÉTRACYCLINES	2,73	1,88	1,90	1,44	1,75	0,96	1,67	2,14	2,11	1,74	1,80	0,4	97,5	-34,2
QUINOLONES	7,96	6,24	5,35	4,70	5,57	2,80	3,21	3,33	2,75	2,33	1,76	0,4	97,9	-77,9
LINCOSAMIDES	4,71	3,90	3,18	3,10	2,88	1,79	1,64	1,67	1,58	1,72	1,74	0,4	98,3	-63,1
AUTRES FAMILLES	0,05	0,06	0,06	0,07	0,08	0,07	0,78	0,91	1,06	1,30	1,41	0,3	98,6	2546,0
AMINOGLYCOSIDES + SULFAMIDES	1,73	7,60	1,83	1,26	1,42	1,30	1,30	1,40	1,17	1,23	1,34	0,3	99,0	-22,7
SULFAMIDES + SULFAMIDES	5,16	4,71	4,73	4,80	4,13	3,44	3,52	2,89	1,36	1,24	1,11	0,3	99,2	-78,6

Ventes en tonnes par famille d'antibiotiques	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	% de 2020	% cumulé de 2020	2020 vs. 2010 (%)
AUTRES FAMILLES + MACROLIDES	1,79	1,77	1,74	1,48	1,53	1,41	1,42	1,20	1,03	1,09	0,92	0,2	99,5	-48,5
FLUOROQUINOLONES	5,22	5,23	4,94	4,79	4,90	2,67	1,70	1,18	1,00	0,98	0,78	0,2	99,6	-85,0
AMINOGLYCOSIDES + PÉNICILLINES + PÉNICILLINES	0,12	0,16	0,16	0,30	0,42	0,37	0,60	0,70	0,70	0,67	0,66	0,2	99,8	438,2
MACROLIDES + TÉTRACYCLINES	1,27	1,15	1,20	0,88	0,83	0,62	0,23	0,17	0,34	0,31	0,34	0,1	99,9	-73,6
AMINOGLYCOSIDES + CÉPHALOSPORINES 1&2G	0,08	0,11	0,13	0,23	0,31	0,14	0,22	0,24	0,23	0,23	0,25	0,1	100,0	209,7
CÉPHALOSPORINES de troisième et quatrième génération	2,25	2,31	2,33	2,08	1,95	1,49	0,39	0,11	0,12	0,11	0,11	0,0	100,0	-95,3
MACROLIDES + TRIMÉTHOPRIME	0,24	0,14	0,10	0,11	0,10	0,07	0,08	0,07	0,08	0,08	0,08	0,0	100,0	-68,5
PÉNICILLINES + PÉNICILLINES	0,41	0,41	0,42	0,42	0,13	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,0	100,0	-96,2
AMINOGLYCOSIDES + POLYPEPTIDES	0,15	0,14	0,14	0,14	0,10	0,04	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,0	100,0	-95,7
AMINOGLYCOSIDES + AUTRES FAMILLES	-	-	-	-	-	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,0	100,0	-
POLYPEPTIDES + TÉTRACYCLINES	-	0,03	0,49	0,34	0,69	0,90	0,23	-	-	-	-	0,0	100,0	-
MACROLIDES + POLYPEPTIDES	-	0,09	0,11	0,13	0,15	0,13	0,11	-	-	-	-	0,0	100,0	-
PÉNICILLINES + SULFAMIDES	0,15	0,15	0,15	0,14	0,10	0,11	-	-	-	-	-	0,0	100,0	-100,0
AUTRES FAMILLES + SULFAMIDES	0,09	0,03	0,04	0,02	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	0,0	100,0	-100,0
POLYPEPTIDES + TRIMÉTHOPRIME	0,27	0,23	0,27	0,21	0,20	0,19	0,12	-	-	-	-	0,0	100,0	-100,0
POLYPEPTIDES + SULFAMIDES	3,67	3,69	3,62	3,34	3,36	2,26	1,06	-	-	-	-	0,0	-	-100,0
AMINOGLYCOSIDES + MACROLIDES	0,19	0,18	0,13	0,11	0,10	0,04	-	-	-	-	-	0,0	-	-100,0
Volume total en tonnes	992,89	896,16	784,00	706,15	785,79	517,30	533,10	501,66	475,09	424,97	412,75	100,0		-58,4

Source : Anses-ANMV Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Agence nationale du médicament vétérinaire, AMM : autorisation de mise sur le marché.



Annexe 10: Ventes en tonnes par voie d'administration en France entre 2010 et 2020

Ventes en tonnes par voie d'administration	Catégories	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	% de 2020	% cumulé de 2020	2020 vs. 2010 (%)
Orale	Orale	880,63	780,94	669,09	595,88	669,47	418,52	428,13	399,89	372,13	331,66	317,48	76,9	76,9	-63,9
Intramusculaire, sous-cutanée	injectable	53,40	53,40	52,69	51,26	52,19	43,41	42,29	39,97	40,75	38,64	32,06	7,8	84,7	-40,0
Intramusculaire, intrapéritonéale	injectable	22,81	25,09	24,59	22,52	23,33	21,16	20,20	21,10	21,38	19,56	23,73	5,7	90,4	4,1
Intramusculaire, intraveineuse, intrapéritonéale	injectable	8,63	9,45	9,58	9,66	9,65	7,00	11,74	11,57	9,76	8,31	11,13	2,7	93,1	29,0
Intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée	injectable	4,29	4,29	4,38	4,58	5,54	3,88	6,44	6,27	7,21	6,53	6,92	1,7	94,8	61,4
Intramammaire	Local	7,99	8,41	7,46	6,79	6,95	6,42	7,03	6,35	6,59	5,44	5,90	1,4	96,2	-26,2
Intramusculaire, intraveineuse	injectable	6,06	5,91	7,39	7,37	10,38	7,01	7,72	6,68	7,10	5,83	5,69	1,4	97,6	-6,1
Cutanée	Local	-	-	-	-	-	3,10	2,75	2,74	3,05	2,72	3,00	0,7	98,3	
Sous-cutanée	injectable	1,62	1,74	1,99	1,77	1,98	1,65	1,32	1,45	1,79	1,64	1,96	0,5	98,8	20,8
Intramusculaire, intrapéritonéale, sous-cutanée	injectable	2,79	2,75	2,72	2,36	2,69	1,89	2,36	2,62	2,38	2,09	1,93	0,5	99,3	-30,7
Intramusculaire, intrapéritonéal, intraveineuse, orale	injectable	2,04	1,52	1,58	1,50	1,30	1,09	1,03	1,05	0,98	0,82	1,10	0,3	99,6	-46,2
Intra-utérine	Local	1,66	1,64	1,55	1,54	1,37	1,20	1,06	0,95	0,97	0,85	0,82	0,2	99,8	-50,6
Intramusculaire, intrapéritonéale, intraveineuse, orale, sous-cutanée	injectable	0,51	0,56	0,56	0,57	0,65	0,52	0,81	0,84	0,78	0,68	0,80	0,2	99,9	57,7
Auriculaire, cutanée	Local	-	-	-	-	-	0,08	0,10	0,10	0,10	0,09	0,10	0,0	100,0	
Auriculaire	Local	-	-	-	-	-	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04	0,05	0,0	100,0	
Formulation ophtalmique	Local	-	-	-	-	-	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,0	100,0	
Intraveineuse, sous-cutanée	injectable	0,49	0,47	0,42	0,35	0,29	0,30	0,03	0,01	0,03	0,03	0,03	0,0	100,0	-93,3
Volume total en tonnes		992,89	896,16	784,00	706,15	785,79	517,30	533,10	501,66	475,09	424,97	412,75	100,0	100,0	-58,4

Source : ANSES-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.
ANSES-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

Annexe 11: Ventes en tonnes par forme pharmaceutique en France entre 2010 et 2020

Ventes en tonnes par forme pharmaceutique	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	% de 2020	% cumulé de 2020	2020 vs. 2010 (%)
Prémélange de médicaments	475,90	392,33	304,97	264,09	272,81	207,78	197,46	162,14	137,31	133,45	125,98	30,5	30,5	-73,5
Poudre pour solution buvable	287,08	255,18	243,01	214,02	254,10	119,84	120,75	132,88	133,53	103,64	93,97	22,8	53,3	-67,3
Solution injectable	67,16	70,82	68,69	66,27	67,19	56,39	56,31	56,31	54,60	51,67	50,93	12,3	65,6	-24,2
Solution buvable	75,69	81,48	73,62	69,62	87,23	48,48	57,06	51,61	45,57	37,59	36,24	8,8	74,4	-52,1
Solution injectable	30,77	29,70	32,51	31,02	38,34	28,90	34,23	31,81	34,08	29,88	31,48	7,6	82,0	2,3
Poudre pour administration dans l'eau de boisson	0,08	4,16	5,31	6,96	7,64	7,22	14,68	15,70	16,36	17,31	15,67	3,8	85,8	19487,5
Poudre orale	17,46	15,72	15,97	15,24	15,27	13,20	13,94	11,52	11,22	11,09	11,57	2,8	88,6	-33,7
Comprimé	15,15	15,13	14,16	13,30	14,74	10,29	11,47	11,04	11,58	11,27	11,08	2,7	91,3	-26,8
Poudre pour administration dans l'eau de boisson ou le lait	3,12	3,93	3,91	4,98	6,23	2,85	3,96	5,07	5,02	3,67	6,47	1,6	92,9	107,2
Suspension intramammaire	7,54	7,92	6,99	6,31	6,37	6,12	6,94	6,31	6,56	5,42	5,87	1,4	94,3	-22,1
Comprimé à mâcher	0,02	0,08	0,14	0,46	1,02	1,50	1,92	2,10	2,23	2,39	3,66	0,9	95,2	18200
Solution diluable buvable	0,91	0,86	1,46	1,52	2,43	1,15	1,18	2,03	2,47	2,80	3,52	0,9	96,0	286,0
Granulés pour solution buvable	1,15	2,00	2,53	1,71	4,20	2,47	2,24	2,51	2,92	3,45	3,26	0,8	96,8	183,0
Solution à administrer dans l'eau de boisson	0,26	0,49	0,27	0,74	0,47	0,67	0,26	0,29	1,17	2,05	2,85	0,7	97,5	988,5
Solution pour pulvérisation cutanée	-	-	-	-	-	2,46	2,07	2,06	2,34	2,11	2,27	0,6	98,1	-
Comprimé pelliculé	1,61	1,57	1,55	1,43	1,73	1,87	1,94	1,92	1,66	1,71	2,01	0,5	98,6	24,5
Poudre et solvant pour suspension injectable	1,68	2,13	2,19	2,36	0,39	0,84	1,42	1,51	1,68	1,14	1,20	0,3	98,9	-28,4
Solution injectable et buvable, comprimé intra-utérin	2,04	1,52	1,58	1,50	1,30	1,09	1,03	1,05	0,98	0,82	1,10	0,3	99,1	-46,2
Pâte orale	1,42	1,41	1,33	1,40	1,27	1,13	0,99	0,88	0,91	0,80	0,77	0,2	99,3	-45,9
Poudre et solvant pour solution injectable, pommade	0,71	0,68	0,72	0,78	0,69	0,40	0,59	0,43	0,75	0,65	0,76	0,2	99,5	7,5
Solution injectable et buvable, comprimé intra-utérin	0,73	0,78	0,82	0,65	0,65	0,53	0,82	0,84	0,79	0,59	0,63	0,2	99,6	-14,8
Pâte orale	-	-	-	-	-	0,38	0,37	0,37	0,40	0,37	0,42	0,1	99,7	-
Capsule	0,33	0,33	0,25	0,29	0,23	0,20	0,13	0,16	0,19	0,21	0,22	0,1	99,8	-35,4



Ventes en tonnes par forme pharmaceutique	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	% de 2020	% cumulé de 2020	2020 vs. 2010 (%)
Suspension pour pulvérisation cutanée	-	-	-	-	-	0,13	0,18	0,16	0,16	0,11	0,17	0,0	99,8	
Émulsion pour application cutanée, suspension buvable	-	-	-	-	-	0,13	0,14	0,14	0,15	0,13	0,14	0,0	99,9	
Pommade auriculaire et cutanée	0,39	0,30	0,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,15	0,11	0,0	99,9	-72,3
Capsule	-	-	-	-	-	0,07	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,0	99,9	
Comprimé enrobé	0,51	0,48	0,47	0,49	0,57	0,46	0,52	0,42	0,11	0,19	0,08	0,0	99,9	-83,4
Suspension intra-utérine	0,23	0,23	0,22	0,14	0,10	0,07	0,07	0,07	0,06	0,05	0,05	0,0	100,0	-78,8
Poudre pour suspension buvable	0,28	6,21	0,26	0,24	0,11	0,12	0,03	0,05	0,05	0,04	0,04	0,0	100,0	-86,9
Poudre pour solution injectable	0,25	0,23	0,11	0,15	0,13	0,14	0,13	0,03	0,03	0,03	0,03	0,0	100,0	-88,8
Pommade ophtalmique	-	-	-	-	-	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,0	100,0	
Solution intra-mammaire	0,03	0,03	0,03	0,05	0,08	0,04	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,0	100,0	-25,8
Suspension pour instillation auriculaire	-	-	-	-	-	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,0	100,0	
Pommade auriculaire	-	-	-	-	-	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,0	100,0	
Poudre et solvant pour collyre	-	-	-	-	-	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,0	100,0	
Gel auriculaire	-	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	100,0	
Pommade intramammaire, gel ophtalmique	0,42	0,45	0,44	0,43	0,50	0,26	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	100,0	-99,6
Solution pour gouttes auriculaires	-	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	100,0	
Suspension auriculaire en gouttes, gouttes oculaires en solution	-	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00	-	-	0,00	0,0	100,0	
Gel oral	-	-	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	100,0	
Pommade intramammaire, gel ophtalmique	-	-	-	-	-	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	100,0	
Solution pour gouttes auriculaires	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	-	-100,0
Volume total en tonnes	992,89	896,16	784,00	706,15	785,79	517,30	533,10	501,66	475,09	424,97	412,75	100,0		-58,4

Source : ANSES-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotique par les titulaires d'AMM.

ANSES-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

Annexe 12: Autorisations « à risque » par familles d'antibiotiques

Autorisations « à risque » par familles d'antibiotiques associées	Nombre total d'autorisations	Dont nombre d'autorisations à risque	Dont nombre d'autorisations à risque en % du total des autorisations
FLUOROQUINOLONES	92	39	42
TÉTRACYCLINES	100	19	19
PHÉNICOLS	33	13	39
MACROLIDES	62	13	21
PÉNICILLINES	76	13	17
QUINOLONES	22	10	45
POLYPEPTIDES	37	10	27
ACIDE CLAVULANIQUE + PÉNICILLINES	39	9	23
CÉPHALOSPORINES de première et deuxième génération	38	8	21
CÉPHALOSPORINES de troisième et quatrième génération	23	7	30
AMINOGLYCOSIDES	39	7	18
PÉNICILLINES + POLYPEPTIDES	15	6	40
SULFAMIDES + TRIMÉTHOPRIME	38	5	13
PLEUROMUTILINES	20	5	25
SULFAMIDES	20	5	25
SULFAMIDES + TÉTRACYCLINES	7	3	43
LINCOSAMIDES	24	3	13
AMINOGLYCOSIDES + AUTRES FAMILLES	3	2	67
AUTRES FAMILLES + MACROLIDES	12	2	17
AUTRES FAMILLES + SULFAMIDES	2	2	100
AMINOGLYCOSIDES + POLYPEPTIDES	4	2	50
AMINOGLYCOSIDES + PÉNICILLINES	13	1	8
MACROLIDES + TÉTRACYCLINES	2	1	50
PÉNICILLINES + SULFAMIDES	1	1	100
POLYPEPTIDES + SULFAMIDES	4	1	25
SULFAMIDES + SULFAMIDES	4	1	25
AMINOGLYCOSIDES + MACROLIDES	1	1	100
AMINOGLYCOSIDES + SULFAMIDES	4	1	25
PÉNICILLINES + PÉNICILLINES	2	1	50
AMINOGLYCOSIDES + CÉPHALOSPORINES 1&2G	1	0	0
AMINOGLYCOSIDES + LINCOSAMIDES	8	0	0
AMINOGLYCOSIDES + PÉNICILLINES + PÉNICILLINES	3	0	0
AMINOGLYCOSIDES + POLYPEPTIDES + TÉTRACYCLINES	1	0	0
AMINOGLYCOSIDES + TÉTRACYCLINES	3	0	0
AUTRES FAMILLES	8	0	0
MACROLIDES + POLYPEPTIDES	1	0	0
MACROLIDES + TRIMÉTHOPRIME	1	0	0
POLYPEPTIDES + TÉTRACYCLINES	1	0	0
POLYPEPTIDES + TRIMÉTHOPRIME	1	0	0
Total	765	191	25

Source : Anses-ANMV – Déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les titulaires d'AMM.

Anses-ANMV : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Agence nationale du médicament vétérinaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.



Annexe 13: Consultations des principaux acteurs du secteur

Objectifs, matériel et méthodes

Un questionnaire a été élaboré afin de recueillir le point de vue des entreprises de produits pharmaceutiques à usage vétérinaire qui fabriquent des antibiotiques et d'informer l'OMS, qui a ensuite été soumis aux membres du groupe de travail Antibiotiques du SIMV.

Les objectifs étaient :

- de recenser les causes de la pénurie et du manque de disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire en France ;
- d'estimer les coûts de maintien et de développement des antibiotiques ; et
- de discuter des perspectives du marché des antibiotiques à usage vétérinaire afin de mieux recenser les mesures visant à assurer leur disponibilité à long terme.

Le questionnaire a été construit autour de six thèmes comportant chacun plusieurs questions qui sont présentées dans le tableau qui suit.

Thèmes	Numéro de la question	Questions
Causes de la pénurie et du manque de disponibilité des antibiotiques	Question 1	Quelles sont les principales causes de la pénurie (ruptures de stock) d'antibiotiques à usage vétérinaire ? Classez les causes ci-dessous par ordre décroissant d'importance (de 1 la plus importante à xx la moins importante).
	Question 2	Quelles sont les principales causes conduisant à un arrêt de la disponibilité des antibiotiques commercialisés ? Classez les causes ci-dessous par ordre d'importance décroissante (de 1 le plus important à xx le moins important).
	Question 3	Quels sont les principaux obstacles au développement de nouvelles indications concernant les antibiotiques déjà sur le marché ? Classez les obstacles ci-dessous par ordre décroissant d'importance (de 1 le plus important à xx le moins important).
	Question 3a	Quels sont les principaux obstacles à l'ajout de nouvelles espèces concernant les antibiotiques déjà sur le marché ? Classez les causes ci-dessous par ordre décroissant d'importance (de 1 la plus importante à xx la moins importante).
Coûts associés au maintien de l'AMM d'un antibiotique à usage vétérinaire sur le marché	Question 4	Estimez en euros les coûts fixes liés au respect de la réglementation et des normes en vigueur pour le maintien d'une AMM globale d'un antibiotique à usage vétérinaire.
	Question 5	Recensez et précisez dans la mesure du possible les différents coûts associés au maintien de l'AMM d'un antibiotique à usage vétérinaire sur le marché (ex. : dépenses réglementaires, mise aux normes, procédures de contrôle, modernisation du site de production, etc.).
Investissement associé aux nouvelles formulations d'antibiotiques à usage vétérinaire existants	Question 6	Recensez et précisez dans la mesure du possible les différentes dépenses liées au développement d'une nouvelle indication pour un antibiotique existant (par exemple, réalisation d'études, dépenses réglementaires, mise aux normes, procédures de contrôle, modernisation du site de production)
	Question 7	Recensez et précisez dans la mesure du possible les différentes dépenses liées à l'ajout d'une nouvelle espèce pour un antibiotique existant (par exemple, réalisation d'études, dépenses réglementaires, mise aux normes, procédures de contrôle, modernisation du site de production).
	Question 8	Recensez et précisez dans la mesure du possible les différentes dépenses liées au développement d'une nouvelle forme pharmaceutique pour un antibiotique existant (par exemple, réalisation d'études, dépenses réglementaires, mise aux normes, procédures de contrôle, modernisation du site de production).
	Question 9	Recensez et précisez dans la mesure du possible les différentes dépenses liées au développement d'un nouveau dosage pour un antibiotique existant sur le marché (par exemple, réalisation d'études, dépenses réglementaires, mise aux normes, procédures de contrôle, modernisation du site de production).
Question 10	Recensez et précisez dans la mesure du possible les différentes dépenses liées au développement d'une version générique d'un médicament existant (par exemple, réalisation d'études, dépenses réglementaires, mise à niveau, procédures de contrôle, modernisation du site de production).	
Impact des modifications législatives, réglementaires ou autres	Question 11	Comment définiriez-vous l'impact potentiel des modifications législatives, réglementaires ou autres sur la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire ?
Le marché des antibiotiques à usage vétérinaire : situation actuelle et perspectives d'avenir	Question 12	Comment analyseriez-vous le marché actuel des antibiotiques à usage vétérinaire dans son ensemble (une approche de type MOFF est suggérée, mais d'autres approches sont possibles) ?
	Question 13	Quelle est votre perception du marché des antibiotiques à usage vétérinaire, et comment le voyez-vous évoluer dans les années à venir ?
Mesures proposées	Question 14	Quelles mesures proposeriez-vous pour stopper le déclin de la disponibilité actuelle des antibiotiques à usage vétérinaires, promouvoir le développement des antibiotiques à usage vétérinaire existants et le développement de nouveaux antibiotiques à usage vétérinaire ?

Le questionnaire a été envoyé au SIMV jusqu'au 1er octobre. Avec une part de marché estimée à plus de 60 %, ces huit sociétés sont représentatives du marché français des antibiotiques à usage vétérinaire.

Principaux enseignements tirés de l'enquête menée auprès des membres du SIMV sur les antibiotiques à usage vétérinaire

Les principaux enseignements que nous avons tirés des réponses au questionnaire sont les suivants :

- Pénuries et manque de disponibilité :
 - La qualité des produits finis est la première cause de pénurie.
 - La chute des volumes, des prix et des marges sont les principales causes de l'arrêt de la disponibilité.
 - La disponibilité de nombreux génériques a une incidence sur celle des médicaments princeps, qui n'ont plus d'intérêt économique pour les titulaires d'AMM.
 - La capacité insuffisante des sites de fabrication doit être considérée comme l'une des causes des pénuries. Les approvisionnements en principes actifs en dehors de l'Union européenne peuvent être à l'origine du non-respect des BPF (bonnes pratiques de fabrication) et du retrait des fabricants du marché vétérinaire.
- Obstacles à l'ajout de nouvelles indications ou espèces et aux investissements associés :
 - Les entreprises hésitent à investir de l'argent dans la réalisation de nouvelles études dans un marché en déclin et un environnement réglementaire incertain, notamment en ce qui concerne les animaux de rente ou les espèces mineures.
 - L'investissement associé aux nouveaux développements varie de 0,5 à 1 million d'euros pour un générique et atteint plusieurs millions d'euros pour de nouvelles indications, espèces, formes pharmaceutiques ou un nouveau dosage.
 - Les données produites lors de ces développements sont insuffisamment protégées et profiteront aux génériques.
- Coûts associés au maintien sur le marché des AMM d'antibiotiques à usage vétérinaire :
 - Les coûts de maintien d'une AMM vont de 10 000 euros à plusieurs millions d'euros, en fonction de l'état du dossier, du type d'AMM et de la zone géographique d'activité de l'entreprise concernée.
 - Les nouvelles exigences réglementaires influencent le maintien d'une AMM, surtout si le dossier est ancien.
- Impact des modifications législatives et réglementaires :
 - Les modifications législatives et réglementaires sont majoritairement perçues comme négatives par les entreprises. L'un des principaux sujets de préoccupation concerne le risque de renforcement du cadre réglementaire lié à l'entrée en vigueur, en janvier 2022, du nouveau règlement européen sur les médicaments à usage vétérinaire.
 - La liste des antibiotiques réservés à l'homme, le contrôle des antibiotiques d'importance critique et la révision des dosages sont perçus comme ayant le plus grand impact négatif.
- Situation actuelle du marché des antibiotiques à usage vétérinaire et son évolution dans le futur :
 - Les antibiotiques sont essentiels au traitement des infections chez les animaux, mais l'innovation sur ce marché est faible.
 - Ce marché est négligé, en déclin et est soumis à un cadre réglementaire strict. De moins en moins d'entreprises sont engagées dans la production d'antibiotiques à usage vétérinaire.
 - Les exigences réglementaires en vigueur augmentent les coûts de maintien des AMM actuelles ainsi que les coûts de développement de nouvelles AMM.
 - L'image négative associée aux antibiotiques à usage vétérinaire et la forte pression qui en découle constitue une menace pour ces antibiotiques à l'avenir.
- Propositions des entreprises pour des mesures potentielles :
 - Asseoir la réglementation sur les antibiotiques à usage vétérinaire pour leur garantir une vie économique qui justifierait les investissements nécessaires à leur maintien ou à leur développement.
 - Faciliter et simplifier les procédures d'extension des AMM pour les antibiotiques existants.
 - Renforcer la protection des nouvelles données générées.



Annexe 14: Principales causes des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire

Principales causes des pénuries d'antibiotiques à usage vétérinaire	Nombre de réponses	Moyenne des réponses
Difficultés d'approvisionnement en principes actifs	1	1,00
• Rareté des fabricants (principes actifs)	7	3,29
• Volumes de fabrication de produits à usage vétérinaire trop faibles par rapport à la médecine humaine (principes actifs).	8	4,00
• Difficultés de production liées à des contraintes réglementaires (principes actifs).	6	5,17
Difficultés d'approvisionnement en excipients	1	3,00
• Pénurie de fabricants (excipients).	5	5,20
• Volumes de fabrication de produits à usage vétérinaire trop faibles par rapport à la médecine humaine (principes actifs).	5	6,00
• Difficultés de production liées à des contraintes réglementaires (excipients).	4	6,25
Agrément du site de fabrication	6	4,33
Capacités de production du site de production	8	2,75
Problèmes de qualité des principes actifs	7	3,00
Problèmes de qualité des médicaments	4	2,00
Problèmes liés à la chaîne d'approvisionnement et au transport (chaîne du froid)	4	4,25
Autres (à préciser) : absence de génériques	1	5,00

Source : Réponses au questionnaire soumis par l'OMS aux membres du SIMV entre juillet et octobre 2021.
 ; SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires ; OMS : Organisation mondiale de la santé.

Annexe 15: Principales causes conduisant à un arrêt de la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire

Principales causes conduisant à un arrêt de la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire	Nombre de réponses	Moyenne des réponses
Difficultés d'approvisionnement en principes actifs	2	2,00
• Rareté des fabricants (principes actifs)	4	4,25
• Volumes de fabrication de produits à usage vétérinaire trop faibles par rapport à la médecine humaine (principes actifs).	3	5,67
• Difficultés de production liées à des contraintes réglementaires (principes actifs).	3	6,00
Difficultés d'approvisionnement en excipients	1	3,00
• Pénurie de fabricants (excipients).	2	6,50
• Volumes de fabrication de produits à usage vétérinaire trop faibles par rapport à la médecine humaine (principes actifs).	2	6,50
• Difficultés de production liées à des contraintes réglementaires (excipients).	2	6,50
Agrément du site de fabrication	3	5,67
Capacités de production du site de production	3	6,67
Problèmes de qualité des principes actifs	3	4,00
Problèmes de qualité des médicaments	2	5,00
Problèmes liés à la chaîne d'approvisionnement et au transport (chaîne du froid)	2	6,00
Maintien à jour des pièces du dossier d'AMM	4	3,75
• Ecotox	4	4,75
• Enregistrement des principes actifs (DMF)	3	4,33
• Bioéquivalence des génériques vis-à-vis du médicament princeps	2	7,00
• Autres : LMR	1	2,00
Types d'exigences concernant le dossier de demande de maintien d'une AMM	1	1,00
• Référés	3	3,67
• Évaluation globale au niveau européen	3	2,33
Pharmacovigilance	2	4,50
Niveau des quantités vendues	6	1,67
Perte de la protection, arrivée sur le marché de génériques	3	2,67
Pression concurrentielle	3	3,00
Prix catalogue, prix de vente	3	1,67
Indicateurs financiers de rentabilité / ROI	3	1,67
Stratégie commerciale	4	4,75
Fusion/acquisition entre entreprises	2	7,00
Rationalisation des gammes	7	5,71
Image sociétale de l'entreprise	3	7,00
Autres (à préciser) : taille du marché réduite	1	2,00

Source : Réponses au questionnaire soumis par l'OMS aux membres du SIMV entre juillet et octobre 2021.
 ROI : Retour sur investissement ; DMF : Dossier principal sur les médicaments ; LMR : limites maximales de résidus ;
 SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires ; OMS : Organisation mondiale de la santé.

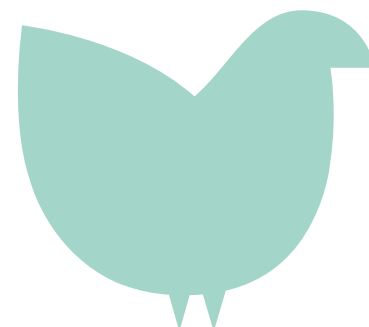
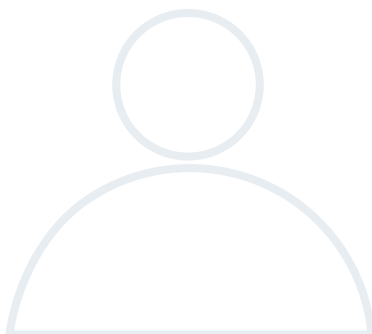


Annexe 16: Principaux obstacles au développement de nouvelles indications

Principaux obstacles au développement de nouvelles indications	Nombre de réponses	Moyenne des réponses
Faisabilité des études demandées	4	2,75
• Niveau d'investissement à réaliser	7	1,57
• Mise à jour du dossier d'AMM	6	2,83
• Incertitudes relatives aux évolutions législatives et réglementaires défavorables aux antibiotiques	6	1,67
Taille du marché cible	5	2,60
• Pression concurrentielle	3	3,67
• Niveau de prix considéré et acceptabilité par le marché	3	3,33
• Indicateurs financiers de rentabilité / ROI	3	2,33
Stratégie commerciale	2	3,00
Image sociétale de l'entreprise	1	4,00
Autres (à préciser) : pression des génériques	1	2,00

Source : Réponses au questionnaire soumis par l'OMS aux membres du SIMV entre juillet et octobre 2021.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ROI : retour sur investissement ; SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires ; OMS : Organisation mondiale de la santé.



Partie du rapport sur :

Les pénuries et disponibilité des antibiotiques utilisés en santé humaine en France



Table des matières de la section 2

01	Introduction	94
02	Données relatives aux pénuries et au manque de disponibilité des antibiotiques en France	96
2.1	Littérature existante	97
2.2	Consultation des parties prenantes	98
2.3	Évolution des pénuries d'antibiotiques	98
2.3.1	Nombre de pénuries d'antibiotiques depuis 2014	98
2.3.2	Part des pénuries d'antibiotiques par rapport aux autres classes thérapeutiques	100
2.4	Caractéristiques des antibiotiques à risque fort de pénurie	102
2.4.1	Pénuries par canal de distribution	102
2.4.2	Pénuries par forme pharmaceutique	103
2.5	Caractéristiques distinctives des antibiotiques	104
2.5.1	Des chaînes de production spécifiques	104
2.5.2	Les pénuries d'antibiotiques suivent un schéma similaire à celui des autres médicaments	104
2.6	Cartographie de la production européenne de principes actifs	104
2.6.1	Consultation des fabricants de principes actifs sur la localisation des capacités de production d'antibiotiques	105
2.6.2	Extraction de la base de données du CEP	105
2.7	Identification des antibiotiques à risque de pénurie	105
2.7.1	Listes existantes de médicaments	106
2.7.2	Capacité de production	106
2.7.3	Pénuries antérieures	107
2.7.4	Conclusions tirées de la base de données	108
2.8	Impact des appels d'offre hospitaliers sur la disponibilité des antibiotiques	108
2.8.1	Introduction	108
2.8.2	Les achats de médicaments par les hôpitaux : un levier de performance et d'efficacité	108
2.8.3	Objectif de l'étude	108
2.8.4	Matériel et méthodes	109
2.8.5	Analyse des données	109
2.8.6	Élaboration et distribution du questionnaire	109
2.8.7	Résultats : données comparatives	111
2.8.8	Informations concernant le contrat	111
2.8.9	Sélection et notation des soumissionnaires	117
2.8.10	Sécurité de l'approvisionnement	122
2.8.11	Centrales d'achat	125
2.8.12	Discussion et conclusions	138

03 Mesures proposées	144
3.1 Récapitulatif des recommandations existantes	145
3.2 Causes profondes des pénuries et du manque de disponibilité des antibiotiques	145
3.3 Recensement des mesures proposées	146
04 Mesures proposées au niveau national et européen	148
4.1 Gouvernance	149
4.1.1 Renforcer les compétences de l'UE en matière de gestion de la chaîne d'approvisionnement et des pénuries	149
4.1.2 Élargir le rôle du réseau européen de réglementation des médicaments à la gestion de la chaîne d'approvisionnement et des pénuries	150
4.1.3 Centraliser la gestion nationale des pénuries et de la chaîne d'approvisionnement	150
4.2 Données	150
4.2.1 Cartographie des différentes composantes de la chaîne d'approvisionnement des médicaments commercialisés dans l'UE	150
4.2.2 Élargissement du catalogue des pénuries	151
05 Mesures proposées concernant les hôpitaux	152
5.1 Introduction	153
5.2 Mesures proposées	153
06 Conclusion et prochaines étapes	156
07 Références	158
08 Annexes	162
Annexe 1: Modèle de fiche d'information	163
Annexe 2: Compilation des publications existantes sur les pénuries d'antibiotiques	165
Annexe 3: Liste des parties prenantes consultées	170
Annexe 4: Liste des producteurs d'IPA d'antibiotiques vulnérables certifiés pour le marché européen	174
Annexe 5: Liste des antibiotiques sélectionnés pour l'étude en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement	178
Annexe 6: Répartition des antibiotiques sélectionnés pour l'étude en situation de pénurie ou à risque de pénurie	181
Annexe 7: Liste des antibiotiques sélectionnés pour l'étude sans rupture passée, actuelle ou risque de rupture d'approvisionnement	184
Annexe 8: Répartition des antibiotiques sélectionnés pour l'étude sans rupture passée, actuelle ou risque de rupture d'approvisionnement	185
Annexe 9: Caractéristiques des antibiotiques par groupe	187
Annexe 10: Rubriques incluses dans le questionnaire	188

Acronymes et abréviations

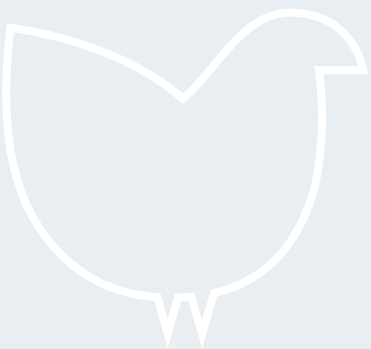
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFVAC	Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie
AGEPS	Agence générale des équipements et produits de santé AP-HP
AMEG	Groupe d'experts ad hoc de conseil en matière d'antimicrobiens
ANSES-ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique–Hôpitaux de Paris
ARM	Accords de reconnaissance mutuelle
ATC	Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique
BCG	Boston Consulting Group
CAQES	Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins
CEFIC	Conseil européen de l'industrie chimique
CEP	Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne
CEPS	Comité économique des produits de santé
CGAAER	Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux
CGE	Conseil général de l'économie
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CLAPS	Club des acheteurs de produits de santé
COST	Programme de coopération européenne en matière de science et de technologie
COVID-19	Maladie à coronavirus
CSIS	Conseil stratégique des industriels de santé
RSE	Responsabilité sociale des entreprises
CVMP	Comité des médicaments à usage vétérinaire
DG REFORM	Direction générale de l'appui aux réformes structurelles
DG SANTÉ	Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire
DGE	Direction générale des entreprises
DGOS	Organisation de la direction générale de l'offre de soins
DGS	Direction générale de la santé
DGSPP	Direction générale de la sécurité et de la protection présidentielle
DMF	Dossier principal sur les médicaments

GHS	Groupes homogènes de séjour
EAHP	Association européenne des pharmaciens d'hôpitaux
EDQM	Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé
EEE	Espace économique européen
EFCG	Association européenne de la chimie fine
EMA	Agence européenne des médicaments
UE	Union européenne
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation
FDA	Administration fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FPP	Produit pharmaceutique final
GDUFa	Loi fédérale relative à l'instauration d'une taxe d'accréditation des médicaments génériques
GEMME	Groupement européen des magistrats pour la médiation
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
HAS	Haute autorité de santé
HMA	Réseau des directeurs des agences du médicament
ICH	Institut central des hôpitaux
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IJAA	Journal international des agents antimicrobiens
INCa	Institut national du cancer
DCI	Dénomination commune internationale
JORF	Journal officiel de la République française
JOUE	Journal officiel de l'Union européenne
Leem	Les Entreprises du médicament
AMM	Autorisation de mise sur le marché
MAA	Ministère de l'agriculture et de l'alimentation
MCM	contremesures médicales
MISS	Médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique
MITM	Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur
MTE	Ministère de la Transition écologique et solidaire
MUMS	Médicaments à usage mineur
NC	Absence de contrat
NHS	Système de santé publique britannique

NICE	Institut national pour l'excellence en matière de santé et de soins (Royaume-Uni)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
GPUE	Groupe pharmaceutique de l'Union européenne
PGP	Plans de gestion des pénuries
PHARE	Performance hospitalière pour des achats responsables
R&D	Recherche et développement
ReAct	Action contre la résistance aux antibiotiques
Resah	Réseau des acheteurs hospitaliers
RFSA	Réseau français pour la santé animale
SICOS	Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie
SIMV	Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires
SIWI	Institut international de l'eau de Stockholm
SNITEM	Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
T2A	Tarifification à l'activité
UniHA	Union des hôpitaux pour les achats
USP	Pharmacopée américaine
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMSA	Organisation mondiale de la santé animale

01

Introduction





Entre 2008 et 2018, les signalements relatifs à des tensions d'approvisionnement ou des ruptures de stocks de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) ont été multipliés par 20 en France (1). La grande majorité de ces médicaments, dont des antibiotiques, sont des produits matures, mais essentiels dont les conséquences liées à ces tensions et ruptures sont graves.

Pour relever le défi de l'augmentation des pénuries et du manque de disponibilité des antibiotiques essentiels, le gouvernement français (comprenant cinq ministères et deux agences nationales en charges du médicament) a demandé en 2020 le soutien de la Direction générale de l'appui aux réformes structurelles (DG REFORM) de la Commission européenne afin d'identifier les contremesures appropriées, à l'aide de l'instrument d'appui technique (TSI). Le projet s'inscrit dans le cadre de la mise en œuvre de l'action 12 de la feuille de route 2019-2022 pour lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France, de la mesure 9 de la feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance et de l'action 39 de la Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en santé humaine.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) met en œuvre un projet de 3 ans intitulé « Assurer la disponibilité des antibiotiques » pour accompagner la France et l'aider à s'attaquer aux causes profondes des pénuries et du manque de disponibilité des antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public et proposer des contremesures efficaces au niveau national et européen, dans une perspective « Une seule santé » (en santé humaine et animale, tout en tenant compte de l'environnement) (2, 3, 4).

Dans le cadre du présent rapport, le terme « pénurie » désigne l'indisponibilité temporaire d'un antibiotique (rupture de la chaîne d'approvisionnement) (5) ; le manque de disponibilité s'entend, quant à lui, comme l'indisponibilité permanente d'un antibiotique (arrêt de sa commercialisation ou absence d'autorisation de mise sur le marché).

Les mesures pilotes sélectionnées seront mises en œuvre à l'échelle nationale par les ministères français concernés, des institutions gouvernementales et des parties prenantes participant activement à la conception et à la mise en œuvre du projet, et qui ont été consultés lors de ses principales étapes. Le projet, d'une durée de trois ans, comprend trois phases, pour lesquelles les résultats suivants sont attendus :

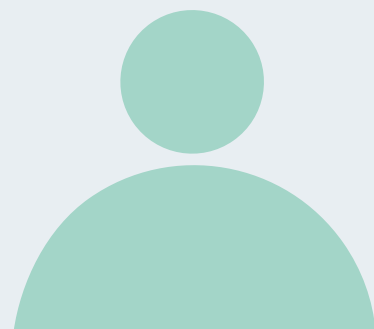
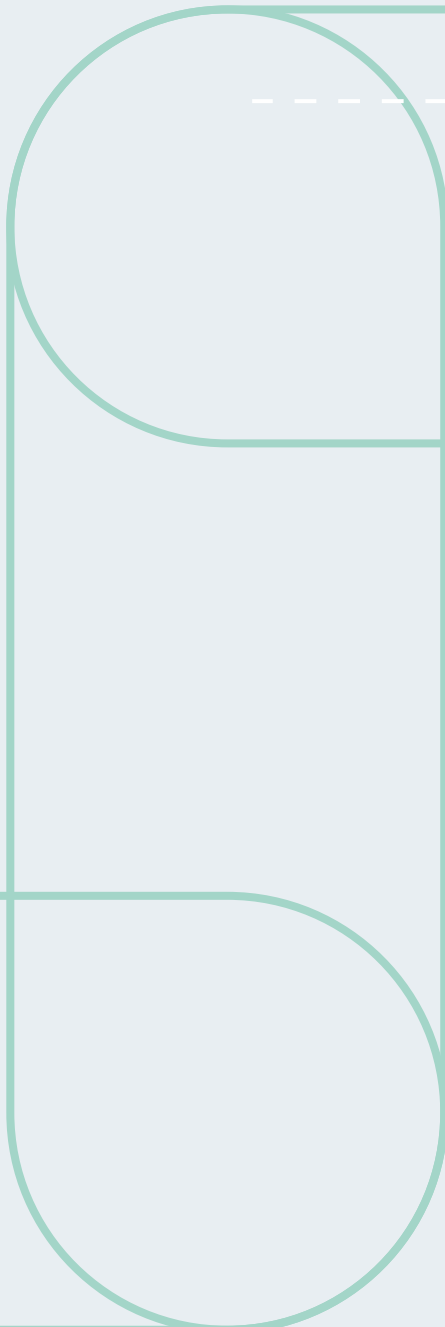
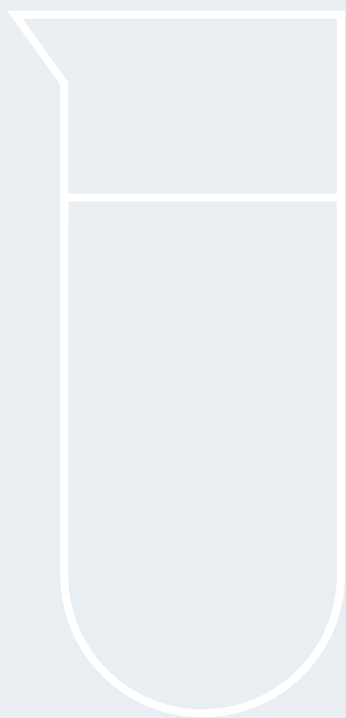
- Résultat 1 : Les autorités françaises ont amélioré leur connaissance et pris conscience des facteurs conduisant aux pénuries et au manque de disponibilité des antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public utilisés en médecine humaine et vétérinaire.
- Résultat 2 : Les autorités françaises sont à même de concevoir des mesures pour lutter contre les causes profondes des pénuries et du manque de disponibilité d'antibiotiques, et partager les connaissances et les enseignements tirés avec les parties prenantes.
- Résultat 3 : Les autorités et les parties prenantes françaises disposent des compétences nécessaires à la mise en œuvre des mesures prises, à leur suivi et à l'évaluation de leur impact.

Cette partie du rapport présente les analyses sur les pénuries et la disponibilité des antibiotiques utilisés en médecine humaine réalisées lors de la phase 1 du projet, qui s'est déroulée de novembre 2020 à décembre 2021. La question des pénuries et de la disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire est abordée dans une partie distincte.

Elle comprend un état des lieux de la situation et une analyse des données quantitatives. Après avoir identifié les antibiotiques les plus sensibles aux ruptures d'approvisionnement, une cartographie détaillée de leurs caractéristiques permet d'identifier les causes profondes conduisant aux pénuries et aux problèmes de disponibilité les concernant. Enfin, le rapport suggère des contremesures basées sur des mesures existantes au niveau français et européen et de nouvelles mesures basées sur les caractéristiques des différents antibiotiques en tension.

02

Données relatives aux pénuries
et au manque de disponibilité des
antibiotiques en France





Ce chapitre dresse un état des lieux des pénuries et du manque de disponibilité des antibiotiques en France. Les résultats obtenus dans cette partie du rapport permettront de concevoir des mesures à même de limiter les risques liés aux difficultés d’approvisionnement.

2.1 Littérature existante

L’analyse des pénuries et de la disponibilité des antibiotiques utilisés en médecine humaine en France s’appuie sur la littérature existante et les données disponibles.

L’équipe de projet de l’OMS a recensé divers travaux, publications et données fournis par les autorités françaises et les parties prenantes, y compris les organisations internationales. Parmi ces travaux figurent des articles publiés dans des revues, des rapports de recherche et autres documents relevant de la littérature grise et les données générales disponibles sur les pénuries et le manque de disponibilité, qui concernent en particulier les antibiotiques à usage humain et vétérinaire. L’équipe du projet a consulté les membres du groupe de travail (Annexe 1). Une fiche d’information leur a été envoyée le 11 janvier 2021. Huit contributions ont été recueillies jusqu’au 29 janvier 2021. À cette liste, l’équipe de projet a ajouté diverses publications concernant la situation dans d’autres pays.

Outre la consultation des parties prenantes mentionnée ci-dessus, l’équipe de projet de l’OMS a effectué une recherche dans les documents et les bases de données disponibles. L’Annexe 2 dresse la liste des publications existantes. Au total, 79 documents ont été recensés. Ils ont été classés par thème (santé humaine, santé vétérinaire, santé humaine et vétérinaire, et environnement) et par matière (financement, achats hospitaliers, production, réglementation, pénuries, approvisionnement et utilisation).

S’agissant du domaine, 54 % des publications concernent la santé humaine (43 publications) ; 39 % la santé vétérinaire (30 publications) ; 6 % (cinq publications) la santé humaine et vétérinaire ; et 1 % (une publication) l’environnement. Ces chiffres révèlent la prédominance dans les données existantes des études portant sur les pénuries de médicaments utilisés en médecine humaine, celles relatives à la médecine vétérinaire et à l’environnement étant plus rares.

En ce qui concerne les thèmes abordés, 47 % des publications se rapportent à la gestion des pénuries de médicaments (37 publications) ; 27 % à l’utilisation des antibiotiques (22 publications) ; 9 % à l’approvisionnement en médicaments (7 publications) ; 9 % à la réglementation relative aux médicaments (7 publications) ; 4 % à la production de médicaments (3 publications) ; 3 % aux questions de financement (2 publications) et 1 % (1 publication) aux achats hospitaliers.

L’équipe de projet a recensé cinq documents clés en santé humaine et deux en santé vétérinaire.

Au premier rang de ces documents clés relatifs aux médicaments utilisés en médecine humaine figure la feuille de route pour 2019-2022 du Ministère français de la santé, dont l’objectif est de lutter contre les pénuries de médicaments et d’améliorer leur disponibilité en France (1).

Cette feuille de route s’articule autour de quatre axes et comprend 28 actions clés qui doivent être mises en œuvre d’ici 2022. L’action 12, en particulier, met l’accent sur la nécessité de trouver des solutions pour limiter les pénuries d’antibiotiques.

En plus de la feuille de route, quatre rapports ont été rédigés au cours des quatre dernières années qui offrent des perspectives supplémentaires :

- le rapport d'information du Sénat sur les pénuries de médicaments et de vaccins, qui s'intéresse à la dimension structurelle du problème (6) ;
- le rapport de l'Académie nationale de pharmacie française, qui fournit un éclairage technique sur l'indisponibilité des médicaments (7) ;
- le rapport « Biot » de la mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels (8) ; et
- Le plan d'action des entreprises du médicament (Leem) pour lutter contre les ruptures de stocks (9).

Dans ces trois rapports et plan d'action sont formulées des recommandations pour limiter les pénuries de médicaments en France et renforcer les chaînes d'approvisionnement, dont un résumé figure dans la section 4.1 du présent document.

Deux autres rapports ont été publiés entre la période où l'examen des documents a été entrepris et le 1er mars 2022. Ils sont évoqués dans le présent rapport, mais n'ont pas été intégrés dans l'analyse effectuée :

- une étude de la Commission européenne sur les pénuries de médicaments (10) ; et
- un rapport sur les vulnérabilités de l'approvisionnement en produits de santé de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) et du Conseil général de l'économie (CGE) (11).

Deux rapports sur les pénuries et le manque de disponibilité des antibiotiques à usage vétérinaire ont été recensés. Le rapport annuel sur la surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) dresse un tableau des pénuries annuelles de médicaments à usage vétérinaire, par domaine thérapeutique. Le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, entré en vigueur en janvier 2022, met à jour l'écosystème des médicaments vétérinaires, y compris les antibiotiques.

2.2 Consultation des parties prenantes

L'étude de la littérature existante a été complétée par la consultation des parties prenantes. Des réunions bilatérales ont permis de recueillir des informations plus informelles sur les causes profondes des pénuries, les défis à relever et les mesures prises jusqu'à présent pour en limiter les effets. La liste des parties prenantes consultées figure dans l'Annexe 3.

2.3 Évolution des pénuries d'antibiotiques

Les pénuries, qui traduisent des perturbations dans la chaîne d'approvisionnement, constituent un phénomène dynamique. L'analyse présentée ci-dessous s'appuie sur les données communiquées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'organisme de réglementation français, à l'équipe de l'OMS le 7 septembre 2021. Ces données recensent tous les signalements de rupture et de risque de rupture d'approvisionnement effectués en France depuis 2014, notamment la date du signalement, la DCI (dénomination commune internationale) complète et simplifiée, et le code ATC (anatomique thérapeutique chimique). En France, on parle de rupture d'approvisionnement lorsqu'une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur est dans l'incapacité de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir fait une demande auprès de 2 entreprises exerçant une activité de distribution de médicament. Les ruptures ou risques de rupture doivent faire l'objet d'un signalement. Si le médicament en rupture est un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), le titulaire de l'AMM est tenu de faire un signalement à l'ANSM (12).

2.3.1 Nombre de pénuries d'antibiotiques depuis 2014

2.3.1.1 Pénuries par présentation médicamenteuse

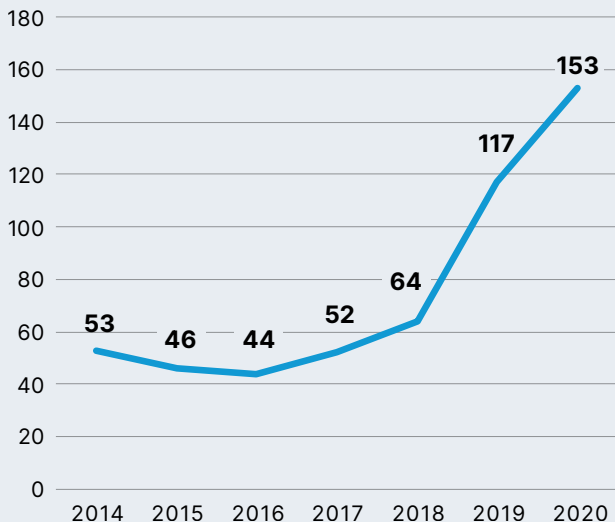
On entend par présentation médicamenteuse, le produit tel qu'il est délivré au patient, c'est-à-dire sa forme galénique, le ou les principes actifs qui le composent et son conditionnement.

La figure 1 montre une tendance, concernant les pénuries d'antibiotiques, qui est similaire à celle des autres médicaments. Le nombre de signalements de rupture ou de risque de rupture d'approvisionnement entre 2014 et 2017 était stable, entre 44 et 64 présentations d'antibiotiques ayant été signalées comme étant en rupture ou à risque de rupture, contre 438 et 590 pour l'ensemble des médicaments (y compris les antibiotiques). Environ 10 % des pénuries de médicaments concernaient des antibiotiques. On note une légère baisse en 2016, suivie d'une augmentation importante à partir de 2018. Les pénuries d'antibiotiques sont passées de 64 en 2018 à 153 en 2020 et les pénuries de médicaments de 590 en 2017 à 1450 en 2019. Ces chiffres montrent que si la COVID-19 (maladie à coronavirus) a exacerbé le problème, elle n'en est pas la cause profonde. La forte augmentation du nombre de signalements en 2020 est également liée à la demande faite par l'ANSM aux titulaires d'AMM de signaler le plus tôt possible les éventuelles ruptures ou risques de rupture d'approvisionnement, et aux dispositions de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, qui renforce les sanctions financières infligées aux laboratoires qui ne respectent pas leurs obligations en la matière.



Fig. 1. Ruptures et risques de rupture d'approvisionnement signalés à l'ANSM par présentation médicamenteuse

a: Pénuries d'antibiotiques depuis 2014



b: Pénuries de tous les médicaments depuis 2012



ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 Source: ANSM database.

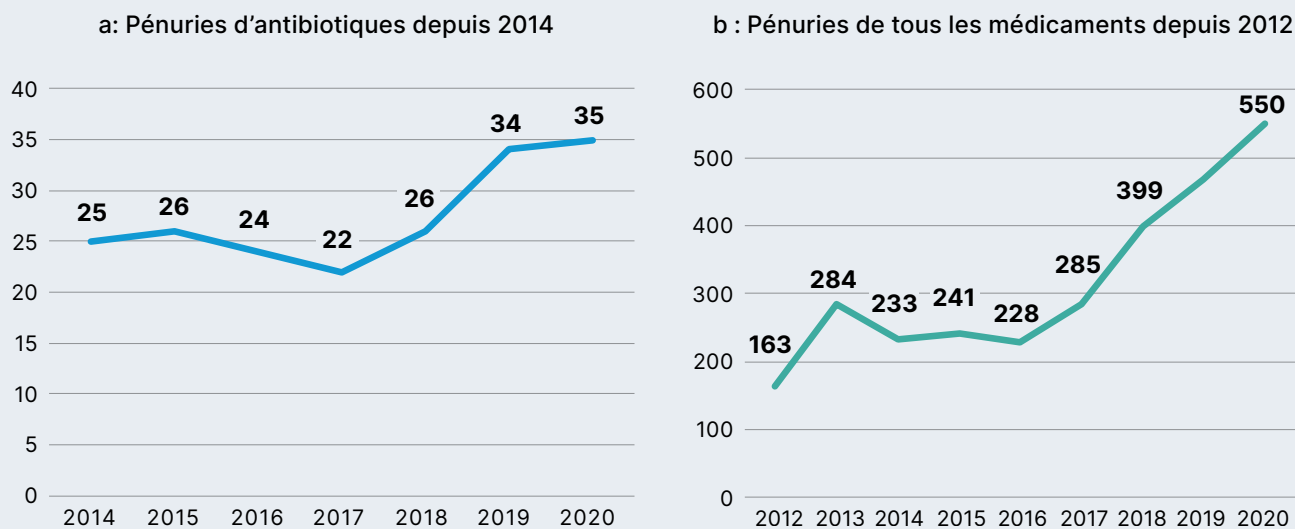
2.3.1.2 Pénuries par DCI

La figure 2 représente l'évolution des signalements effectués par DCI d'antibiotiques et, plus largement, concernant l'ensemble des médicaments. Les conclusions que l'on peut tirer de cette figure diffèrent de celles relatives à la figure 1, car une DCI peut être associée à plusieurs présentations médicamenteuses. Par exemple, un même antibiotique peut être commercialisé sous plusieurs formes galéniques et par plusieurs entreprises. L'évolution des pénuries par DCI suit la même tendance que celle relative aux pénuries par présentation médicamenteuse. Le nombre de signalements, stable depuis 2014, a fortement augmenté depuis 2017. Là encore, les antibiotiques représentaient environ 10 % des médicaments en rupture de stock. L'augmentation des pénuries d'antibiotiques a été moins marquée entre 2019 et 2020, alors qu'elle s'est accélérée pour tous les médicaments. La part des pénuries d'antibiotiques par rapport à l'ensemble des médicaments était d'environ 9 % en 2020.

9%

La part des pénuries d'antibiotiques par rapport à l'ensemble des médicaments était d'environ 9 % en 2020

Fig. 2. Ruptures et risques de rupture d'approvisionnement signalés à l'ANSM par DCI



ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Source: ANSM database.

2.3.2 Part des pénuries d'antibiotiques par rapport aux autres classes thérapeutiques

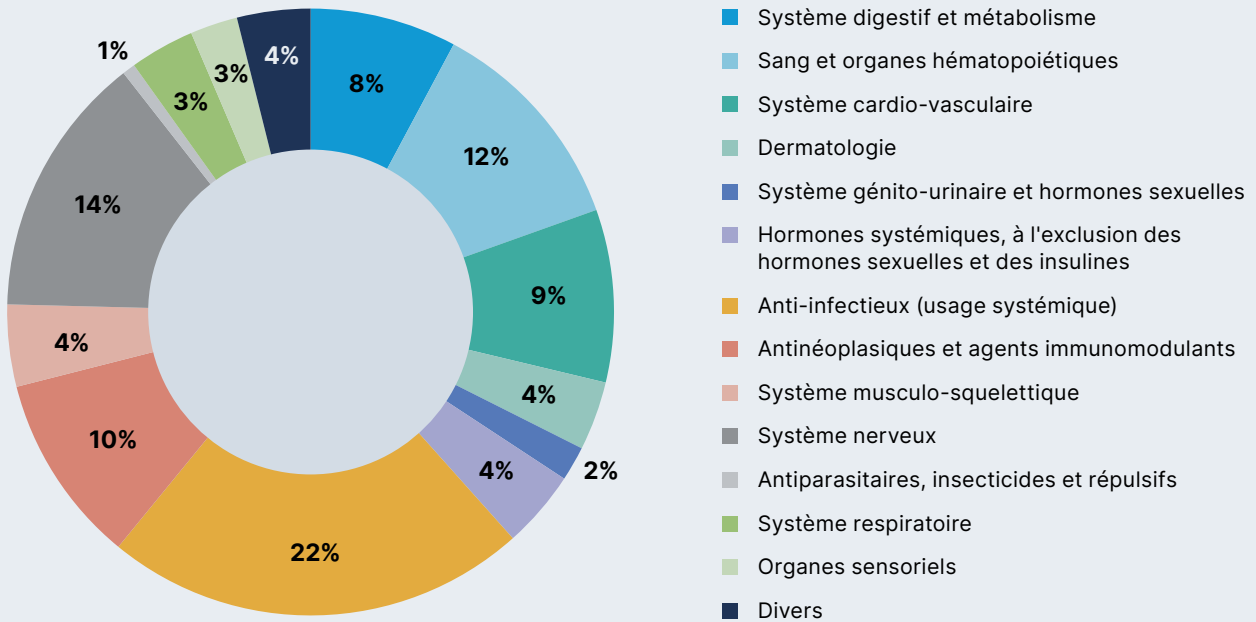
Les figures 3 et 4 représentent les pénuries par classe thérapeutique en 2014 et 2019, respectivement. Les anti-infectieux (code ATC J - antibiotiques et tous les autres traitements des maladies infectieuses) à usage systémique représentaient 22 % des médicaments en pénurie en 2014 et 15 % en 2019. En 2014, les anti-infectieux à usage systémique étaient la classe thérapeutique la plus sensible aux pénuries, alors qu'en 2019, il s'agissait de la troisième classe la plus sensible.

Cela ne signifie pas que le nombre absolu de pénuries d'anti-infectieux à usage systémique a diminué, mais indique plutôt une augmentation relativement plus importante dans d'autres classes thérapeutiques. Plus précisément, les traitements cardiovasculaires sont passés de 9 % en 2014 à 22 % en 2019 en raison d'une impureté trouvée dans le principe actif. Les agents du système nerveux, qui sont passés de 14 % des pénuries signalées en 2014 à 19 % en 2019, arrivent en deuxième position dans le classement des médicaments qui ont fait l'objet du plus grand nombre de signalements en 2019.

Au total, les trois classes thérapeutiques les plus sensibles aux pénuries représentaient 56 % des pénuries déclarées en 2019.

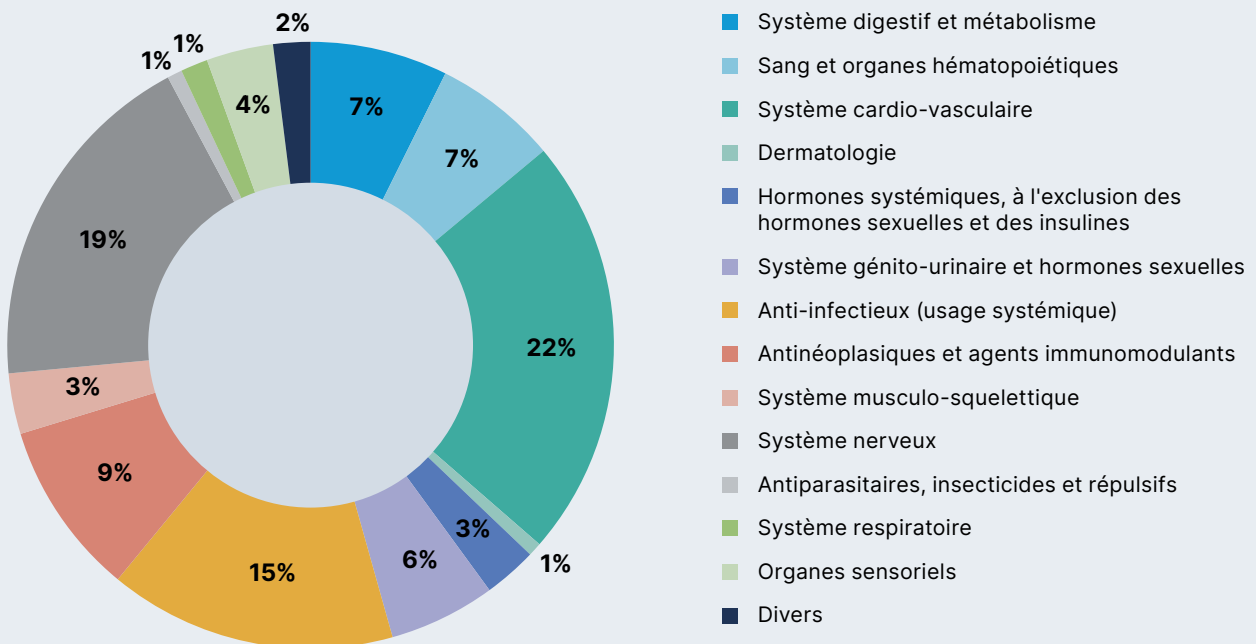


Fig. 3. Ruptures et risques de rupture d'approvisionnement signalés à l'ANSM par classe thérapeutique



ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical. Source: ANSM database.

Fig. 4. Ruptures et risques de rupture d'approvisionnement signalés à l'ANSM par classe thérapeutique



ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical. Source: ANSM database.

2.4 Caractéristiques des antibiotiques à risque fort de pénurie

Cette section examine les caractéristiques qui rendent les antibiotiques particulièrement sensibles aux pénuries. Elle explore deux dimensions : les canaux de distribution et les formes pharmaceutiques.

2.4.1 Pénuries par canal de distribution

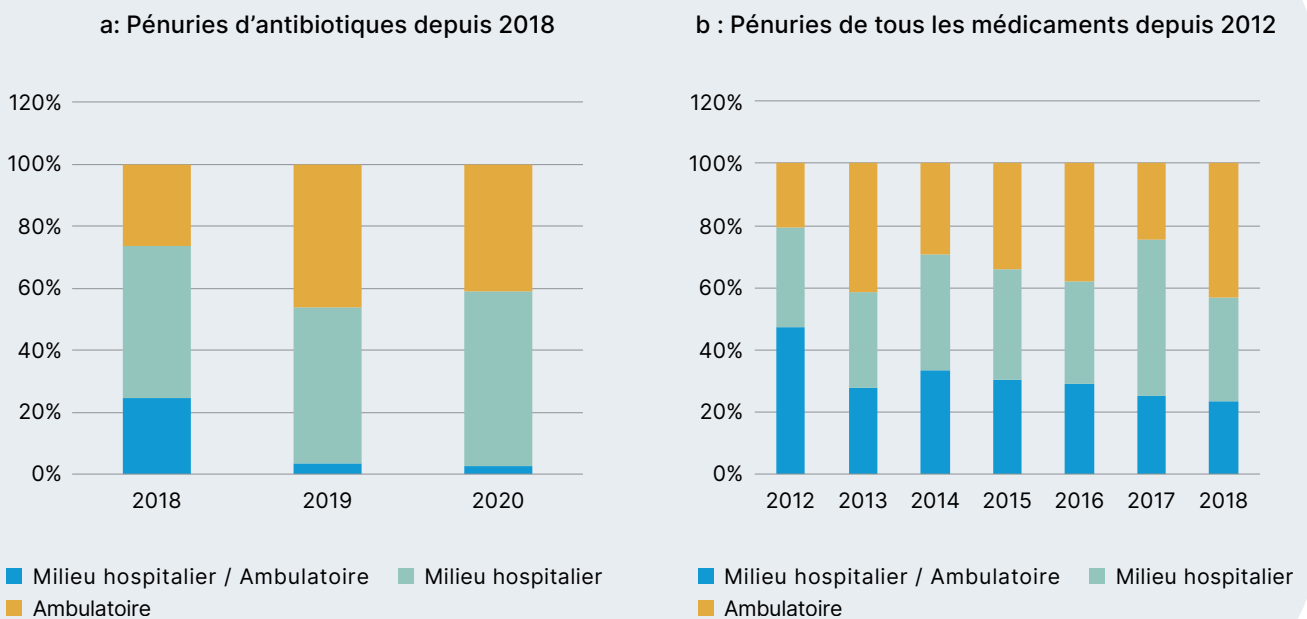
La figure 5 montre les pénuries de médicaments et d'antibiotiques signalées pour chacun des trois canaux de distribution en France :

- Hôpital/Ville : médicaments distribués dans les hôpitaux et en officine ;
- Hôpital : médicaments distribués dans les hôpitaux ; et
- Ville : médicaments distribués en officine dans les pharmacies de détail.

En règle générale, les pénuries sont réparties de manière égale concernant le premier canal de distribution. Pour les antibiotiques, la part des pénuries concernant des médicaments distribués dans les hôpitaux a augmenté entre 2018 et 2020. Elles s'élevaient à 56 %, contre 41 % pour les médicaments distribués en officine. La quantité de médicaments distribuée en officine étant supérieure à celle distribuée dans les hôpitaux, la grande majorité des pénuries de médicaments, et d'antibiotiques en particulier, déclarées concernaient les hôpitaux.

Cette constatation a donné lieu à une analyse distincte de l'impact des achats effectués par les hôpitaux sur les pénuries d'antibiotiques, dont le détail figure à la section 2.8 du présent rapport.

Fig. 5. Ruptures et risques de rupture d'approvisionnement signalés à l'ANSM par canal de distribution



ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
Source: ANSM database.



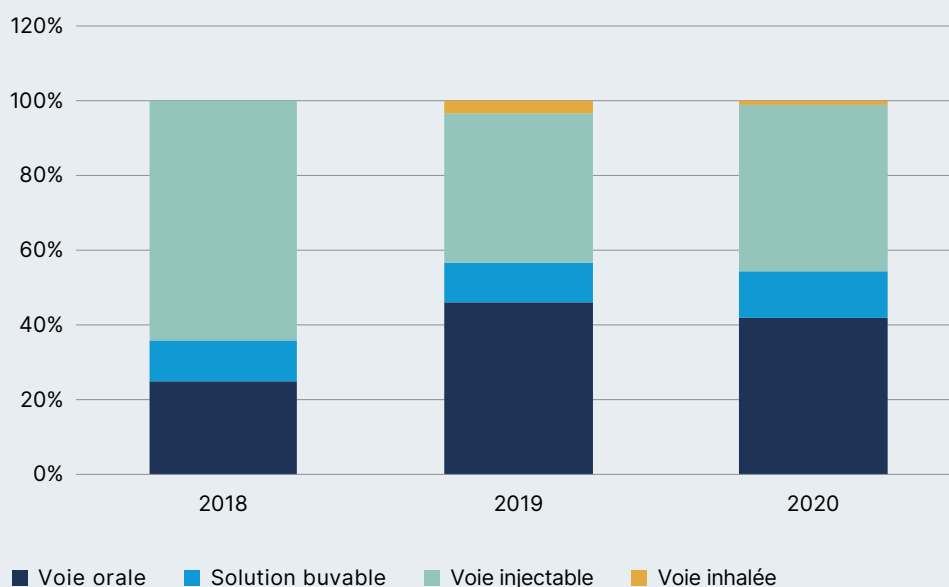
2.4.2 Pénuries par forme pharmaceutique

La figure 6 met en évidence les pénuries d'antibiotiques signalées entre 2018 et 2020 par forme pharmaceutique. Les antibiotiques pour lesquels un signalement a été effectué relèvent de trois grands types de formulations pharmaceutiques : forme orale sèche, forme orale liquide et forme injectable. Entre 2018 et 2019, la part des antibiotiques oraux a augmenté de 25 % à 46 %, tandis que celle des antibiotiques injectables a diminué. Le pourcentage de pénuries d'antibiotiques liquides se situait autour de 10-12 % de 2018 à 2020. Les pénuries d'antibiotiques oraux et injectables étaient, quant à elles, stables de 2019 à 2020, à environ 40 % pour chaque forme pharmaceutique. Les antibiotiques oraux étant plus nombreux que les antibiotiques injectables, ces derniers apparaissent comme ayant davantage été confrontés à des pénuries.

La figure 7 montre les pénuries de médicaments signalées de 2012 à 2018 par forme pharmaceutique. Le trio de tête des formes pharmaceutiques (orale sèche, liquide et injectable) qui ont fait l'objet d'un signalement en 2018 est le même que pour les antibiotiques. Le schéma de répartition est stable au cours de la période étudiée. En 2018, les médicaments oraux en rupture de stock représentaient 50 % des pénuries ; les médicaments injectables, 37 % ; et ceux sous forme liquide, 5 %.

La comparaison des figures 6 et 7 montre la même tendance concernant la vulnérabilité aux pénuries par forme pharmaceutique pour tous les médicaments et antibiotiques. Compte tenu de la part respective des formes pharmaceutiques dans les médicaments disponibles, les formes injectables apparaissent particulièrement à risque de pénuries.

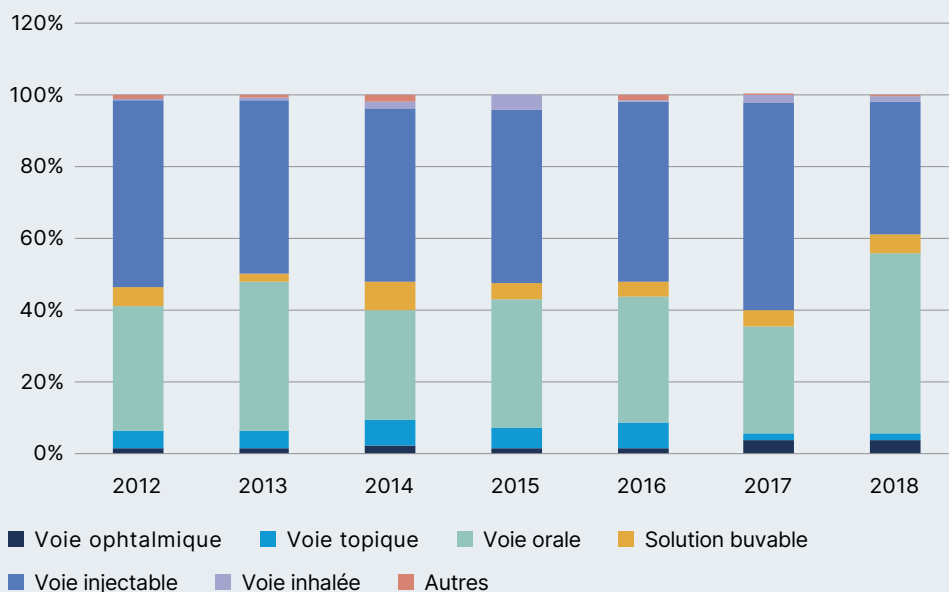
Fig. 6. Pénuries et risques de pénuries d'antibiotiques signalés à l'ANSM de 2018 à 2020 par forme pharmaceutique (en pourcentage)



ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
Source: ANSM database.

Par ailleurs, il ressort d'une étude antérieure concernant les pénuries ayant fait l'objet d'un signalement en France que les médicaments injectables dispensés dans les pharmacies hospitalières sont particulièrement à risque de pénuries. La même tendance est observée concernant les antibiotiques. Ces résultats sont précieux dans l'optique de la constitution de la base de données des antibiotiques les plus à risque de pénuries décrite dans la section 2.7 du présent rapport.

Fig. 7. Pénuries et risques de pénuries de médicaments signalés à l'ANSM de 2012 à 2018 par forme pharmaceutique (en pourcentage)



ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
Source: ANSM database.

2.5 Caractéristiques distinctives des antibiotiques

Les données étudiées dans le cadre du présent rapport permettent de dégager les caractéristiques qui rendent les antibiotiques plus vulnérables aux pénuries. Nombre de ces caractéristiques sont également présentes dans d'autres médicaments, mais certaines sont propres aux antibiotiques.

2.5.1 Des chaînes de production spécifiques

La production de la plupart des antibiotiques nécessite une fermentation. Les antibiotiques bêta-lactamines tels que la pénicilline en sont un exemple. La fermentation nécessite à son tour des installations dédiées, ce qui limite à la fois la capacité de convertir la production à d'autres composés et les possibilités d'économies d'échelle. La production d'antibiotiques doit être conforme aux directives de l'Union européenne (UE) en matière de bonnes pratiques de fabrication et, dans certains cas, à l'Annexe 2 des lignes directrices sur la fabrication des substances actives biologiques et des médicaments biologiques à usage humain.

En outre, en raison du risque de réactions de choc allergique pour les patients et du risque de contamination croisée, la production d'antibiotiques doit se faire dans un environnement confiné. Pour ce faire, il est nécessaire d'isoler la zone de fabrication des autres produits et assurer une ventilation adéquate. Ainsi, dans de nombreux cas, la production d'antibiotiques ne permet pas de faire passer les produits d'une ligne de production à une autre.

2.5.2 Les pénuries d'antibiotiques suivent un schéma similaire à celui des autres médicaments

Les antibiotiques ont été découverts au début du XXe siècle, la plupart ayant été développés entre 1945 et 1965. Ces médicaments ont donc été parmi les premiers à ne plus bénéficier de la protection que leur assuraient les brevets. La concurrence que se livrent les fabricants a entraîné, au fil du temps, une érosion des prix qui les a contraints, pour rester compétitifs, à optimiser leurs coûts de production. Certains ont fait le choix de délocaliser leur capacité de production. À long terme, cependant, cette stratégie tend à concentrer la capacité dans quelques installations seulement, ce qui affaiblit la chaîne d'approvisionnement. La perte de la protection liée au brevet dans d'autres domaines thérapeutiques, tels que les maladies cardiovasculaires et du système nerveux, a engendré les mêmes effets.

2.6 Cartographie de la production européenne de principes actifs

La perturbation de la chaîne d'approvisionnement est une cause majeure de pénurie. Les facteurs industriels sont à l'origine de 60 % des pénuries de médicaments essentiels en France. Plus de la moitié de ces pénuries concernent les matières premières (y compris les principes actifs) (8). Dans le cadre du projet Assurer la disponibilité des antibiotiques, une analyse approfondie a été menée dont l'objectif était d'établir une cartographie de la capacité de production des principes actifs d'antibiotiques en Europe.



Étant donné que les informations sur le lieu de production des principes actifs sont connues uniquement des fabricants et des autorités réglementaires, via le titulaire de l'AMM pour ces dernières, l'équipe du projet a entrepris de consulter :

- les fabricants d'principes actifs directement ; et
- la base de données contenant la liste des certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

La consultation des fabricants de principes actifs situés en Europe a permis de recueillir, sur une base volontaire, des informations relatives aux lieux de production. Le fait que des capacités de production d'IPA soient situées en Europe ne signifie pas que les principes actifs sont destinés au marché européen, car ils peuvent également être exportés.

Ces résultats ont motivé une deuxième analyse visant à déterminer quels fabricants de principes actifs étaient autorisés à commercialiser leurs produits en Europe, à partir de données extraites de la base de données du CEP. Les résultats des deux analyses ont été comparés. Ils ont été inclus dans la base de données des antibiotiques à risque de pénuries, dans la partie relative aux actions proposées.

2.6.1 Consultation des fabricants de principes actifs sur la localisation des capacités de production d'antibiotiques

Une première cartographie de la capacité de production européenne de principes actifs antibiotiques a été réalisée sur la base des informations disponibles sur les sites web des fabricants de principes actifs, des avis d'experts dans ce domaine et de la littérature grise.

Pour chaque DCI, étaient mentionnés dans la cartographie

- La DCI complète (y compris le sel/base)
- Le nom de la société
- Le siège social
- Le lieu de production
- La forme du principe actif
- Les autorisations
- La source d'information
- La date d'extraction

Cent entrées ont été recensées qui correspondent au nombre de principes actifs produits dans les installations européennes. Le projet de cartographie a été envoyé aux producteurs de principes actifs le 30 juin 2021 pour commentaires, et les fabricants ont été invités à rencontrer l'équipe du projet. La cartographie a été achevée le 25 octobre 2021. La version finale du document a été envoyée aux autorités françaises compétentes le 28 octobre 2021.

La cartographie a mis en évidence 13 installations de production d'antibiotiques en Europe.

2.6.2 Extraction de la base de données du CEP

La consultation des fabricants de principes actifs a été complétée par une analyse de la base de données des certificats de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP) (13). Cette base de données vise à contrôler la pureté chimique des substances pharmaceutiques. Dans cette optique, la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM) est chargée d'inspecter les sites de fabrication couverts par les CEP.

Les fabricants de principes actifs qui sont autorisés à commercialiser leurs produits en Europe sont enregistrés dans la base de données du CEP, qui répertorie les détenteurs de certificats par DCI et indique leur localisation.

Une liste des fabricants de principes actifs a été établie et des informations les concernant ont été extraites de la base de données en octobre 2021, notamment :

- le nombre de producteurs mondiaux de principes actifs certifiés pour le marché européen ;
- le nombre de producteurs de principes actifs situés en Europe et certifiés pour le marché européen ; et
- la localisation du producteur de principes actifs dans le cas où celui-ci dispose d'installations en Europe.

L'Annexe 4 fournit la liste des fabricants d'antibiotiques certifiés pour le marché européen.

Soixante-dix-huit DCI ont fait l'objet d'une recherche dans la base de données du CEP. Cinquante-cinq de ces DCI étaient produites dans le monde entier et étaient certifiées pour le marché européen. Parmi elles, 41 étaient produites en Europe. Les substances produites hors d'Europe sur lesquelles repose le marché européen sont l'amikacine, le céfuroxime axétile, le chlorhydrate de déméclocycline, la doxycycline monohydraté, l'hydrate de doxycycline, l'imipénem monohydraté, le sulfate de spectinomycine tétrahydraté, le dichlorhydrate de spectinomycine pentahydraté, le sulfate de streptomycine, le sulfaméthoxazole, le triméthoprime, la tigécycline et la tobramycine. Le sulfate de spectinomycine tétrahydraté et le sulfate de streptomycine sont destinés à un usage vétérinaire uniquement.

La comparaison des données communiquées par les fabricants avec celles issues de la base de données CEP montre que certains principes actifs d'antibiotiques produits en Europe ne sont pas certifiés pour le marché européen (par exemple l'amikacine). L'analyse de ces résultats, effectuée conjointement avec celle d'autres facteurs, permettra d'identifier les antibiotiques les plus à risque de pénuries.

2.7 Identification des antibiotiques à risque de pénurie

L'équipe du projet de l'OMS a créé une base de données des antibiotiques à risque de pénurie. Son travail s'est limité dans un premier temps aux antibiotiques disponibles sur le marché français. Il s'ajoute aux initiatives plus générales lancées récemment pour identifier les médicaments menacés de pénuries, notamment le dialogue structuré sur la sécurité d'approvisionnement en médicaments (14) et le rapport sur les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé de l'IGAS et de la CGE (11).

L'équipe du projet a adopté une approche ascendante en recueillant un large éventail de données disponibles sur l'impact des pénuries.

La base de données se concentre sur trois aspects :

- les listes existantes de médicaments critiques
- la capacité de production
- les pénuries passées.

Chaque aspect est décrit dans les sections suivantes. Ils ont été fusionnés en un seul document. La version finale comprend des informations confidentielles dont l'accès est réservé aux autorités françaises.

2.7.1 Listes existantes de médicaments

La base de données des médicaments sujets aux pénuries et au manque de disponibilité constituée par l'équipe du projet s'appuie sur les listes de médicaments compilées par différentes organisations.

2.7.1.1 La liste des médicaments essentiels, des contremesures médicales et des intrants critiques figurant dans l'ordonnance (executive order)13944 de la FDA

La FDA a établi une liste de médicaments essentiels, de contremesures médicales (MCM) et d'intrants critiques dont il est médicalement nécessaire de disposer à tout moment en quantité suffisante pour répondre aux besoins des patients, dans les formes posologiques appropriées (15).

L'objectif est de garantir que le public américain est protégé contre les épidémies de maladies infectieuses émergentes, telles que la COVID-19, ainsi que contre les menaces chimiques, biologiques, radiologiques et nucléaires. Pour atteindre cet objectif, l'ordonnance vise à assurer une production nationale suffisante et fiable à long terme de ces produits, et à minimiser les pénuries potentielles en réduisant la dépendance vis-à-vis des fabricants étrangers de ces produits.

La liste se compose de deux parties :

- les médicaments essentiels, les contremesures et les intrants critiques ; et
- les dispositifs médicaux sous forme de contremesures et intrants critiques éventuels.

Les médicaments sont regroupés par classe pharmaceutique. Les antibiotiques sont classés en deux catégories : les MCM antimicrobiens et ceux qui constituent une menace biologique. Pour chaque substance, les formes posologiques (orale, injectable, liquide, topique) et les intrants critiques sont précisés.

Vingt-cinq antibiotiques figurant sur la liste des médicaments essentiels de la FDA ont été inclus dans la base de données du projet (16).

2.7.1.2 Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels

La liste modèle de l'OMS correspond aux besoins minimaux en médicaments d'un système de soins de santé de base et indique les médicaments qui ont la meilleure efficacité, la meilleure innocuité et le meilleur rapport coût/efficacité concernant les maladies prioritaires. (17).

La liste est mise à jour tous les deux ans par le Comité d'experts de la sélection et de l'utilisation des médicaments essentiels. La version utilisée pour la base de données du projet est l'édition 2019, la liste 2021 n'étant pas disponible au moment de l'analyse.

Soixante-dix antibiotiques ont été inclus dans la base de données du projet. Le sel associé, le dosage et la formulation pharmaceutique sont indiqués pour chaque substance (18).

2.7.1.3 Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant

La liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant complète la liste principale de l'OMS. Elle recense les médicaments essentiels pour des maladies prioritaires pour lesquelles des moyens de diagnostic ou de surveillance spécifiques et/ou des soins médicaux spécialisés et/ou une formation spécialisée sont nécessaires.

À l'instar de la liste principale, la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant est mise à jour tous les deux ans par le Comité d'experts de la sélection et de l'utilisation des médicaments essentiels. La version utilisée pour la base de données du projet est l'édition 2019, la liste 2021 n'étant pas disponible au moment de l'analyse.

Vingt-cinq antibiotiques figurant sur la liste des médicaments essentiels destinés à l'enfant de l'OMS ont été inclus dans la base de données du projet (19).

2.7.2 Capacité de production

La base de données du projet recense les informations recueillies et analysées concernant la capacité de production des principes actifs d'antibiotiques. La méthodologie et les conclusions de cette analyse sont décrites dans la section 2.6.

Dans cette partie de la base de données figure :

- le nombre de fabricants mondiaux de principes actifs certifiés pour le marché européen ;
- le nombre de fabricants européens de principes actifs certifiés pour le marché européen ;
- le nombre de fabricants de principes actifs situés en Europe ; et
- le nombre de fabricants pharmaceutiques par DCI commercialisés en France.

Ces quatre rubriques permettent de tirer des conclusions sur la robustesse des capacités de production en Europe et dans le monde, à partir des besoins identifiés en France.

L'analyse de la part des producteurs de principes actifs en Europe par rapport au nombre total de producteurs de principes actifs certifiés au niveau mondial pour le marché européen révèle le niveau de dépendance des pays européens vis-à-vis des sites de production situés en dehors de l'Europe. Dix-sept des IPA inclus dans la base de données du projet, sont fournis uniquement par des fabricants dont les installations ne sont pas situées en Europe.

Pour quatre antibiotiques, le site de production européen de principes actifs est la seule option, car aucun fabricant situé en dehors de l'Europe n'est certifié pour le marché européen. Les substances pour lesquelles il existe uniquement des installations certifiées basées en Europe sont la benzathine benzylpénicilline, la minocycline, la pipéracilline sodique et la rifampicine.

Le nombre de sites de fabrication de principes actifs certifiés pour le marché européen et le nombre de présentations commercialisées en France suggèrent qu'en moyenne, le nombre de présentations d'antibiotiques commercialisées en France est supérieur au nombre de fabricants de principes actifs certifiés pour le marché européen. En d'autres termes, plusieurs présentations s'approvisionnent en principes actifs auprès du même fournisseur.



2.7.3 Pénuries antérieures

Le dernier aspect figurant dans la base de données du projet concerne les pénuries antérieures d'antibiotiques, qui sont un indicateur des produits dont la chaîne d'approvisionnement est déjà sous tension, et qui ont été confrontés à des perturbations par le passé. Les antibiotiques ayant déjà été confrontés à des pénuries doivent faire l'objet d'une attention particulière en raison d'un niveau de vulnérabilité potentiellement élevé.

Les pénuries sont recensées différemment selon la manière dont elles sont définies et leur portée (internationale, nationale ou locale). La base de données a été compilée à partir de six sources. Il en résulte une grande diversité dans la manière dont les pénuries sont perçues.

2.7.3.1 Catalogue des pénuries de l'EMA

L'Agence européenne des médicaments (EMA) publie des informations sur les pénuries de médicaments qui surviennent ou sont susceptibles de survenir dans plus d'un État membre de l'UE et fournit, après évaluation de la situation, des recommandations aux patients et aux professionnels de santé dans l'ensemble de l'UE (20). Les pénuries actuelles et passées sont répertoriées sur le site Internet de l'EMA (21). Pour chaque pénurie, une date de début de pénurie, des explications, la liste des États membres concernés et des informations à l'intention des professionnels de santé et des patients sont fournies. L'extraction de la base de données de l'EMA a été effectuée le 30 juillet 2021. Parmi les 24 pénuries signalées, deux concernent des antibiotiques. Le premier, le Tygacil (tigécycline), a été signalé comme étant indisponible du 22 mai 2015 au 7 novembre 2019 (22). La pénurie était due à des problèmes de qualité de fabrication (particules dans les bouchons des flacons de certains lots). Treize États membres de l'UE ont été touchés par ces pénuries, dont la France. Le second, le Zerbaxa (ceftolozane + tazobactam), a été déclaré en rupture à compter du 22 décembre 2020 en raison d'une contamination bactérienne lors de la fabrication (23). Cette pénurie touche tous les États membres de l'UE et est toujours en cours.

2.7.3.2 Pénuries signalées par l'ANSM

L'ANSM recense les MITM qui font face à une rupture d'approvisionnement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible sur le marché français. L'action de l'ANSM porte sur la gestion des pénuries et des ruptures d'approvisionnement potentielles de ces médicaments essentiels. Une rupture d'approvisionnement ou une pénurie d'un MITM peut entraîner un risque pour la santé publique. Les pénuries ou risques de pénurie sont déclarés à l'ANSM par les laboratoires pharmaceutiques, qui doivent s'assurer de la disponibilité des médicaments qu'ils commercialisent en France (24). Pour chaque pénurie, l'ANSM fournit la date de début et la date prévue de sortie de pénurie, ainsi que quelques alternatives potentielles. La cause de la pénurie n'est pas indiquée. Les pénuries passées sont supprimées du site de l'ANSM. Néanmoins, ces pénuries ont été ajoutées à notre base de données grâce à la contribution directe de l'ANSM. Depuis 2014, 53 pénuries d'antibiotiques ont été signalées à l'ANSM. En nombre de pénuries signalées, l'amoxicilline + acide clavulanique arrive en tête, avec 77 pénuries signalées depuis 2014. L'amoxicilline suit, avec 41 pénuries signalées depuis 2014.

Les antibiotiques qui ont connu le nombre de pénuries le plus élevé sont la céfuroxime (27 cas), la ceftazidime (25 cas) et la daptomycine (24 cas). Vingt pénuries ont été signalées ou moins depuis 2014 concernant les autres antibiotiques. Le détail des chiffres figure dans une feuille de calcul Excel qui peut être consultée par les autorités françaises.

2.7.3.3 Enquête réalisée par CLAPS en 2017

Le Club des acheteurs en produits de santé (CLAPS) a réalisé en 2017 une enquête concernant les pénuries de médicaments signalées au premier trimestre de l'année. L'étude a analysé les données de 10 grands groupes hospitaliers français. Deux cent soixante cas de pénurie de médicaments ont été signalés, pour 233 DCI. Dans 22 % de ces cas, les classes thérapeutiques les plus touchées étaient, à parts égales, les antibiotiques et les traitements oncologiques. Parmi les 50 antibiotiques confrontés à des pénuries, la pipéracilline + tazobactam arrive en tête (13 cas signalés), l'amoxicilline + acide clavulanique en deuxième position (12 cas), suivie de la céfotaxime (6 cas). Les résultats de cette enquête sont conformes aux données issues des autres bases de données sur les pénuries.

2.7.3.4 Étude 2020 de l'OCDE

Une étude réalisée en 2022 par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a comparé les signalements de pénuries de médicaments dans 14 pays de l'OCDE entre 2017 et 2019 (25).⁷ Elle a conclu à une augmentation de 60 % du nombre total de signalements dans la période étudiée, plus de la moitié d'entre eux relevant de trois domaines pharmacothérapeutiques. Les agents anti-infectieux (y compris les antibiotiques) constituaient le troisième groupe de traitements confronté à une pénurie, soit 10 % du total des signalements. Ce chiffre est cohérent avec l'analyse des pénuries passées décrite à la section 2.3 de cette partie du rapport.

Des pénuries d'amoxicilline, d'amoxicilline + inhibiteur de bêta-lactamase, de pipéracilline + inhibiteur de bêta-lactamase, de ceftazidime, de clarithromycine, d'azithromycine, de clindamycine, de céfuroxime, de ciprofloxacine et d'érythromycine ont été signalées dans au moins 11 des 14 pays analysés dans l'étude de l'OCDE entre 2017 et 2019.

2.7.3.5 Autorisation d'importation délivrée par l'ANSM

En cas de besoin médical non satisfait, l'agence de régulation française peut autoriser l'importation de médicaments en provenance d'autres pays, même si ces médicaments ne sont pas commercialisés en France. Il existe donc un lien entre les autorisations d'importation délivrées et l'indisponibilité de certains traitements. Les autorisations d'importation délivrées par l'ANSM depuis 2016 ont donc été ajoutées à la base de données du projet. L'importation de 28 antibiotiques a été autorisée au cours de cette période. Le nombre d'autorisations délivrées chaque année est passé de 6 en 2016 à 10 en 2020, mais a diminué entre 2018 et 2019 avec respectivement deux et trois autorisations.

⁷ Allemagne, Autriche, Belgique, Canada, Estonie, États-Unis, France, Hongrie, Islande, Lettonie, Norvège, Portugal, Suède et Suisse.

2.7.4 Conclusions tirées de la base de données

En adoptant une approche pragmatique s'appuyant sur plusieurs bases de données, la base de données créée dans le cadre du projet confirme le caractère multifactoriel (causes industrielles, économiques, réglementaires) des pénuries. Elle a déjà été utilisée par les autorités françaises pour établir la liste des antibiotiques à risque de pénurie en vue d'augmenter la capacité de production à l'échelle européenne.

2.8 Impact des appels d'offre hospitaliers sur la disponibilité des antibiotiques

2.8.1 Introduction

L'étude menée dans le cadre du projet montre que la majorité des pénuries de médicaments concerne des médicaments matures achetés par les hôpitaux et remboursés dans le cadre du Groupe homogène de séjour (GHS). Les prix sont négociés non pas au niveau national par le Comité économique des produits de santé (CEPS), mais directement entre les hôpitaux/les centrales d'achat et les fabricants ; il en résulte que la gestion des achats hospitaliers peut avoir potentiellement des répercussions sur la disponibilité des médicaments.

En 1997, dans son rapport annuel, l'IGAS a abordé le sujet des achats hospitaliers en soulignant qu'ils constituaient « une préoccupation injustement négligée ». C'est pourquoi, en 2004, la tarification à l'activité (T2A) a été mise en place dans le cadre du plan Hôpital 2007. L'objectif était de prendre en compte « la nature et le volume des activités » et de gérer la fonction achat. Ce nouveau mode de financement a conduit à la mise en place d'un régime spécial pour les médicaments innovants et coûteux figurant sur la liste dite en sus, hors GHS.

La réforme du financement des hôpitaux a remis en cause l'objectif premier de la fonction achat, poussant les établissements de santé à l'utiliser comme un outil de réduction des coûts.

En 2019, alors que le total des achats hospitaliers a augmenté à 8,2 milliards d'euros (+ 1,8 %), les achats de médicaments ont diminué de 5,3 % par rapport à l'année précédente, s'élevant à 1,9 milliard d'euros. Or, dans son rapport 2017, la Cour des comptes a relevé qu'entre 2005 et 2015, les dépenses relatives aux achats hospitaliers avaient augmenté de 52 %, soit environ 6,4 milliards d'euros, à un rythme moyen de 4 % par an (26).

Dans un contexte de pression budgétaire croissante, le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2021 voit dans la restructuration et l'optimisation des achats hospitaliers un moyen de réaliser des économies d'environ 540 millions d'euros, soit 13,5 % du total des économies prévues dans les arrêtés fixant les l'objectif de dépenses d'assurance maladie pour 2021.

Face à la croissance continue des dépenses, un programme a été mis sur pied en 2011. Ce programme, dit programme de performance hospitalière pour des achats responsables, ou PHARE, a pour objectif, via la création de groupements de commandes publiques et la mutualisation des achats de structurer la fonction achats au sein des hôpitaux de sorte à acheter mieux tout en préservant le niveau actuel de prise en charge des patients.

Les achats effectués par les hôpitaux sont régis par la directive (UE) 2014/24 sur la passation des marchés publics (27). Cette directive prévoit, entre autres, la prise en compte des exigences applicables dans les domaines environnemental, social et du travail dans les procédures de passation de marchés publics.

Si les appels d'offres permettent en théorie de mettre en concurrence les entreprises pharmaceutiques, la création de groupements constitue une menace pour la disponibilité des produits de santé, notamment des antibiotiques.

L'objectif de la présente étude était de déterminer s'il existe un lien entre les conditions qui sont fixées dans les appels d'offres utilisés pour acheter des antibiotiques et leur manque de disponibilité.

2.8.2 Les achats de médicaments par les hôpitaux : un levier de performance et d'efficacité

Un achat s'entend, de manière générale, comme le résultat d'une évaluation qualitative et quantitative des besoins réels et de leur satisfaction aux meilleures conditions économiques. Dans le Code de la commande publique français (28), un marché est un « contrat conclu par un ou plusieurs acheteurs soumis au présent code avec un ou plusieurs opérateurs économiques, pour répondre à leurs besoins en matière de travaux, de fournitures ou de services, en contrepartie d'un prix ou de tout équivalent. »

Les achats effectués par les hôpitaux peuvent être liés soit à des dépenses d'investissement,⁸ soit à des dépenses de fonctionnement,⁹ qui sont soumises à des législations différentes.

Les achats d'articles médicaux représentent par conséquent un marché important ; les dépenses liées aux achats de médicaments ont atteint 5,8 milliards d'euros en 2015, suivies par les achats relatifs aux dispositifs médicaux (3,5 milliards d'euros). Tous deux ont connu une croissance rapide (26).

Les achats hospitaliers ont représenté 24,7 milliards d'euros (26) en 2017, dont 23 milliards d'euros en dépenses de fonctionnement et 1,7 milliard d'euros en dépenses d'investissement. Les médicaments sont le premier poste de dépenses, et représentent 35,3 % des achats enregistrés en 2017.

2.8.3 Objectif de l'étude

La section 2.4 du présent rapport montre que les pénuries d'antibiotiques sont plus nombreuses dans le secteur des soins hospitaliers que dans le secteur des soins ambulatoires (29). Les données montrent également que les antibiotiques qui sont les plus à risque de pénurie sont financés par le système des GHS. Ainsi, leur prix n'est pas administré au niveau national, mais résulte d'appels d'offres organisés par les hôpitaux ou les centrales d'achat.

⁸ Les dépenses d'investissement concernent les équipements (médicaux, techniques ou logistiques).

⁹ Les dépenses de fonctionnement peuvent comprendre l'achat de fournitures et consommables, de services ou d'activités. Le poste relatif à l'achat de médicaments et de dispositifs médicaux correspond aux achats de fonctionnement.



Les appels d'offres étant majoritairement utilisés par les centrales d'achat, une étude a été entreprise dans le cadre du projet dans le but de déterminer les paramètres susceptibles de sécuriser l'approvisionnement en médicaments et en antibiotiques, en particulier.

2.8.4 Matériel et méthodes

L'objectif principal de l'étude était de comprendre, parmi les conditions fixées dans les appels d'offres, quelles sont celles qui ont un impact sur l'indisponibilité des antibiotiques dans les hôpitaux. Pour ce faire, deux groupes ont été constitués et comparés :

- Le groupe rupture-tension (n = 25), qui se compose des antibiotiques pour lesquels des ruptures ou des tensions ont été constatées dans la chaîne d'approvisionnement. Une analyse rétrospective du site de l'ANSM a permis de constater que des ruptures et des tensions dans la chaîne d'approvisionnement avaient été signalées pour des anti-infectieux. Sur les 32 qui ont été recensés, six étaient des antimycosiques, des antiparasitaires ou des antifongiques et n'ont pas été inclus dans l'étude.
- Le groupe témoin (n = 10), constitué des antibiotiques pour lesquels aucune rupture ou tension n'a été signalée dans la chaîne d'approvisionnement.

Ces antibiotiques ont été répertoriés dans deux tableaux distincts. Pour chaque antibiotique, la centrale d'achat a été invitée à répondre à une série de questions permettant de dégager une tendance. Ces questions étaient basées sur une étude prospective visant à identifier les causes des ruptures ou des tensions dans la chaîne d'approvisionnement. La répartition et les caractéristiques des antibiotiques sélectionnés pour l'étude figurent dans les Annexes 6, 8 et 9.

2.8.5 Analyse des données

2.8.5.1 Inventaire des antibiotiques en tension d'approvisionnement

L'ANSM met fréquemment à jour sur son site Internet une rubrique qui recense les MITM faisant l'objet de difficultés d'approvisionnement (réelles ou potentielles) et pour lesquels il n'existe aucune alternative thérapeutique sur le marché français (24).

Trente et un anti-infectieux en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement au niveau national ont été recensés au 22 juin 2021, dont 25 antibiotiques (80,6 %).

Les antibiotiques identifiés étaient principalement :

- de la famille des bêta-lactamines (52 %)
- disponibles sous forme de solution injectable (68 %) et conditionnés en flacons (72 %)
- des princeps (80 %)
- des produits matures (68 %) disposant d'une AMM de plus de 20 ans.

Les 25 antibiotiques en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement sélectionnés figurent dans l'annexe 5.

2.8.5.2 Inventaire des cas témoins

Une fois les antibiotiques en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement recensés, 10 produits témoins non susceptibles de rupture ou de tension dans l'approvisionnement ont été sélectionnés sur la base des hypothèses suivantes :

- Tous les antibiotiques doivent être disponibles sous forme injectable, celle-ci ayant une incidence sur leur disponibilité. De fait, le mélange de produits injectables avec d'autres formes pharmaceutiques aurait pu biaiser l'étude (processus et délais de fabrication différents par rapport aux antibiotiques en rupture de stock, par exemple).
- Les hôpitaux constituent le meilleur modèle de consommation d'antibiotiques. Selon les données recueillies par l'ANSM en 2016, les bêta-lactamines représentent la part la plus importante de la consommation hospitalière (73,3 %), suivies des quinolones (10,7 %), des macrolides, des aminoglycosides et des sulfamides.

Le profil des antibiotiques témoins sélectionnés est le suivant :

- bêta-lactamines (50 %)
- génériques (50 %)
- produits sous forme injectable (100 %)
- produits conditionnés en flacons (80 %)
- produits matures (40 %).

La liste des antibiotiques figurant dans le groupe des médicaments pour lesquels aucune rupture ni aucun risque de rupture d'approvisionnement n'ont été constatés par le passé figure à l'annexe 7.

2.8.6 Élaboration et distribution du questionnaire

2.8.6.1 Élaboration d'un questionnaire

Un questionnaire a été élaboré dans le cadre du projet afin d'analyser les liens potentiels entre ruptures et tensions dans l'approvisionnement des antibiotiques au sein des hôpitaux et procédures d'appel d'offres. Le questionnaire recense trois causes de pénuries d'antibiotiques :

- Les causes réglementaires font référence à tout aspect de la réglementation des appels d'offres, et peuvent concerner le type de procédure utilisée, le type de marché attribué (mono ou multi-attributaire), l'inclusion d'une clause de garantie de volume ou de constitution d'un stock de sécurité et sa durée.
- Les causes industrielles sont directement liées aux processus industriels, y compris la chaîne de production. En tant que telles, ces causes de pénurie peuvent découler de l'attribution d'un marché par lots (ou non), de la durée du marché, du délai entre l'attribution du marché et la première livraison ou du volume prévu.
- Les causes économiques représentent les aspects liés au prix et concernent le nombre de réponses à un appel d'offres, les critères d'attribution et leur pondération, la note globale, le prix unitaire, l'inclusion d'une clause d'achat pour compte et ses conséquences si elle est mise en œuvre.

Chaque participant a été invité à répondre à 25 questions (annexe 10) pour chaque antibiotique du groupe « rupture-tension » (annexe 5) et pour chaque antibiotique du groupe témoin (annexe 7). Pour chaque question, des hypothèses ont été formulées sur la base de la littérature existante et des consultations qui ont eu lieu au préalable avec les parties prenantes et les experts. L'objectif de l'enquête était de valider ou d'invalidier ces hypothèses. Elles sont présentées dans le tableau 1. Le questionnaire a été rédigé en français et traduit en anglais aux fins du présent rapport.

Tableau 1. Structure du questionnaire et hypothèses testées

	Questions relatives aux causes des pénuries	Hypothèses à vérifier
Causes réglementaires	Type de procédure d'achat	Le recours, par les hôpitaux, à des appels d'offres est susceptible, en raison de leur taille, d'aggraver le manque de disponibilité des médicaments.
	Type de contrat : mono/multi-attributaire	Les marchés attribués à un bénéficiaire unique ont pour conséquence, en cas de défaillance de la production, d'entraîner une indisponibilité temporaire ou permanente des antibiotiques.
	Inclusion d'une clause de garantie de volume	L'inclusion d'une clause de garantie de volume dans le contrat permet au fabricant de mieux anticiper les volumes de commande et minimise les problèmes d'indisponibilité liés aux fluctuations de volume. Il est possible de fixer un volume de commande minimum ou maximum.
	Inclusion d'une clause de constitution d'un stock de sécurité et durée	La constitution d'un stock de sécurité, même temporaire, de médicaments à risque de pénurie permet de mieux répondre la demande et de garantir leur accès.
Causes industrielles	Allotissements	Le choix d'un lot unique « Gros volume » limite le nombre de soumissionnaires.
	Durée et reconduction du contrat	La durée des contrats et leur reconduction tacite découragent les autres candidats de répondre aux appels d'offres, car plusieurs années se seront écoulées avant que le titulaire actuel ne soit susceptible de le perdre.
	Délai entre la date de réponse et la première livraison	Si le délai entre la réponse de l'acheteur au soumissionnaire et la première livraison est trop long, le risque d'indisponibilité d'un antibiotique est accru.
	Volume anticipé Unités commandées Unités livrées	La fluctuation des volumes entre ceux prévus et ceux effectivement commandés fait qu'il est difficile pour les fabricants de produire la bonne quantité. Les unités livrées permettent de voir comment le fabricant réagit aux fluctuations de volume.
Causes économiques	Critères d'attribution	Le fait de se concentrer sur des critères d'attribution économiques n'incite pas les fabricants à sécuriser l'approvisionnement en médicaments.
	Critères de pondération	Une plus grande pondération du prix encourage les fabricants à réduire les coûts de production au détriment de la robustesse de la chaîne d'approvisionnement.
	Critère d'attribution ayant le plus d'impact sur la note globale	Le critère d'attribution ayant le plus d'impact sur la note globale détermine si un candidat emporte ou non le marché.
	Prix unitaire	La mise en concurrence sur le prix dans le cadre des appels à propositions décourage les fournisseurs de postuler. En effet, des prix trop bas ne permettent pas d'assurer une rentabilité suffisante aux industriels et de maintenir une chaîne de production robuste.
	Inclusion d'une clause d'achat pour compte dans le contrat et le coût qui en résulte si elle est appliquée.	Les effets négatifs des clauses d'achat pour compte sont invoqués par différents acteurs du secteur : elles sont anticoncurrentielles ; les surfacturations auxquelles elles donnent lieu érodent les marchés et les rendent moins attractifs.



2.8.6.2 Diffusion par le CLAPS auprès des centrales d'achat

Le CLAPS, qui regroupe la majorité des acheteurs hospitaliers et dont la mission est de représenter les acheteurs de produits de santé auprès des institutions et de contribuer à la garantie de la sécurité sanitaire, était idéalement placé pour diffuser le questionnaire.

Le questionnaire a été envoyé au CLAPS le 6 juin 2021, et les réponses ont été acceptées jusqu'au 26 juillet 2021.

2.8.7 Résultats : données comparatives

Parmi les membres du CLAPS, trois centrales d'achat ont répondu au questionnaire :

- UniHa (Union des hôpitaux pour les achats), une coopérative d'acheteurs hospitaliers créée en 2005 qui regroupait 1045 adhérents en 2020. Le portefeuille d'achats du groupement s'élève à 5,02 milliards d'euros.
- Le Resah (Réseau des acheteurs hospitaliers) est un groupement d'intérêt public créé en 2007 dans le but d'appuyer la mutualisation des achats hospitaliers pour la région Île-de-France. Depuis 2016, le Resah a ouvert l'accès à ses marchés au territoire national et revendique 150 adhérents en 2020. Selon le rapport annuel publié en 2020 (30), le nombre d'acquisitions réalisées par la centrale d'achat s'élevait à 1,475 milliard d'euros, dont 51 % concernaient des produits de santé (746 millions d'euros).

- Unicancer, un réseau national de centres de lutte contre le cancer. Sa centrale d'achat regroupe 16 établissements affiliés spécialisés en cancérologie. En 2020, Unicancer a déclaré un chiffre d'affaires de 830 millions d'euros.

Les trois répondants représentent plus de 70 % du marché des achats de médicaments hospitaliers en France.

Le taux de réponse était respectivement de 52 %, 72 % et 34 % pour UniHA, Resah et Unicancer.

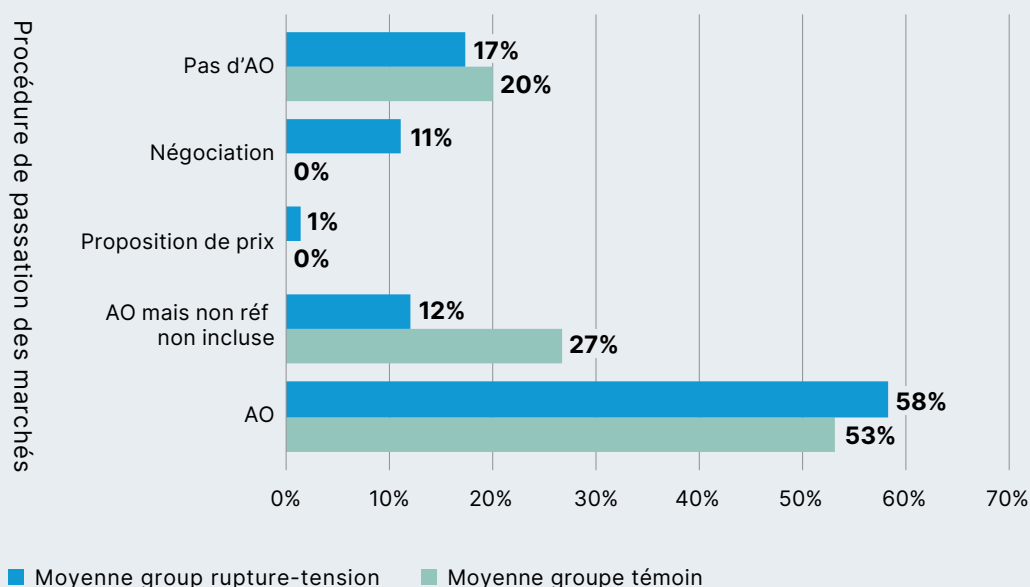
2.8.8 Informations concernant le contrat

2.8.8.1 Type de procédure utilisée

Il a été recouru à un appel d'offres dans plus de la moitié des cas, tant pour le groupe témoin que pour le groupe rupture-tension (Fig. 8). Dans les autres cas, il a été recouru à des devis, à des contrats de gré à gré et à d'autres méthodes excluant la conclusion d'un contrat. La réponse « appel d'offres, mais contrat conclu avec le fournisseur mentionné dans le questionnaire » correspond au fait que le contrat n'a pas été conclu avec le laboratoire ou le fournisseur mentionné dans le questionnaire.

L'objet de l'étude portant sur les appels d'offres, seuls les achats effectués par ce moyen ont été retenus.

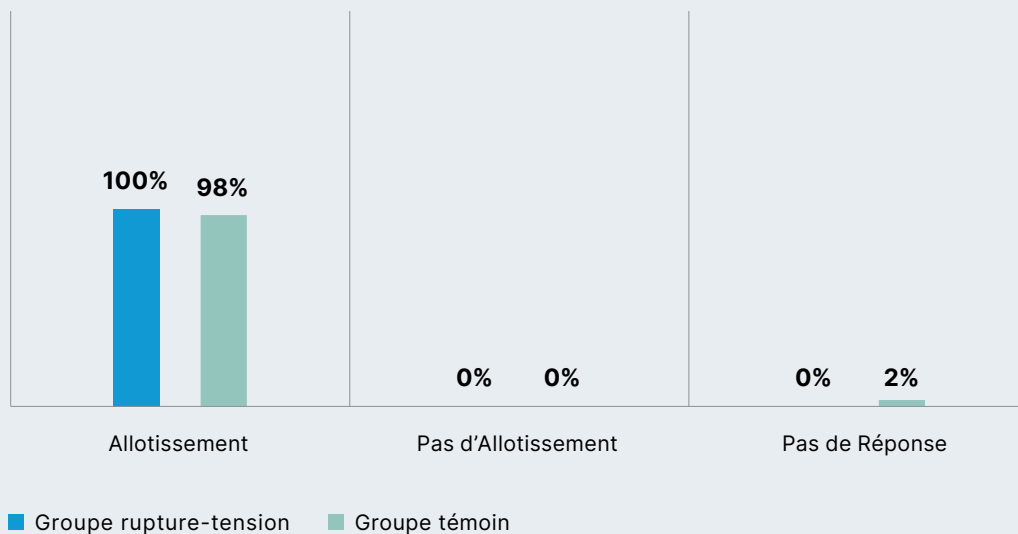
Fig. 8. Types de procédures utilisées par groupe : groupe rupture-tension (n = 24) et groupe témoin (n = 10)



2.8.8.2 Marchés allotis

Tous les marchés faisant l'objet d'un appel d'offres étaient allotis (Fig. 9). Des précisions sur les modalités de l'allotissement (nombre, taille et objet du lot) ont été demandées ; cependant, les réponses n'étaient que partielles et n'ont donc pas pu être analysées.

Fig. 9. Pourcentage de marchés allotis par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)

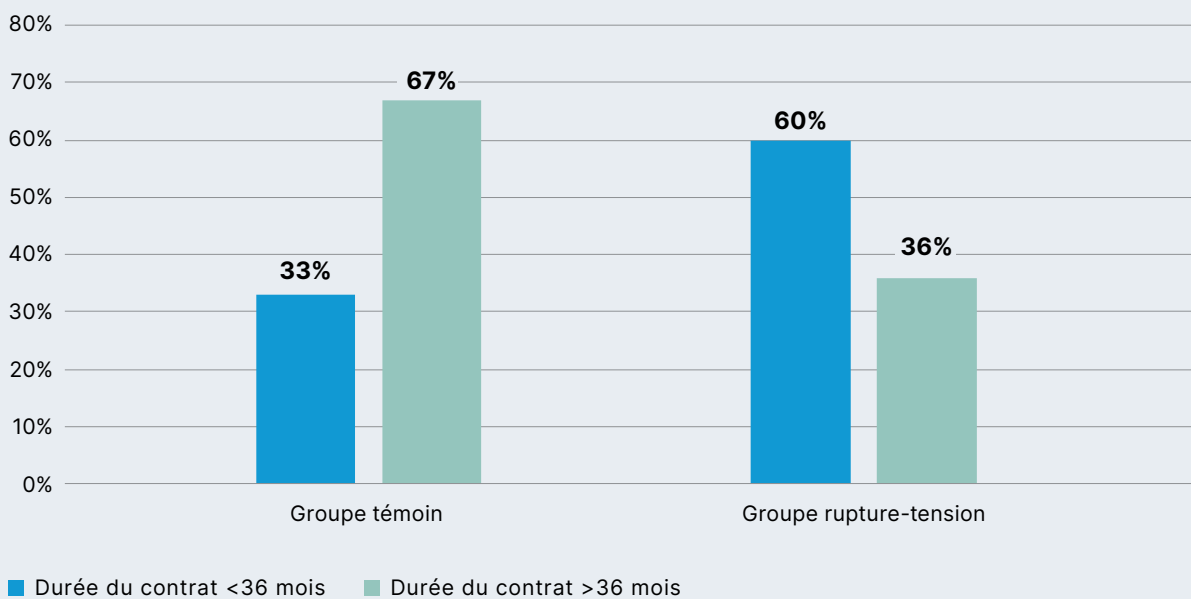




2.8.8.3 Durée du contrat

La durée des contrats était généralement supérieure à 36 mois pour le groupe témoin et plus courte pour le groupe rupture-tension (< 36 mois) (Fig. 10).

Fig. 10. Durée du contrat par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5).



2.8.8.4 Reconstitution du contrat

Dans plus de la moitié des cas, la possibilité était offerte de pouvoir bénéficier d'une reconstitution du contrat d'une année, renouvelable deux fois (figures 11 et 12).

Fig. 11. Fréquence de reconstitution du contrat par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)

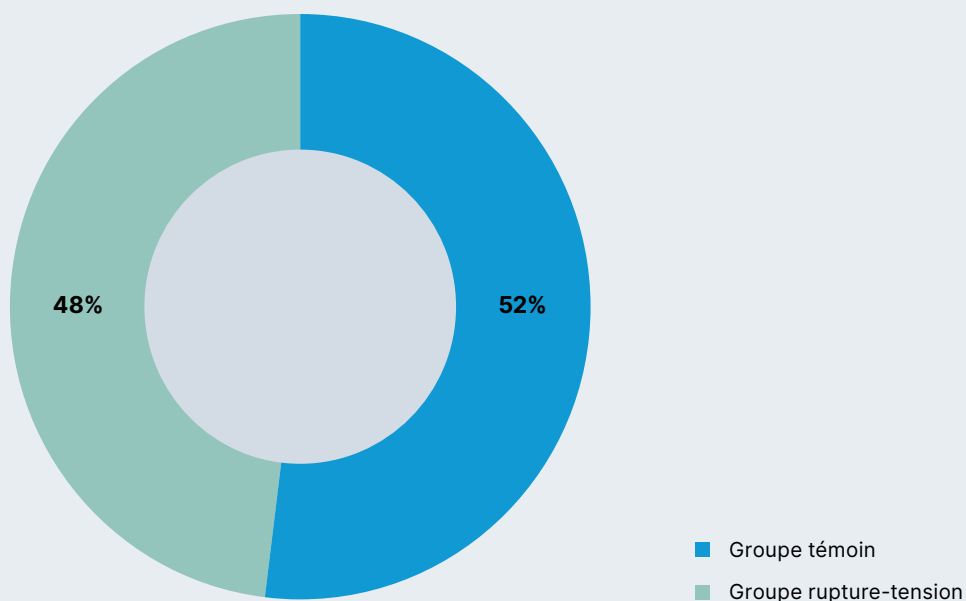
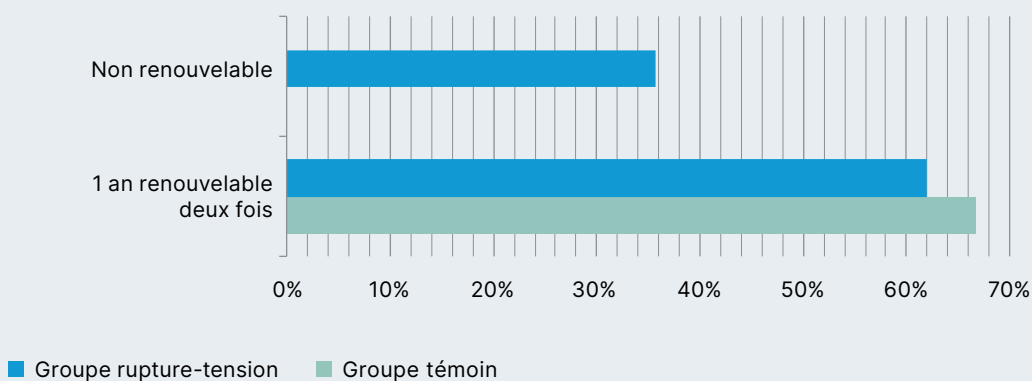


Fig. 12. Durée de reconstitution du contrat par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)

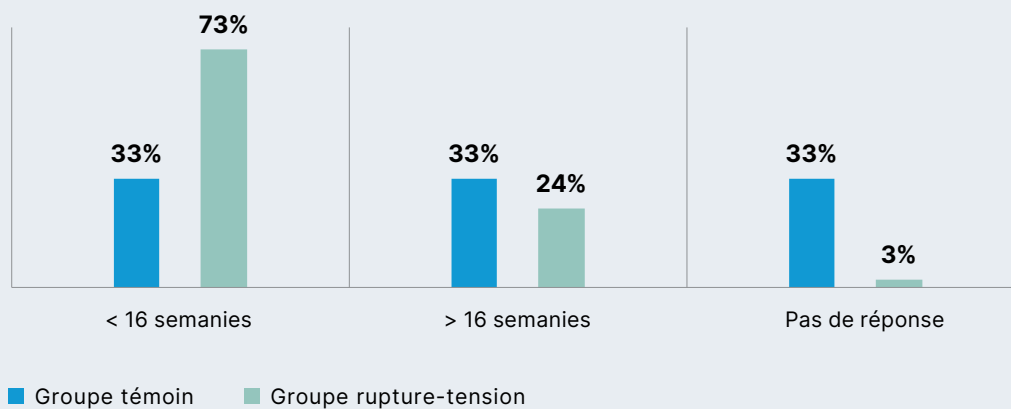




2.8.8.5 Délais de livraison

Le délai entre la date de réponse et la première livraison était plus long pour le groupe rupture-tension (> 16 semaines) que pour le groupe témoin (Fig. 13). Cette conclusion doit être nuancée dans la mesure où le taux de non-réponse pour le groupe témoin était élevé (33 %).

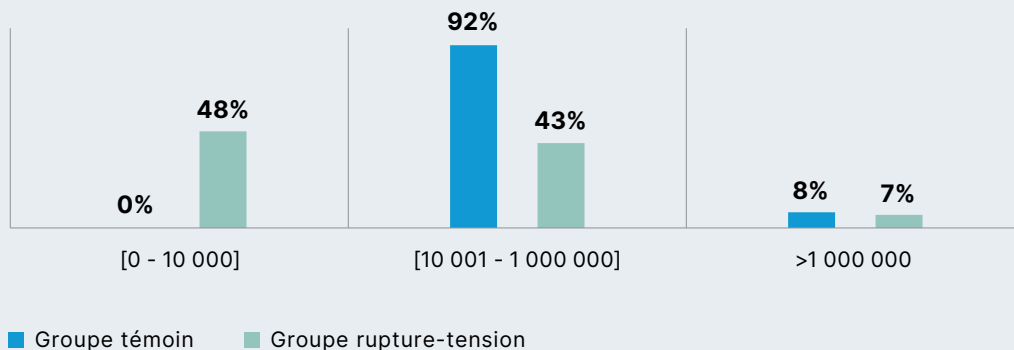
Fig. 13. Délais de livraison par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)



2.8.8.6 Volume anticipé

Le volume anticipé pour le groupe témoin se situe principalement entre 10 001 et 100 000 unités (92 %) ; les données pour le groupe rupture-tension sont plus hétérogènes (Fig. 14).

Fig. 14. Volume anticipé par groupe : tension-rupture (n = 14) et groupe témoin (n = 5)



Une analyse en détail (Fig. 15), montre que dans 30 % des cas le volume anticipé se situait entre 100 et 1000 unités dans le groupe rupture-tension.

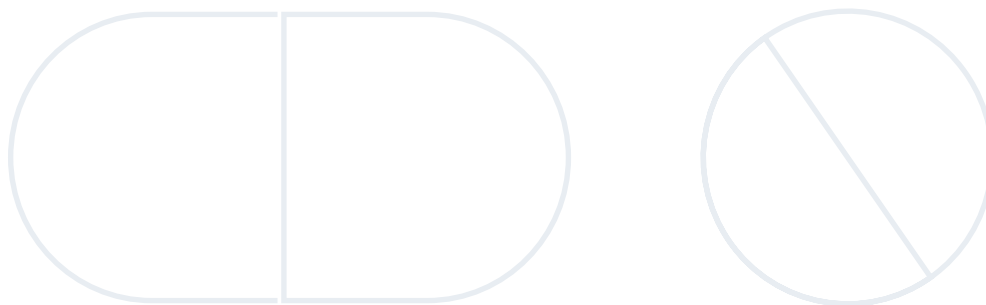
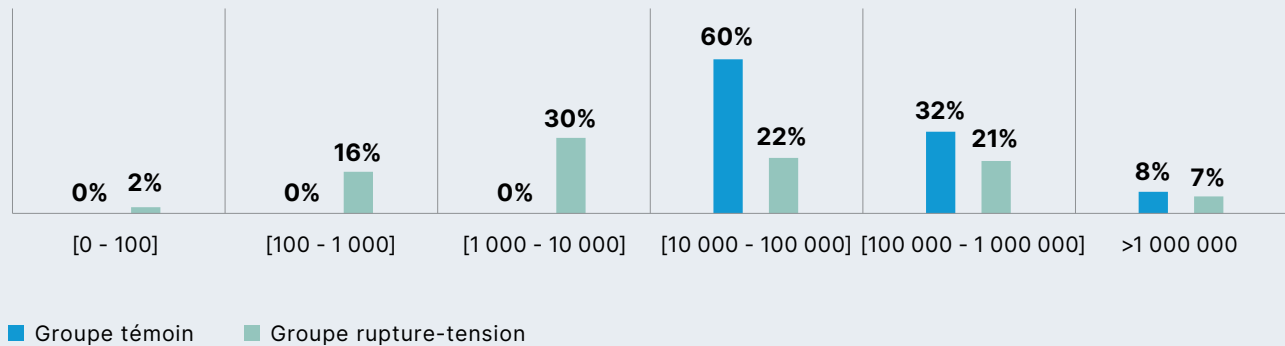




Fig. 15. Volume anticipé par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)



2.8.9 Sélection et notation des soumissionnaires

2.8.9.1 Nombre de soumissionnaires ayant répondu aux appels d'offres

Dans la plupart des cas, un ou deux soumissionnaires ont répondu aux appels d'offres (Fig. 16). Cependant, dans 63 % des cas, un seul soumissionnaire a répondu à l'appel d'offres dans le groupe rupture-tension contre 22 % dans le groupe témoin. Dans le groupe témoin, deux soumissionnaires ont répondu à un appel d'offres donné dans plus de la moitié des cas.

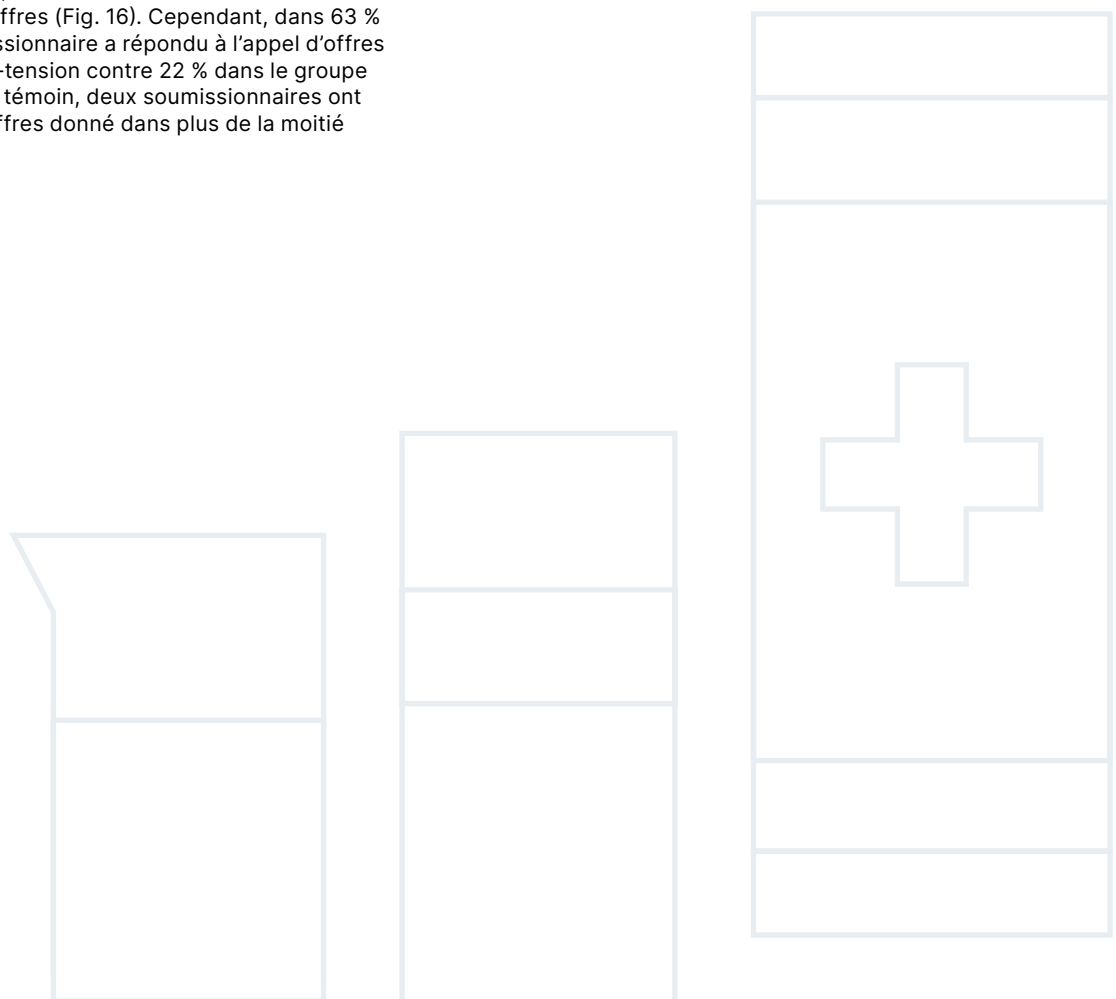
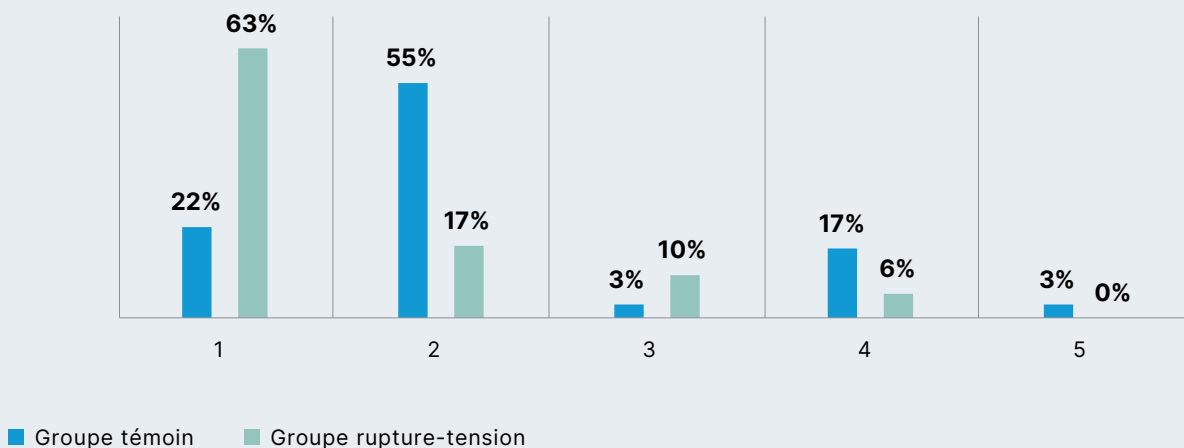


Fig. 16. Nombre de soumissionnaires par appel d'offres par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)



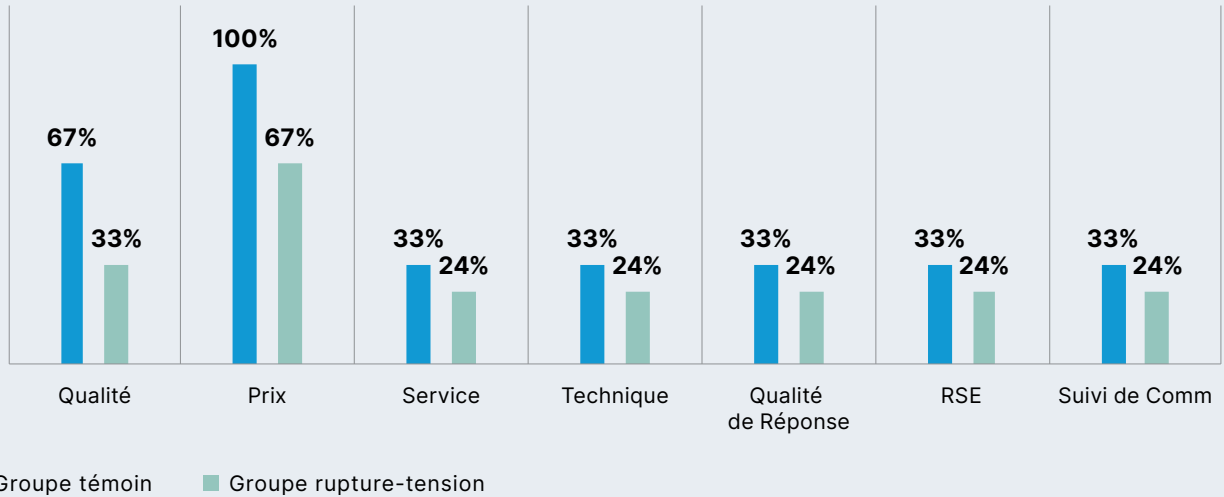
2.8.9.2 Prix, pondération et note globale

Lors de la sélection des soumissionnaires, les centrales d'achat peuvent fixer des critères permettant de noter les propositions et d'établir un classement. Parmi ces critères figurent le prix, la qualité, l'emballage, etc. Notre étude montre que dans les deux groupes le premier critère utilisé est le prix, suivi par la qualité (Fig. 17). Reste que le critère de qualité a été utilisé plus fréquemment pour le groupe témoin que pour le groupe rupture-tension (67 % contre 33 %).



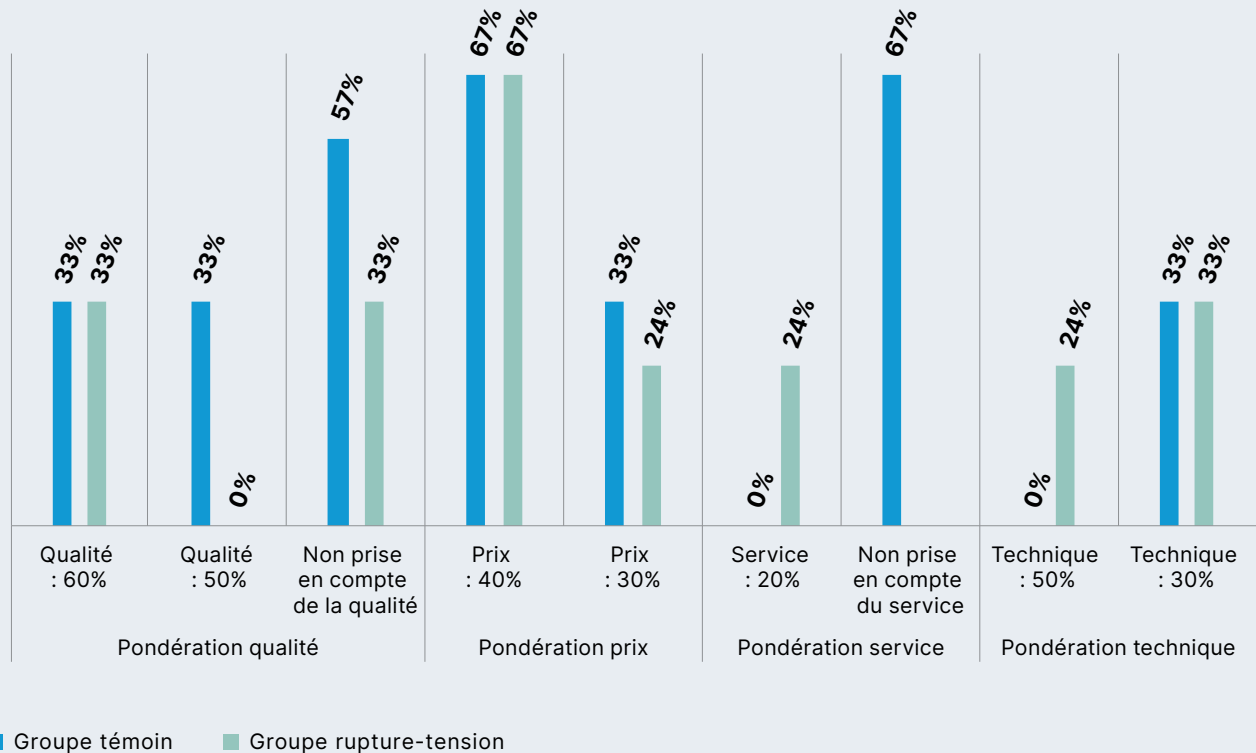


Fig. 17. Fréquence des critères utilisés pour la sélection des soumissionnaires par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5).



Chaque critère peut être pondéré afin d'obtenir un score global. L'étude révèle que la pondération des critères est hétérogène, à l'exception du critère du prix (40 % pour les deux groupes) (Fig. 18). Aucune tendance particulière ne se dégage pour les autres critères.

Fig. 18. Pondération des critères de sélection par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)



Après pondération des critères, un score final est calculé. Dans l'étude, le prix était le critère ayant le plus d'impact sur le score global pour le groupe rupture-tension (11 %), alors que pour le groupe témoin, le dépôt d'une soumission unique (13 %), qui signifie qu'une seule offre a été faite, apparaît comme l'élément prépondérant (Fig. 19). La formulation pharmaceutique est un autre critère ayant eu un impact significatif sur le score global, mais uniquement pour le groupe témoin.



Fig. 19. Critère ayant le plus d'impact sur la note globale par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)

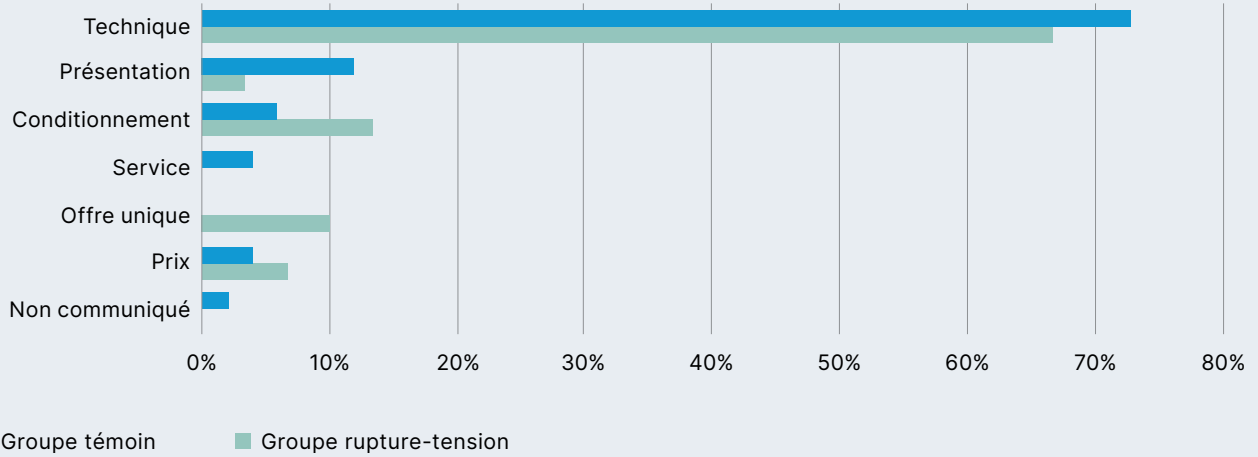
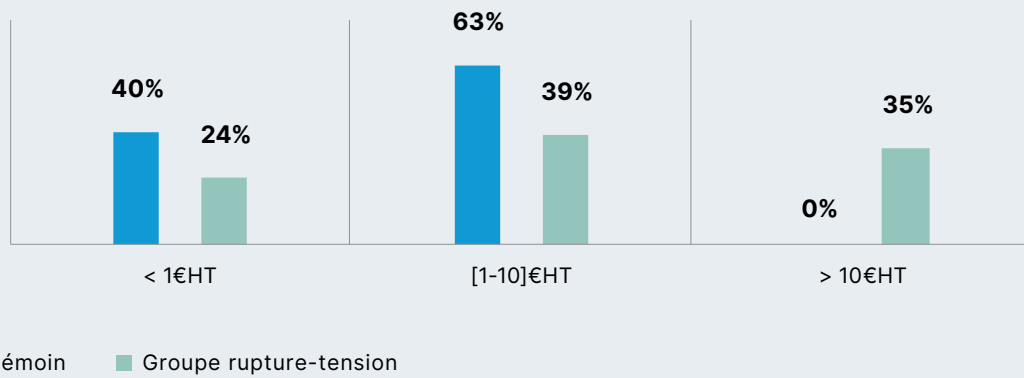


Fig. 20. Prix unitaire des antibiotiques par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)



HT : hors taxe.

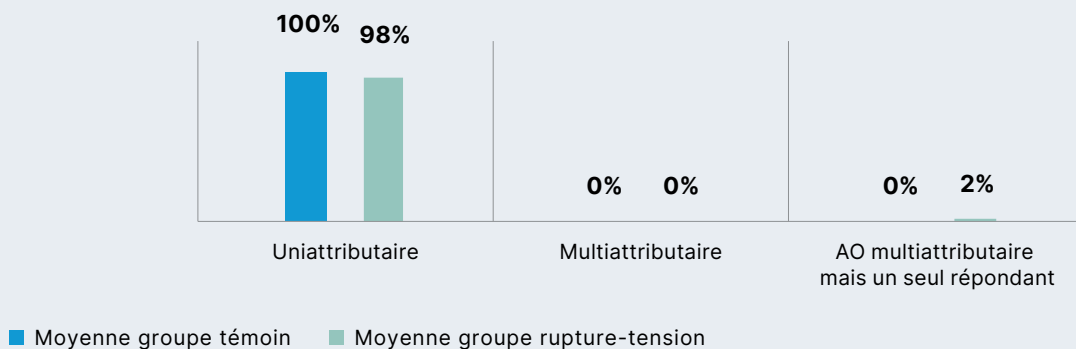
2.8.10 Sécurité de l'approvisionnement

2.8.10.1 Marchés mono ou multiattributaires

Pour les deux groupes, les appels d'offres portaient majoritairement sur des marchés monoattributaires (100 % pour le groupe témoin contre 98 % pour le groupe rupture-tension) (Fig. 21).

Un appel d'offres multiattributaire (dans le groupe rupture-tension), mais pour lequel une seule proposition a été faite, n'a pas permis la conclusion d'un marché multiattributaire comprenant plusieurs soumissionnaires.

Fig. 21. Répartition des marchés par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)



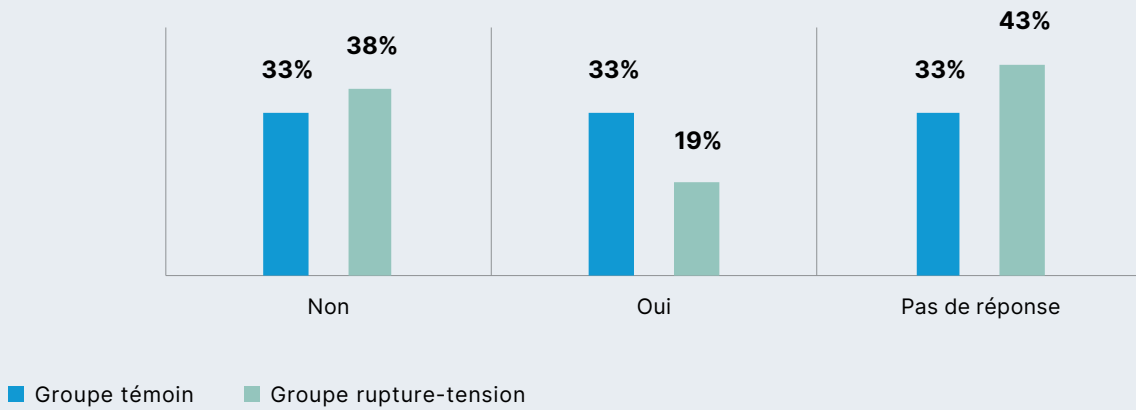
2.8.10.2 Clause d'achat pour compte

Lorsqu'une clause d'achat pour compte est incluse dans l'appel d'offres, obligation est faite au fournisseur de se procurer les médicaments en rupture de stock dans les quantités demandées auprès d'un autre fournisseur (6), même si le coût est plus élevé.

L'introduction d'une clause d'achat pour compte n'est pas uniforme selon les groupes : Dans 33 % des cas dans le groupe témoin et dans 38 % des cas dans le groupe rupture-tension, aucune clause d'achat pour compte n'avait été incluse. On notera toutefois un taux très élevé d'absence de réponse à cette question (33 % pour le groupe témoin contre 43 % pour le groupe rupture-tension) (Fig. 22).



Fig. 22. Pourcentage de contrats prévoyant une clause d'achat pour compte par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)



Pour les deux groupes, dans plus de la moitié des cas, les appels d'offres ne prévoyaient ni clause de garantie de volume ni clause de constitution d'un stock de sécurité. Lorsqu'une clause de constitution d'un stock de sécurité était incluse, sa durée était comprise entre 3 et 6 mois (Fig. 23 à 25).

Fig. 23. Pourcentage de contrats prévoyant une clause de garantie de volume par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)

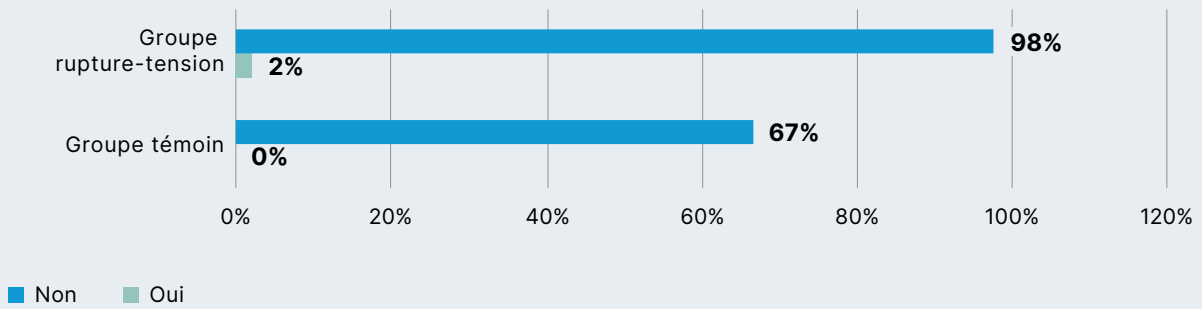


Fig. 24. Pourcentage de contrats prévoyant une clause de constitution d'un stock de sécurité par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)

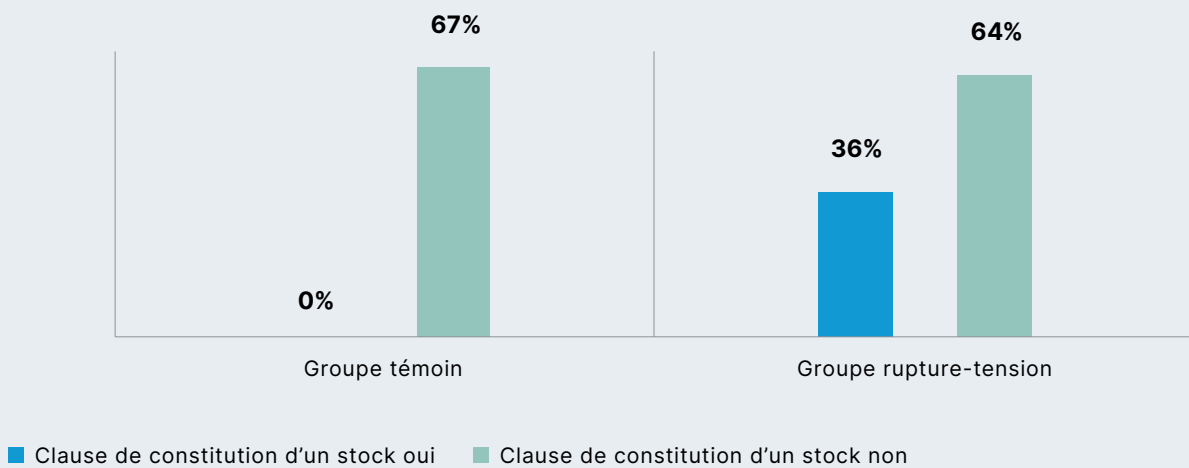
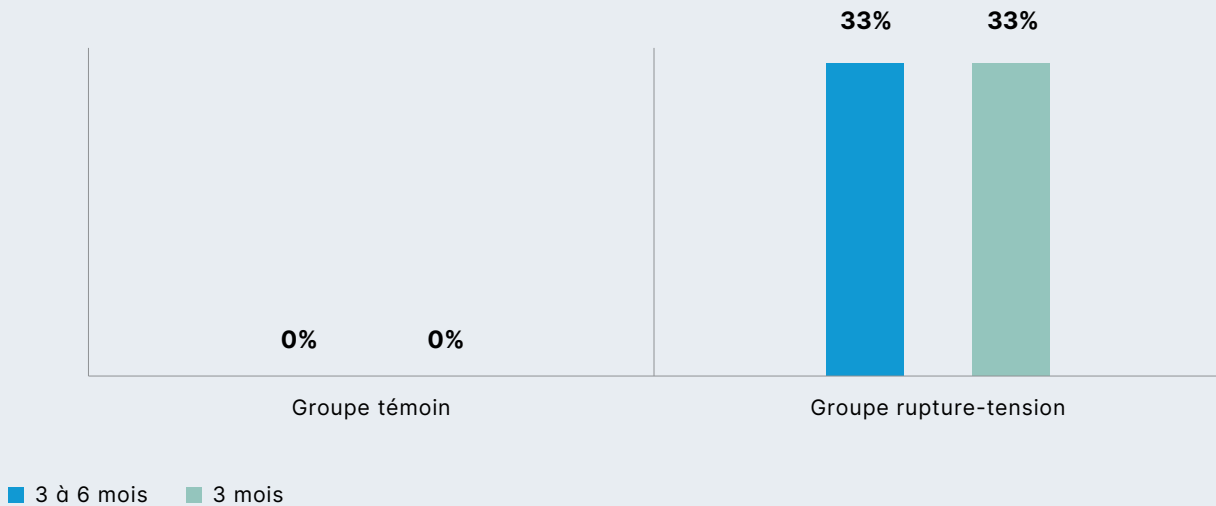




Fig. 25. Durée du stock de sécurité lorsqu'une telle clause est incluse dans le contrat par groupe : groupe rupture-tension (n = 14) et groupe témoin (n = 5)



2.8.11 Centrales d'achat

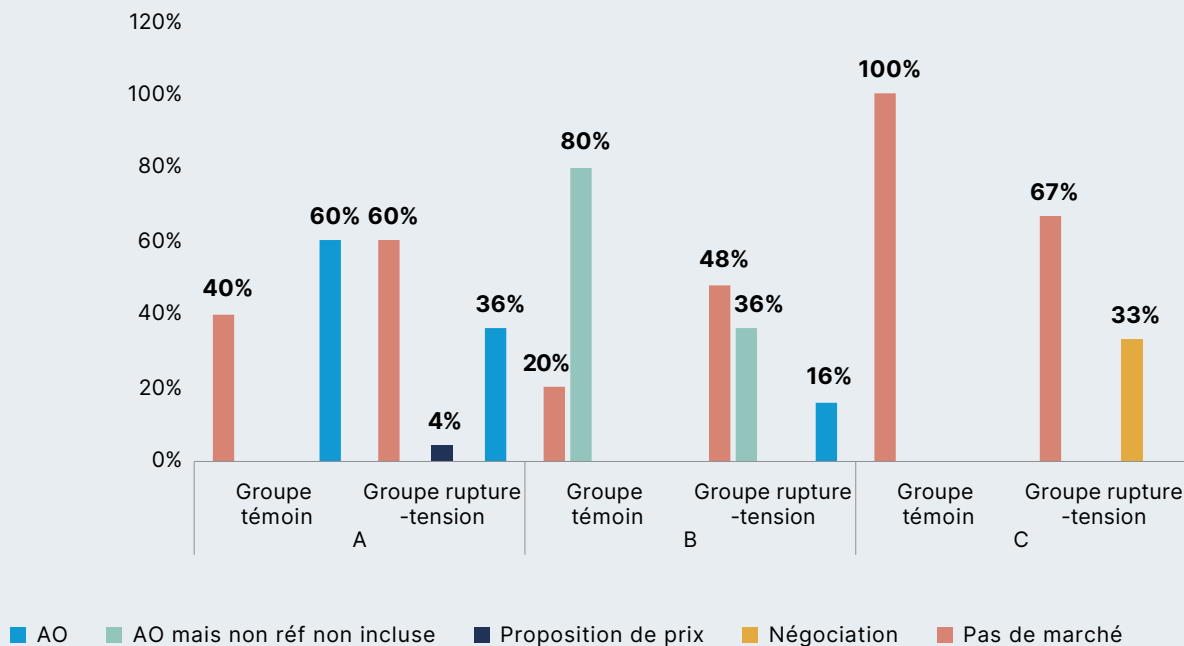
Les réponses fournies par les centrales d'achat étant confidentielles, elles ont été étiquetées A, B et C pour les besoins de la présente étude.

2.8.11.1 Informations concernant le contrat

2.8.11.1.1 Types de mécanismes utilisés par centrale d'achat

Dans l'ensemble, toutes les centrales d'achat ont principalement eu recours à des appels d'offres pour le groupe rupture-tension (Fig. 26). Pour le groupe témoin, les résultats sont plus hétérogènes : les centrales d'achat A et B ont justifié le non-recours aux appels d'offres par l'attribution du marché à un autre acteur.

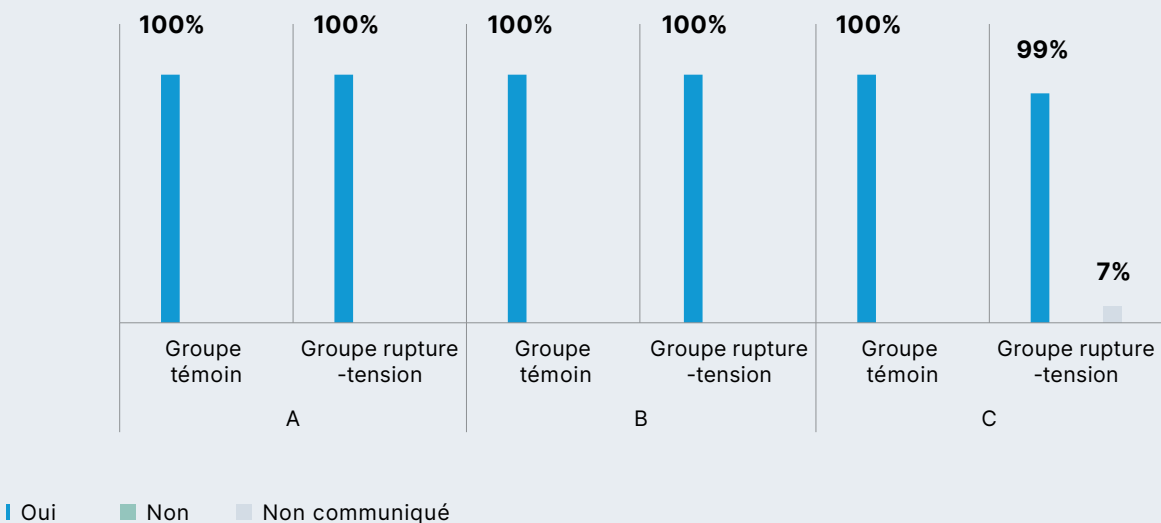
Fig. 26. Répartition des mécanismes utilisés par centrale d'achat



2.8.11.1.2 Allotissement par centrale d'achat

L'allotissement a été utilisé par toutes les centrales d'achat, tant pour le groupe rupture-tension que pour le groupe témoin (Fig. 27).

Fig. 27. Allotissement par centrale d'achat





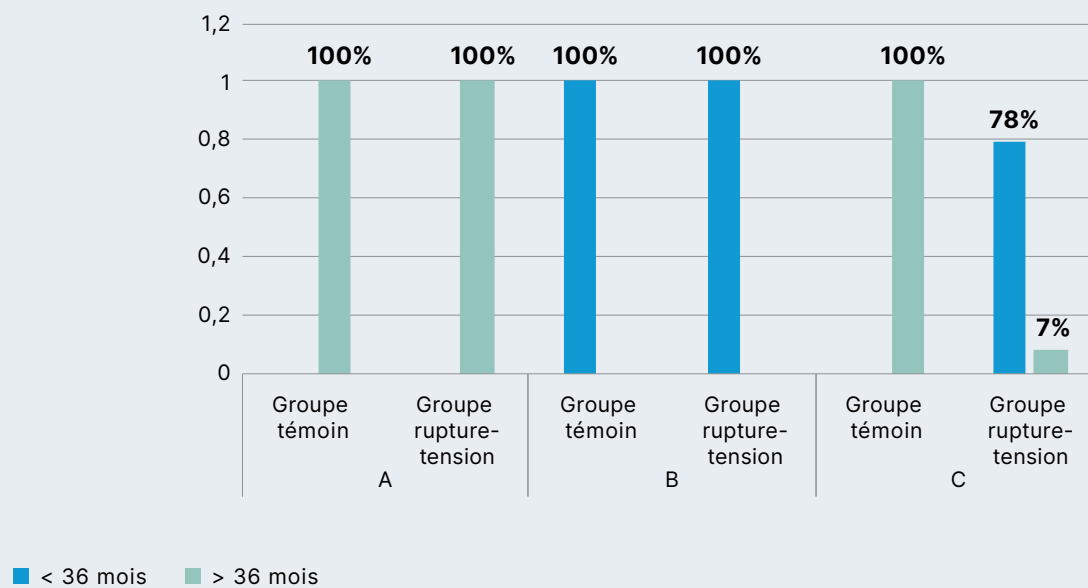
2.8.11.1.3 Durée du contrat par centrale d'achat

La durée du contrat semble fluctuer selon les centrales d'achat (Fig. 28). La centrale d'achat A fait état d'une durée de contrat similaire pour les deux groupes qui est supérieure à 36 mois (100 % pour les deux groupes). La centrale d'achat B a également déclaré une durée de contrat similaire pour les deux groupes qui est inférieure à 36 mois (100 % pour les deux groupes).

La centrale d'achat C a fait état d'une durée de contrat variable selon le groupe :

- > 36 mois pour le groupe témoin (100 %)
- < 36 mois pour le groupe rupture-tension (78 %).

Fig. 28. Durée du contrat par centrale d'achat

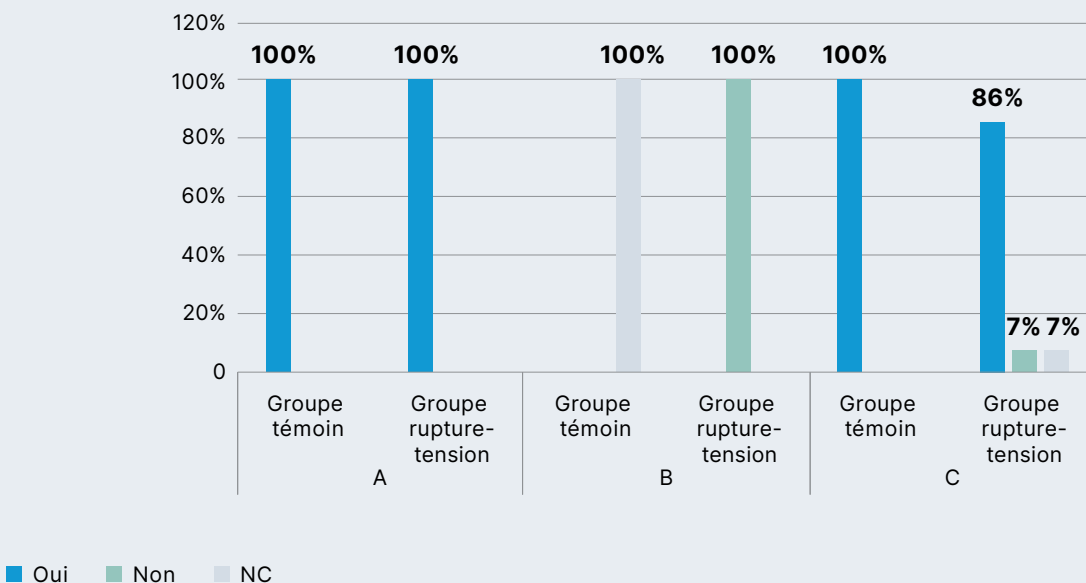


2.8.11.1.4 Reconstitution du contrat et durée de reconstitution par centrale d'achat

On observe des tendances différentes s'agissant de la reconstitution des contrats selon les centrales d'achat (Fig. 29) :

- Les contrats ont été reconduits presque automatiquement par les centrales d'achat A et C pour le groupe rupture-tension et le groupe témoin.
- Aucun contrat n'a été reconduit (100 %) par la centrale d'achat B dans le groupe rupture-tension. Le groupe témoin n'a pas pu être analysé en l'absence de données.

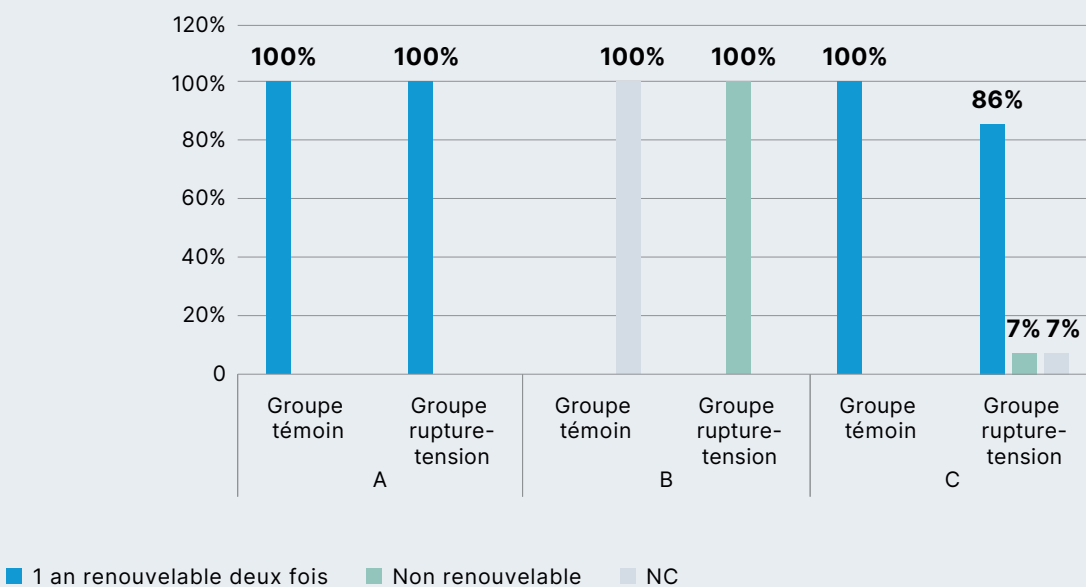
Fig. 29. Pourcentage de contrats reconduits par la centrale d'achat



NC : aucun contrat.

Lorsqu'un contrat a été reconduit, la durée de reconduction pour les centrales d'achat A et C était de 1 an, renouvelable deux fois, pour chaque groupe (groupe rupture-tension et groupe témoin) (Fig. 30).

Fig. 30. Durée de reconduction des contrats par centrale d'achat



NC : aucun contrat.

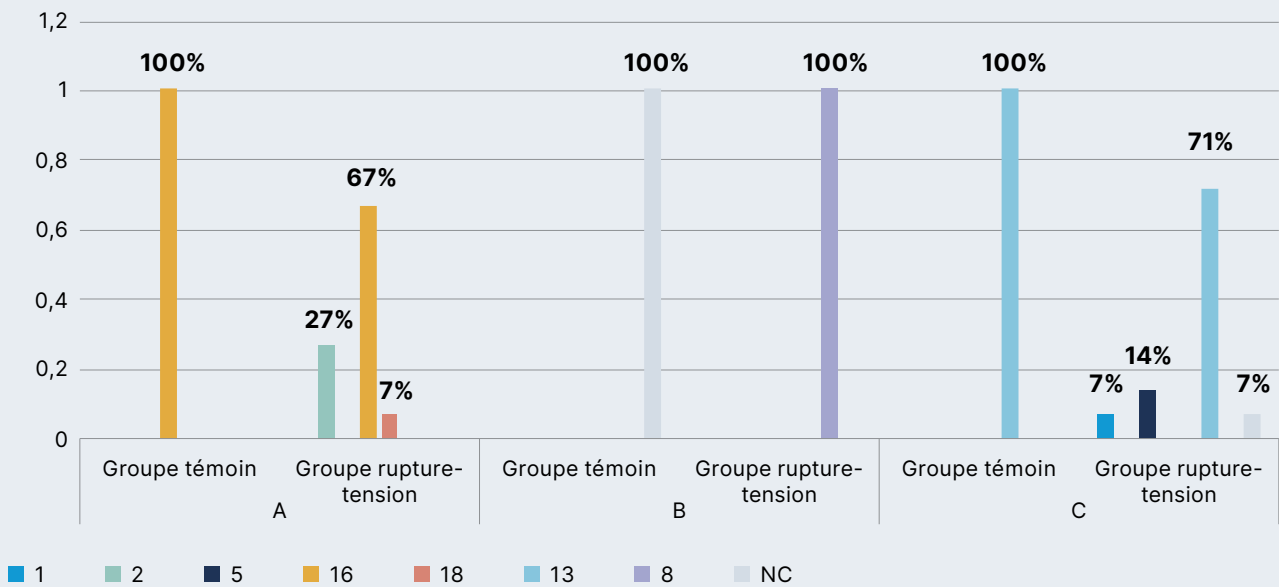


2.8.11.1.5 Délais de livraison par centrale d'achat

Les délais de livraison par centrale d'achat sont hétérogènes, mais homogènes au sein de chaque centrale (Fig. 31) :

- Pour la centrale d'achat A, le délai de livraison est de 16 semaines dans plus de la moitié des cas (100 % pour le groupe témoin contre 67 % pour le groupe rupture-tension).
- Pour la centrale d'achat B, seules les données concernant le groupe rupture-tension ont été communiquées ; elles montrent un délai de livraison de 8 semaines (100 %).
- Pour la centrale d'achat C, le délai de livraison tend à être de 13 semaines dans plus de la moitié des cas (100 % pour le groupe témoin contre 71 % pour le groupe rupture-tension).

Fig. 31. Délais de livraison de la sélection du soumissionnaire à la première livraison (en semaines) par centrale d'achat

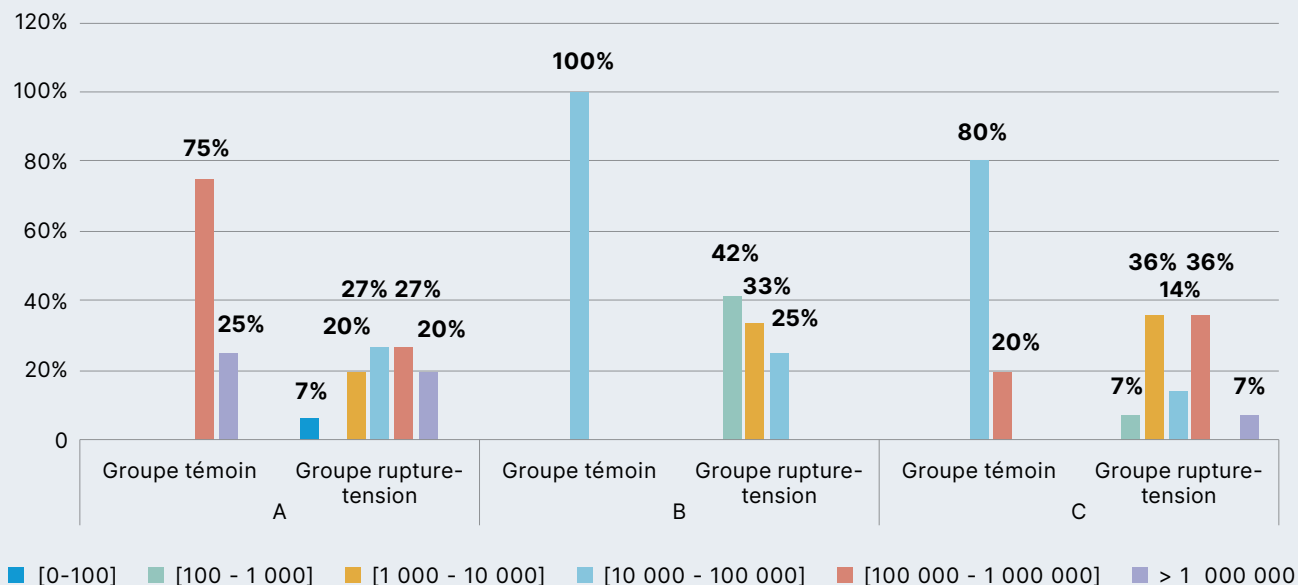


NC : aucun contrat.

2.8.11.1.6 Volume anticipé par centrale d'achat

Le volume anticipé est différent selon les centrales d'achat (Fig. 32). Cependant, le volume prévu pour la centrale d'achat A était légèrement supérieur à celui des autres centrales. En effet, 25 % des cas dans le groupe témoin et 20 % des cas dans le groupe rupture-tension concernaient des volumes de commande supérieurs à 1 million d'unités.

Fig. 32. Volume anticipé par centrale d'achat



2.8.11.2 Sélection et classement des soumissionnaires

2.8.11.2.1 Nombre de soumissionnaires

Les centrales d'achat A et B n'ont reçu qu'une seule offre pour la plupart des appels d'offres du groupe rupture-tension (93 % pour la centrale d'achat A et 67 % pour la centrale d'achat B) (Fig. 33). Dans le groupe témoin, le nombre de soumissionnaires était généralement supérieur à deux pour les centrales d'achat A et B (100 % pour A et 100 % pour B).

La centrale d'achat C offre un tableau plus varié, notamment en ce qui concerne le groupe rupture-tension où le nombre d'offres supérieur à 1 était plus élevé (64 %).

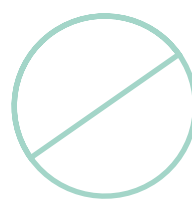
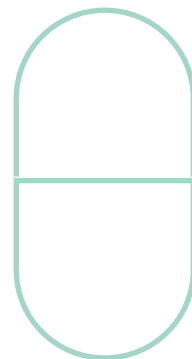
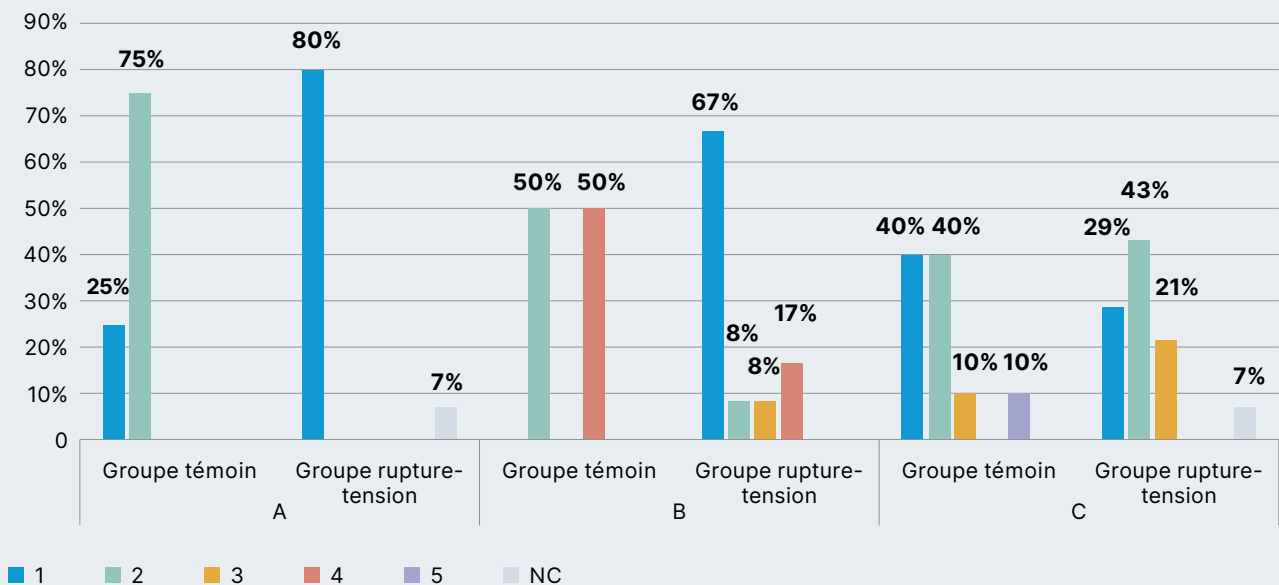




Fig. 33. Nombre de soumissionnaires par appel d'offres par centrale d'achat



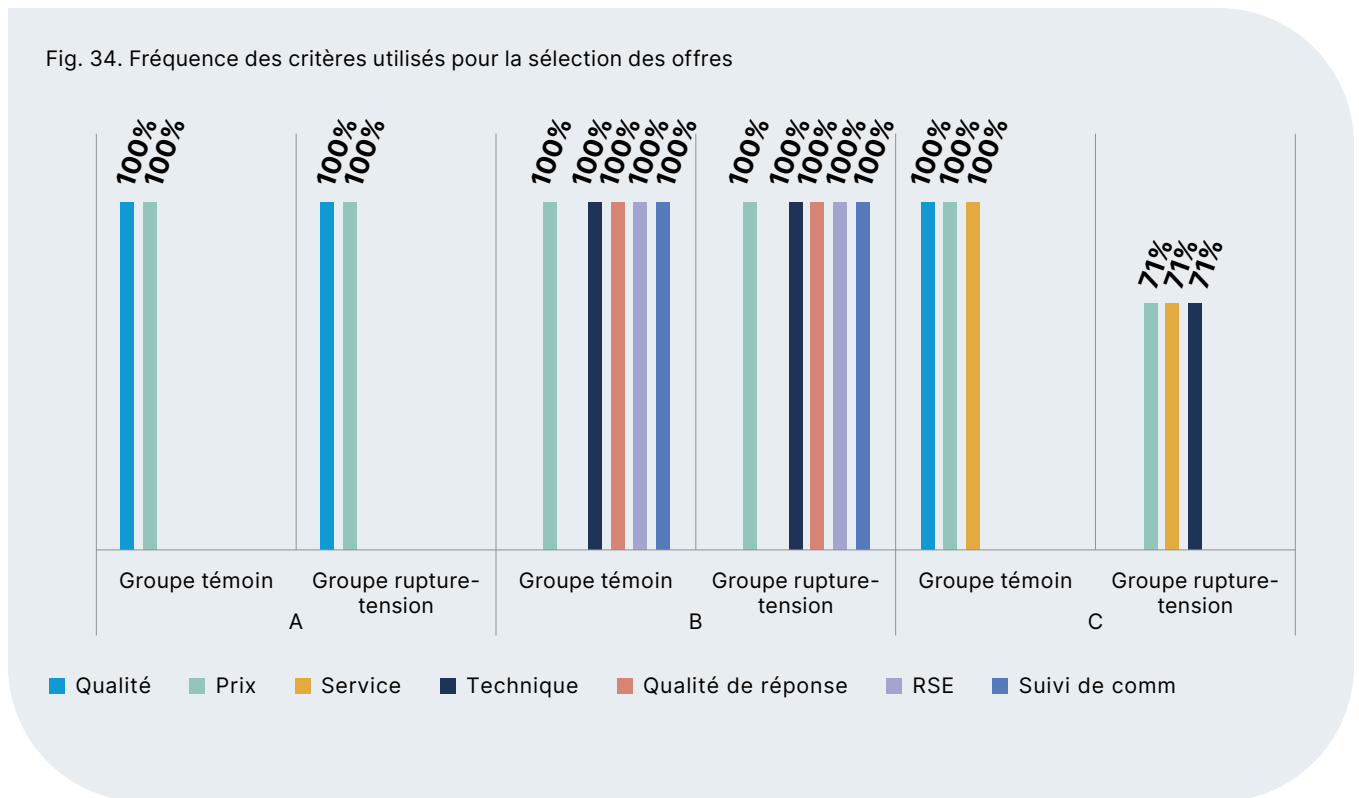
NC: no contract.

2.8.11.2.2 Critères utilisés pour la sélection des soumissionnaires

En ce qui concerne les critères utilisés pour la sélection des soumissionnaires, les résultats varient également selon la centrale d'achat concernée (Fig. 34) :

- La centrale d'achat A a attribué les marchés uniquement sur la base des critères de qualité et de prix, tant pour le groupe rupture-tension que pour le groupe témoin.
- La centrale d'achat B s'est fondée sur divers critères, à savoir le prix, l'aspect technique, la qualité de la réponse, la responsabilité sociale de l'entreprise et la communication, tant pour le groupe rupture-tension que pour le groupe témoin.
- La centrale d'achat C a utilisé divers critères pour attribuer les marchés, en fonction du risque de rupture d'antibiotiques. Les critères utilisés pour le groupe témoin étaient principalement la qualité, le prix et le service, le prix, l'aspect technique et le service ayant été retenus pour le groupe rupture-tension.

Fig. 34. Fréquence des critères utilisés pour la sélection des offres



RSE : Responsabilité sociale des entreprises.

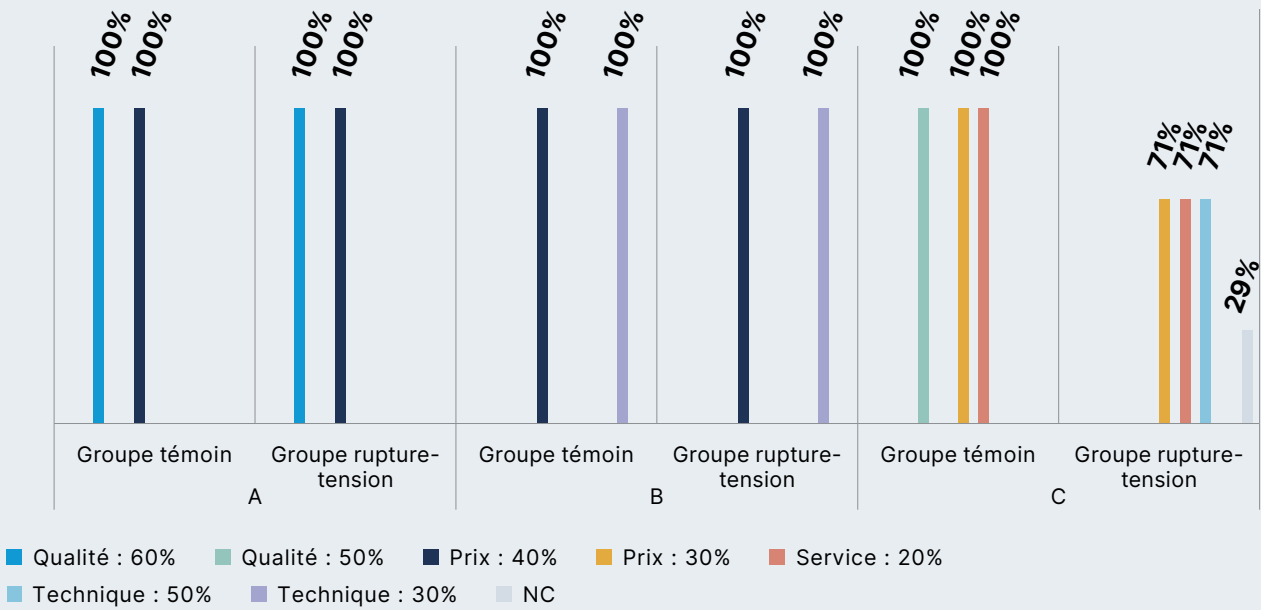
2.8.11.2.3 Pondération des critères d'attribution

La pondération semble également être fonction de chacune des centrales d'achat (Fig. 35) :

- La centrale d'achat A a attribué une pondération de 40 % au prix et de 50 % à la qualité, tant pour le groupe rupture-tension que pour le groupe témoin.
- La centrale d'achat B a attribué une pondération de 40 % au prix et de 30 % à l'aspect technique pour les deux groupes (groupe rupture-tension et groupe témoin).
- La centrale d'achat C a attribué une pondération de 30 % au prix et de 20 % au service pour les deux groupes. Pour le groupe témoin, la qualité a été prise en compte et pondérée à 50 %, tandis que pour le groupe rupture-tension, l'aspect technique était un critère supplémentaire.



Fig. 35. Pondération des critères d'attribution par organisme acheteur



NC : Aucun contrat.

2.8.11.2.4 Critères ayant le plus d'impact

Seule la centrale d'achat C a répondu à cette question (Fig. 36) :

- Pour le groupe rupture-tension, le prix a eu le plus grand impact sur la note globale.
- Pour le groupe témoin, la forme pharmaceutique était le critère le plus important.

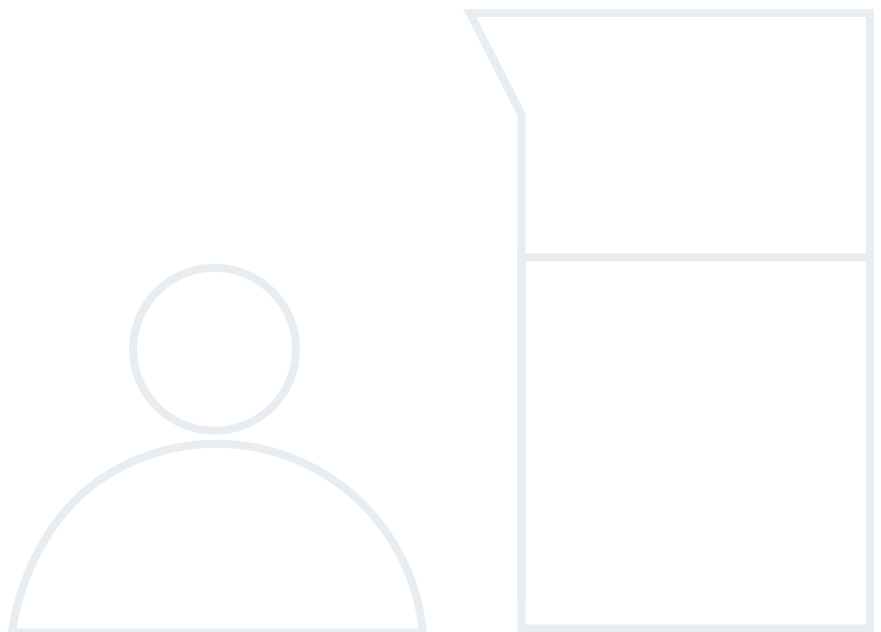
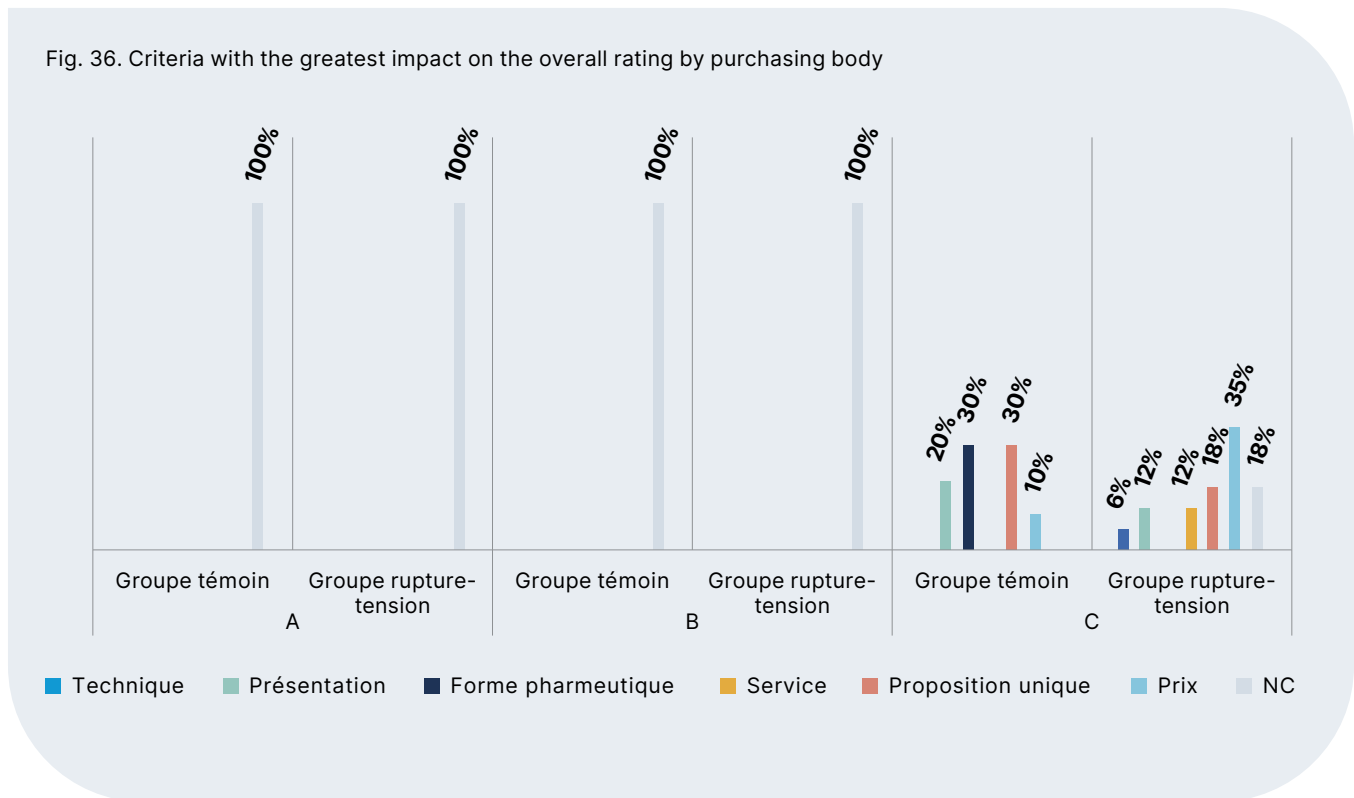


Fig. 36. Criteria with the greatest impact on the overall rating by purchasing body



NC : Aucun contrat.

2.8.11.2.5 Prix unitaire

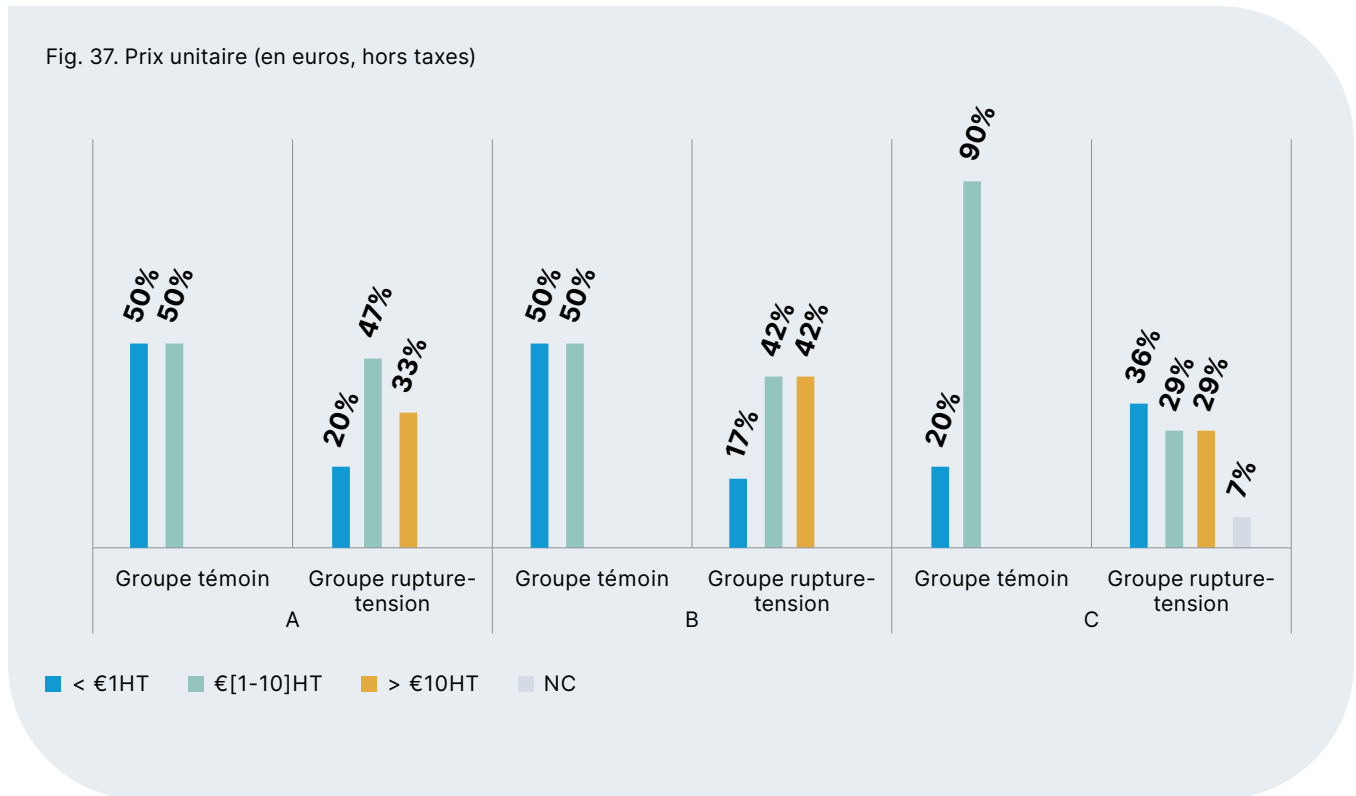
Les centrales d'achat A et B présentent des résultats similaires (Fig. 37). Le prix unitaire est majoritairement :

- < 10 € HT pour le groupe témoin ; et
- > 1 € pour le groupe rupture-tension (et > 10 € HT dans plus d'un tiers des cas).

Pour la centrale d'achat C, le prix concernant les antibiotiques à risque de rupture est plus fréquemment < 1 € (36 %) par rapport aux autres centrales d'achat.



Fig. 37. Prix unitaire (en euros, hors taxes)



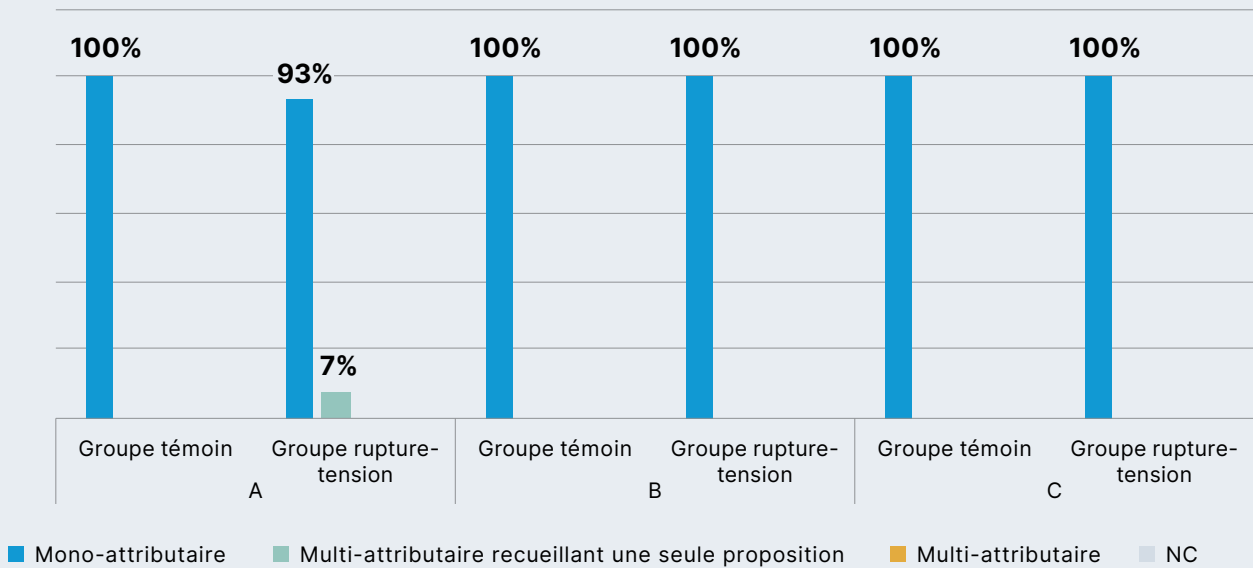
NC : aucun contrat ; HT : hors taxe.

2.8.11.3 Sécurité de l'approvisionnement

2.8.11.3.1 Marchés mono ou multiattributaires

Quelle que soit la centrale d'achat, tous les marchés ont été attribués à un seul soumissionnaire (Fig. 38). Un appel d'offres concernant un marché multiattributaire lancé par la centrale d'achat A n'a attiré qu'un seul soumissionnaire. Aucun marché multiattributaire n'est recensé dans le groupe rupture-tension et le groupe témoin.

Fig. 38. Types de contrats par centrale d'achats



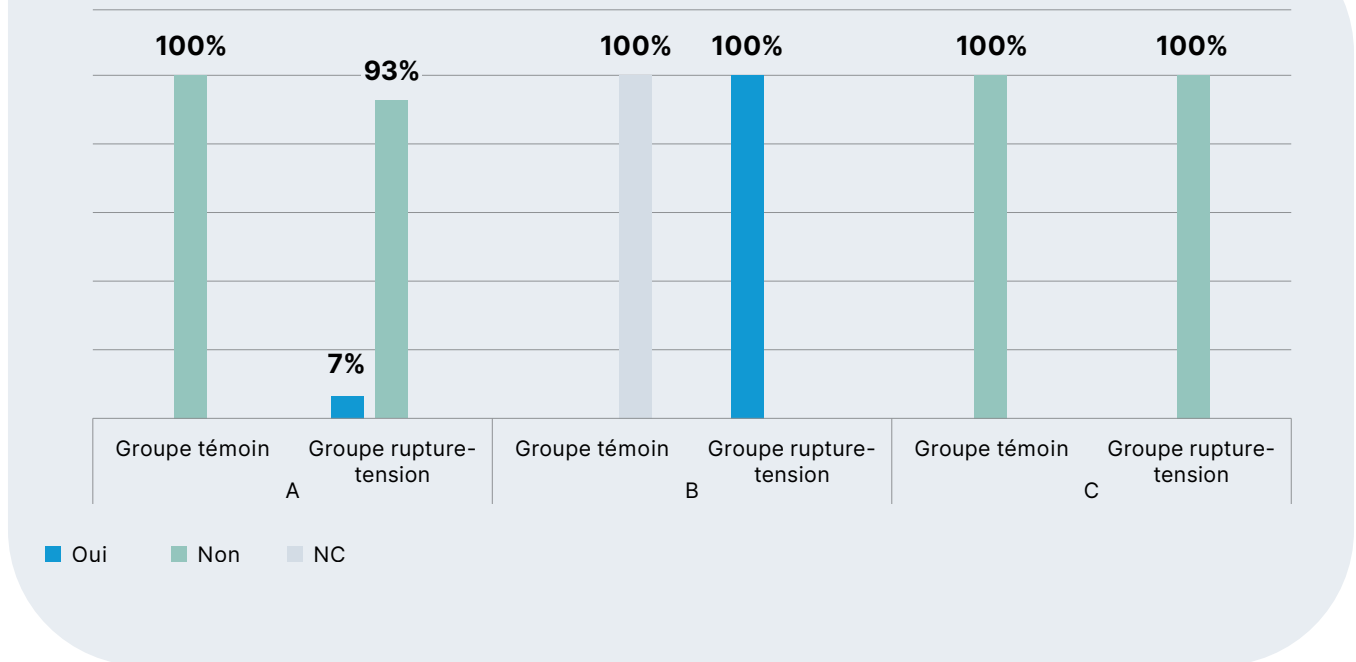
NC : Aucun contrat.

2.8.11.3.2 Clause de constitution d'un stock de sécurité

La clause de constitution d'un stock de sécurité a été principalement utilisée par la centrale d'achat B pour le groupe rupture-tension (Fig. 39). Les autres centrales d'achat ont très peu ou pas du eu recours à cette clause (7 % pour la centrale d'achat A pour le groupe rupture-tension contre 0 % pour la centrale d'achat C quel que soit le groupe).



Fig. 39. Inclusion dans le contrat d'une clause de constitution d'un stock de sécurité par centrale d'achat

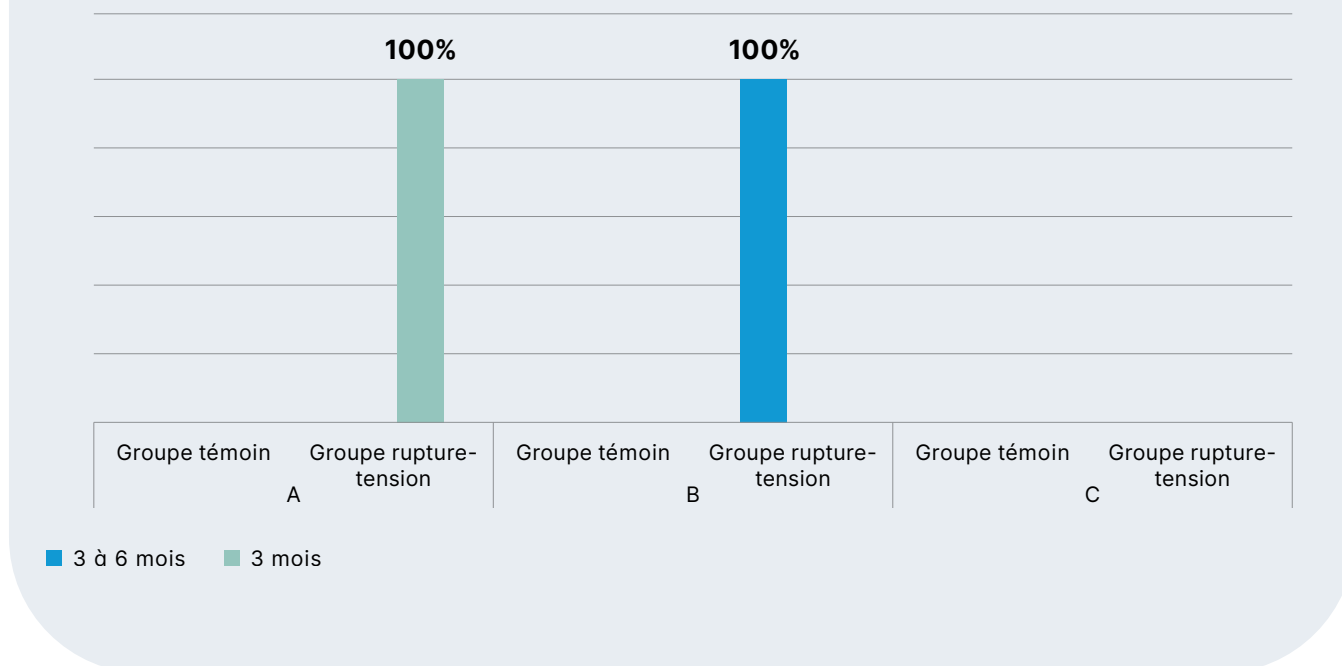


NC : Aucun contrat.

2.8.11.3.3 Durée du stock de sécurité

Lorsqu'une clause de constitution d'un stock de sécurité était incluse, sa durée était d'environ 3 mois pour la centrale d'achat A dans le groupe rupture-tension, contre une durée de plus de 3 mois pour la centrale d'achat B dans ce même groupe (Fig. 40).

Fig. 40. Durée du stock de sécurité par centrale d'achat



2.8.12 Discussion et conclusions

Cette étude dresse un tableau complet de l'approvisionnement en antibiotiques dans les hôpitaux. Les conclusions et limites de l'analyse sont détaillées dans les paragraphes qui suivent.

À titre de remarque générale, il convient de préciser que l'étude s'est appuyée sur les contributions de trois centrales d'achat représentant les hôpitaux publics. Bien qu'elles comptent pour plus de 70 % du marché pharmaceutique hospitalier en France, il n'est pas certain que les résultats puissent être étendus à l'ensemble des acteurs.

2.8.12.1 Des données hétérogènes qui empêchent toute conclusion unique

2.8.12.1.1 Les données nationales limitent l'analyse au niveau régional

Les centrales d'achat hospitalières sont structurées autour d'acteurs nationaux et régionaux qui, pour ces derniers, opèrent dans une zone géographique plus restreinte. Elles n'en jouent pas moins un rôle important. En janvier 2019, la région Centre-Val de Loire faisait état de 126 établissements adhérents représentant 230 millions d'euros d'achats en 2018 (26). En 2017, Raphaël Ruano, responsable du programme PHARE, indiquait que sur les 25 milliards d'euros de dépenses consacrées chaque année aux achats par les hôpitaux, 7,5 milliards d'euros passaient par les trois centrales nationales (UGAP, UniHa et Resah) contre 2,5 milliards d'euros pour les groupements régionaux (le reste étant partagée entre les différentes centrales d'achat locales) (31). Il est donc intéressant de noter que même si UniHA et Resah constituent deux des trois principales centrales d'achat au niveau national avec de nombreux adhérents, l'ajout de centrales d'achat régionales pourrait permettre d'affiner notre analyse.



2.8.12.1.2 Des réponses limitées

Bien que les taux de réponse dans le groupe témoin et le groupe rupture-tension semblent similaires, les taux varient d'une centrale d'achat à l'autre (tableau 2) lorsqu'on en fait la moyenne pour les trois centrales d'achat (52 % contre 53 %, respectivement) (tableau 2) :

Centrale d'achat		A	B	C	Moyenne
Taux de réponse	Groupe rupture-tension	64%	44%	48%	52%
	Groupe témoin	40%	100%	20%	53%
Moyenne		52%	72%	34%	

- Centrale d'achat A : les données manquantes résultent du fait qu'un candidat ayant rempli le questionnaire n'a pas obtenu le marché ; par conséquent, la société qui l'a obtenu n'a pas rempli le questionnaire.
- Centrale d'achat B : les données manquantes résultent soit d'un contrat négocié, soit de l'indication par les membres de l'absence de demande ou de besoin.
- Centrale d'achat C : les données manquantes résultent du choix d'une société qui n'était pas incluse dans le questionnaire, ou du fait que la centrale d'achat n'a pas eu recours à un appel d'offres (sans en indiquer la raison).

Cette hétérogénéité du taux de réponse entre les centrales d'achat, ainsi que les différences observées dans les taux de réponse entre le groupe rupture-tension et le groupe témoin, constitue un frein à l'analyse, mais n'empêche pas néanmoins de dégager une tendance.

2.8.12.2 Caractéristiques des antibiotiques à risque de rupture

2.8.12.2.1. Les médicaments de marque ancienne sont particulièrement à risque

Il ressort de l'étude que 80 % des antibiotiques recensés dans le groupe rupture-tension étaient des produits originaux, contre 50 % dans le groupe témoin. De même, 40 % des antibiotiques du groupe témoin étaient considérés comme des produits matures, contre 68 % dans le groupe rupture-tension.

Dès lors que ces médicaments ne sont plus couverts par un brevet, le marché se divise entre de multiples fabricants de génériques, dont les étapes de production sont sous-traitées par les laboratoires détenteurs de l'AMM. Selon le rapport Biot, une des causes des pénuries est « le recours à la sous-traitance et la fin progressive de l'intégration verticale pour les produits dont le brevet a expiré » en raison des politiques visant à promouvoir les génériques (8). Pour faire face à la concurrence et minimiser les coûts à chaque étape de la production, les fabricants de génériques n'hésitent pas sous-traiter la production, le risque étant qu'ils se retrouvent parfois face à des fabricants sous contrat qui sont les seuls fournisseurs d'un générique donné. En cas de défaillance du fabricant, le générique serait alors en rupture de stock.

Les antibiotiques recensés sur le site de l'ANSM comme étant en rupture de stock ou en tension d'approvisionnement sont principalement des princeps. Cela pose la question d'un moindre investissement dans des molécules dont le prix n'est pas attractif. La fin d'un brevet peut entraîner des pertes considérables pour le laboratoire exploitant le princeps, ce qui pourrait conduire à l'arrêt de la commercialisation du produit et *in fine* à des ruptures ou des tensions d'approvisionnement.

2.8.12.2.1 Antibiotiques sous forme injectable

Dans cette étude, les formulations injectables représentaient une proportion élevée des antibiotiques analysés dans le groupe témoin (68 % dans le groupe rupture-tension et 100 % dans le groupe témoin). Cela n'est pas surprenant si on considère que la production de médicaments sous forme injectable exige un haut niveau de sophistication technique et des procédures de contrôle de la qualité strictes qui sont, par hypothèse, coûteux. L'Académie nationale française de pharmacie constate l'abandon progressif de certaines formulations pharmaceutiques en raison de leur faible rentabilité (7).

Les normes européennes de qualité de fabrication et d'environnement imposées aux laboratoires les obligent à produire différents antibiotiques dans des conditions distinctes et isolées. Cela contribue à fragiliser l'offre de médicaments.

2.8.12.3 Modalités de mise en œuvre des appels d'offres

L'appel d'offres est la procédure d'achat la plus courante dans les hôpitaux. Sa prédominance est tenue en partie pour responsable de l'absence d'approvisionnement en médicaments spécifiques (7). Des marchés publics toujours plus importants ont des conséquences sur la fiabilité du marché et la capacité des fournisseurs à honorer les commandes.

2.8.12.3.1 Recours massif aux appels d'offres

Dans plus de 50 % des cas, tant dans le groupe rupture-tension que dans le groupe témoin, le mécanisme utilisé pour l'achat était un appel d'offres. Le choix du mécanisme étant fonction d'un seuil, l'appel d'offres est obligatoire lorsque le montant de l'achat est supérieur ou égal à 214 000 € HT. Les contrats de gré à gré figurent également dans les réponses, mais uniquement en ce qui concerne le groupe rupture-tension (11 %). La raison de l'absence d'appel d'offres n'est pas connue.

2.8.12.3.2 Allotissements systématiques

Les marchés concernant l'ensemble des antibiotiques figurant dans les deux groupes ont été allotis par les trois centrales d'achat (100 %), ce qui rend peu probable que cela ait joué un rôle dans l'indisponibilité des antibiotiques. En effet, il résulte de certains rapports que la limitation du nombre de lots qui peut être attribuée à un soumissionnaire a pour effet d'encourager la concurrence (32).

Cependant, la mise en place de l'allotissement systématique présente l'inconvénient d'alourdir la rédaction et la gestion des marchés publics pour les acheteurs. Elle peut également, en raison de la prédominance des appels d'offres, contribuer à accroître la taille des marchés allotis, ce qui n'est pas sans conséquence sur la disponibilité des antibiotiques.

2.8.12.3.3 Un volume de commandes plus faible pour le groupe rupture-tension

La taille des marchés attribués par les acheteurs est fréquemment mentionnée comme un obstacle à la disponibilité des médicaments. En effet, l'estimation inexacte du volume nécessaire pour faire face à la demande figure parmi les sources de tensions d'approvisionnement et de rupture. Elle est susceptible de décourager les soumissionnaires qui craignent de ne pas être en mesure de fournir le volume demandé (8).

Il ressort de l'étude que le volume anticipé par centrale d'achat en ce qui concerne le groupe témoin se situe entre 10 001 et 1 000 000 d'unités, et notamment, entre 10 000 et 100 000 unités (92 %). S'agissant du groupe rupture-tension, le volume anticipé se situait entre 1 000 et 100 000 unités (30 %). Pour les deux groupes, peu de commandes dépassaient 1 000 000 d'unités (et encore, de justesse). Ainsi, la taille des marchés en ce qui concerne le groupe rupture-tension est plus souvent inférieure au volume des commandes du groupe témoin, ce qui indique que la population cible peut être plus limitée, même si ces antibiotiques restent essentiels.

Il est à noter que nous n'avons pas inclus les variations de volume (c'est-à-dire le volume prévu par rapport au volume réel). En effet, une limite supplémentaire de cette analyse est que les centrales d'achat n'ont pas pu fournir ces données par manque d'informations sur l'exécution des contrats.

2.8.12.3.4 Durée du contrat plus courte en ce qui concerne le groupe rupture-tension

La durée du contrat fait référence à la période de validité du contrat pendant laquelle le fabricant fournit les prestations requises, réalise les travaux ou livre les fournitures visées dans le contrat. La durée ne peut pas dépasser 3 ans, durée de reconduction incluse. La durée initiale et le nombre de reconductions sont prévus dans le cahier des charges.

Toutes les parties prenantes reconnaissent qu'un contrat à long terme n'est pas avantageux. En particulier, en cas de perte du contrat, les fournisseurs pouvant être découragés de répondre à un nouvel appel d'offres (33).

Dans le groupe témoin, la durée du contrat était supérieure à 36 mois, alors que pour le groupe rupture-tension, elle était inférieure à 36 mois. Pour les deux groupes, une reconduction d'une durée d'un an, renouvelable deux fois, était possible dans 50 % des cas.

Néanmoins, ces chiffres doivent être interprétés avec prudence, les réponses fournies par les centrales d'achat indiquant que l'approche retenue à cet égard est propre à chacune d'elle.

Au vu de ces résultats, nous supposons que la limitation de la durée du contrat permet à l'acheteur d'anticiper les besoins sur une période plus courte afin de s'assurer que les fournisseurs rempliront leur part du contrat et, dans le même temps, de garantir un approvisionnement suffisant en médicaments. Elle est aussi un outil de lutte contre les monopoles en ce qu'elle favorise à chaque fois l'ouverture du marché à la concurrence.

Une durée de contrat plus longue présente également des avantages. Elle permet au fabricant de bénéficier d'une prévisibilité sur plusieurs années s'agissant des volumes de médicaments à produire et de ne pas décourager les soumissionnaires à la recherche de gros volumes à même de leur assurer un chiffre d'affaires plus élevé.

2.8.12.3.5 Impact des délais de livraison sur la disponibilité des antibiotiques

Le délai de livraison désigne le laps de temps qui s'écoule entre la publication de l'avis d'attribution du marché au Journal officiel de l'Union européenne (JOUE) ou au Bulletin officiel des annonces de marchés publics et la première livraison. Ce laps de temps est souvent critiqué en ce qu'il est manifestement trop court (6), pourtant un délai de plus de 16 semaines apparaît plus probable dans le groupe rupture-tension (59 %) que dans le groupe témoin (33 %). Les politiques concernant les délais de livraison sont identiques dans les trois centrales d'achat.

L'idée que l'on se fait d'un délai court peut être variable d'un fournisseur à l'autre. En effet, lorsque l'anticipation des volumes est faible, et pour respecter leurs contrats et éviter les pénalités, les fournisseurs sont tenus de produire en plus grande quantité dans des locaux situés à l'étranger. Dans ce cas, il peut être difficile de réduire les délais de livraison.

Diverses solutions existent pour compenser les retards importants (6) qui consistent à :

- allonger le délai entre l'attribution des contrats et leur entrée en vigueur, ce qui suppose une meilleure anticipation des volumes ; et
- créer des incitations à rapatrier en Europe les lignes de production de principes actifs et de produits finis.

Cependant, les données disponibles sont hétérogènes entre les centrales d'achat et au sein même de ces centrales. En d'autres termes, un délai de livraison de 16 semaines pour une centrale d'achat vaut à la fois pour le groupe témoin et le groupe rupture-tension. Par conséquent, il est difficile d'établir un lien entre l'indisponibilité des médicaments et les délais de livraison.

2.8.12.4 Le prix comme principal critère d'attribution des marchés

Dans l'optique de la rationalisation des achats et de l'amélioration de l'efficacité, les hôpitaux constituent un marché moins attractif en ce qui concerne l'approvisionnement en médicaments. L'ampleur des contrats, les difficultés de prévision des volumes, la pression exercée sur les prix par les appels d'offres et les lourdes pénalités encourues lorsque les volumes ne sont pas atteints sont autant de facteurs qui favorisent les monopoles et étouffent la concurrence.



2.8.12.4.1 Peu de soumissionnaires et faible concurrence

Le nombre de soumissionnaires répondant aux appels d'offres est généralement limité à un pour le groupe rupture-tension (63 %), et à deux pour le groupe témoin (55 %), ce qui souligne le faible nombre d'entreprises qui soumissionnent.

Ces résultats montrent que dans le cas des antibiotiques sujets à des ruptures ou à des tensions d'approvisionnement, les fournisseurs bénéficient d'un quasi-monopole, qui aggrave encore le risque de pénurie en cas de rupture d'approvisionnement. L'absence de concurrence a donc des répercussions sur le prix.

2.8.12.4.2 Le prix, un critère essentiel des appels d'offres

2.8.12.4.2.1 Critères d'attribution pondérés et note globale

Le principal critère d'attribution pour les deux groupes est le prix (100 % pour le groupe témoin contre 67 % pour le groupe rupture-tension), suivi de la qualité (67 % pour le groupe témoin contre 33 % pour le groupe rupture-tension).

Une pondération de 40 % a été attribuée au prix pour les deux groupes ; les autres critères ont été pondérés différemment selon l'antibiotique. Une pondération de 40 % pour le prix peut sembler faible puisque les acheteurs choisissent généralement l'offre qui est économiquement la plus avantageuse.

Cependant, les résultats de l'étude concernant le critère d'attribution ayant le plus d'impact sur la note globale montrent que 60 % des critères restants, tels que la qualité ou le service, ont un impact mineur. Le prix a été le critère le plus important pour le groupe rupture-tension (12 %), alors que pour le groupe témoin, le critère le plus important était le conditionnement (10 %).

Ces résultats remettent en question l'idée selon laquelle il existerait un lien entre le nombre de soumissionnaires et l'intensité de la concurrence qu'ils se livrent : plus il y a de soumissionnaires, moins le prix semble avoir d'impact sur la note globale. D'autres critères semblent avoir une incidence sur la note globale. La pression concurrentielle tend à faire converger les prix, ce qui limite les possibilités de sélectionner les candidats en fonction du prix.

Les principaux acteurs du secteur ont suggéré de recourir à des critères relatifs à la sécurité de la chaîne d'approvisionnement, notamment la production en Europe, l'approvisionnement en principes actifs à partir de plusieurs sites et l'introduction d'une note concernant de la qualité de la chaîne d'approvisionnement, qui pèsent davantage sur la note globale.

2.8.12.4.2.2 Des prix qui restent bas

Il ressort de l'étude que le prix par unité dans le groupe témoin est inférieur à 10 € (100 %). Le prix de 63 % des antibiotiques du groupe rupture-témoin est également compris entre 0 et 10 €, hors taxes. Il en résulte que le prix d'un pourcentage significatif de médicament est supérieur à 11 €, hors taxes (37 %).

Toutefois, si l'on exclut la part des antibiotiques du groupe rupture-tension dont le prix est plus élevé que dans le groupe témoin, il convient de noter que ces médicaments se situent dans une fourchette de prix relativement basse, par rapport à ceux pratiqués s'agissant des thérapies émergentes. Le prix de 40 % des antibiotiques du groupe témoin est inférieur à 1 € hors taxes, contre 24 % dans le groupe rupture-tension.

Cette érosion des prix :

- nuit au marché en réduisant systématiquement la concurrence, ce qui entraîne des hausses de prix et une baisse de la qualité et des services (33) ; et
- affaiblit la chaîne d'approvisionnement et augmente les pénuries.

2.8.12.5 La sécurité de l'approvisionnement reste menacée

2.8.12.5.1 Les contrats multi-attributaires sont-ils réalisables ?

Plusieurs sources, notamment le rapport du Sénat, le rapport Biot, la feuille de route ministérielle sur la lutte contre les pénuries et l'Académie nationale de pharmacie, estiment que les contrats multi-attributaires constituent un moyen de garantir un plus grand nombre de fournisseurs sur le marché français, chaque groupe pouvant compter sur au moins deux fournisseurs. Nous constatons cependant que si la volonté existe bel et bien de mettre en place ce type de contrat (34), dans la pratique, cela semble peu réalisable en raison du manque de soumissionnaires.

Il ressort de l'étude que l'ensemble des marchés a été attribué à des bénéficiaires uniques. Même lorsqu'un marché se voulait multi-attributaire, comme cela a été observé pour un appel d'offres dans le groupe rupture-tension, une seule offre a finalement été reçue.

En outre, les contrats multi-attributaires posent des difficultés d'ordre législatif qui découragent les fabricants de soumissionner. Dans ce type de contrat, le droit à indemnisation est difficile à établir d'autant que les titulaires ne sont, en principe, pas fondés à demander une indemnisation, qui ne peut être que commune à l'ensemble des titulaires du contrat. Dans le cas de contrats prévoyant un minimum et un maximum, l'absence d'atteinte du minimum fixé par l'accord-cadre est difficile à établir avec certitude (35).

2.8.12.5.2 Clause d'achat pour compte

À l'origine, la clause d'achat pour compte était destinée à garantir l'approvisionnement des établissements de santé en cas de défaillance du titulaire du contrat. Selon le rapport d'information du Sénat français sur les pénuries de médicaments et de vaccins (6), « la plupart des marchés hospitaliers intègrent aujourd'hui une clause d'achat pour compte ».

L'étude menée avec le CLAPS vient néanmoins de nuancer ce constat. En effet, 33 % des contrats dans le groupe témoin prévoyaient une clause d'achat pour compte, contre seulement 19 % dans le groupe tension-ruptures.

Les clauses d'achat pour compte, qui sont souvent dénoncées comme une manœuvre visant à surfacturer les fabricants concurrents, sont considérées comme extrêmement coûteuses pour les fabricants défaillants. En 2011, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) a estimé le surcoût total à 1 302 007 € (6), ce qui n'est pas de nature à favoriser les candidatures lorsque l'on sait que l'activation d'une clause d'achat pour compte peut entraîner une augmentation significative des prix.

2.8.12.5.3 Clauses de garantie

2.8.12.5.3.1 Clause de constitution d'un stock de sécurité

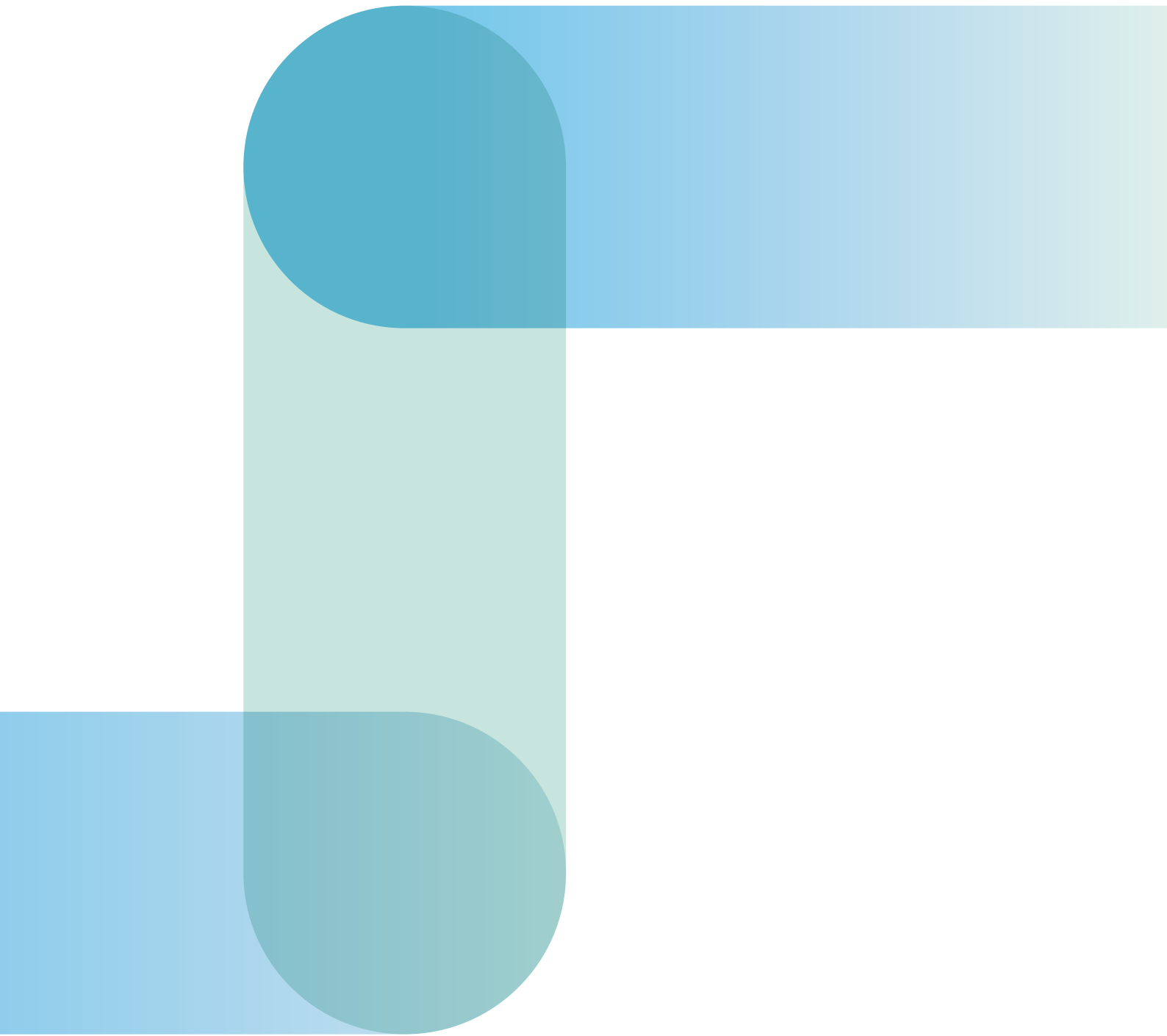
Depuis la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021 et l'entrée en vigueur du décret n°2021-349 du 30 mars 2021, les titulaires d'AMM et les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de constituer un stock de sécurité minimal de MITM destinés au marché français, qui peut être situé en France ou dans l'UE.

L'étude montre que la clause de constitution d'un stock de sécurité est déjà incluse dans 36 % des cas dans le groupe rupture-tension contre 0 % dans le groupe témoin. Sa durée est généralement fixée à 3 mois ou plus.

Si la constitution d'un stock doit permettre de renforcer la sécurité de l'approvisionnement, une partie importante du groupe rupture-tension bénéficie déjà de cette clause, ce qui laisse supposer que cette loi devrait avoir un effet limité.

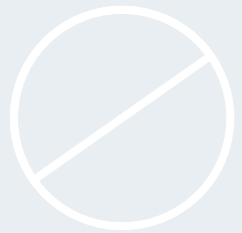
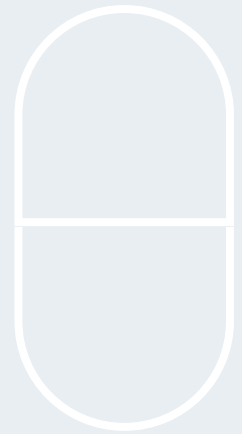
2.8.12.5.3.2 Clause de garantie de volume

Les résultats de l'étude montrent qu'aucun des contrats attribués dans le groupe témoin ou dans le groupe rupture-tension ne prévoyait de clause de garantie de volume. Cette constatation confirme les conclusions du rapport Biot sur l'absence de volume garanti dans les contrats conclus par le passé, ce qui a constitué un frein pour les fournisseurs, qui ont choisi de ne pas soumissionner par crainte d'une augmentation soudaine et imprévisible de la demande.



03

Mesures proposées





3.1 Récapitulatif des recommandations existantes

Le projet Assurer la disponibilité des antibiotiques vise à concevoir des mesures pour lutter contre les pénuries et assurer la disponibilité des antibiotiques au niveau national et, s'il y a lieu, au niveau européen. Les recommandations formulées dans les quatre rapports examinés ont été analysées. Le plan d'action du Leem formule six recommandations (9), le rapport du Sénat 30 recommandations (6), le rapport de l'Académie nationale de pharmacie 25 recommandations (7) et le rapport de Biot et al. 15 recommandations (8).

3.2 Causes profondes des pénuries et du manque de disponibilité des antibiotiques

Les éléments recueillis au cours de la phase d'analyse de ce projet ont permis une meilleure compréhension des causes à l'origine des pénuries, qui résultent d'une perturbation de la chaîne d'approvisionnement en médicaments.

Aucune analyse n'a pu être réalisée concernant le manque de disponibilité des antibiotiques en santé humaine en raison de l'indisponibilité de données telles que le nombre de retraits des autorisations de mise sur le marché et d'arrêt de la commercialisation.

Concernant les pénuries, deux causes principales ont été identifiées :

- L'affaiblissement progressif de la chaîne d'approvisionnement, qui est dû notamment à la pression exercée pour atteindre la viabilité économique ; et
- l'incapacité à anticiper les perturbations de la chaîne d'approvisionnement du fait d'un manque de partage des informations entre les nombreux acteurs qui la composent.

Les mesures visant à remédier à ces causes peuvent être regroupées sous deux rubriques :

- le renforcement durable de la capacité de production ; et
- l'amélioration de la diffusion de l'information par une meilleure gouvernance de la chaîne d'approvisionnement.

La robustesse de la chaîne d'approvisionnement est assurée par les mesures susmentionnées qui visent à aligner l'offre (par la capacité de production des principes actifs et des produits finis) et la demande (par un financement cohérent et durable des antibiotiques couvrant les coûts d'investissement et de maintien sur le marché).

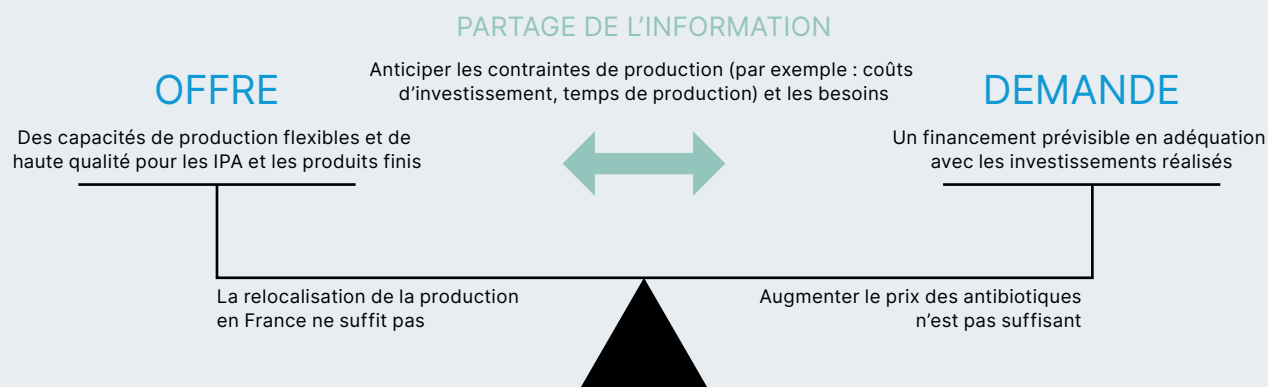
Les mesures doivent donc porter à la fois sur l'offre et sur la demande. Si des mesures sont mises en œuvre dans le but de développer la capacité de production d'antibiotiques en Europe sans envisager un financement durable, les nouvelles capacités de production ne seront pas viables du point de vue économique et les titulaires d'AMM n'auront d'autres choix que d'importer à nouveau des substances pharmaceutiques. En définitive, toute politique visant à favoriser la capacité de production européenne qui ne serait pas mise en œuvre dans le cadre d'une stratégie plus large peut conduire à des effets indésirables.

De même, si les nouveaux mécanismes de financement ou les augmentations de prix des antibiotiques ne sont pas en mesure de renforcer la capacité de production, la chaîne d'approvisionnement restera sous pression et le risque de pénurie demeurera à un niveau inacceptable. L'augmentation des prix ne suffit pas à garantir la disponibilité des antibiotiques à long terme.

Par conséquent, les mesures proposées doivent être mises en œuvre tout au long de la chaîne d'approvisionnement. En effet, les pénuries étant un phénomène dont les causes sont multiples, les mesures mises en œuvre pour y remédier doivent les traiter toutes. L'alignement de l'offre sur la demande peut être réalisé en améliorant le partage des informations entre les acteurs de la chaîne d'approvisionnement afin de mieux anticiper les contraintes de fabrication et d'identifier les besoins du marché.

La figure 41 résume les conclusions tirées dans cette section.

Fig. 41. Représentation de l'équilibre entre les mesures proposées pour lutter contre les pénuries d'antibiotiques



3.3 Recensement des mesures proposées

L'objectif du projet est de recenser les mesures à même de traiter efficacement les causes profondes des pénuries récurrentes et du manque de disponibilité des antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public en France.

La sélection et la mise en œuvre de ces mesures seront effectuées dans les prochaines phases du projet.

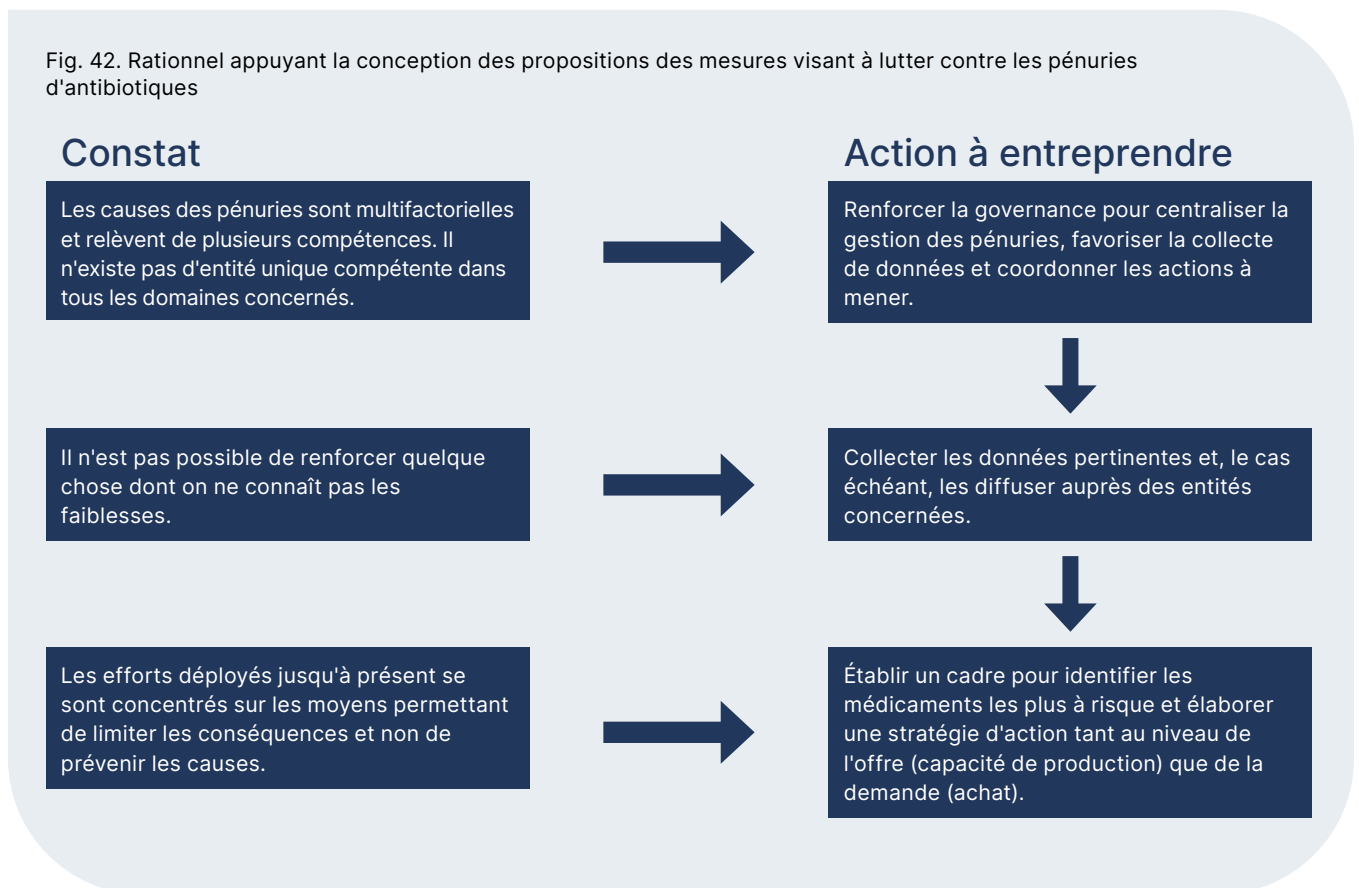
L'objectif initial a été atteint grâce aux données présentées dans ce rapport :

- la littérature existante et les recommandations présentées dans les sections 3.1 et 4.1
- la consultation des parties prenantes (section 3.2)

- les éléments recueillis lors de l'analyse des données de l'ANSM sur les pénuries d'antibiotiques passées (section 3.3)
- la description des caractéristiques qui rendent certains antibiotiques plus vulnérables aux ruptures et risques de rupture d'approvisionnement dans la section 3.4
- la cartographie de la capacité de production de principe actif d'antibiotiques (section 3.6)
- les résultats de l'enquête menée en collaboration avec CLAPS concernant l'impact des appels d'offres hospitaliers sur la disponibilité des antibiotiques (conclusion à la section 3.8)
- les commentaires de l'équipe de projet.

Les mesures proposées ont été conçues sur la base des messages clés et des constats formulés à la figure 42.

Fig. 42. Rationnel appuyant la conception des propositions des mesures visant à lutter contre les pénuries d'antibiotiques





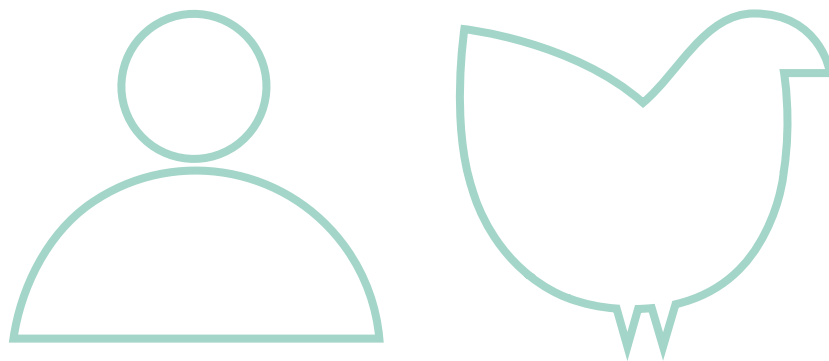
Les mesures proposées sont présentées dans une matrice qui décompose les différentes étapes de la chaîne d'approvisionnement et les niveaux de décision. Cette approche vise à traiter les causes des pénuries à tous les niveaux.

Bien que le projet s'attache avant tout aux antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public, l'analyse a révélé que les causes profondes des pénuries d'antibiotiques sont similaires à celles des autres médicaments. C'est pourquoi les mesures proposées pour les antibiotiques s'appliquent également aux autres médicaments. De la même manière, les recommandations formulées dans d'autres rapports concernant les médicaments valent également pour les antibiotiques (section 4.1).

Le projet adopte une approche « Une seule santé ». Néanmoins, bien que les causes des pénuries d'antibiotiques utilisés en santé humaine et en santé animale soient similaires (faible rentabilité, production complexe, chaîne d'approvisionnement fragmentée), elles obéissent à des règles de marché différentes et sont régies par une réglementation

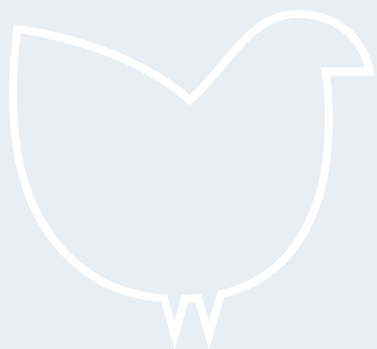
distincte. Pour ces raisons, les mesures recensées dans cette section ne s'appliquent qu'aux médicaments utilisés en médecine humaine et ne peuvent être transposées à la médecine vétérinaire.

Les titulaires d'AMM peuvent décider de retirer un antibiotique du marché ou de ne pas poursuivre le développement d'une nouvelle indication. La consultation des parties prenantes montre que ces décisions sont prises lorsque les conditions ne permettent pas de garantir la disponibilité des antibiotiques. Dans certains cas, il en résulte un besoin médical totalement ou partiellement non satisfait. La détérioration des conditions qui incitent les entreprises à ne plus permettre l'accès à un antibiotique peut être évitée en mettant en œuvre les mesures recensées dans cette section. Une analyse des retraits des AMM relatives à des antibiotiques peut permettre de déterminer le rôle joué par ce phénomène.



04

Mesures proposées au niveau national et européen





4.1 Gouvernance

Une chaîne d'approvisionnement est un système complexe faisant intervenir divers acteurs, qui vont de l'industrie chimique (qui fabrique des produits semi-finis et des principes actifs) aux patients eux-mêmes, en passant par les pharmaciens qui délivrent les médicaments. Au fil du temps, la chaîne d'approvisionnement s'est progressivement fragmentée, externalisée et dispersée un peu partout dans le monde.

Chaque entité qui compose la chaîne est responsable uniquement de la partie qui lui est propre. Les pénuries sont principalement dues à des causes industrielles (8). Ces causes résultent souvent de la perturbation des maillons de la chaîne (par exemple, une demande accrue en principes actifs au niveau mondial, alors que la capacité de production reste inchangée).

Les perturbations pourraient potentiellement être anticipées grâce à un meilleur partage de l'information et à meilleure une vue d'ensemble de la chaîne d'approvisionnement de chaque médicament. Toutefois, aucune organisation ne dispose d'une vue d'ensemble suffisamment complète ni n'est dotée des outils permettant de couvrir de multiples domaines d'expertise tels que la production, l'inspection, la réglementation et l'approvisionnement.

Renforcer la gouvernance via la mise en place d'une autorité centralisée permettrait d'avoir une vue ciblée de ce cadre fragmenté, qui permettra de mieux identifier les maillons faibles de la chaîne et de procéder aux ajustements nécessaires.

Nous proposons ici trois mesures pour favoriser la gouvernance de la chaîne d'approvisionnement en France et en Europe.

4.1.1 Renforcer les compétences de l'UE en matière de gestion de la chaîne d'approvisionnement et des pénuries

Une chaîne d'approvisionnement affaiblie augmente le risque de pénurie. Une pénurie dans un État membre peut, par un effet boule de neige, mettre en péril la capacité des autres États membres à accéder aux traitements nécessaires. La chaîne d'approvisionnement des médicaments commercialisés en France est actuellement structurée au niveau européen, voire au niveau mondial. Les États membres sont donc interdépendants les uns des autres.

Le rôle de l'EMA dans la gestion des pénuries est actuellement limité. La plupart des pénuries de médicaments sont traitées par les autorités compétentes au niveau national. L'EMA peut être impliquée dans certaines situations, par exemple lorsqu'une pénurie de médicaments est liée à un problème de sécurité ou touche plusieurs États membres (5).

Son rôle devrait être élargi pour centraliser les données à la fois sur les pénuries actuelles et sur la chaîne d'approvisionnement des composants des médicaments commercialisés dans les États membres. L'objectif est de fournir des données centralisées, fiables et actualisées pour prévenir les pénuries et mieux réagir lorsqu'elles se produisent. Le rôle de l'EMA ne sera pas de les gérer ; cela reste de la compétence du titulaire de l'AMM.

Le règlement (UE) 2022/123 récemment adopté sur un rôle renforcé de l'EMA dans la préparation et la gestion de crise des médicaments et des dispositifs médicaux (36) va dans le sens de la mesure proposée. D'ici la fin de l'année, le règlement fournira un nouveau cadre qui sera discuté avec les États membres.

Renforcer la gouvernance via la mise en place d'une autorité centralisée permettrait d'avoir une vue ciblée de ce cadre fragmenté, qui permettra de mieux identifier les maillons faibles de la chaîne et de procéder aux ajustements nécessaires

4.1.2 Élargir le rôle du réseau européen de réglementation des médicaments à la gestion de la chaîne d'approvisionnement et des pénuries

Le réseau européen des agences réglementaires des médicaments est composé des autorités nationales compétentes des États membres de l'Espace économique européen (EEE) qui collaborent avec l'EMA et la Commission européenne.

Il a pour rôle de limiter l'impact des pénuries de médicaments sur les patients (5) :

- en travaillant avec les entreprises pharmaceutiques pour résoudre les problèmes de fabrication et de distribution ;
- en partageant avec les partenaires internationaux des informations sur les autres sources d'approvisionnement ;
- en consultant les patients et les professionnels de la santé sur l'impact des pénuries de médicaments afin d'appuyer la prise de décision ;
- et en prenant des mesures pour permettre l'utilisation de médicaments ou de fournisseurs alternatifs.

La gestion des pénuries au sein des États membres de l'UE est assurée, via le groupe de travail HMA/EMA sur la disponibilité des médicaments autorisés en médecine humaine et vétérinaire, par des représentants des organismes nationaux. En tant que tels, ils ne représentent qu'un aspect de la chaîne d'approvisionnement. Afin de mieux saisir toute la complexité, le réseau doit être restructuré pour inclure des représentants des États membres ayant pour mandat de couvrir non seulement les aspects réglementaires de la chaîne d'approvisionnement, mais aussi les aspects industriels et économiques.

Cette mesure est étroitement liée à l'idée de renforcer les compétences. Chaque État membre devrait disposer d'un bureau chargé à la fois de gérer les pénuries et de superviser la chaîne d'approvisionnement. En effet, les deux sont interdépendants puisqu'une chaîne d'approvisionnement affaiblie risque davantage d'entraîner des pénuries.

Une structure créée au niveau de l'UE supplanterait la mission du réseau européen des agences réglementaires des médicaments, qui consiste à cartographier la chaîne d'approvisionnement des médicaments commercialisés en Europe et à favoriser l'installation d'entreprises produisant dans l'UE.

Le règlement (UE) 2022/123 vise à améliorer la coordination entre les États membres, notamment par l'instauration d'un comité directeur exécutif chargé, au sein de l'EMA, de garantir une réponse forte aux événements d'importance majeure et coordonner les actions urgentes au sein de l'UE pour gérer les questions relatives à l'approvisionnement en médicaments.

4.1.3 Centraliser la gestion nationale des pénuries et de la chaîne d'approvisionnement

Chaque État membre de l'EEE devrait créer un bureau chargé de centraliser la gestion des pénuries et de veiller à la robustesse de la chaîne d'approvisionnement. Ces deux compétences devraient être regroupées afin de garantir une compréhension optimale de la complexité de la chaîne d'approvisionnement. Ce bureau serait au carrefour de différents ministères et des agences, et serait doté de compétences en matière réglementaire, de politiques industrielles, de financement et d'accès aux médicaments. Il pourrait s'inspirer d'une autorité nationale compétente existante dont la mission serait élargie ou consister en une institution nouvelle entretenant des liens étroits avec les ministères et agences concernés.

Les rapports sur le sujet (11) s'accordent sur la nécessité d'une gouvernance unifiée et dynamique au niveau national, favorisant la cohérence dans la réalisation des objectifs et les compétences de chaque institution.

4.2 Données

Le manque d'informations peut être à l'origine d'une absence d'adéquation entre les capacités de production et les besoins des patients.

4.2.1 Cartographie des différentes composantes de la chaîne d'approvisionnement des médicaments commercialisés dans l'UE

Les compétences actuelles de l'EMA en matière de pénuries constituent une base solide et sont continuellement adaptées à la réalité du marché. Elles devraient être étendues pour prévenir les pénuries en contribuant à la robustesse de la chaîne d'approvisionnement, celle-ci ayant déjà accès à des informations essentielles concernant la chaîne de valeur pharmaceutique. Cartographier toutes les composantes de la chaîne d'approvisionnement des médicaments permettrait de disposer de données actualisées (c'est-à-dire la diversité des sources d'approvisionnement, l'origine des matières premières) et de permettre une réponse efficace lorsqu'un fabricant ne parvient pas à identifier des alternatives.

Le contenu de la cartographie pourrait être défini avec les parties prenantes, en fonction de la pertinence et du temps investi/des résultats escomptés. Son accès devra également être discuté, notamment avec les représentants de l'industrie pharmaceutique.

Mesure 1 :

Renforcer le rôle du réseau européen de réglementation des médicaments dans la gestion de la chaîne d'approvisionnement et des pénuries



En pratique, chaque titulaire d'AMM mettrait à jour une base de données en ligne sécurisée en incluant les différents composants de la chaîne d'approvisionnement pour les médicaments qu'il commercialise. Pourraient y figurer le nom et la localisation des entreprises, leur certification et les alternatives existantes en cas de défaillance d'un fournisseur. L'EMA centraliserait ces données, quel que soit le type d'AMM (centralisée, reconnaissance mutuelle, nationale).

Une base de données similaire est déjà en place en Nouvelle-Zélande, et les données qu'elle contient peuvent être consultées par le grand public.

Mesure 2 :

Établir une base de données cartographique des capacités de production pharmaceutique de l'UE comprenant toutes les entités pharmaceutiques qui composent la chaîne d'approvisionnement en médicaments afin de pouvoir recenser rapidement les producteurs alternatifs en cas de pénurie.

Mesure 3 :

Renforcer les compétences de l'UE en élargissant le rôle de l'EMA à la gestion de la chaîne d'approvisionnement et des pénuries, conformément à la récente proposition de la Commission européenne.

Les mesures 1 et 2 visent à élargir les compétences de l'EMA, qui doit être en mesure d'assumer de nouvelles compétences, même si elles vont au-delà de la seule dimension réglementaire. L'EMA a acquis une solide réputation et le savoir-faire nécessaire pour asseoir sa légitimité et gagner la confiance des autorités nationales compétentes ainsi que des parties prenantes.

4.2.2 Élargissement du catalogue des pénuries

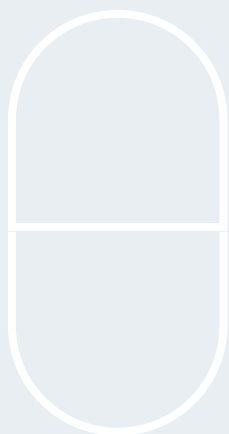
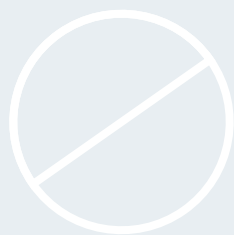
L'EMA publie un catalogue des pénuries résolues et en cours de médicaments ayant fait l'objet d'une évaluation par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et/ou le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Pour chaque pénurie, une fiche d'information est mise à la disposition du grand public. Elle comprend des informations sur la cause des pénuries, les États membres concernés et des données destinées aux professionnels de la santé et aux patients.

Parmi les 19 pénuries résolues déclarées sur le site Internet de l'EMA, une concerne un antibiotique (22). Neuf pénuries en cours sont publiées dans le catalogue des pénuries de l'EMA, dont une touche un antibiotique (23).

Bien que les informations et les recommandations fournies par l'EMA soient claires et pertinentes pour les parties prenantes, il est nécessaire de consulter l'autorité nationale compétente pour de plus amples informations ou pour identifier des pénuries n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation par le CHMP et/ou le PRAC. Il en résulte que des données concernant les pénuries sont disponibles à la fois sur les sites Internet de l'EMA et sur ceux des autorités nationales. La collecte et la centralisation de toutes les données relatives aux pénuries au niveau européen par l'EMA permettraient de mieux comprendre les pénuries qui se produisent dans les États membres et qui risquent de s'étendre à d'autres, et de faciliter le suivi des médicaments les plus à risque de pénuries récurrentes. Un mécanisme permettant d'inclure tous les médicaments commercialisés dans l'UE, quel que soit le type d'AMM, devrait être envisagé.

05

Mesures proposées concernant les hôpitaux





5.1 Introduction

L'analyse des pénuries d'antibiotiques signalées en France dans le passé révèle que les médicaments achetés par les hôpitaux sont plus à risque de pénuries. La section 3.8 du présent rapport montre que plus de 50 % des pénuries concernent des antibiotiques destinés aux patients hospitalisés. Cette conclusion a motivé l'étude menée sur l'impact des achats hospitaliers sur la disponibilité des antibiotiques. Comme décrit dans la section 3.8, les achats effectués par les hôpitaux publics le sont principalement au moyen d'appels d'offres (70 % des achats sont effectués de cette manière). Depuis les années 2010, les politiques nationales ont encouragé la mutualisation des achats via des appels d'offres afin d'augmenter le pouvoir de négociation et générer plus d'économies. De 2010 à 2020, la part des achats groupés a augmenté, de même que les pénuries de médicaments dans les hôpitaux, ce qui suggère une relation de cause à effet. Actuellement, quatre centrales d'achat effectuent plus de 70 % des achats de médicaments en France. Trois de ces centrales ont participé à l'enquête menée par le projet (UniHA, Resah et Unicancer).

Si la mutualisation des achats est généralement perçue comme négative, des exemples à l'étranger, notamment au Danemark et aux États-Unis, tendent à démontrer qu'elle présente des avantages. Au Danemark, les achats de l'ensemble des hôpitaux publics sont effectués par une société publique, Amgro (37), qui s'appuie sur une approche intégrée et centralisée allant de la rédaction de l'appel d'offres jusqu'à la fourniture des médicaments. Elle assure, en particulier, une gestion précise des besoins grâce à la constitution de stocks lui permettant d'ajuster les capacités. Aux États-Unis, le modèle Civica Rx favorise la collaboration entre les hôpitaux et les fabricants de médicaments, en veillant à ce que les premiers disposent de médicaments génériques à des prix abordables et les seconds de prévisions de volumes stables.

En combinant massification des achats et approche innovante de l'approvisionnement, ces deux modèles contribuent à garantir l'approvisionnement en médicaments. Amgro et Civica Rx montrent que la massification des achats peut permettre d'accroître les capacités et faciliter la mise en œuvre de mécanismes innovants. Cette approche pourrait permettre de rendre l'approvisionnement en antibiotiques hospitaliers, et tout autre médicament utilisé dans les hôpitaux, plus robuste, surtout si l'on considère que les critères de sélection mettent principalement l'accent sur le prix, comme le montre notre étude.

5.2 Mesures proposées

Les marchés publics hospitaliers reposent sur un cadre juridique très complexe. Les éventuelles modifications doivent être mises en œuvre progressivement pour atteindre les résultats escomptés. La mesure proposée pour renforcer l'approvisionnement en antibiotiques hospitaliers en France consiste à le faire évoluer vers une approche plus consolidée et transversale similaire à celle adoptée par Civica Rx et Amgro. Pour augmenter les chances de succès, une phase pilote pourrait être mise en place avec un groupe restreint composé des quatre principales centrales d'achat nationales (UniHA, Resah, Unicancer, AGEPS). Ces centrales disposent déjà d'une capacité d'approvisionnement critique et d'une structure qui leur permet d'étendre leurs missions à la gestion de l'ensemble du processus d'approvisionnement, de l'appel d'offres jusqu'à la passation des marchés. L'accord conclu pourrait, dans un premier temps, porter uniquement sur les antibiotiques ou, plus largement, les médicaments critiques.

Si les centrales d'achat agissent en toute indépendance par rapport aux décideurs politiques nationaux et adoptent une approche qui leur est propre, un accord conclu à l'échelle nationale avec les principaux acteurs permettrait la mise en place de meilleures pratiques communes fondées sur les enseignements tirés des expériences positives menées à l'étranger. La transition vers ce nouveau modèle nécessitera du temps et des investissements de la part des centrales d'achat nationales. Un soutien financier des responsables politiques nationaux pourrait être envisagé par le biais du CAQES (Contrat pour l'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins) (38) ou dans le cadre d'un mécanisme spécial en contrepartie de la signature de l'accord. L'aide financière apportée au niveau national pourrait être utilisée par les centrales d'achat pour, entre autres, mettre en place des outils numériques pour améliorer le partage d'informations entre leurs réseaux.

Le ministère français de la santé et l'ANSM devraient superviser la rédaction et la signature de l'accord, qui fournira un cadre pour assurer la transition vers une structure d'achat plus inclusive, comme décrit dans le tableau 3.

Mesure 4 :

Conclure un accord entre le Ministère de la santé et les principales centrales d'achat pour étendre leurs compétences à l'ensemble de l'approvisionnement en antibiotiques critiques.

L'étude montre que les centrales d'achat ont peu, voire aucune connaissance de la manière dont les appels d'offres qu'ils organisent sont exécutés. Leur rôle se limite à la procédure elle-même. Une fois qu'un bénéficiaire est sélectionné, l'exécution du marché (y compris la commande, son calendrier et tout stockage éventuel) est gérée directement par les hôpitaux. En d'autres termes, la commande, son calendrier et la constitution éventuelle de stocks ne sont pas gérés par les centrales d'achat, mais directement par les hôpitaux. Cette approche en silo affaiblit l'ensemble du système. Si l'approvisionnement est perturbé ou s'il existe un besoin pour un produit auquel le titulaire du contrat ne peut répondre, la capacité de réaction de l'hôpital est limitée. L'expérience montre que Civica Rx et Amgro sont plus efficaces et réactifs en matière d'appel d'offres, car les stocks sont gérés de manière centralisée et peuvent être plus facilement orientés vers l'hôpital qui en a besoin.

L'AGEPS, la centrale d'achat du réseau hospitalier de l'AP-HP, est une exception, dans la mesure où la centrale et le réseau hospitalier supervisent à la fois les appels d'offres et la gestion de l'approvisionnement. Néanmoins, aucune des deux entités n'a pu participer à la présente étude.

Le rôle des centrales d'achat devrait donc être élargi, en plus des appels d'offres, afin de regrouper l'ensemble des compétences actuellement dévolues aux hôpitaux.

Il pourrait consister à :

- quantifier les besoins en médicaments pour les hôpitaux de leur réseau ;
- organiser des appels d'offres ;
- commander les médicaments destinés aux réseaux ;
- gérer l'approvisionnement en médicaments à partir du dépôt de la centrale d'achat ;
- centraliser les besoins en médicaments et leur utilisation, ainsi que le stock de sécurité de chaque hôpital ;

- gérer de manière centralisée le stock de sécurité ;
- gérer les pénuries qui surviennent au niveau de l'hôpital.

Ce nouveau cadre aurait l'avantage d'être conforme à la directive sur les marchés publics (27), y compris en ce qui concerne l'intégration des exigences environnementales. L'élargissement des compétences des centrales d'achat leur donnerait le pouvoir d'évaluer l'impact environnemental des médicaments qu'ils souhaitent acquérir. D'autres projets sont en cours qui visent à mieux prendre en compte les considérations environnementales dans l'achat d'antibiotiques (39).

Tableau 3. Mesures proposées pour lutter contre les pénuries d'antibiotiques en milieu hospitalier

Priorités	Situation actuelle	Cadre proposé
Structure du marché	Grande diversité d'acheteurs	Concentrer les achats hospitaliers autour de quelques acteurs nationaux afin de créer une masse critique tout en maintenant la concurrence.
Compétences	Organiser les appels d'offres	Gérer la chaîne d'approvisionnement en médicaments destinés aux patients hospitalisés, de l'appel d'offres à l'approvisionnement.
Données sur l'exécution du marché	Aucune, à quelques exceptions près	Recueil systématique
Qui exécute le marché et paie	Chaque hôpital exécute directement son marché	La centrale d'achat organise l'exécution du marché et assure la distribution des médicaments
Capacité à mettre en œuvre des appels d'offres solides et innovants	Faible	Élevé
Capacité à vérifier la robustesse des chaînes d'approvisionnement des fournisseurs	Faible	Élevé
Capacité à constituer un stock de sécurité	Faible stock dans chaque hôpital et faible capacité à réagir en cas de pénurie	Centralisé par la centrale d'achat
Possibilité de mettre en place des contrats multi-attributaires	Faible en raison des restrictions techniques	Élevée, car la centrale d'achat agit comme un intermédiaire
Informations/signalement concernant les pénuries	Faible	Systématique
Capacité à réagir en cas de pénurie	Faible (contrats exécutés de manière fragmentée)	Élevée (la centrale d'achat contrôle les stocks de sécurité)
Niveau d'information partagé au niveau national	Faible et fragmenté	Élevé
Production de médicaments en milieu hospitalier pour répondre aux besoins non satisfaits	Faible	Élevé
Possibilité de devenir titulaire d'une AMM de médicaments critiques	Faible	Élevé



06

Conclusion et prochaines étapes





Les anti-infectieux, dont font partie les antibiotiques, figurent parmi les trois classes thérapeutiques les plus à risque de pénuries avec les traitements des systèmes nerveux et cardiovasculaires. Les causes des pénuries et les caractéristiques qui les rendent plus vulnérables aux pénuries sont les mêmes. Les médicaments dispensés à l'hôpital et dont les formes pharmaceutiques sont moins courantes (par exemple, les solutions injectables) sont plus fréquemment signalés comme étant en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement.

Les antibiotiques présentent également des caractéristiques particulières. Leur production doit répondre à des exigences strictes, notamment en ce qui concerne le processus de fermentation et le confinement des installations pour éviter les contaminations croisées.

À l'instar d'autres médicaments, les pénuries d'antibiotiques ont tendance à augmenter au fil du temps, en particulier depuis 2017. Entre 2017 et 2020, elles ont augmenté de 194 % pour les antibiotiques et de 315 % pour tous les médicaments, quelle que soit la classe thérapeutique.

En 2019, le Ministère français de la santé a présenté sa feuille de route 2019-2022 pour lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments. Cependant, le déclenchement de la pandémie de COVID-19 et des ruptures de stock toujours plus nombreuses soulignent la nécessité d'intensifier les efforts.

L'analyse présentée doit servir de base à la conception de mesures plus efficaces pour prévenir les pénuries d'antibiotiques. Du côté de l'offre, elle révèle une forte dépendance à l'égard de la production de principes actifs provenant de pays non européens. Du côté de la demande, et en particulier des hôpitaux, elle conclut que le prix reste le principal critère d'achat, tandis que la robustesse de l'approvisionnement et le faible impact environnemental ne sont pas suffisamment pris en compte.

Sur la base de ces constatations, le rapport a recensé quatre mesures potentielles, qui visent à renforcer la chaîne d'approvisionnement en antibiotiques en améliorant la gouvernance et le partage des données entre les diverses entités qui la composent, des producteurs de principes actifs aux acheteurs de médicaments.

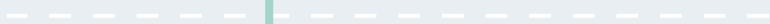
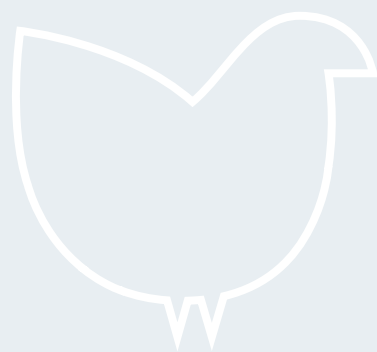
En réponse à l'urgence de la situation, et à l'élan politique créé par la pandémie de COVID-19, les actions en cours au niveau national et européen depuis 2020 ont déjà conduit à des décisions concrètes, notamment :

- Le Règlement (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil du 25 janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux (36) ; et
- l'Instruction No DGOS/PHARE/2022/149 du 24 mai 2022 relative aux mesures achats en lien avec le Plan Innovation 2030, (40) dont l'objectif est de favoriser l'achat de médicaments par les hôpitaux en France.

Dans les prochaines phases du projet, les mesures proposées par l'équipe projet de l'OMS seront discutées par les autorités françaises et les parties prenantes concernées. Les autorités françaises reconnaissent la pertinence des mesures proposées par l'équipe projet, qui ont déjà été approuvées en vue de leur mise en œuvre au niveau national ou européen, notamment dans le cadre des nouvelles législations énumérées ci-dessus. En conséquence, les mesures portant sur les antibiotiques utilisés en santé humaine ont été considérées comme étant déjà mis en œuvres des initiatives en cours au niveau national ou européen.

07

Références





1. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France : feuille de route 2019–2022. Paris : Ministère des solidarités et de la santé ; n.d. (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_medicamentsv8.pdf, consulté le 26 août 2022).
2. Ensuring the availability of off-patent antibiotics. In: Commission européenne/Appui aux réformes [site Internet] Bruxelles : European Commission; 2022 (https://ec.europa.eu/reform-support/ensuring-availability-patent-antibiotics_en, consulté le 26 août 2022).
3. Assurer la disponibilité des antibiotiques In : WHO/Groups/Mitigating shortages of antibiotics [site Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2022 (<https://www.who.int/groups/mitigating-shortages-of-antibiotics>, consulté le 26 août 2022).
4. La France s'engage pour la disponibilité des antibiotiques. In: Ministère de la santé et de la prévention [site web]. Paris : Ministère des solidarités et de la santé ; 2022 (<https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/la-france-s-engage-pour-la-disponibilite-des-antibiotiques>, consulté le 26 août 2022).
5. Availability of medicines. In: EMA/Medicines [site Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>, consulté le 26 août 2022).
6. Daudigny Y, Decool JP. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament. In: Sénat/Travaux parlementaires/Rapports/Rapports d'information [site web]. Paris : Sénat ; 2018 (<http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7375.html#:~:text=Afin%20de%20faire%20face%20aux,aupr%C3%A8s%20d'un%20autre%20fournisseur>, consulté le 26 août 2022).
7. Indisponibilité des médicaments. Rapport de l'Académie nationale de pharmacie. In : Académie nationale de pharmacie/Rapports et communiqués [site web]. Paris : Académie nationale de pharmacie ; 2018 (https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf, consulté le 27 août 2022).
8. Biot J, Benhabib A, Ploquin X. Rapport au Premier ministre : mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels. In: entreprises.gouv.fr/ [site web]. Paris : Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique ; 2019 (<https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/rapport-biot-et-al-ruptures-medicaments.pdf>, consulté le 26 août 2022).
9. Pénurie de médicaments : le plan d'action du Leem. In: Leem [site Internet]. Paris : Leem ; 2019 (<https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-Pénurie-VF.pdf>, consulté le 28 août 2022).
10. Commission européenne, Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire, Jongh T, Becker D, Boulestreau M et al. Future-proofing pharmaceutical legislation: study on medicine shortages: final report (revised). Luxembourg: Office des publications de l'Union européenne ; 2021 (<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/1f8185d5-5325-11ec-91ac-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-245338952>, consulté le 26 août 2022).
11. Giorgi D, Mazancourt T de, Picard R. Les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé. In: République française/Inspection générale des affaires sociales/Rapports publics/Santé [site web]. Paris : Gouvernement français ; 2021 (<https://igas.gouv.fr/spip.php?article844>, consulté le 26 août 2022).
12. Article R5124-49-1. Code de la santé publique. In: Légifrance [site web]. Paris : Gouvernement français ; 2021 (https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308960, consulté le 26 août 2022).
13. Certification database. In: EDQM/Medicines/Databases [site Internet]. Strasbourg : Conseil de l'Europe ; 2022 (https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_CEP.shtml, consulté le 26 août 2022).
14. Structured dialogue on security of medicines supply. In: Commission européenne/Santé publique [site Internet] Bruxelles : Commission européenne ; 2022 (https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/structured-dialogue-security-medicines-supply_en, consulté le 26 août 2022).
15. Executive order 13944 list of essential medicines, medical countermeasures, and critical inputs. In: FDA/Reports [site Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2022 (<https://www.fda.gov/about-fda/reports/executive-order-13944-list-essential-medicines-medical-countermeasures-and-critical-inputs>, consulté le 26 août 2022).
16. Drug and biological essential medicines, medical countermeasures, and critical inputs for the list described in section 3(c) of the executive order 13944. In: FDA/Media [site Internet]. Silver Spring (MD) : U.S. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/media/143406/download>, consulté le 26 août 2022).
17. Liste modèle de l'Organisation mondiale de la Santé des médicaments essentiels, 21e liste, 2019. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>, consulté le 26 août 2022).

18. Liste modèle des médicaments essentiels. In: OMS/eEML [site Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2022 (<https://list.essentialmeds.org/>, consulté le 26 août 2022).
19. Liste modèle de l'Organisation mondiale de la Santé des médicaments essentiels, 7e liste, 2019. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1237483/retrieve>, consulté le 26 août 2022).
20. Catalogue des pénuries. In: EMA/Human regulatory/Post-authorisation [site Internet]. Amsterdam : Agence européenne des médicaments ; 2022 (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines/shortages-catalogue#ema-shortages-catalogue-section>, consulté le 26 août 2022).
21. Shortages. In : EMA/Medicines/Download medicine data [site Internet]. Amsterdam : Agence européenne des médicaments ; 2022 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#shortages-section>, consulté le 26 août 2022).
22. Tygacil (tigecycline). In: EMA/Documents/Shortage [site Internet]. Amsterdam : Agence européenne des médicaments ; 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/tygacil-tigecycline-supply-shortage_en.pdf, consulté le 26 août).
23. Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam). In : EMA/Documents/Shortage [site Internet]. Amsterdam : Agence européenne des médicaments ; 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/zerbaxa-ceftolozane/tazobactam-supply-shortage_en.pdf; consulté le 26 août 2022).
24. Disponibilité des produits de santé : médicaments. In : ANSM [site web]. Paris : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2022 (<https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>, consulté le 26 août 2022).
25. Shortages of medicines in OECD countries. In: OECDiLibrary/Papers/OECD Health Working Papers [site Internet]. Paris : Organisation de coopération et de développement économiques ; 2022 (<https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/b5d9e15d-en.pdf?expires=1653923202&id=id&accname=guest&checksum=D5849ADED2D9A305E6182A03AC4CE0AC>, consulté le 26 août 2022).
26. Les achats hospitaliers. In : Cour des comptes/Publications [site web]. Paris : Cour des comptes ; 2017 (<https://www.ccomptes.fr/fr/publications/les-achats-hospitaliers>, consulté le 26 août 2022).
27. Directive 2014/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 février 2014 sur la passation des marchés publics et abrogeant la directive 2004/18/CE (texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) JOUE. 2014;L94:65–242 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014L0024&qid=1653924752551&from=FR>, consulté le 26 août 2022).
28. Article L1111-1. Code de la commande publique. In: Légifrance [site web]. Paris : Gouvernement français ; 2019 (https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000037701019/LEGISCTA000037703250/#LEGISCTA000037703250, consulté le 26 août 2022).
29. Nguyen-Marzin M. Impact des appels d'offres sur la disponibilité des médicaments hospitaliers en France : le cas des antibiotiques [thèse]. Paris : Université de Paris-Saclay ; 2021.
30. Le Resah, un opérateur achat et logistique face à la crise. Rapport d'activité 2020. In: Resah/Ressources [site Internet]. Paris: Réseau des acheteurs hospitaliers; 2020 (https://www.resah.fr/Ressources/FCK/files/Resah_RA2020.pdf, consulté le 26 août 2022).
31. Achats hospitaliers : de nouveaux leviers d'efficacité sont à mobiliser (DGOS). In: APM News [site Internet]. Paris : APM International ; 2019 (<https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=336272>, consulté le 27 août 2022).
32. Nouveau droit des marchés publics : les règles du jeu de l'achat hospitalier renouvelées. Eurasanté veille. 2016;38 (<https://www.eurasante.com/wp-content/uploads/2020/10/es-veille-droit-achat-hospi.pdf>, consulté le 27 août 2022).
33. Rapport d'information de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur la politique d'achat des hôpitaux. In: Assemblée nationale/Rapports [site Internet]. Paris : Assemblée nationale ; 2019 (https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/mecss/l15b2496_rapport-information, consulté le 27 août 2022).
34. Système d'Acquisition Dynamique (SAD) et marchés spécifiques pour les médicaments anti-infectieux. In: UniHA/Newsletters [site web]. Lyon : UniHA ; 2020 (https://www.uniha.org/Newsletters/FM/M_1644_FM_MEDICAMENTS_SADAI.pdf, consulté le 27 août 2022).
35. Les accords-cadres. In: economie.gouv.fr [site Internet]. Paris : Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique ; 2019 (https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/daj/marches_publics/conseil_acheteurs/fiches-techniques/preparation-procedure/accords-cadres-2019.pdf, consulté le 27 août 2022).

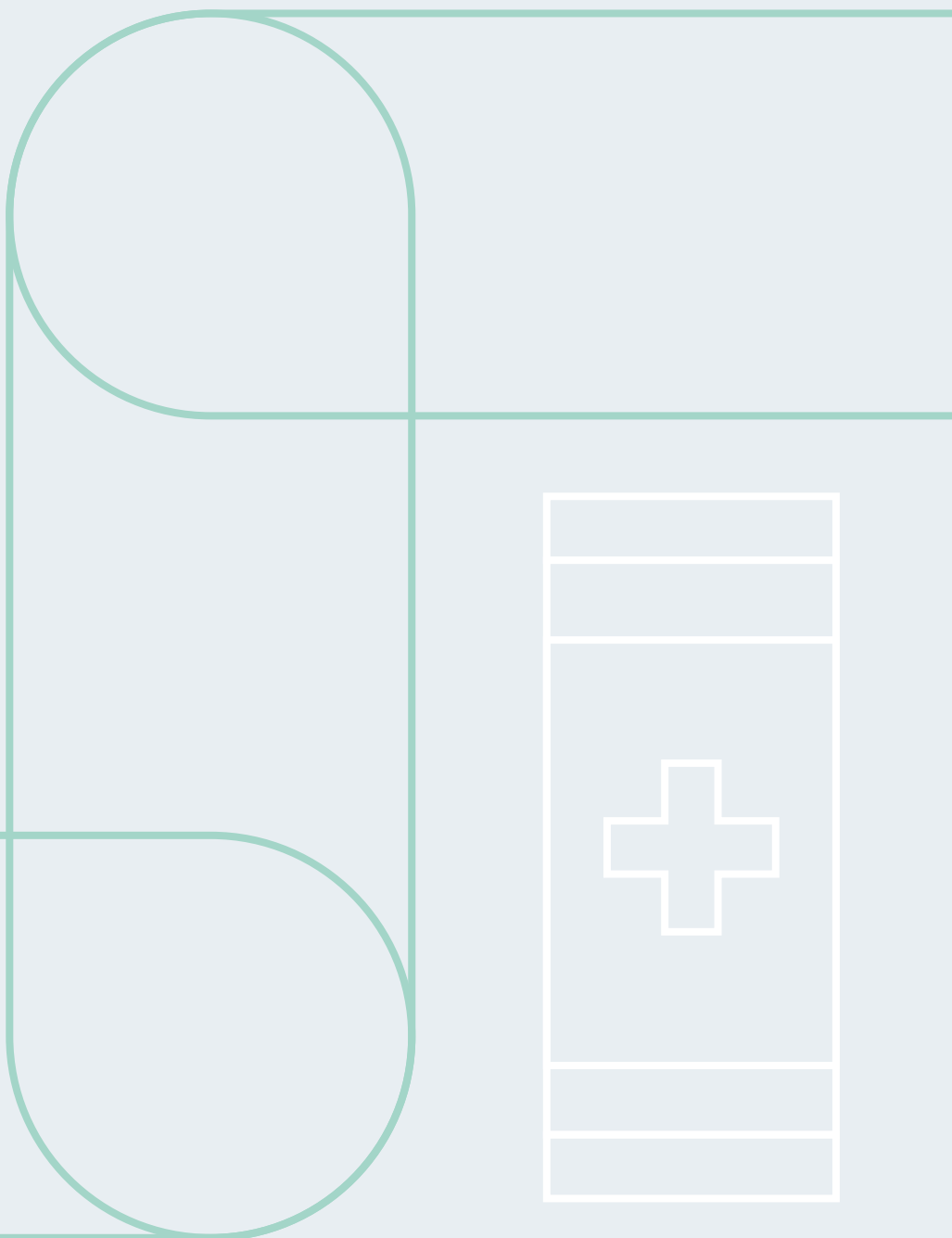


36. Règlement (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil du 25 janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). In: Eur-Lex [site Internet]. Bruxelles : Commission européenne ; 2022 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32022R0123>, consulté le 27 août 2022).
37. Amgros [site Internet]. Copenhage : Amgros ; 2022 (<https://amgros.dk/en/about-amgros/organisation/>, consulté le 27 août 2022).
38. Les contrats d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins. In: ARS/Soigner [site web]. Paris : Ministère des solidarités et de la santé ; 2018 (<https://www.ars.sante.fr/les-contrats-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiency-des-soins>, consulté le 27 août 2022).
39. Understanding the antibiotic manufacturing ecosystem: a view of global supply chains, pressure points, and implications for antimicrobial resistance response. Boston (MA): Boston Consulting Group; 2022 (<https://cms.wellcome.org/sites/default/files/2022-04/understanding-the-antibiotic-manufacturing-ecosystem-2022.pdf>, consulté le 27 août 2022).
40. Instruction No DGOS/PHARE/2022/149 du 24 mai 2022 relative aux mesures d'achats en lien avec le Plan Innovation 2030. Bull Off Santé. 2022;13:314-77 (<https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2022/2022.13.sante.pdf#page=314>, consulté le 28 août 2022).



08

Annexes





Annexe 1: Modèle de fiche d'information

Pénurie des antibiotiques – Fiche d'information

Cette fiche a pour vocation d'informer l'équipe de l'Organisation Mondiale de la Santé des activités que vous menez au sein de votre organisme sur la pénurie et le manque de disponibilité des antibiotiques.

Elle vous permet, par ailleurs, de préparer votre intervention lors de la rencontre du Groupe de travail du 19 janvier 2021.

Il s'agit d'un document de travail qui ne sera pas diffusé et dont le contenu sera traité de manière confidentielle.

Le projet sur la pénurie des antibiotiques vise à identifier les causes des pénuries et du manque de disponibilité des antibiotiques en France en médecine humaine et vétérinaire (approche Une seule santé / One Health) et à proposer des solutions efficaces au niveau national et européen tout en préservant l'environnement.

Les causes pouvant amener à la pénurie ou au manque de disponibilité étant très variés, le projet porte sur un large spectre de sujets.

Les thématiques du projet sont, parmi d'autres:

Antibiorésistance	Environnement	Médecine humaine	Médecine vétérinaire
Chaîne de production	Circuit de distribution	Pénuries des médicaments	Achats hospitaliers
Rapatriement production	Financement	Tarifcation	Réglementaire

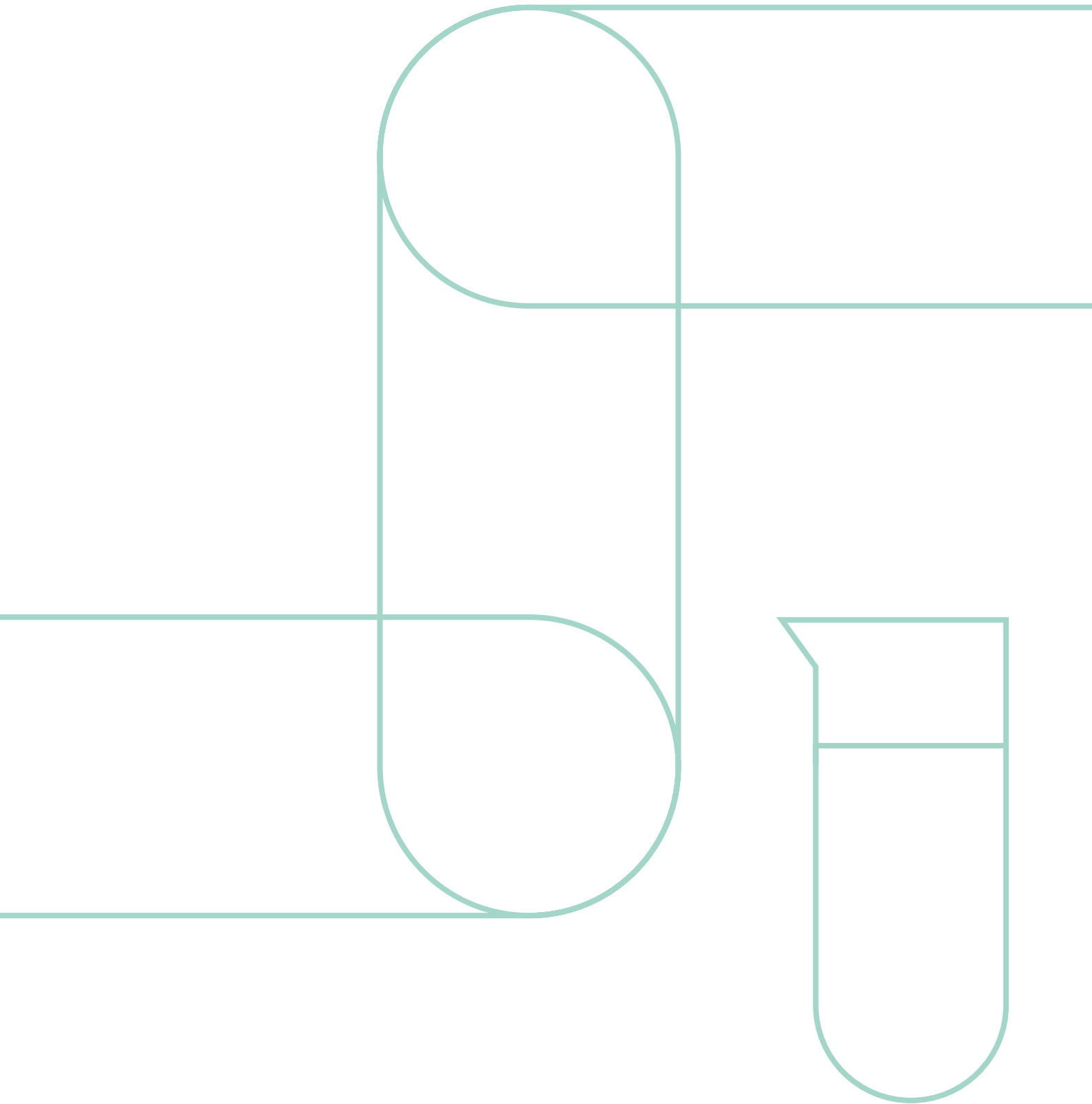
Pour toute question ou commentaire, merci de joindre Jonathan Rodrigues (jrodrigues@who.int) et Peter Beyer (beyerp@who.int).

Nom de l'organisme

Prénom et nom du représentant

Contact du représentant

	Titre	Résumé	Lien Web	
Résumé des projets/activités menés par votre organisation en lien avec les thématiques du projet				
Listes de groupes de travail, instances que vous animez au sein de votre organisation, traitant des thématiques du projet auxquels l'OMS pourrait être invitée comme observateur				
Autres groupes de travail, instances, traitant des thématiques du projet dont vous avez connaissance (en dehors de votre organisation), et que l'OMS pourrait contacter pour obtenir des informations				
	Auteur(s)	Titre	Lien (à défaut envoyer par email)	Document confidentiel? (Oui/Non)
Listes de publications, documents, articles de votre organisation traitant des thématiques du projet				
Autres publications, documents, articles (en dehors de votre organisation) traitant des thématiques du projet, qui pourraient être intéressants pour l'OMS				
Problématiques rencontrées concernant la pénurie et le manque de disponibilités des antibiotiques				
Attentes concernant les retombées du projet				
Organisations (non listées actuellement) dont la présence serait souhaitée au sein du Groupe de travail				
Autres éléments à porter à la connaissance de l'équipe de l'OMS				





Annexe 2: Compilation des publications existantes sur les pénuries d'antibiotiques

Secteur	Domaine	Type	Éditeur	Auteur	Titre	Date
Médecine humaine	Pénuries	Synthèse	Geneva Graduate Institute	Luisa Arueira	Synthèse de la recherche : pénuries	Avril 2019
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	Parlement européen	Nathalie Colin-Oesterlé	Shortage of medicines – how to address an emerging problem	22/07/2020
Médecine humaine	Financement	Accord-cadre	Ministère français de la santé	CEPS Leem	Accord-cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (LEEM)	31/12/2015
Médecine vétérinaire	Approvisionnement	Article	Académie vétérinaire de France	Dehaumont et al.	Évolution du marché des médicaments vétérinaires et de leur encadrement réglementaire : conséquence sur leur disponibilité	20/01/2005
Médecine vétérinaire	Pénuries	Rapport	AFSSA	Gérard Moulin et al.	Rapport sur la disponibilité du médicament vétérinaire en France	Janvier 2004
Médecine vétérinaire	Utilisation	Rapport	AFVAC	AFVAC	Fiches de recommandation pour un bon usage des antibiotiques	10/07/2017
Médecine humaine	Approvisionnement	Article	Access to Medicine Foundation	Cogan et al.	Shortages, stockouts and scarcity	31/05/2018
Médecine vétérinaire	Réglementation	Fiche	ANMV	ANMV	Fiche de déclaration et de suivi d'une rupture de médicament vétérinaire	24/08/2018
Médecine humaine et vétérinaire	Réglementation	Rapport	HMA EMA	HMA EMA	Stratégie du réseau des agences européennes du médicament à l'horizon 2025	Déc 2020
Médecine humaine	Approvisionnement	Article	Leem	Leem	Présentation de la plateforme TRACStocks	Janvier 2021
Médecine humaine	Approvisionnement des hôpitaux	Commentaire	Leem GEMME SNITEM	Leem GEMME SNITEM	Note sur la mesure 3.2 du CSIS	Juin 2019
Médecine humaine	Production	Rapport	Leem	Kearney	Enseignements du Covid et orientations stratégiques pour l'industrie du médicament en France	Septembre 2020
Médecine humaine	Pénuries	Article	Pharmacologie	Acosta et al.	Medicine shortages: gaps between countries and global perspectives	Juillet 2019
Médecine humaine	Pénuries	Présentation	Leem	Leem	Plan d'action : Ruptures d'approvisionnement	Février 2019
Médecine humaine	Pénuries	Communiqué de presse	PGEU	PGEU	Résultats de l'enquête 2020 sur les pénuries de médicaments	Janvier 2021
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	Sénat	Daudigny et al.	Mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins	27/09/2018
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	Biot et al.	Biot et al.	Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels	27/05/2020
Médecine vétérinaire	Réglementation	Rapport	ANMV	ANMV	Taxes AMM	Mai 2016

Secteur	Domaine	Type	Éditeur	Auteur	Titre	Date
Médecine vétérinaire	Utilisation	Présentation	ANSES	Gérard Moulin	Antibiotiques en médecine vétérinaire : caractéristiques et évolution de l'exposition des animaux d'après les données du système national de surveillance	28/02/2013
Médecine vétérinaire	Pénuries	Rapport	ANSES	ANSES	Bonnes pratiques pour la gestion des ruptures d'approvisionnement d'un médicament vétérinaire	Nov 2018
Médecine vétérinaire	Approvisionnement	Rapport	ANSES	Urban et al.	Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2019	Nov 2020
Médecine humaine	Approvisionnement	Rapport	USP	USP	Increasing transparency in the medicines supply chain	Juillet 2020
Médecine humaine	Pénuries	Article	Politique en matière de santé	Vogler et al.	How to address medicines shortages	01/09/2020
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	Bureau européen de l'OMS	Bureau européen de l'OMS	Évaluation de l'impact et la nature des pénuries de médicaments essentiels et de vaccins dans la région de l'OMS/ Europe	12/07/1905
Médecine humaine	Pénuries	Article	Informations sur les médicaments de l'OMS	OMS	Approches mondiales pour faire face aux pénuries de médicaments essentiels dans les systèmes de santé	08/07/1905
Médecine humaine	Pénuries	Article	Clinical Infectious Diseases	Pulcini et al.	Forgotten antibiotics: an inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia	15/01/2012
Médecine humaine	Pénuries	Commentaire	Microbiologie clinique et infection	Pulcini et al.	Ensuring universal access to old antibiotics: a critical but neglected priority	15/05/2017
Médecine humaine	Pénuries	Article	International Journal of Antimicrobial Agents	Pulcini et al.	Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the United States, Canada, and Australia	19/09/2016
Médecine humaine	Pénuries	Article	The Lancet	Pulcini et al.	Unavailability of old antibiotics threatens effective treatment for common bacterial infections	Mars 2018
Médecine humaine	Pénuries	Article	IJAA	Pulcini et al.	Essential and forgotten antibiotics: an inventory in low- and middle-income countries	21/06/2019
Environnement	Production	Article	Swedish Water House	SIWI	Reducing emissions from antibiotic production	2020
Médecine vétérinaire	Utilisation	Rapport	ANSES	Orand et al.	Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM	Oct 2020
Médecine vétérinaire	Approvisionnement	Rapport	ANSES	Urban et al.	Ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire 2018	13/11/2018
Médecine vétérinaire	Approvisionnement	Rapport	ANSES	Urban et al.	Ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire 2019	18/11/2020
Médecine vétérinaire	Utilisation	Rapport	Commission européenne	DG SANTÉ	Rapport Mission d'enquête en France sur l'utilisation prudente des antimicrobiens chez les animaux	Mars 2017
Médecine vétérinaire	Utilisation	Rapport	Commission européenne	Commission européenne	Utilisation prudente des antibiotiques chez les animaux en France	09/07/1905



Secteur	Domaine	Type	Éditeur	Auteur	Titre	Date
Médecine humaine	Utilisation	Rapport	Conseil national de l'ordre des pharmaciens	Conseil national de l'ordre des pharmaciens	Séjour de la Santé 50 propositions de l'Ordre national des pharmaciens	19/06/2020
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	Académie nationale de pharmacie	Académie nationale de pharmacie	Indisponibilité des médicaments	20/06/2018
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	Parlement européen	Nathalie Colin-Oesterlé	Pénurie de médicaments	22/07/2020
Médecine vétérinaire	Utilisation	Infographie	EMA	AMEG	Catégorisation des antibiotiques à usage vétérinaire pour une utilisation prudente et responsable	SO
Médecine vétérinaire	Utilisation	Article	EMA	CVMP	Critères de désignation des antimicrobiens à réserver au traitement de certaines infections chez l'homme	31/10/2019
Médecine vétérinaire	Réglementation	Article	EMA	CVMP	Révision et ajustement des doses d'antibiotiques vétérinaires établis dans le contexte de l'harmonisation des CPS	12/01/2021
Médecine vétérinaire	Réglementation	Rapport	EMA	EMA	Revised policy for classification and incentives for veterinary medical products indicated for minor use minor species (MUMS)/ limited market	12/12/2018
Médecine humaine	Pénuries	Article	Clinical Infectious Diseases	Ardal et al.	Financing pull mechanisms for antibiotic-related innovation: opportunities for Europe	15/02/2020
Médecine humaine	Pénuries	Article	Clinical Infectious Diseases	Griffith	The impact of anti-infective drug shortages on hospitals in the United States: trends and causes	19/01/2012
Médecine humaine	Pénuries	Article	Joint Action on Anti-microbial Resistance and Healthcare-Associated Infections	Joint Action on Anti-microbial Resistance and Healthcare-Associated Infections	Incentivizing antibiotic access and innovation	11/12/2020
Médecine vétérinaire	Utilisation	Rapport	IGAS CGAAER	IGAS CGAAER	La prescription vétérinaire hors examen clinique	Déc 2015
Médecine vétérinaire	Utilisation	Réglementation	JORF	MAA	Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique	18/03/2016
Médecine vétérinaire	Utilisation	Réglementation	JORF	MAA	Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique	13/03/2016
Médecine vétérinaire	Utilisation	Réglementation	JOUE	JOUE	Règlement 2019 6 relatif aux médicaments vétérinaires	11/12/2018

Secteur	Domaine	Type	Éditeur	Auteur	Titre	Date
Médecine vétérinaire	Utilisation	Réglementation	JOUE	JOUE	Règlement 37 2010 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale	22/12/2009
Médecine humaine et vétérinaire	Réglementation	Rapport	EMA	CVMP CHMP	Catégorisation des antibiotiques dans l'Union européenne	12/12/2019
Médecine vétérinaire	Utilisation	Réglementation	JOUE	JOUE	Règlement 470 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale	06/05/2009
Médecine vétérinaire	Utilisation	Rapport	MAA CGAAER	MAA CGAAER	Le plan Écoantibio 2012 – 2016 : Synthèse et principales réalisations	Sept 2016
Médecine vétérinaire	Utilisation	Rapport	MAA CGAAER	MAA CGAAER	Le plan Écoantibio 2012 – 2016 : Évaluation et recommandations pour le plan suivant	Déc 2016
Médecine vétérinaire	Utilisation	Rapport	MAA CGAAER	MAA CGAAER	Le plan Écoantibio 2012 – 2016 :	Sep 2016
	Use	Présentation	MAA	MAA	La communication du plan Écoantibio de réduction de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire	NA
Évaluation et recommandations pour le plan suivant	Sept 2016	Report	MAA	MMA	Écoantibio 2: Plan nation de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire 2017 – 2021	Mar 2017
Médecine vétérinaire	Utilisation	Présentation	MAA	MAA	La communication du plan Écoantibio de réduction de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire	SO
Médecine vétérinaire	Utilisation	Rapport	MAA	MMA	Écoantibio 2 : Plan nation de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire 2017 – 2021	Mars 2017
Médecine vétérinaire	Financement	Article	Preventive Veterinary Medicine	Raboisson et al.	Business models of the French veterinary offices in rural areas and	Nov 2020
regulation of veterinary drug delivery	2019	Article	Health Policy	Bocquet et al.	The new regulatory tools of the 2016 Health Law to fight drug shortages in France	Mar 2017
Médecine humaine	Pénuries	Article	Swiss Medical Forum	Peter Beyer	Precarious antibiotics supply situation: will the Covid 19 pandemic change anything?	18/11/2020
Médecine humaine	Pénuries	Article	Health Policy	Bocquet et al.	The new regulatory tools of the 2016 Health Law to fight drug shortages in France	09/03/2017
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	Ministère français de la santé	Ministère français de la santé	Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France	08/07/2019



Secteur	Domaine	Type	Éditeur	Auteur	Titre	Date
Médecine humaine	Pénuries	Protocole d'accord	Projet COST	Projet COST	Réseau européen de recherche sur les pénuries de médicaments : résoudre les problèmes d'approvisionnement des patients	30/10/2015
Médecine humaine	Production	Rapport	Conseil national de l'industrie	Conseil national de l'industrie	Contrat stratégique de filière industries et technologies de santé	Février 2019
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens	Ordre national des pharmaciens	Ruptures d'approvisionnement de médicaments	17/11/2015
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	Leem	Leem	Pénurie de médicaments : le plan d'action du LEEM	Février 2019
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	FDA	FDA	Report on drug shortages	23/04/2020
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	FDA	Drug Shortages Task Force	Drug shortages: root causes and potential solutions	21/02/2020
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	European Journal of Hospital Pharmacy	EAHP	Medicines shortages in European hospitals	Oct 2014
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	EAHP	EAHP	2019 EAHP medicines shortages report	07/04/2020
Médecine humaine	Pénuries	Article	EAHP	EAHP	EAHP position paper on medicines shortages	Juin 2019
Médecine humaine	Pénuries	Article	Frontiers in Pharmacology	Bochenek et al.	Systemic measures and legislative and organizational frameworks aimed at preventing or mitigating drug shortages in 28 European and Western Asian countries	18/01/2018
Médecine humaine	Pénuries	Rapport	EAHP	EAHP	EAHP 2018 Survey on Medicines Shortages to improve patient outcomes	Nov 2018
Médecine humaine	Réglementation	Rapport	Commission européenne	Commission européenne	Stratégie pharmaceutique pour l'Europe	25/11/2020
Médecine humaine	Utilisation	Rapport	OMS	OMS	Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens	2016
Médecine humaine	Utilisation	Rapport	Commission européenne	Commission européenne	A European One Health action plan against AMR	Juin 2016
Médecine vétérinaire	Pénuries	Présentation	RFSa	RFSa	Gaps thérapeutiques : Bilan 2020	23/11/2020
Médecine humaine	Pénuries	Article	Comité permanent des médecins européens	Comité permanent des médecins européens	Politique du CPME sur les pénuries de médicaments	03/04/2020

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments ; AFVAC : Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie ; AMEG : Groupe d'experts ad hoc de conseil en matière d'antimicrobiens ; ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire ; ANSES : Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; CEPS : Comité économique des produits de santé ; CHMP : Comité des médicaments à usage vétérinaire ; CVMP : Comité des médicaments à usage vétérinaire ; DG SANTÉ : Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire ; EAHP : Association européenne des pharmaciens d'hôpitaux ; CGAAER ; Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux ; COST : Programme de coopération européenne en matière de science et de technologie ; EAHP Association européenne des pharmaciens d'hôpitaux ; EMA : Agence européenne des médicaments ; FDA : Administration fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux ; GEMME : Groupement européen des magistrats pour la médiation ; HMA : Réseau des directeurs des agences du médicament ; IGAS : Inspection générale des affaires sociales ; IJAA : Journal international des agents antimicrobiens ; JORF : *Journal officiel de la république française* ; JOUE : *Journal officiel de l'Union européenne* ; Leem : Les Entreprises du médicament ; MAA : Ministère de l'agriculture et de l'alimentation ; PGEU : GPUE Groupement pharmaceutique de l'Union européenne ; RFSa : Réseau français de santé animale ; SIWI : Institut international de l'eau de Stockholm ; SNITEM : Syndicat national de l'industrie des technologies médicales ; USP : Pharmacopée américaine ; OMS : Organisation mondiale de la santé.

Annexe 3: Liste des parties prenantes consultées

Affiliation	Organisation	Personne de contact
Groupe de travail et autres parties prenantes	Mission Pénurie Haut-Commissariat au Plan	Dominique Giorgi
Équipe d'action	DGE	Morgan Levin Elodie Pliquet Roxane Spinardi
Groupe de travail et autres parties prenantes	Wellcome Trust/BCG	Christian Guyader
Groupe de travail et autres parties prenantes	CLAPS	Luc Delporte
Groupe de travail et autres parties prenantes	Cabinet du ministre de la santé	Thibaut Zaccherini
Groupe de travail et autres parties prenantes	SIMV	Marie-Anne Barthélémy
Groupe de travail et autres parties prenantes	Institut norvégien de santé publique	Arne-Petter Sanne Bendik Nikolai Kvingan Christine Ardal
Groupe de travail et autres parties prenantes	CLAPS	Luc Delporte
Équipe d'action	DGE	Elodie Pliquet Roxane Spinardi Isabelle Koch
Groupe de travail et autres parties prenantes	Access to Medicine Foundation	Margo Warren
Groupe de travail et autres parties prenantes	G7 UK	Ruth Atkinson
Groupe de travail et autres parties prenantes	Mission Pénurie	Dominique Giorgi
Groupe de travail et autres parties prenantes	Panpharma	Marie-Hélène Dick
Équipe d'action	DGS	François Bruneaux Martine Bouley
Groupe de travail et autres parties prenantes	USP Medicine Supply Map	Michael Schmitz
Groupe de travail et autres parties prenantes	Wellcome Trust/BCG	Christian Guyader
Groupe de travail et autres parties prenantes	Institut norvégien de santé publique	Arne-Petter Sanne Bendik Nikolai Kvingan Christine Ardal
Groupe de travail et autres parties prenantes	G7 UK	Louise Norton-Smith Ruth Atkinson
Groupe de travail et autres parties prenantes	Mission Pénurie	Dominique Giorgi
Groupe de travail et autres parties prenantes	EMA	Monica Dias
Groupe de travail et autres parties prenantes	Lonza	Herve Schwob



Affiliation	Organisation	Personne de contact
Groupe de travail et autres parties prenantes	NICE	Leonard Colm
	NHS	David Glover
Groupe de travail et autres parties prenantes	G7 UK	Louise Norton-Smith
		Ruth Atkinson
Groupe de travail et autres parties prenantes	UniHA	Audric Darras
Groupe de travail et autres parties prenantes	France Assos Santé TRT-5	Hélène Pollard
Groupe de travail et autres parties prenantes	Institut norvégien de santé publique	Arne-Petter Sanne Bendik Nikolai Kvingan Christine Ardal
Groupe de travail et autres parties prenantes	Sanofi Chimie – EuroAPI	Vincent Touraille Sylvia Cabrillac-Rives Florence Guoin
Groupe de travail et autres parties prenantes	SIMV	Jean-Louis Hunault Marie-Anne Barthélémy
Groupe de travail et autres parties prenantes	Civica Rx	Martin Van Trieste
Groupe de travail et autres parties prenantes	Mission Parlementaire France	/
Groupe de travail et autres parties prenantes	Delbert	Marc Childs Thierry Hoffmann
Groupe de travail et autres parties prenantes	AGEPS – AP-HP	Pascal Paubel
Groupe de travail et autres parties prenantes	Sanofi Chimie – EuroAPI	Vincent Touraille Sylvia Cabrillac-Rives Florence Guoin
Groupe de travail et autres parties prenantes	CEFIC SICOS	Maggie Saykali Barreyre Gildas Lequime Catherine Vincent Touraille
Groupe de travail et autres parties prenantes	OCDE	Ruth Lopert Guillaume Dedet Suzannah Chapman
Équipe d'action	ANSM	Alban Dhanani Mélanie Cachet
Groupe de travail et autres parties prenantes	Atelier sur la tarification hospitalière et l'achat de médicaments	Christine Ardal
Groupe de travail et autres parties prenantes	Présidence slovène du Conseil européen	Momir Radulovic
Groupe de travail et autres parties prenantes	GEMME	Catherine Bourienne-Bautista
Groupe de travail et autres parties prenantes	Organismes acheteurs pour les hôpitaux européens du Danemark, de la France, de l'Allemagne et de la Suisse.	/
Groupe de travail et autres parties prenantes	DG SANTÉ (B5, C3, E5, F5, G5)	Maria Isabel Farfan Peter Borg

Affiliation	Organisation	Personne de contact
Groupe de travail et autres parties prenantes	DG SANTÉ (B4, B5, C3, E5, F5, G5)	Maria Isabel Farfan Camacho
Groupe de travail et autres parties prenantes	Organismes acheteurs de médicaments pour les hôpitaux (CH, DE, DK, FR)	Enea Martinelli, Spitäler fmi AG Trine Ann Behnk, Amgros Lars Ole Madsen, Amgros Matthias Fellhauer, Schwarzwald-Baar Klinikum Martin Hug, Uniklinik Freiburg Luc Delporte, Claps
Groupe de travail et autres parties prenantes	GEMME	Catherine Bourrienne-Bautista
Groupe de travail et autres parties prenantes	Institut norvégien de santé publique	Arne-Petter Sanne Bendik Nikolai Kvingan Pernille Venner Dehli Christine Oline Årdal Kristine Dahle Bryde-Erichsen Kirsten Hjelle
Groupe de travail et autres parties prenantes	Agence slovène des médicaments (JAZMP)	Momir Radulovic
Équipe d'action	ANSM	Alban Dhanani Mélanie Cachet
Groupe de travail et autres parties prenantes	OCDE	Ruth Lopert Guillaume Dedet Suzannah Chapman
Groupe de travail et autres parties prenantes	EFCG et SICOS	Maggie Saykali Gildas Barreyre Catherine Lequime Vincent Touraille
Groupe de travail et autres parties prenantes	Médecins Sans Frontières	Gaëlle Krikorian Kgaell
Groupe de travail et autres parties prenantes	EuroAPI (Sanofi)	Vincent Touraille Sylvia Cabrillac-Rives Florence Gouin François Capit
Groupe de travail et autres parties prenantes	Delbert	Marc Childs Thierry Hoffmann
Groupe de travail et autres parties prenantes	Assemblée nationale Mission d'information sur les médicaments	Audrey Dufeu Jean-Louis Touraine Pierre Dharreville
Groupe de travail et autres parties prenantes	Amgros	Trine Ann Behnk
Groupe de travail et autres parties prenantes	-Claps	Luc Delporte
Groupe de travail et autres parties prenantes	-SIWI	Nicolai Schaaf
Groupe de travail et autres parties prenantes	Département norvégien de la santé	Arne-Petter Sanne Bendik Nikolai Kvingan Pernille Venner Dehli



Affiliation	Organisation	Personne de contact
Groupe de travail et autres parties prenantes	SIMV	Jean-Louis Hunault Maria-Anne Barthelemy
Groupe de travail et autres parties prenantes	TRT-5 CHV	Hélène Pollard Mélanie Jaudon
Groupe de travail et autres parties prenantes	France Assos Santé	Yann Mazens
Groupe de travail et autres parties prenantes	Institut norvégien de santé publique	Christine Årdal Harwin de Vries
Groupe de travail et autres parties prenantes	Projet PLATINEA	Enrico Baraldi Charlotta Edlund Jenny Hellman Simone Callegari Hakan Hanberger
Groupe de travail et autres parties prenantes	Projet PHARE/DGOS	Raphaël Ruano Emmanuelle Cohn Agnès Laforest Bruneaux
Groupe de travail et autres parties prenantes	UniHA	Audric Darras
Équipe d'action	DGS-PP	Martine Bouley
Équipe d'action	MTE	Céline Couderc-Obert Marina Le Loarer
Équipe d'action	MAA	Cécile Adam Stéphane Larreche Pierre Velge
Équipe d'action	ANMV	Jean-Pierre Orand Gérard Moulin
Équipe d'action	OMS (siège)/Bureau européen de l'OMS	Lisa Hedman Tifenn Humbert
Groupe de travail et autres parties prenantes	Leem	Thomas Borel Anne Carpentier
Groupe de travail et autres parties prenantes	FAO/OIE	Elisabeth Erlacher-Vindel Jorge Pinto Ferreira Junxia Song Jing Xu
Groupe de travail et autres parties prenantes	AEM	Marco Cavaleri Radu Botgros
Équipe d'action	DGE	Alain-Yves Brégent Elodie Pliquet

AGEPS : Agence générale des équipements et produits de santé AP-HP ; ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; ANMV : Agence nationale des médicaments vétérinaires ; AP- HP : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; BCG : Boston Consulting Group ; CEFIC : Conseil européen de l'industrie chimique ; CLAPS : Club des acheteurs en produits de santé ; DGE : Direction générale des entreprises ; DGOS ; Organisation de la direction générale de l'offre de soins ; DGS : Direction générale de la santé ; DGSP : Direction générale de la sécurité et de la protection présidentielle ; DG SANTÉ : Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire ; EFCG : Association européenne de la chimie fine ; EMA : Agence européenne des médicaments ; FAO : Organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation ; GEMME : Groupement européen des magistrats pour la médiation ; Leem : Les Entreprises du médicament ; MAA : Ministère de l'agriculture et de l'alimentation ; MTE : Ministère de la Transition écologique et solidaire ; NHS : National Health Service ; NICE : National Institute for Health and Care Excellence ; OECD : Organisation de coopération et de développement économiques ; OIE : Organisation mondiale de la santé animale ; SICOS : Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie ; SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires ; SIWI : Institut international de l'eau de Stockholm ; UniHA : Union des hôpitaux pour les achats ; USP : Pharmacopée américaine.

Annexe 4: Liste des producteurs d'IPA d'antibiotiques vulnérables certifiés pour le marché européen

DCI simplifiée	DCI complète	Nb MNF Global	Nb MNF Europe	Nom MNF Europe
Amikacine	Sulfate d'amikacine	1	0	
Amoxicilline	Amoxicilline trihydratée	19	4	GlaxoSmithKline Research & Development Limited GB TW8 9GS London ANTIBIÓTICOS DE LEÓN S.L.U ES 24009 León Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès CENTRIENT PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V. NL 2613 AX Delft CENTRIENT PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V. NL 2613 AX Delft GlaxoSmithKline Research & Development Limited GB TW8 9GS London
	Amoxicilline sodique	7	5	FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano Istituto Biochimico Italiano "G. Lorenzini" S.p.A. IT 04011 Aprilia SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès
Ampicilline	Ampicillin sodium	5	4	FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi Istituto Biochimico Italiano "G. Lorenzini" S.p.A. IT 04011 Aprilia ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano
	Ampicillin trihydrate	7	3	SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl ANTIBIÓTICOS DE LEÓN S.L.U ES 24009 León CENTRIENT PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V. NL 2613 AX Delft Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès
Avibactam		0	0	
Azithromycine	Azithromycin monohydrate	5	2	PLIVA CROATIA LTD. HR 10000 Zagreb Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès
	Azithromycin dihydrate	10	2	ERCROS S.A. ES 28300 Aranjuez PLIVA CROATIA LTD. HR 10000 Zagreb
Aztreonam		0	0	
Bacitracin		2	1	XELLIA PHARMACEUTICALS APS DK 2300 Copenhagen S
Benzathine benzylpenicillin (= Benzathine penicillin G)		1	1	SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl
Benzylpenicillin (= Penicillin G)		3	1	SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl



DCI simplifiée	DCI complète	Nb MNF Global	Nb MNF Europe	Nom MNF Europe
Céfalexine	Céfalexine monohydratée	9	3	ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano ANTIBIÓTICOS DE LEÓN S.L.U ES 24009 León CENTRIENT PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V. NL 2613 AX Delft
Céfazoline	Céfazoline sodique	5	3	SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl OLON S.P.A. IT 20053 Rodano ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano
Céfépime	Dihydrochlorure de céfépime monohydraté	4	1	FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi
Céfixime	Céfixime	11	1	SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl
Céfotaxime	Céfotaxime sodique	8	3	ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl
Céfoxitine		0	0	
Céftazidime	Ceftazidime pentahydraté	8	3	FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi GlaxoSmithKline Research & Development Limited GB TW8 9GS London SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl
Ceftolozane		0	0	
Ceftriaxone	Ceftriaxone sodique	9	4	FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano F Hoffmann-La Roche Ltd. CH 4070 Basel SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl
Céfuroxime	Céfuroxime axétil	12	0	
Céfuroxime	Céfuroxime sodique	7	3	ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano GlaxoSmithKline Research & Development Limited GB TW8 9GS London FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi
Chloramphénicol		0	0	
Ciprofloxacine	Chlorhydrate de ciprofloxacine	12	2	BAYER AG DE 51373 Leverkusen Quimica Sintetica S.A. ES 28805 Alcala De Henares
Clarithromycine	Clarithromycine	18	2	ERCROS S.A. ES 28300 Aranjuez Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès
Clindamycine	Phosphate de clindamycine	7	2	ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano Union Quimico Farmaceutica, S.A. (Uquifa S.A.) ES 08008 Barcelona
Clindamycine	Chlorhydrate de clindamycine	5	2	Union Quimico Farmaceutica, S.A. (Uquifa S.A.) ES 08008 Barcelona ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano

DCI simplifiée	DCI complète	Nb MNF Global	Nb MNF Europe	Nom MNF Europe
Cloxacilline	Cloxacilline sodique	6	4	Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi Istituto Biochimico Italiano "G. Lorenzini" S.p.A. IT 04011 Aprilia CENTRIENT PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V. NL 2613 AX Delft FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi
Colistine	Sulfate de colistine	7	1	XELLIA PHARMACEUTICALS APS DK 2300 Copenhagen S
Cotrimoxazole		0	0	
Dalbavancine		0	0	
Daptomycine		0	0	
Déméclocycline	Chlorhydrate de démélocycline	1	0	
Dicloxacilline	Dicloxacilline sodique	3	2	Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès
Doxycycline	Doxycycline monohydrate	4	0	
Doxycycline	Doxycycline hyclate	5	0	
Ertapénème		0	0	
Érythromycine	Érythromycine	8	1	ERCROS S.A. ES 28300 Aranjuez
Flucloxacilline	Flucloxacilline sodique	7	4	FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi CENTRIENT PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V. NL 2613 AX Delft Istituto Biochimico Italiano "G. Lorenzini" S.p.A. IT 04011 Aprilia Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès
Fosfomycine	Fosfomycine trométamol	4	3	F.I.S. – FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A. IT 36075 Montecchio Maggiore LABIANA PHARMACEUTICALS, S.L.U. ES 08757 Corbera de Llobregat ZACH SYSTEM S.A. FR 49242 Avrillé
Gentamicine	Sulfate de gentamicine	2	1	LEK PHARMACEUTICALS D.D. SI 1526 Ljubljana
Imipénème	Imipénème monohydraté	1	0	
Levofloxacine	Lévofloxacine hémihydratée	8	1	Quimica Sintetica S.A. ES 28805 Alcalá De Henares
Linézolide		0	0	
Mécillina (= Amdinocilline)		0	0	
Méropénem	Méropénem trihydraté	6	1	ACS DOBFAR S.P.A. IT 20067 Tribiano
Métronidazole	Métronidazole	5	1	CORDEN PHARMA BERGAMO S.P.A. IT 24047 Treviglio
Moxifloxacine	Chlorhydrate de moxifloxacine	14	2	HEC PHARM GMBH DE 10963 Berlin BAYER AG DE 51373 Leverkusen
Nitrofurantoïne	Nitrofurantoïne	6	1	FERMION OY FI 02200 Espoo



DCI simplifiée	DCI complète	Nb MNF Global	Nb MNF Europe	Nom MNF Europe
Ofloxacin	Ofloxacin	4	1	Quimica Sintetica S.A. ES 28805 Alcala De Henares
Omadacycline		0	0	
Oxacillin		0	0	
Phénoxyéthylpénicilline (= Pénicilline V)	Phénoxyéthylpénicilline potassique	2	1	SANDOZ GMBH AT 6250 Kundl
Pipéracilline	Pipéracilline monohydratée	6	1	FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi
Pipéracilline	Pipéracilline sodique	2	2	FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi Istituto Biochimico Italiano "G. Lorenzini" S.p.A. IT 04011 Aprilia
Polymyxine b		3	1	XELLIA PHARMACEUTICALS APS DK 2300 Copenhagen S
Pivmecillinam	Chlorhydrate de pivmecillinam	2	1	FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. IT 20051 Cassina de' Pecchi
Plazomicine		0	0	
Procaïne benzylpénicilline				
Rifabutine		0	0	
Rifampine		0	0	
Spectinomycine	Sulfate de spectinomycine tétrahydraté	4	0	Usage vétérinaire uniquement
Spectinomycine	Dichlorhydrate de spectinomycine pentahydraté	4	0	
Streptomycine	Sulfate de streptomycine	2	0	
Streptomycine	Sulfate de streptomycine	3	0	Usage vétérinaire uniquement
Sulfaméthoxazole	Sulfaméthoxazole	2	0	
Tazobactam		0	0	
Tédizolid		0	0	
Teicoplanine	Teicoplanine	5	1	Sanofi-Aventis S.p.A. IT 72100 Brindisi
Témocilline		0	0	
Tigécycline	Tigécycline	2	0	
Tobramycine	Tobramycine	3	0	
Triméthoprime	Triméthoprime	7	0	
Vaborbactam		0	0	
Vancomycine	Chlorhydrate de vancomycine	7	2	LEK PHARMACEUTICALS D.D. SI 1526 Ljubljana XELLIA PHARMACEUTICALS APS DK 2300 Copenhagen S

DCI : Dénomination commune internationale Nb MNF : nombre de fabricants.

Annexe 5: Liste des antibiotiques sélectionnés pour l'étude en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement

Nom	Principes/generiques	DCI	Classe	Famille	Dosage	Forme	Conditionnement	Date amm	Rupture/tension	Remise a disposition	Ville/hôpital	Prix	Date	Laboratoire
GENERIQUES	DCI	CLASSE	FAMILLE	DOSAGE	3,1g	poudre pour solution injectable (I.V.)	1 flacon 25 flacons 10 flacons	24/07/1987	RUPTURE	Non	Hôpital + ville (pharmacie)	Ville: Prix hors honoraire de dispensation: 84,75€	01/08/2020	GSK
TOBI PODHALER	Principes	Tobramycine	Antibiotique	Aminosides	28mg	poudre pour inhalation en gélule	plaque(s) thermoformée(s) PVC polyamide aluminium poly(éthylalate (PEI) de 56 gélule(s) avec 1 ou 5 inhalateur(s) polypropylène	20/07/2011	NC	Remise à disposition depuis le 25 mars 2020	Hôpital + ville (pharmacie)	Ville: Prix hors honoraire de dispensation: 2206,18 €	25/03/2020	Mylan
ADIAZINE	Principes	Sulfadiazine	Antibiotique	Sulfamides	500mg	comprimé	plaque(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 20 comprimé(s)	12/03/1998	NC	08/06/2020	Hôpital + ville (pharmacie)	Ville: Prix hors honoraire de dispensation: 2,58 €	08/06/2020	Bouchara-Recordati
PIPERACILLINE PANPHARMA	Principes	Pipéracilline	Antibiotique	Béta-lactamines	1g 4g	poudre pour inhalation (I.M., I.V.)	1g: Boîte de 1 flacon(15ml), Boîte de 25 flacons 4g: 11 flacon, 20 flacons, 10 flacons	05/12/1997 05/12/1997	NC	24/07/2020	Hôpital	Prix libre	24/07/2020	Panpharma
ZENTEL	Principes	Albendazole	Antiparasitaires	Arbamate de benzimidazole	400mg	comprimé	plaque(s) thermoformée(s) PVC PYDC-aluminium de 1 comprimé(s)	24/05/2005	TENSION	NC	Hôpital + ville (pharmacie)	Ville: Prix hors honoraire de dispensation: 2,78 €	01/10/2020	GSK
AMOXICILLINE PANPHARMA	Principes	Amoxicilline sodique	Antibiotique	Pénicillines	1g 2g	poudre pour solution injectable (I.V.)	1g: 10 flacon(s) en verre de 1 g 2g: 10 flacon(s) en verre de 2 g	06/12/1996	TENSION	NC	Hôpital	Prix libre	10/02/2021	Panpharma
ANSATIPINE	Principes	Rifabutine	Antibiotique	Rifamycine	150mg	Gélule	plaque(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 30 gélule(s)	26/02/1993	RUPTURE	Prévue pour avril 2021	Hôpital + ville (pharmacie)	Ville: Prix hors honoraire de dispensation: 96,52 €	23/03/2020	Serb
FURADANTINE	Principes	Nitrofurantoïne	Antibiotique	nitrofuranes	50mg	Gélule	plaque(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 21 gélule(s)	05/02/1998	NC	16/04/2020	Hôpital + ville (pharmacie)	Ville: Prix hors honoraire de dispensation: 2,89 €	16/04/2020	Teva Sante
TOBI	Principes	Tobramycine	Antibiotique	aminoglycosides	300mg/5mL	solution pour inhalation par nébuliseur	56 ampoules(s) polyéthylène de 5 ml	21/11/2000	NC	29/04/2020	Hôpital + ville (pharmacie)	Ville: Prix hors honoraire de dispensation: 2102,47 €	29/04/2020	Mylan Medical SAS
NOXAFIL	Générique	Posaconazole	Antimycosiques	Dérivés triazolés	40 mg/ml	Suspension buvable	1 flacon (s) en verre jaune(brun) de 105 ml avec fermeture de sécurité enfant avec cuillère-mesure polystyrène	05/10/2005	NC	02/06/2020	Hôpital + rétrocession	Prix de cession (HT) par UCD: 566,674€	02/06/2020	MSD France
PENTACARINAT	Principes	Diséthionate de pentamidine	Antiparasitaires	antiprotozoaires	300mg/5mL	poudre pour aérosol et pour usage parentéral	1 flacon (s) en verre de 300 mg	21/12/1988	TENSION	Prévue pour avril 2021	Hôpital + ville (pharmacie)	Ville: Prix hors honoraire de dispensation: 28,76 €	23/07/2020	Sanofi Aventis France
RIFADINE	Principes	Rifampicine	Antibiotique	Rifamycine	2%	Suspension buvable	1 flacon(s) en verre brun de 120 ml	15/05/1991	TENSION	NC	Hôpital + ville	Ville: Prix hors honoraire de dispensation: 5,50 €	31/08/2020	Sanofi Aventis France



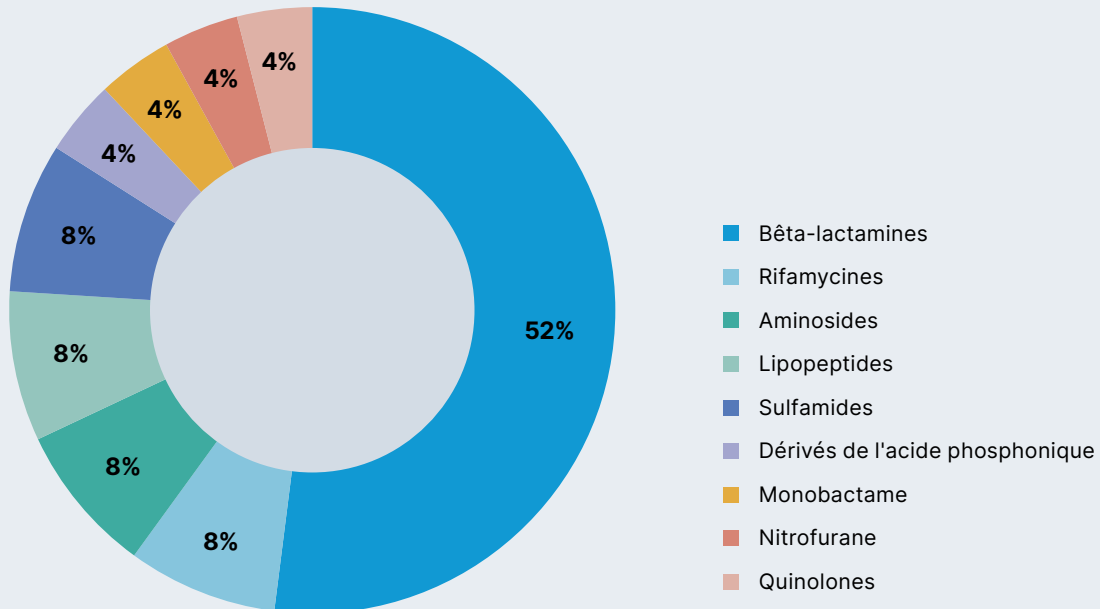
Nom	Principes/ génériques	DCI	Classe	Famille	Dosage	Forme	Conditionnement	Date amm	Rupture/ tension	Remise a disposition	Ville/ hôpital	Prix	Date	Laboratoire
CIPROFLOXACINE ARROW	Générique	Ciprofloxacine	Antibiotique	Fluoroquinolone	500mg	comprimé pelliculé	plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 12 comprimé(s)	26/08/2005	TENSION	NC	Hôpital	ville; Prix hors honoraire de dispensation: 8,92 €	04/11/2020	Arrow genériques
ANCOTIL	Principes	Fluocytosine	Antimycosique	Hôpital	1%	Solution pour perfusion	5 flacon(s) en verre de 250 ml	30/01/1998	TENSION	NC	Hôpital + rétrocession	Prix de cession (HT): 50,11€	12/11/2020	Mylan Medical SAS
UNACIM	Principes	Ampicilline (1g) et Sulbactam (0.5g)	Antibiotique	béta-lactamines	1 flacon de poudre de 1,73 g - 1 ampoule de solvant de 3,2 ml	poudre et solution pour usage parentéral	1 flacon(s) en verre de 1,73 g	09/04/1987	RUPTURE	NC	Hôpital + ville (pharmacie)	ville; Prix hors honoraire de dispensation: 4,12 €	17/12/2020	Pfizer
ZERBAXA	Principes	Ceftiozane/ tazobactam	Antibiotique	béta-lactamines	0,1 g/0,5 g	poudre pour solution à diluer pour perfusion	10 flacon(s) en verre	18/09/2015	RUPTURE	NC	Hôpital	Prix libre	07/12/2020	MSD France
AUGMENTIN	Générique	Amoxicilline sodique/ clavulanate de potassium	Antibiotique	béta-lactamines	500 mg/50 mg, 2 g/200 mg ADULTES, 1 g/200 mg	poudre pour solution injectable/ pour perfusion (IV)	10 flacon(s) en verre	04/06/1985	NC	15/03/2021	Hôpital + ville (pharmacie)	ville; Prix hors honoraire de dispensation: 11,89 €	15/03/2021	GSK
EXTENCILLINE	Principes	Benzathine benzylpénicilline	Antibiotique	béta-lactamines	2,4 MUJ	poudre et solvant pour suspension injectable IM	1 flacon(s) en verre 2,4 MUJ - 1 ampoule(s) en verre de 5 ml	21/03/1983	RUPTURE	NC	Hôpital + ville (pharmacie)	ville; Prix hors honoraire de dispensation: 10,09 €	19/01/2021	Laboratoires Delbert
BACTRIM	Principes	sulfaméthoxazole triméthoprime	Antibiotique	Sulfamides diaminopyrimidines	triméthoprime 80 mg, sulfaméthoxazole 400 mg	comprimé	plaquette(s) thermoformés(s) PVC-aluminium de 20 comprimé(s)	02/03/1982	NC	22/01/2021	Hôpital + ville (pharmacie)	ville; Prix hors honoraire de dispensation: 2,24 €	22/01/2021	Eumedica Pharmaceuticals GmbH
DAPTOMYCINE	Générique	Daptomycine	Antibiotique	Lipopeptide	500mg	poudre pour solution injectable/ pour perfusion	1 flacon (s) en verre de 20 ml	15/09/2017	TENSION	NC	Hôpital	Tarifcation particulière/ spécifique	12/04/2021	Accord Healthcare France
DAPTOMYCINE ACCORD	Générique	Daptomycine	Antibiotique	Lipopeptide	350mg	poudre pour solution injectable/ pour perfusion	1 flacon(s) en verre de 20 ml	15/09/2017	RUPTURE	A compter de mi-mars 2021	Hôpital	Tarifcation particulière/ spécifique	16/02/2021	ACCORD HEALTHCARE FRANCE
AZACTAM	Principes	Aztreonam	Antibiotique	Monobactams	1g	poudre et solution pour usage parentéral	1 flacon(s) en verre	08/07/1987	NC	15/03/2021	Hôpital + ville (pharmacie)	ville; Prix hors honoraire de dispensation: 26,66 €	15/03/2021	Sanofi-Aventis France
FOSFOCINE	Principes	Fosfomycine	Antibiotique	dérivé de l'acide fosfonique	1 g 4 g	poudre pour solution pour perfusion (IV)	1 flacon	18/07/1983	NC	01/12/2019	Hôpital	Tarifcation particulière/ spécifique	01/12/2019	Sanofi-Aventis France
ESKAZOLE	Principes	Albendazole	Antiparasitaires	carbamate de benzimidazole	400mg	comprimé	plaquette(s) thermoformés(s) PVC PVDC aluminium de 56 comprimé(s)	24/05/2005	NC	01/04/2021	Hôpital + rétrocession	Prix de vente (HT) par UCD: 1,879€	01/04/2021	GSK

Nom	Princeps/ généralistes	DCI	Classe	Famille	Dosage	Forme	Conditionnement	Date amm	Rupture/ tension	Remise a disposition	Ville/ hôpital	Prix	Date	Laboratoire
AMOXICILLINE/ ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA	Généraliste	Amoxicilline sodique / clavulanate de potassium	Antibiotique	béta-lactamines Inhibiteur de béta- lactamases	500 mg/50 mg 2 g/200 mg	poudre pour solution injectable/ pour perfusion (I.V.)	10 flacon(s) en verre	25/10/2007	NC	03/03/2021	Hôpital + ville (pharmacie)	500mg/50mg: ville; Prix hors honoraire de dispensation: 11,33 € 2g/200mg: ville; Prix hors honoraire de dispensation: 22,01 €	03/03/2021	Panpharma
AMOXICILLINE/ ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ	Généraliste	Amoxicilline sodique / clavulanate de potassium	Antibiotique	béta-lactamines Inhibiteur de béta- lactamases	500 mg/50 mg 2g/200mg 1 g/200 mg	poudre pour solution injectable/ pour perfusion (I.V.)	0 flacon(s) en verre	07/02/2007 24/11/2006	NC	04/03/2021	Hôpital	Prix libre	04/03/2021	Sandoz
VORICONAZOLE ARROW	Généraliste	Voriconazole	Antifongiques	Dérivés triazolés	200mg	poudre pour solution pour perfusion	1 flacon(s) en verre	01/08/2019	TENSION	NC	Hôpital (LES pour au moins une indication) + rétrocession	Prix de vente (HT) par UCD: 133,320€	09/03/2021	Arrow généralistes
INVANZ	Généraliste	Ertapénème	Antibiotique	Carbapénèmes	1g	poudre pour solution à diluer pour perfusion	1 flacon (s) en verre	18/04/2002	NC	21/04/2021	Hôpital + ville (rétrocession)	Prix de vente (HT) par UCD: 27€	21/04/2021	MSD France
CLAMOXYL	Princeps	Amoxicilline sodique	Antibiotique	béta-lactamines	500mg	poudre pour solution injectable/ pour perfusion (IM-IV)	10 flacon(s) en verre	27/09/1984	TENSION	NC	Hôpital	Prix libre	13/10/2020	GSK
CLAMOXYL	Princeps	Amoxicilline sodique	Antibiotique	béta-lactamines	1g	poudre pour solution injectable/ pour perfusion (IM-IV)	1 flacon 10 flacons	27/09/1984	TENSION	NC	Hôpital + Ville (pharmacie)	ville; Prix hors honoraire de dispensation: 1,53 €	13/10/2020	GSK
CLAMOXYL	Princeps	Amoxicilline sodique	Antibiotique	béta-lactamines	2g	poudre pour solution injectable/ pour perfusion (IM-IV)	10 flacon(s) en verre	27/09/1982	NC	12/04/2021	Hôpital	Prix libre	12/04/2021	GSK



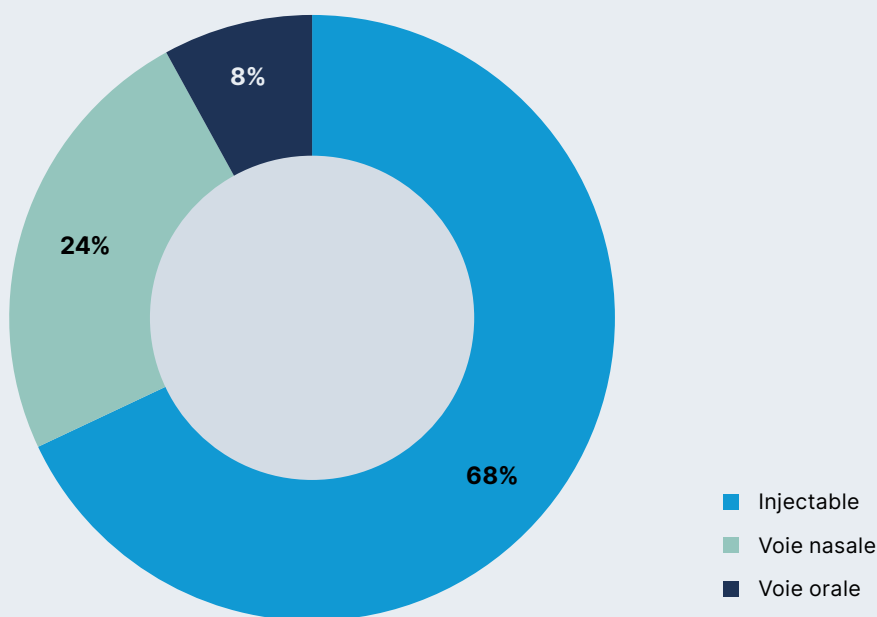
Annexe 6: Répartition des antibiotiques sélectionnés pour l'étude en situation de pénurie ou à risque de pénurie

Fig. 43. Antibiotiques en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement par famille thérapeutique (n= 25)



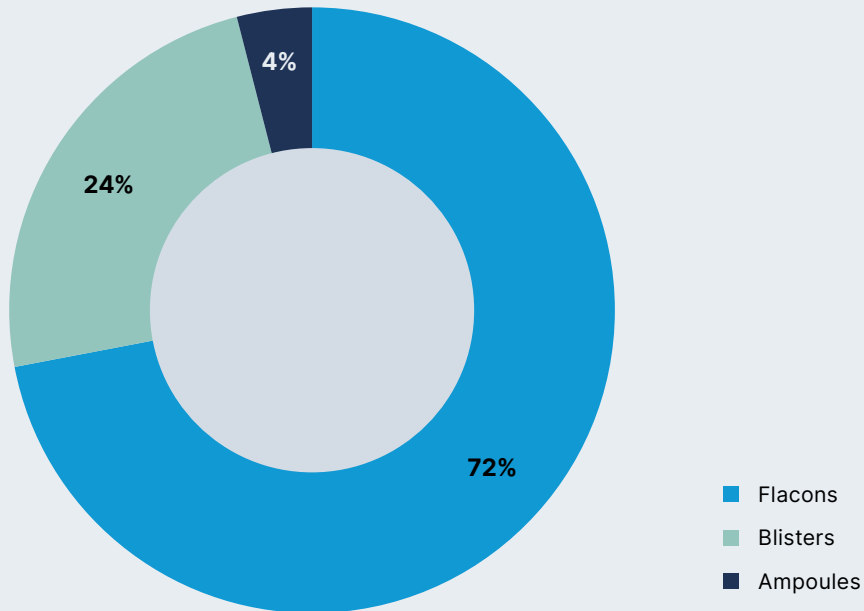
Source : données de l'étude.

Fig. 44. Antibiotiques sélectionnés en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement, par forme pharmaceutique (n = 25)



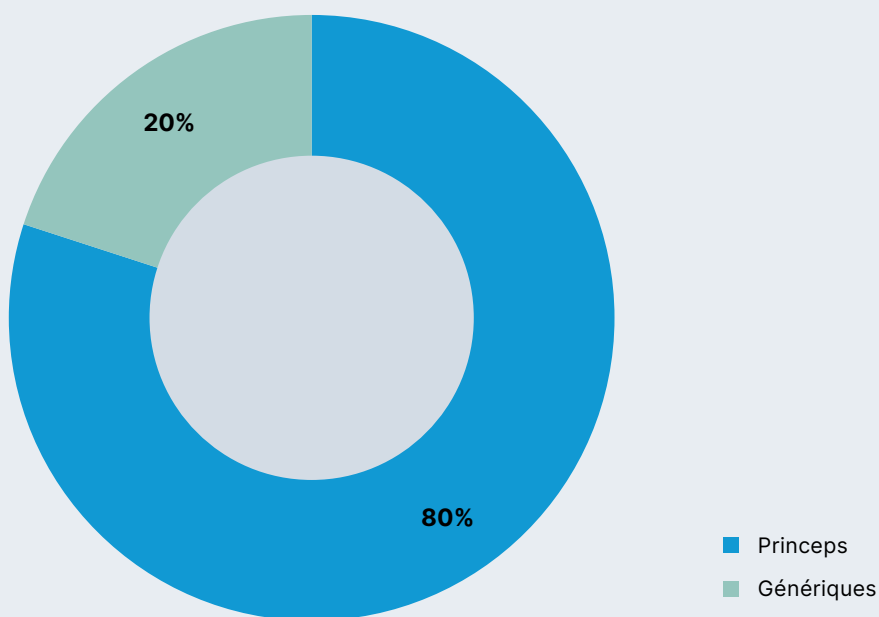
Source : données de l'étude.

Fig. 45. Antibiotiques en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement par conditionnement (n= 25)



Source : données de l'étude.

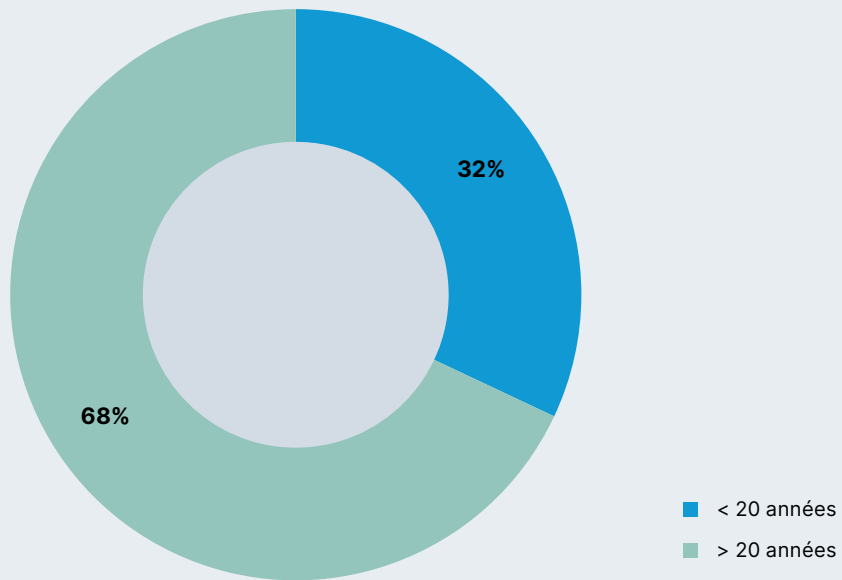
Fig. 46. Antibiotiques en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement par catégorie (princeps vs génériques)



Source : données de l'étude.



Fig. 47. Antibiotiques en rupture ou à risque de rupture d'approvisionnement par date d'AMM (n = 25)



AMM : Autorisation de mise sur le marché.
Source : données de l'étude.

Annexe 7: Liste des antibiotiques sélectionnés pour l'étude sans rupture passée, actuelle ou risque de rupture d'approvisionnement

Nom	Principes/généralistes	DCI	Classe	Famille	Dosage	Forme	Conditionnement	Date AMM	Ville/hôpital	PRIX	Laboratoire
OXACILLINE PANPHARMA	Princeps	Oxacilline	Antibiotiques	Bêta-lactamines	1g	Poudre pour solution injectable	25 flacons en verre	17/08/1998	Hôpital	Prix libre	PANPHARMA
IMPENEM CILASTATINE MYLAN	Générique	Imipenem anhydride cilastatine anhydride	Antibiotiques	Bêta-lactamines	500mg/ 500mg	poudre pour solution pour perfusion	10 flacon(s) en verre de 30 ml	22/09/2008	Hôpital	Prix libre	Mylan
CEFAZOLINE MYLAN	Princeps	Cefazoline	Antibiotiques	Bêta-lactamines	1g	poudre pour solution injectable (IM-IV)	1 flacon(s) en verre de 10 ml 10 flacon(s) en verre de 15 ml	21/08/1991	Hôpital	Prix libre	Mylan
CEFOXITINE GERDA	Générique	Cefoxitine	Antibiotiques	Bêta-lactamines	1g	poudre pour solution injectable	10 flacon(s) en verre	21/09/2010	Hôpital	Prix libre	GERDA
CEFOTAXIME PANPHARMA	Princeps	Cefotaxime	Antibiotiques	Bêta-lactamines	0,5g	poudre pour solution injectable (IM-IV)	0,5 g en flacon(s) en verre de 15 ml ; boîte de 25	16/02/2001	Hôpital	Prix libre	PANPHARMA
OFLOXACINE MYLAN PHARMA	Générique	Ofloxacin	Antibiotiques	Quinolones	200 mg/ 40 ml	solution pour perfusion Imprimer le document	20 poche(s) PVC de 40 ml	16/04/2005	Hôpital	Tarifcation particulière/spécifique	Mylan
LEVOFLOXACINE KABI	Générique	Levofloxacin	Antibiotiques	Quinolones	5 mg/ml	solution pour perfusion	20 flacon(s) polyéthylène basse densité (PEBD) de 50 ml 20 flacon(s) polyéthylène basse densité (PEBD) de 100 ml	28/07/2010	Hôpital	Tarifcation particulière/spécifique	KABI
ERYTHROMYCINE PANPHARMA	Générique	Erythromycine	Antibiotiques	Macrolides	1g	poudre pour solution à diluer pour perfusion	10 flacon(s) en verre de 1 g	02/12/2016	Hôpital	Tarifcation particulière/spécifique	PANPHARMA
AMIKACINE B.BRAUN	Princeps	Amikacine	Antibiotiques	Aminosides	10mg/ml	solution injectable pour perfusion	10 flacon(s) polyéthylène basse densité (PEBD) de 100 ml	05/04/2011	Hôpital + ville (rétrocession)	Prix de vente HT par UCD: 5,810€	B BRAUN
BACTRIM	Princeps	Sulfaméthoxazole triméthoprime	Antibiotiques	Sulfamide	400mg/ 80mg	solution injectable pour perfusion	5Amp/5ml	02/03/1982	Hôpital	Tarifcation particulière/spécifique	ROCHE



Annexe 8: Répartition des antibiotiques sélectionnés pour l'étude sans rupture passée, actuelle ou risque de rupture d'approvisionnement

Fig. 48. Cas témoins par famille thérapeutique (n = 10)

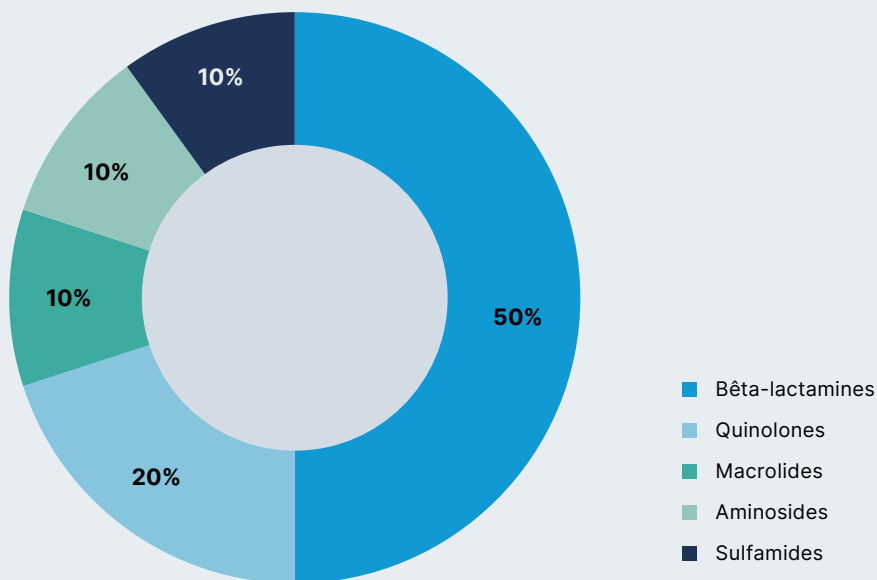


Fig. 49. Cas témoins par forme pharmaceutique (n = 10)

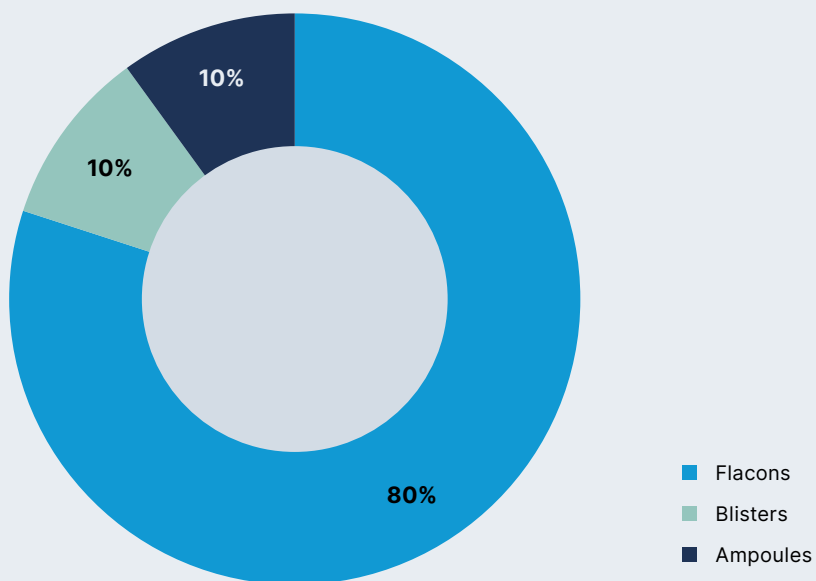
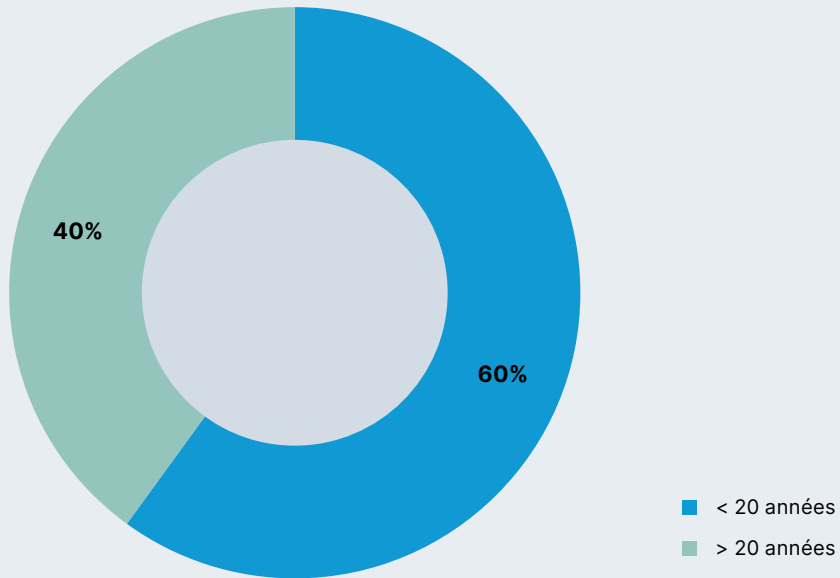


Fig. 50. Cas témoins par durée de disponibilité (n = 10)

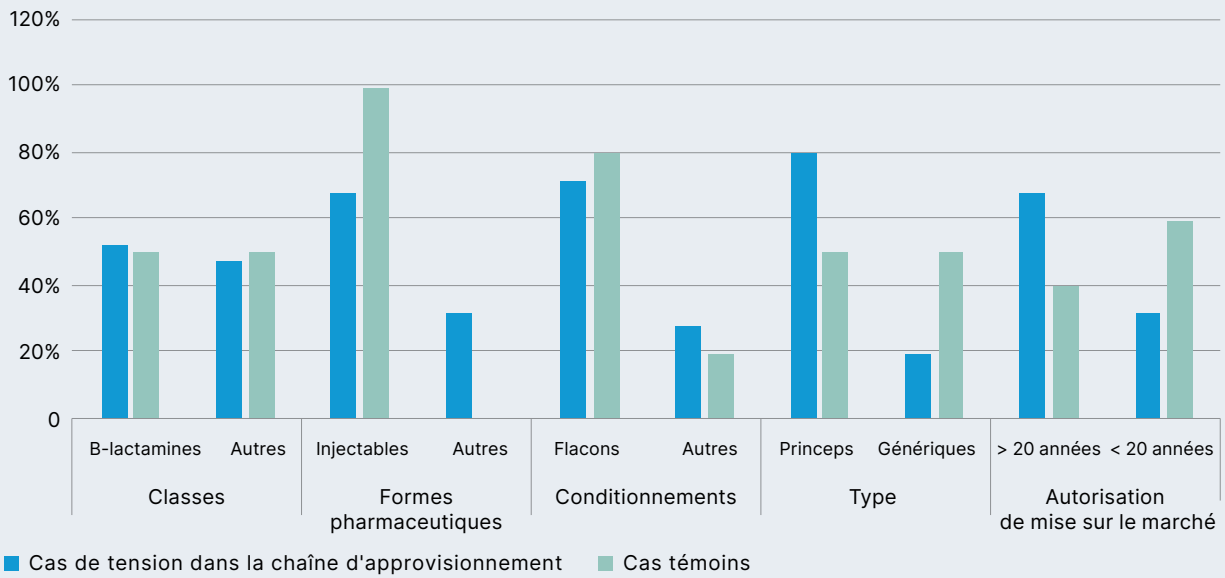


Source : données de l'étude.

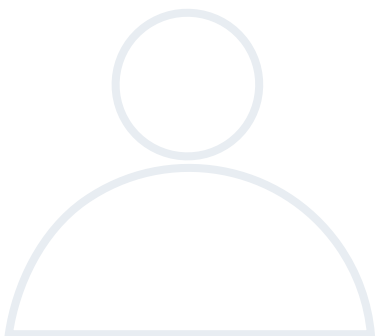


Annexe 9: Caractéristiques des antibiotiques par groupe

Fig. 51. Caractéristiques des antibiotiques par groupe



AMM : autorisation de mise sur le marché ; IV-IM : intraveineux/intramusculaire.
Source : données de l'étude.



Annexe 10: Rubriques incluses dans le questionnaire

Rubriques	Format des réponses attendues
Type de procédure	Appel d'offres, contrat de gré à gré
Durée de réponse du soumissionnaire à l'appel d'offre	2 mois
Date de début du contrat	01/01/2020
Reconduction du contrat	oui/non
Si oui, durée de la reconduction	1 année, reconduite deux fois
Délai entre la date de réponse et la première livraison	12 semaines
Volume anticipé	2 000 000
Unités commandées	Non communiqué
Unités livrées	
Allotissement	oui/non
Détail de l'allotissement	Nombre, taille, contenu du lot
Contrat mono ou multi-attributaire	Uni-attributaire
Si multi-attributaire, préciser les modalités	1 seul candidat ayant répondu à l'appel d'offres
Nombre de candidats ayant répondu à l'appel d'offres	2
Critères d'attribution utilisés	Qualité/prix
Pondération des critères d'attribution (en %)	50 / 40
Critères d'attribution ayant un impact sur la note globale	Prix
Prix	0,40€ HT(hors taxe)
Clause d'achat pour compte	oui/non
Montant de l'achat pour compte	Non communiqué
Clause de garantie de volume	oui/non
Clause de constitution d'un stock de sécurité	oui/non
Si oui, quelle était sa durée	3 mois
Commentaires	Quantités annoncées pour 3 ans



