



PRÉSERVER l'efficacité
des antibiotiques,
LIMITER l'émergence
des bactéries multirésistantes



Conf N° 2: Gestion des pénuries en anti-infectieux

Séminaire DES MIT # 28. Référent ATB Bon usage
4 octobre 2023

Dr Bernard Castan
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Centre hospitalier de Périgueux.
Président de la SPILF



REPORT OF THE INTERNATIONAL SUMMIT ON MEDICINES SHORTAGE

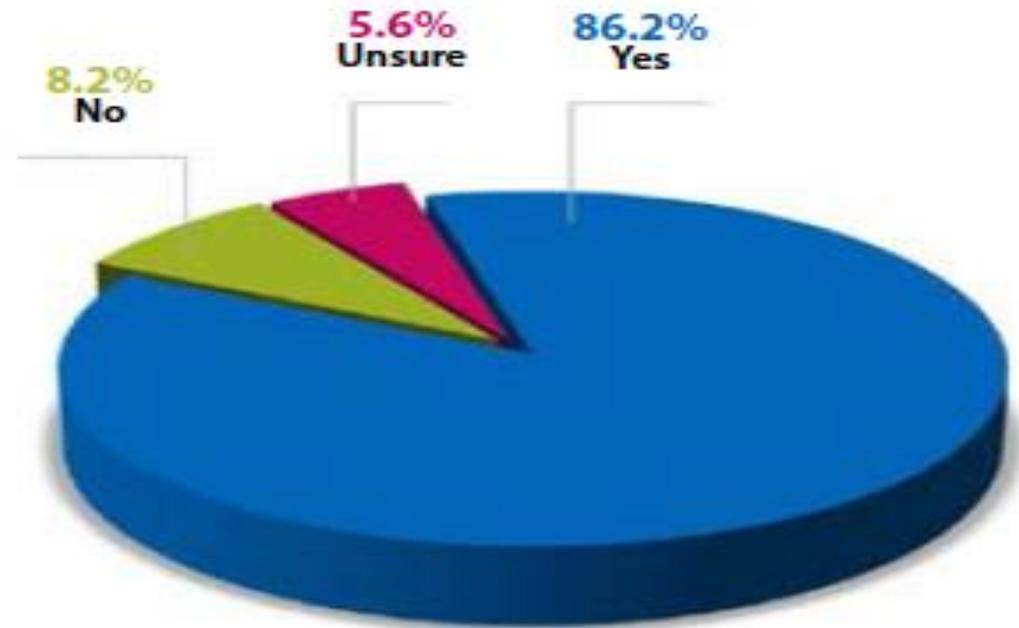
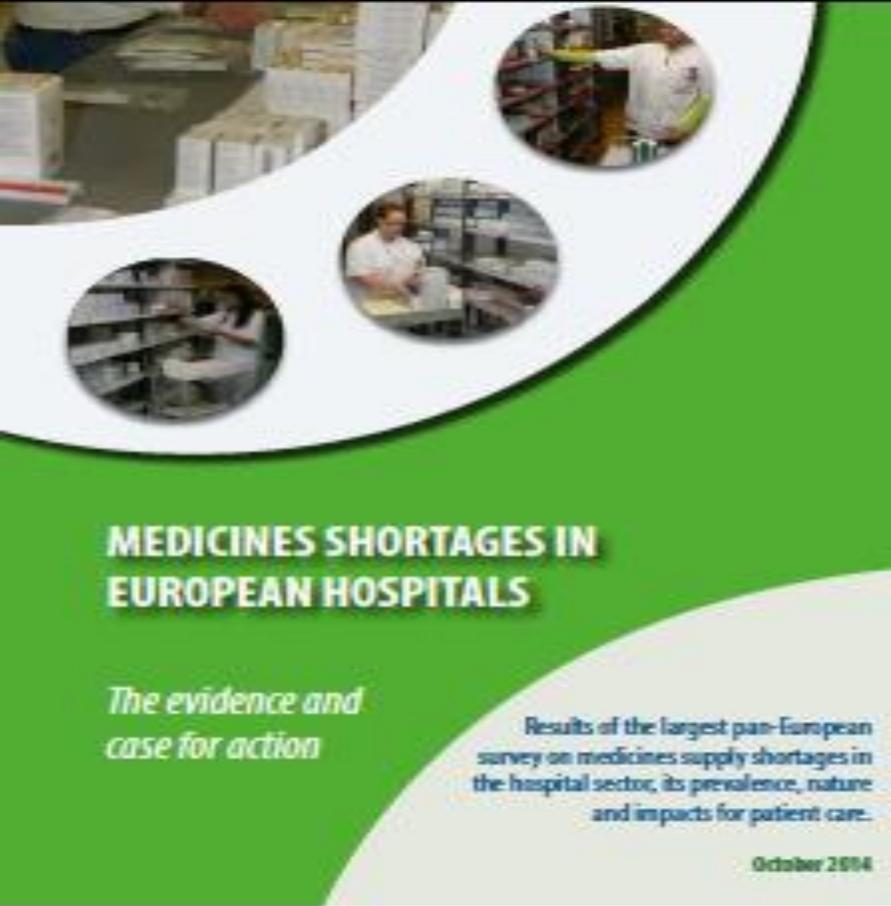
Toronto, Canada
20-21 June 2013

10 ans après le 1^{er} sommet international consacré aux ruptures d'approvisionnement des médicaments:
Où en sommes nous?

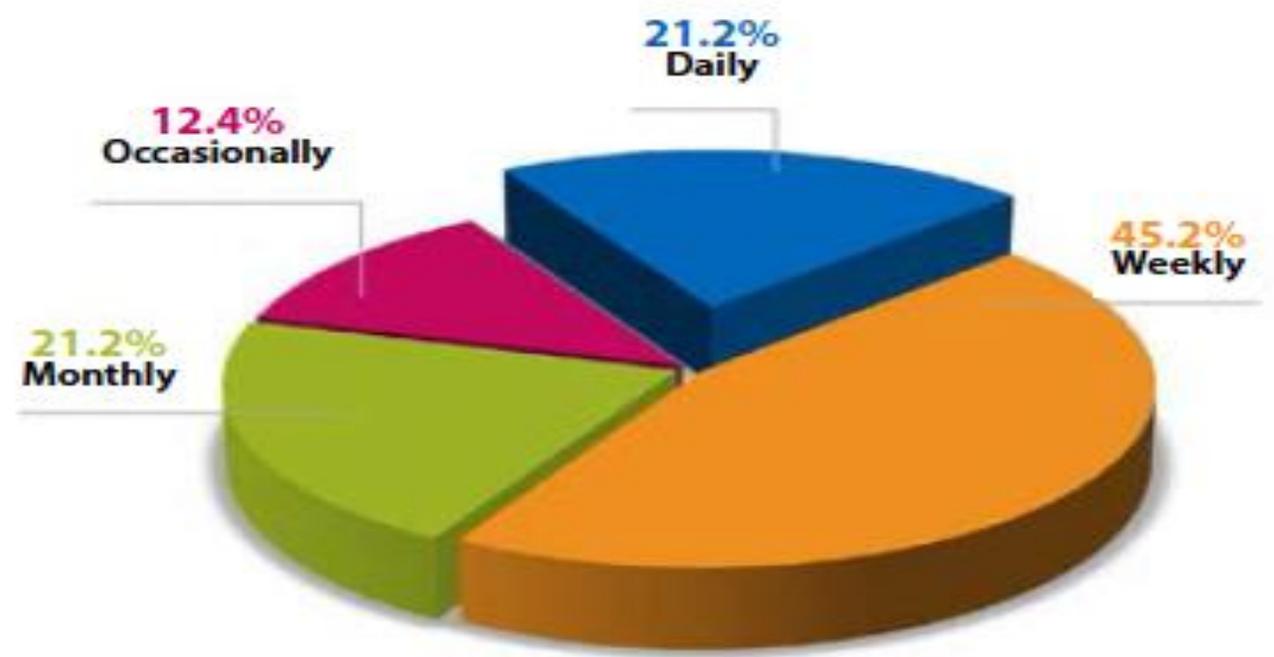
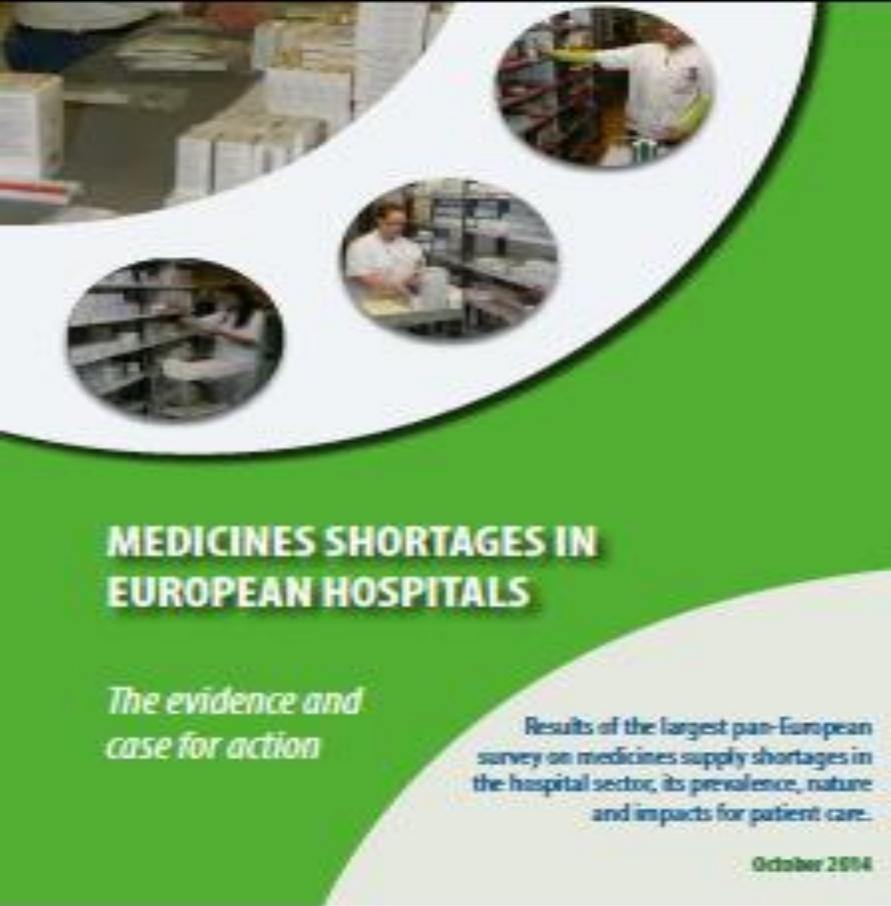
Introduction:

Medicine shortages have become a complex global problem. **In some countries medicine shortages tripled between 2005 and 2010.** There is evidence that these shortages are worsening with time, creating ever more difficulties for healthcare professionals, and **compromising patient safety.** Such shortages have also serious implications in terms of additional costs and staff workloads, possibly as much as **hundreds of millions of dollars in expenses every year.** **The causes of these shortages are several and multidimensional in the context of a complex global supply chain.** As a result, there is a growing concern amongst healthcare professionals about the future of medicine supplies worldwide.

In light of this growing concern, delegates from around the world gathered in Toronto in June 2013 to attend the first-ever “International Summit on Medicine Shortages” hosted by the International Pharmaceutical Federation (FIP), and co-hosted by the Canadian Pharmacists Association. **The purpose of the Summit was to provide a forum to discuss the causes, impacts, and solutions to the global issue of medicine shortages** through a multi-stakeholder approach involving representatives from governments, healthcare practitioners and professional bodies, industry, and patients.



Are shortages of medicines a current problem in the hospital you work in, in terms of delivering the best care to patients and/or operating the hospital pharmacy?



Approximately how often does your hospital pharmacy experience shortages?

Décrets, arrêtés, circulaires

2012:

Centres d'appels et système
de déclaration/surveillance

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif
à l'approvisionnement en médicaments à usage humain

NOR : AFSP1232111D

Notice explicative : le circuit de distribution des médicaments souffre régulièrement de dysfonctionnements qui entraînent des ruptures d'approvisionnement en médicaments humains. Le décret prévoit que les exploitants doivent approvisionner tous les établissements autorisés à l'activité de grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de remplir leur obligation de service public de manière à couvrir les besoins des patients en France. Il instaure des centres d'appel d'urgence, mis en place par les exploitants, pour le signalement des ruptures par les pharmaciens officinaux et hospitaliers et par les grossistes répartiteurs. Il renforce enfin le régime de déclaration du territoire de répartition par les grossistes-répartiteurs.

Décrets, arrêtés, circulaires

2016:
Ruptures de
production/distribution
Statut d'ITM

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte
contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments

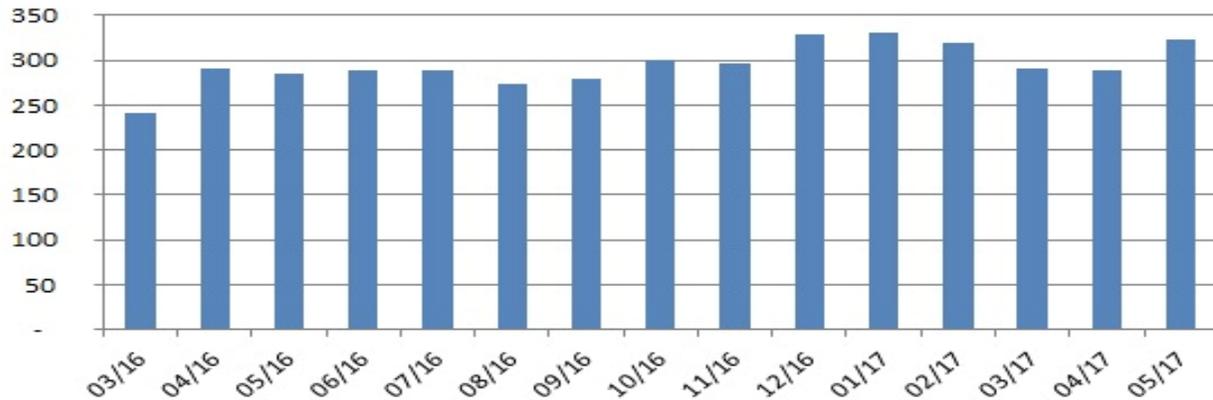
NOR : AFSP1605997D

Notice : le décret procède à une redéfinition de la notion de rupture d'approvisionnement en distinguant les ruptures liées à la fabrication et les ruptures liées à la distribution des médicaments. Il fixe les critères permettant d'identifier les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les exploitants de médicaments devront mettre en place des plans de gestion des pénuries et définit le contenu de ces plans.

- Rupture d'approvisionnement : indisponibilité dans le réseau de distribution > 72 h
- Rupture de stock : plus de disponibilité chez l'exploitant
- Arrêt de commercialisation d'une spécialité

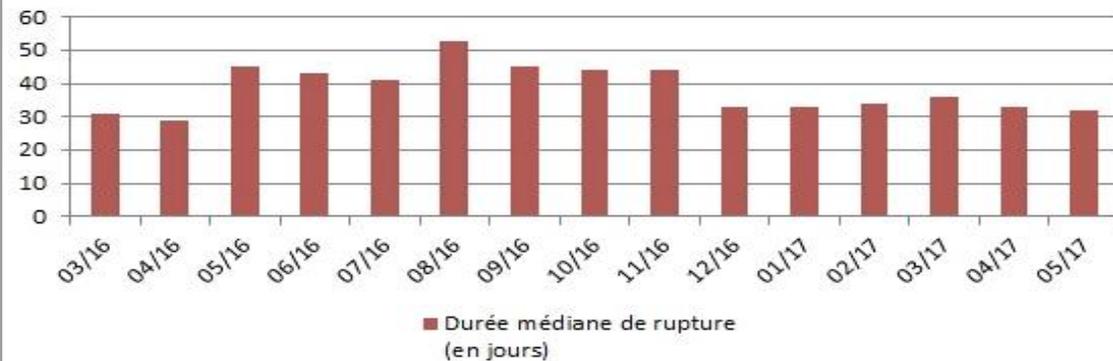
- ANSM 2017 : rupture d'approvisionnement x 12 depuis 2008
- Tous les jours 5 % des médicaments commandés sont en rupture

Nombre de CIP déclarés en rupture

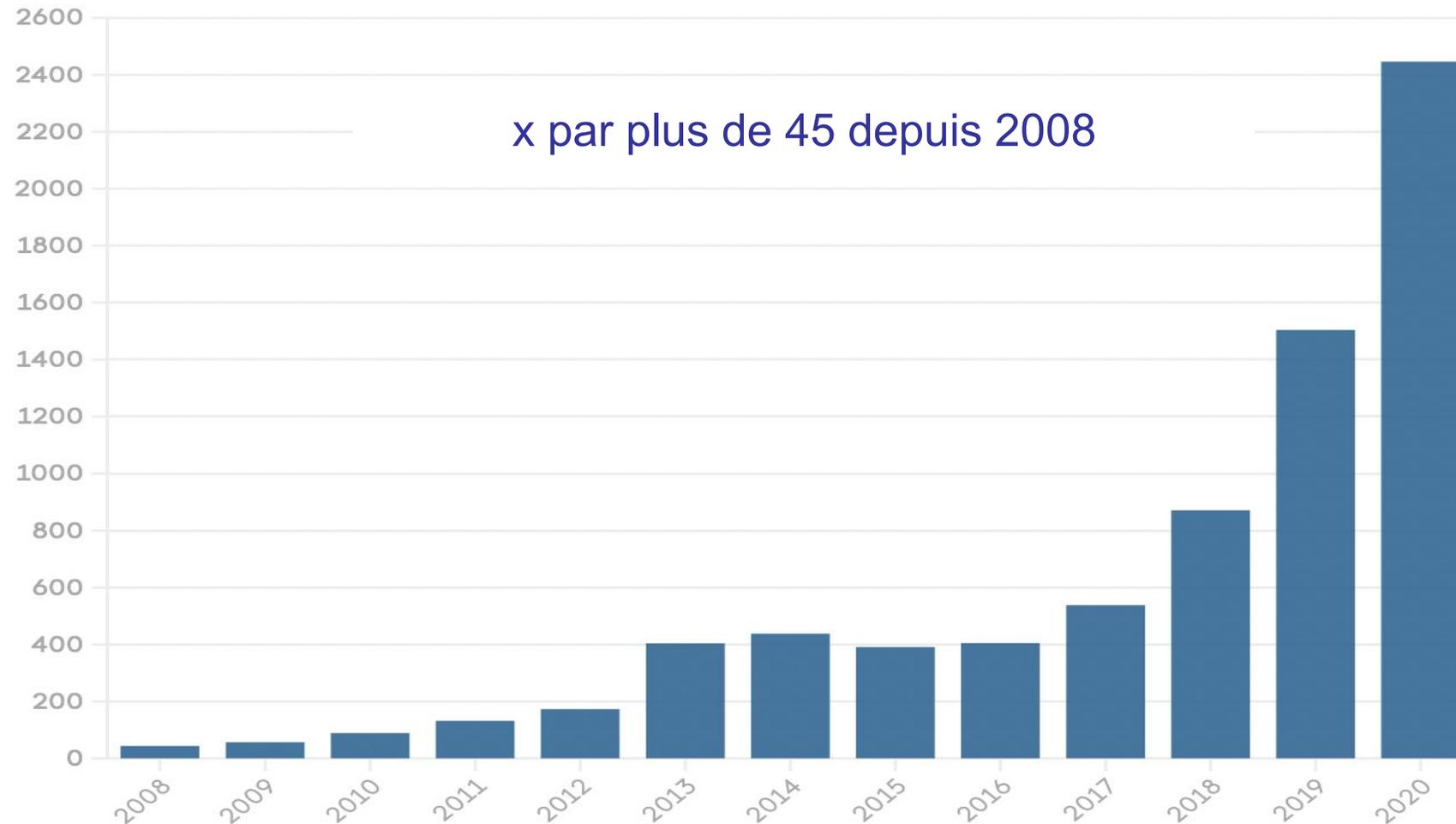


CIP (code de référence produit)

Durées médianes des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine



Nombre de signalements pour rupture de stock Ou risque de rupture de stock, reçus par l'ANSM



Depuis 2013 obligation par les laboratoires de déclarer leurs
prévisions de ruptures à 2 mois

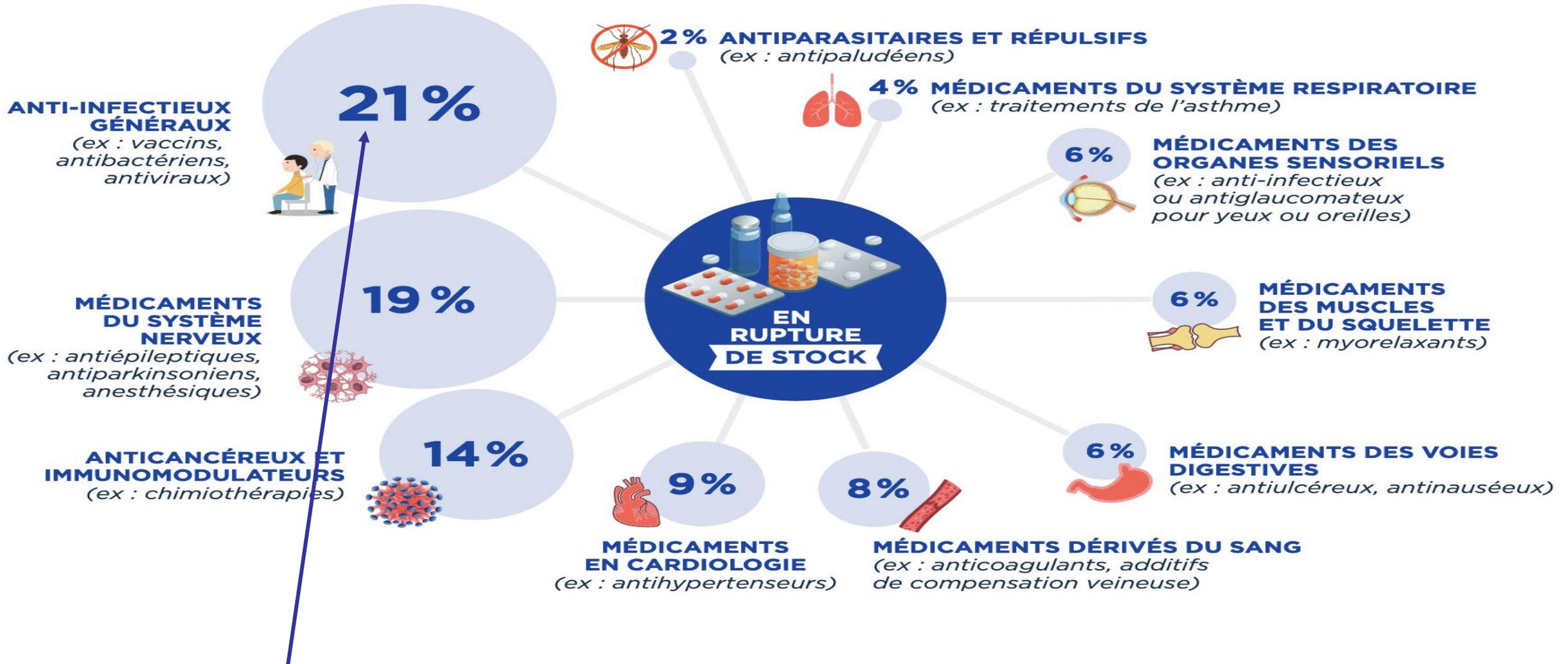
Accélération post-Covid 19

- Pénurie de principes actifs :
 - Arrêts des chaînes de production internationales
 - Licenciements économiques +++
 - Certaines chaînes de production toujours non relancées
- Hausse des coûts de l'énergie et du transport

Mi-août 2022

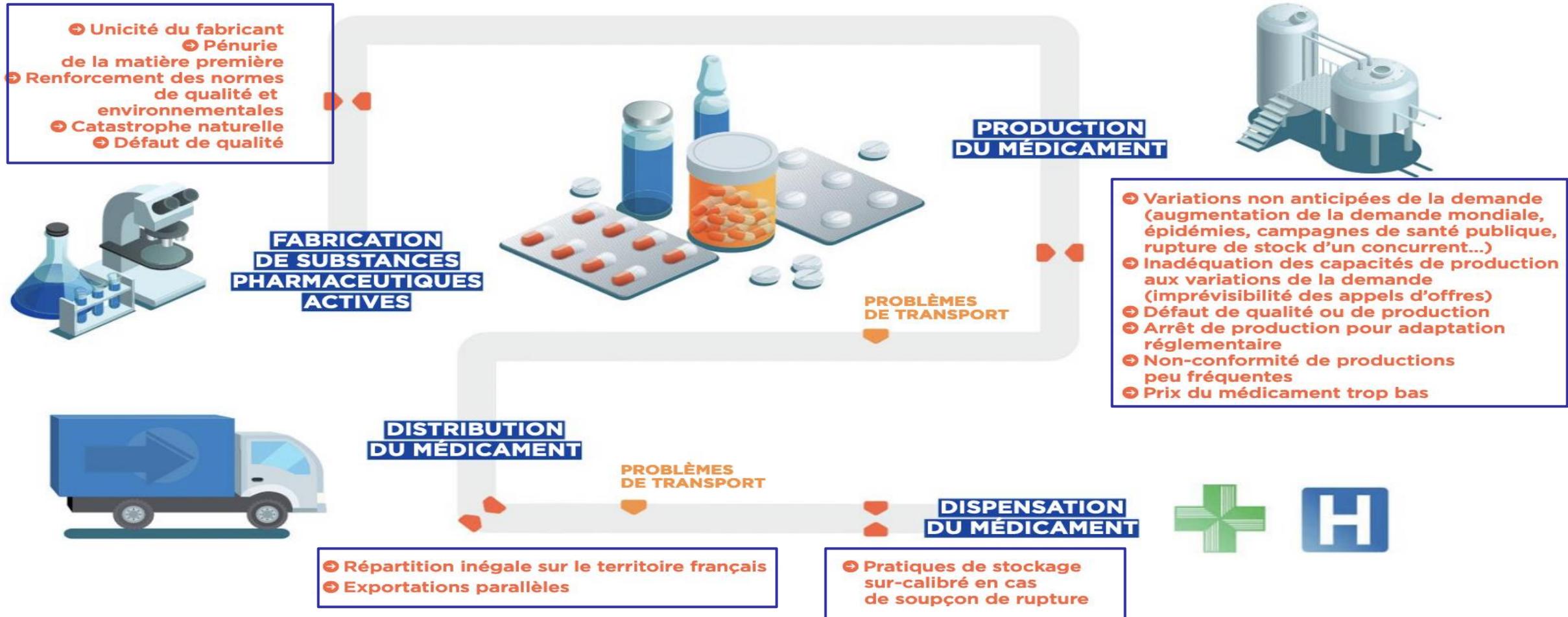
Rupture d'approvisionnement de 12,5 % des références
contre 6,5 % début 2022

Quels médicaments



ATB de l'ordre de 12 à 15 %

Ruptures possibles à tous les niveaux



- 80 % des usines localisées en Asie du Sud-Est (rentabilité et pollution), contre 20% en 1990
- 1 ou 2 usines fournissant le monde entier

Depuis 2016

- Fosfomycine
- Extencilline
- Pénicillines M
- Amoxicilline/ac. clav
- Bactrim sirop
- Linézolide orale
- Pipéracilline/tazo
- Céfotaxime
- Rifampicine
- Ceftolozane/tazobactam
- Amoxicilline +++++
- Mais aussi les vaccins...

Dans les faits personne (ANSM et industriels compris) n'a de vision globale sur les tenants et aboutissants lors d'une rupture

2024: A qui le tour ?

Les 2 temps de la riposte:



Veille et Alerte: ANSM

Comité des référentiels de la SPILF et GPIIP

Saisine de l'ANSM

de 2 à 8 jours

Conférence
téléphonique

Texte de propositions

Mise en ligne sur les sites
ANSM/ SPILF



Dans les faits



Ne marchent vraiment pas bien
et à tous les niveaux



prévenus trop tard

« Désolé, nous n'avons plus d'amoxicilline ... »

- Rupture mondiale de la production
- Il semble que certaines officines sont au courant depuis plusieurs semaines
- Première visioconférence avec l'ANSM le 8 novembre 2022 :
 - « Plus aucun stock pédiatrique d'ici le 1^{er} décembre »
 - « Tension d'approvisionnement en forme pédiatrique d'AAC »
 - « Stock des formes adultes d'amoxicilline < 2 mois »

Pénurie d'antibiotiques quel challenge pour la SPILF ?...

- Analyser la situation actuelle et les perspectives d'évolution en concertation avec l'ANSM.
- Proposer des réponses adaptées, pour des problématiques différentes.
- Dans un délai court, non compatible avec des recommandations, (Avis d'expert)
- **Choisir des alternatives si nécessaire:**
 - non inférieures
 - profil de tolérance équivalent
 - sans majoration de l' impact sur le microbiote.

Fosfomycine (janvier 2016)



- Rupture mondiale de matière première, avec contingentement des formes 1 et 4 g
- Janvier 2016 : saisine ANSM

Pas de propositions d'alternatives, limitations des indications

« Compte tenu de l'évolution des résistances bactériennes, de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible, et de stocks très limités de produit, la fosfomycine injectable doit être réservée aux infections à bacilles à Gram négatif multi résistants, en particulier non fermentants, quand il n'existe pas d'alternative.

Nombreuses alternatives disponibles pour les infections à CG+ dont SARM, y compris dans les infections neuroméningées et ostéo-articulaires ».

Mars 2016 : mise à disposition de fosfomycine «espagnole» (filtre 0,45 micron)... probablement pas d'AMM hors contexte de pénurie !

Pénicillines M (février 2016)

- **Rupture mondiale** de stock de pénicillines M
- Saisine 9 février 2016 document finalisé 19 février 2016

Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock

Ces propositions ne devront plus être considérées dès lors que les pénicillines du groupe M parentérales seront à nouveau disponibles



Propositions d'alternatives pour chaque situation clinique
Large place à la céfazoline
Encadré bon usage de la céfazoline
Tableaux de synthèse

*Alternatives proposées par défaut dans ce contexte de pénurie.
Ne remettent pas en cause le positionnement des pénicillines M dans les recommandations
Péni M restent essentielles et irremplaçables dans l'arsenal thérapeutique*

Amoxicilline/ac.clavulanique (janvier 17)

- **Tension d'approvisionnement** 1 g/200 mg injectable
- **Rupture de stock** 500 mg/50 mg et 2 g/200 mg injectables
- Saisine ANSM 23 janvier 17
- Avril 17 : importation par GSK de produits destinés à la Belgique



Réponses à la saisine de l'ANSM du 23 Janvier 2017, sur les ruptures de stock de 2 dosages d'amox/ac.clav injectables (500 mg/50mg et 2000 mg/200 mg)

Adultes

Dans toutes les situations où l'AAC injectable 2gr/200 mg est recommandé, il est préconisé d'utiliser l'AAC 1g/200mg associé à l'amoxicilline injectable 1 gr, à chaque administration.

Pédiatrie

Les situations où l'AAC injectable est recommandé en premier choix ont été listées à partir des recommandations du guide d'antibiothérapie du GPIP publié en 2016 (1). Un deuxième choix est proposé pour chacune de ces situations. Il a également été tenu compte des pénuries actuelles (pénicillines M injectables et cefamandole...)

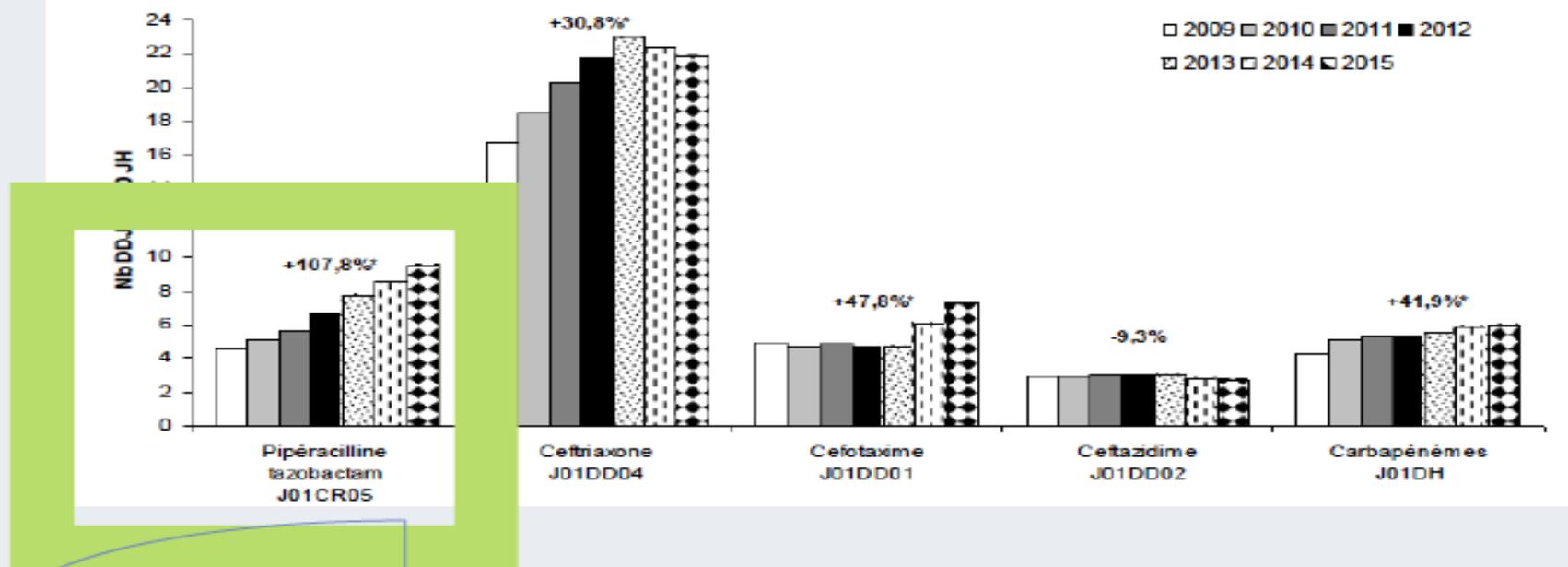
Pipéracilline/tazobactam (mai 17)

- Fin mars 17 : contingentement (80 %) pour la forme 4 g
- Tensions d'approvisionnement → juillet/août
- Au delà, amélioration de la situation « possible »



- Pas de recommandations sur la traitement probabiliste lorsque Pip-Taz est indiqué
- Rappel de l'importance des prélèvements microbiologiques préalables dans ces situations
- Insister sur des durées de traitements courtes (propositions du comité des référentiels de la SPILF – MMI mars 2017)
- Réévaluation systématique à 48-72 h
- Rappel de l'importance de la désescalade ou si impossibilité choix d'une stratégie équivalente à Pip- Taz évitant les carbapénèmes.

Évolution de la consommation d'antibiotiques de la famille des bêta-lactamines en nombre de DDJ/1 000 JH dans la cohorte de 542 établissements ayant participé de 2009 à 2015 (pourcentage d'évolution entre 2009 et 2015)



Mise en place d'une distribution contingentée depuis fin mars 2017 (contingentement à hauteur de 80% des commandes pour le dosage à 4g).

- ❑ Réduction du nombre de prescription probabiliste
- ❑ Alternatives/Désescalade après documentation microbiologique
- ❑ **Réduction des durées de traitement: -20% ++++**

Céfotaxime (mai 17)

- Envolée des volumes de vente + 67 % depuis février 2017 (+ 50 % pour Panpharma principal fournisseur)
- Fin mars 17 : contingentement (80 %) pour les formes 1 et 2 g
- Mai 2017 : contingentement renforcé à 50 % pour toutes les présentations (pour éviter les reports entre dosage)
Attention particulière sur forme à 500 mg (ceftriaxone CI en néo-nat)

Rupture de stock amoxicilline-acide clavulanique et augmentation de la consommation de cefotaxime:

Une unité de temps février-mai 2017: +67 % pour le dosage 1g

L'effet Dominos?



Pas de lien attendu si respect des recommandations SPILF chez l'adulte:

Dans toutes les situations où l'AAC injectable 2gr/200 mg est recommandé, il est préconisé d'utiliser l'AAC 1g/200mg associé à l'amoxicilline injectable 1 gr, à chaque administration.

Autre hypothèse: Switch de Ceftriaxone vers cefotaxime?

« Une demande des ventes en ceftriaxone sur les deux derniers mois sera formulée aux différents laboratoires concernés afin de connaître la tendance en termes de consommation pour 2017 »:
Pas d'augmentation des ventes de ceftriaxone depuis début 2017.

Benzathine benzylpénicilline



Point d'Information

Difficultés d'approvisionnement en benzathine benzylpénicilline

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée par le laboratoire Sandoz d'une rupture de stock de la spécialité Benzathine benzylpénicilline Sandoz 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable (voie intramusculaire) à compter du début du mois de décembre 2017 et ce pour une durée d'au moins 6 mois.

Un risque de rupture de stock est également attendu pour la spécialité Benzathine benzylpénicilline Sandoz 1,2 MUI. En attendant de nouveaux approvisionnements, les spécialités Benzathine benzylpénicilline Sandoz vont de façon transitoire être uniquement dispensées dans les hôpitaux et mises à disposition dans les CeGIDD¹. Il est nécessaire de réserver la prescription de Benzathine benzylpénicilline aux seules situations cliniques pour lesquelles la possibilité d'utiliser des alternatives thérapeutiques ne serait pas adaptée aux patients.



Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques dans un contexte de rupture de stock de benzathine pénicilline

Communiqué de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF),
23 novembre 2017

Contexte: En raison de problèmes de production, le laboratoire Sandoz a déclaré une rupture de stock pour la spécialité Benzathine benzylpénicilline 2,4 MUI à compter de début décembre 2017. Les problèmes de production concernent aussi le dosage à 1,2 MUI. Cependant les stocks pour ce dosage sont plus importants et permettront de pallier, dans une certaine mesure et de manière provisoire, l'absence du dosage à 2,4 MUI. D'autres pays européens sont concernés par cette rupture de stock et contrairement à 2014 **il ne sera pas possible de compenser cette situation par le recours à la Sigmacillina.** (point d'information ANSM Novembre 2017.)

Sources: Bibliographie [1-15], recommandations Européennes [3] et Nord-Américaines [14].

Amoxicilline

- Amoxicilline + AAC : 70 à 80 % des prescriptions en pédiatrie
 - 90 % sont délivrés en ville (pas de contrôle par des référents)
 - Très importante ↗ de la consommation post-Covid 19
 - Production actuellement < à celle d'avant la pandémie à Covid 19
- Nécessité absolue d'un contingentement quantitatif (raccourcir les durées de traitement) et qualitatif (angine streptococcique et OMA du nourrisson et otites compliquées)
 - Effet domino certain et majeur sur :
 - Péni V orale, C1G et C2G orales, macrolides, céfotaxime, ceftriaxone, AAC orale et IV...
 - Formes adultes (fragmentation des molécules)
 - La question du contingentement hospitalier « immédiat » de certaines molécules (forme adultes et pédiatriques) se pose dès maintenant

Deux scénarii

Si déficit \leq 50% :

- Application stricte des fiches CNAM validées par la SPILF et le GPIP), en tenant compte des alternatives proposées devrait suffire
- Comment faire appliquer ces recommandations (campagne médiatique intense, limitation du nombre de prescriptions par médecin...) ?

Si déficit $>$ 80 % : situation plus que compliquée

- Utilisation des formes adultes « diluables » (amox dispersible, AAC sachet)
- Modifications des protocoles : durées de traitement (PAC et OMA), posologies, voire indications (OMA uniquement si $<$ 6 mois, otorrhée et si pas d'amélioration à 36 h sous antalgiques seuls)

Nécessite un contrôle au niveau des officines de ville...

- Prescription hospitalière « inenvisageable » dans le contexte actuel de saturation des urgences pédiatriques

Les principaux modèles de réponse en situation de pénuries

Modèle 1

Tension d'approvisionnement mais autres formes disponibles sur le marché international:

Réduire l'usage de la spécialité à des indications précises sans alternatives possibles

Pas de propositions alternatives en l'absence de rupture totale:

Benzathine pénicilline
Fosfomycine

Modèle 2

Adaptation galénique
Rappel sur le bon usage:
indication initiale, réévaluation
72H, durée de traitement

Amox/Clav 2g/200mg IV chez
l'adulte
Pip/taz
Cefotaxime

Modèle 3

Rupture de stock mondiale
Durée souvent prolongée
Remplacement par une autre
classe thérapeutique sous
réserve d'une efficacité, tolérance
et impact sur le microbiote
similaire

Pénicillines M
Amox/clav 500mg/50mg

Retentissement écologique

- Dépend +++ du volume de prescription de l'ATB en rupture (prescription de masse vs prescription de niche)
- En l'état actuel des connaissances, l'impact des différents antibiotiques sur le microbiote n'est ni mesurable, ni évaluable, de façon fiable



Janvier 22
(Saisine DGS)

*** Antibiotiques pouvant être prescrits par des professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé :**

- Groupe I : molécules à usage courant ou préférentiel
- Groupe II : molécules à usage restreint (impact plus important sur la résistance bactérienne)

*** Antibiotiques pouvant être prescrits par des professionnels exerçant dans un établissement de santé :**

- Groupe I : molécules à usage courant et à utilisation préférentielle
- Groupe II : molécules à usage restreint (impact plus important sur la résistance bactérienne)
- Groupe III : molécules à usage réservé pour préserver leur efficacité

Probablement peu de retentissements écologiques

Fosfomycine

- Pas de propositions d'alternatives, limitations des indications aux BGN multi-R
- Mars 2016 : mise à disposition de fosfomycine « espagnole » (filtre 0,45 micron)... probablement pas d'AMM hors contexte de pénurie !

Péni M

- « Relance » de la céfazoline

Plus « embêtant »

AAC (rupture stock 2 g/200 mg et 500 mg/100 mg)

- Adulte : report forme 2g/200mg sur 1g/200 mg + 1g d'amox
- En pédiatrie, en prenant en compte les autres « pénuries » en cours → dans de nombreuses situations alternative : céfotaxime + azolé

Pipéracilline/tazobactam

- Augmentation +++ de la consommation de carbapénèmes...

Ceftolozane/tazo

- Remplacement pur et simple par cefta/avi
- Risque émergence de carbapénémases ?

Gestion des pénuries : publication de la liste des médicaments essentiels pour répondre aux besoins prioritaires des Français

publié le : 13.06.23

Actualités | Médicaments | Produits de santé | Santé



Le 2 février dernier, le ministre de la Santé et de la Prévention, François Braun, et le ministre délégué chargé de l'Industrie, Roland Lescure, ont lancé un comité de pilotage chargé de travailler à une nouvelle stratégie de prévention et de gestion des pénuries.

Première étape de ce travail : la constitution d'une liste, évolutive, des médicaments essentiels. Publiée ce jour elle doit servir de base de travail pour l'élaboration d'une feuille de route de gestion des pénuries.

Sur la base de cette liste, une feuille de route sera établie dans les semaines à venir, avec, pour finalité, le renforcement des efforts de prévention et dans le but d'éviter au maximum de futures pénuries.

Quelques pistes sont déjà lancées :

- ▶ Mise en place d'action pour mieux garantir la disponibilité des médicaments (suivi des capacités d'approvisionnement, analyse des pratiques des prescription et des tendances d'achat, etc.) ;
- ▶ Cartographie et renforcement des chaînes de production ;
- ▶ **Relocalisation de la production d'une partie des médicaments essentiels**, comme annoncé par le président de la République ce mardi 13 juin ;
- ▶ Mise en œuvre de solutions de production de secours ;
- ▶ Actions de prévention, dès le plus jeune âge, sur les gestes barrières, la vaccination ou encore la bonne utilisation des antibiotiques.

Objectif affiché de cette feuille de route à venir : assurer la disponibilité d'au moins un médicament essentiel dans chaque classe de médicament pour une pathologie donnée.

Consultez la liste des médicaments essentiels :

 [Feuille de route pénuries - Liste des médicaments essentiels](#) [Téléchargement du pdf \(505.3 ko\)](#)



Niveau de criticité

| | | Gravité de rupture médicamenteuse | | | |
|-----------------------|---|-----------------------------------|---------|------------|--------|
| | | Faible | Limitée | Importante | Vitale |
| Fréquence Utilisation | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Très fréquent | 4 | 4 | 8 | 12 | 16 |
| Fréquent | 3 | 3 | 6 | 9 | 12 |
| Occasionnel | 2 | 2 | 4 | 6 | 8 |
| Rare | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Les définitions choisies pour les fréquences d'utilisation et la gravité de rupture médicamenteuses sont listées ci-dessous.

| Fréquence | |
|-----------|------------------------------|
| 4 | Plusieurs fois par jour |
| 3 | Plusieurs fois par semaine |
| 2 | Une fois par semaine |
| 1 | Moins d'une fois par semaine |

| Gravité | |
|---------|--|
| 4 | Absence d'alternative, mise en jeu du pronostic vital si absent |
| 3 | Conséquence importante -Recommandation forte - Modification importante de la prise en charge |
| 2 | Conséquence limitée = retard, équivalence avec d'autres molécules |
| 1 | Conséquence faible |

À partir de ce choix, la criticité de la rupture apparaît en multipliant la fréquence par la gravité pour obtenir au final quatre niveaux : faible, modérée, importante ou majeure.

| Criticité de la rupture médicamenteuse | | |
|--|------------|---|
| <4 | Faible | 1 |
| ≥4 et <8 | Modérée | 2 |
| ≥8 et <12 | Importante | 3 |
| ≥12 | Majeure | 4 |

Methodology to identify critical medicines for the EU list of critical medicines



| | |
|--------------------|---|
| High risk | Indications with very serious implications for the health of individual patient or public health : medicines or classes of medicines used to treat patients with general life-threatening acute conditions, specific life-threatening acute conditions, or irreversibly progressive conditions* |
| | <ul style="list-style-type: none"> A medicinal product should be allocated to the "high risk" class if one or more of the following conditions are met: Indications with very serious implications for the health of individual patient or public health: medicines or classes of medicines used to treat patients with general life-threatening acute conditions, specific life-threatening acute conditions, or irreversibly progressive conditions* The disease to be treated is potentially fatal, irreversibly progressive or, if left untreated, would pose an immediate threat, or cause severe impairment to the patient. This applies similarly to acute situations (emergencies), chronic situations or situations with potentially fatal outcome. If the treatment is unavailable or interrupted, it will jeopardise the vital prognosis of patients in the short or medium term or represents a significant loss of opportunity for patients regarding the severity or potential evolution of the disease. The treatment must be administered immediately or within regular dosing intervals.** The product is as part of a national disease control program (vaccination campaign)*** |
| Medium risk | Indications with serious implications for the health of individual patient or public health |
| | <p>A medicinal product should be allocated to the medium risk class if one or more of the following conditions are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> Medicines indicated for treatment of chronic, severely limiting diseases. Medicines for treatment of vulnerable patient groups (such as paediatric medicines). Medicines for treatment of patient groups or diseases where a switch in medication is associated with particular difficulties. Medicines indicated for prevention or treatment of notifiable diseases. If the disease is left untreated, it may induce potentially irreversible disease progression or hospitalisation or intensified treatment, but no fatality is expected. A product which prevents relapses of a condition, if suspended, would not immediately expose relapses, maybe the relapse will only occur weeks or months after treatment interruption (e.g. multiple sclerosis), or the disease progression is slow (Duchenne muscular dystrophy, or cystic fibrosis). |
| Low risk | Other indications. |
| | <ul style="list-style-type: none"> A medicinal product should be allocated to the low risk class if it does not fulfil any of the above mentioned conditions for high or medium risk. |

Conclusion

- Etroite collaboration ANSM/SPILF/GPIP
- Importance de l'analyse immédiate et prospective
- Pas de réponse standardisée
- Suivi dans le temps

Mais aussi rappel des fondamentaux:

- ✓ Prescription appropriée
- ✓ Réévaluation à 48h-72H
- ✓ Durée de traitements

**Le bon usage n'est plus une option
Mais une obligation...**