



Les ruptures de stock d'antibiotique

Rémy Gauzit

Equipe mobile d'infectiologie

Unité de réanimation thoracique

CHU Cochin - Paris V

Groupe Recommandations de la SPILF

Liens d'intérêt 3 dernières années

- Independent Clinical Adjudication Committee : Sanofi
- Advisory boards : Eumedica, Astellas, Sanofi, Correvio
- Cours, formations : Sanofi
- Symposium : Advanz-Pharma, MSD, Correvio

Liens d'intérêts « négatifs » (sans aucun honoraire)

- 15 ans de WE a préparer les commissions d'AMM
- 17 ans à la COMAI de l'APHP
- Rapporteur régulier à la transparence
- « Gestion » des ruptures de stocks avec l'ANSM

De quoi parle-t-on ?

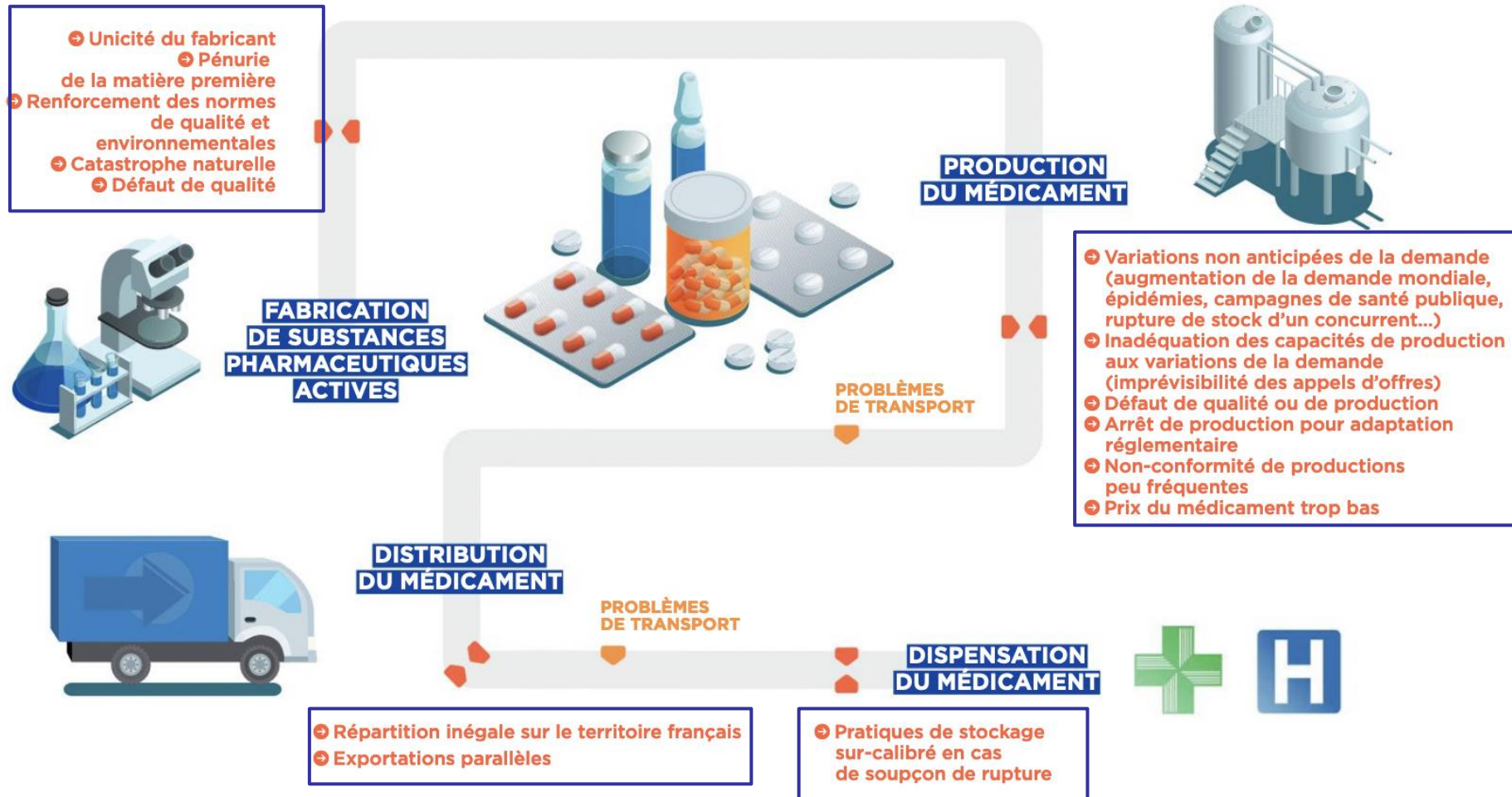
- **Ruptures de stock** : plus de disponibilité chez l'exploitant (impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament)
- **Ruptures d'approvisionnement** : dispensation impossible (ville ou hôpital) pendant > 72 h, après avoir fait une demande d'approvisionnement auprès de 2 grossiste/répartiteurs
Elles peuvent-être liées à :
 - Une rupture de stock
 - Une mauvaise répartition géographiques des stocks

Ces ruptures sont mondiales, nationales ou régionales

- **Des raisons**
 - Réglementaires
 - Industrielles
 - Economiques

**Très souvent associées et
intriquées**

Ruptures possibles à tous les niveaux

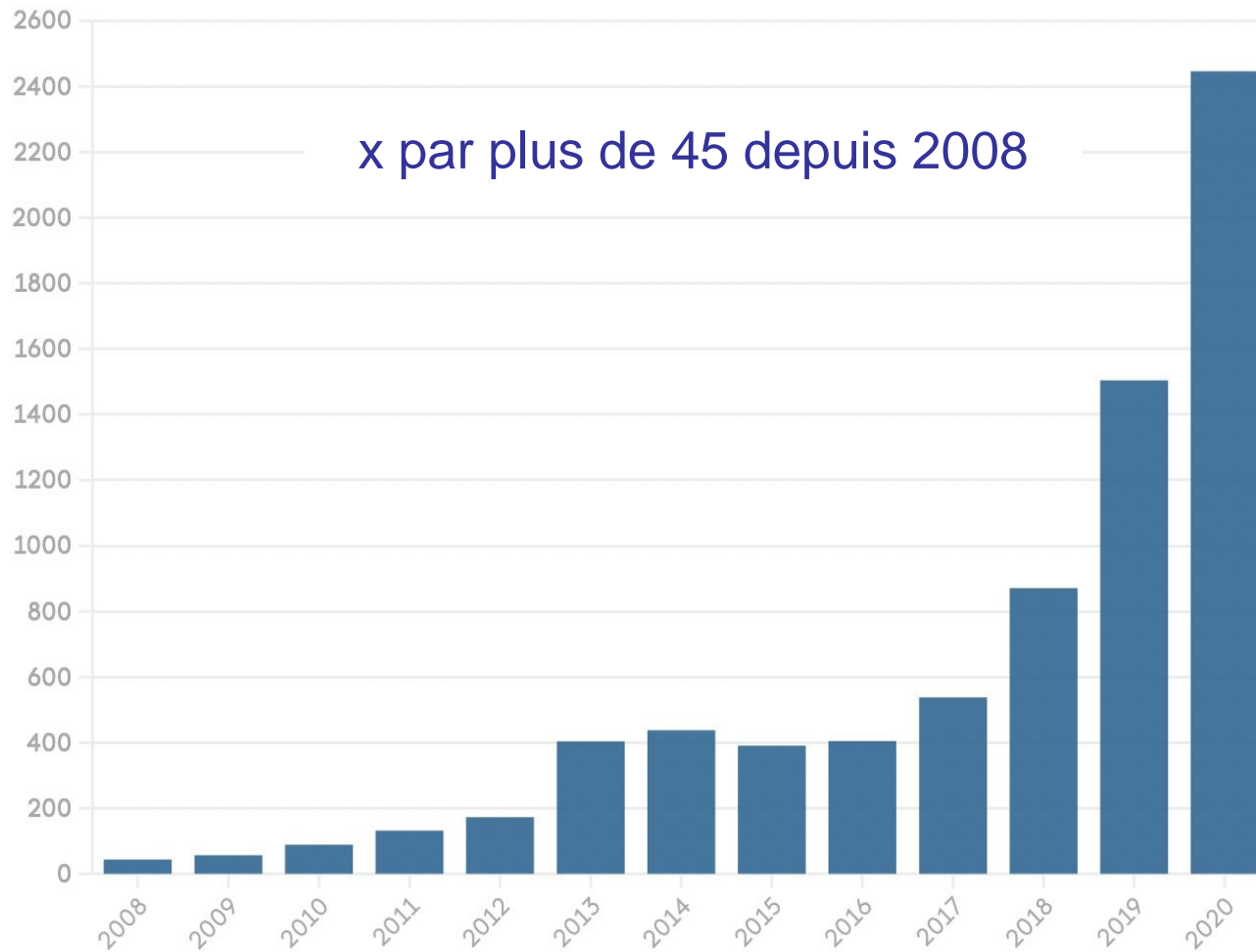


- 80 % des usines localisées en Asie du Sud-Est (rentabilité et pollution), contre 20% en 1990
- 1 ou 2 usines fournissant le monde entier

Causes économiques

- Production à flux tendu, peut conditionner la rentabilité économique du modèle
- Surenchère entre pays pour capter les médicaments au meilleur prix
Il est plus rentable de fournir 1,4 milliards d'indiens ou de chinois que 67 millions de français
- Regroupements d'achats (dans un but de diminution des prix) peut désorganiser le marché : ↗ ou ↘ brutales des achats, incompatibles avec activité industrielle stable et approvisionnement « fluide »
- Manque de rentabilité :
 - Arrêt de commercialisation : ex ticarcilline/ac.clav
 - Prix fixé par la CEPS trop bas pour le repreneur : ex Bactrim sirop

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



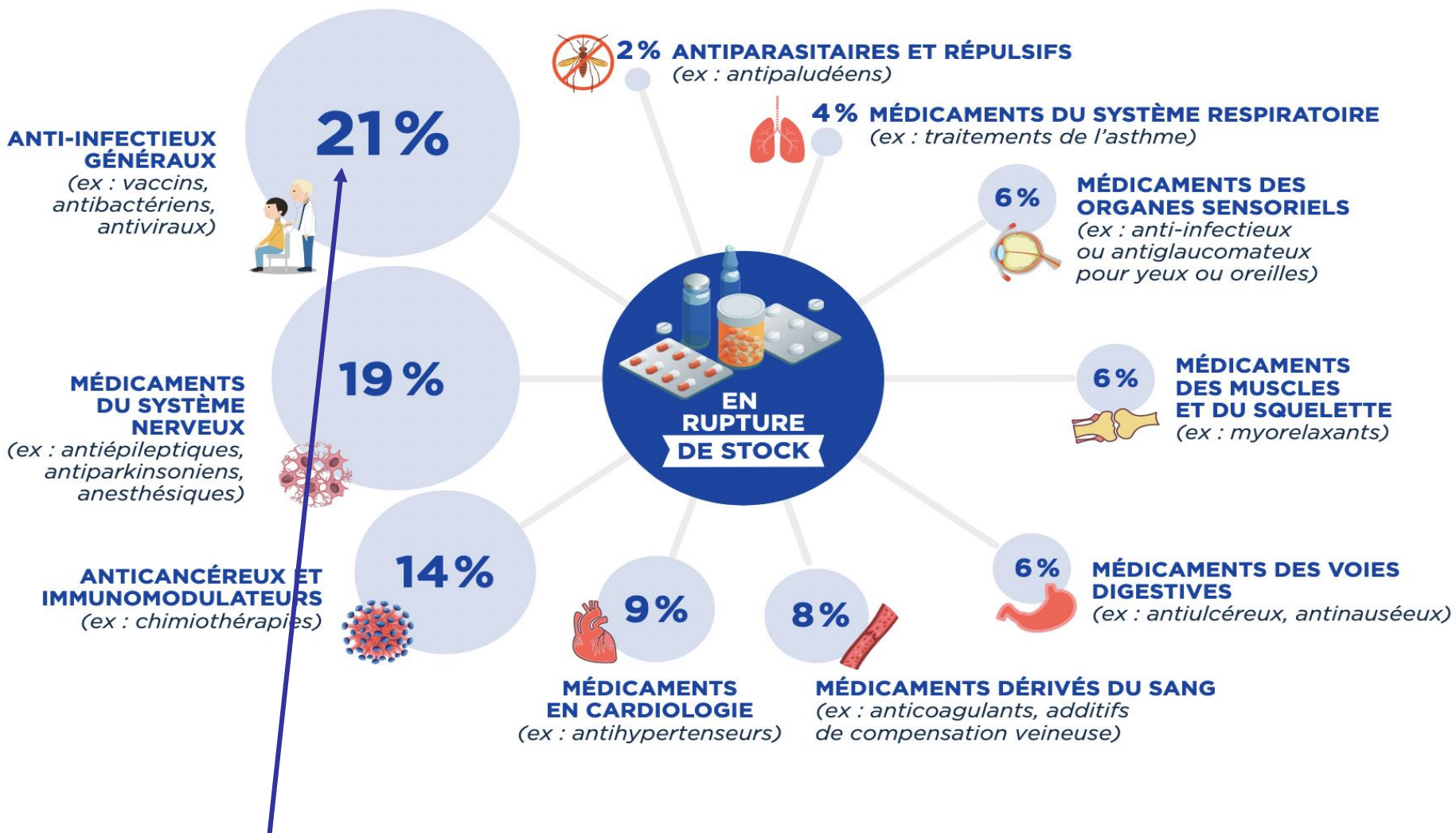
Accélération post-Covid 19

- 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

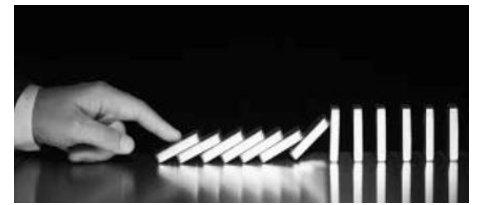


ATB de l'ordre de 12 à 15 %

Depuis 2016

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

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



- Problème des reports de prescriptions :
 - Comment prévoir les conséquences du report de prescription des pénicillines M sur la céfazoline (marché calibré pour la prophylaxie chirurgicale) ?
 - Rupture d'amoxicilline/ac.clav en 2016 : quelle relation avec celle de pipéracilline/tazo et celle du céfotaxime ?...
Quid de la ceftriaxone à moyen terme ?



- Avec l'ANSM : analyse de la situation et des perspectives d'évolution
- Proposer des réponses adaptées, pour des problèmes #
- Dans un délai court → avis d'experts
- Proposer des alternatives
 - Non inférieures
 - Profil de tolérance équivalent
 - Si possible sans majoration de l'impact sur le microbiote.

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 ?

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 »

Dans les faits



Ne

Pourquoi n'avons nous pas été prévenus plus tôt ? – Défaillance du système

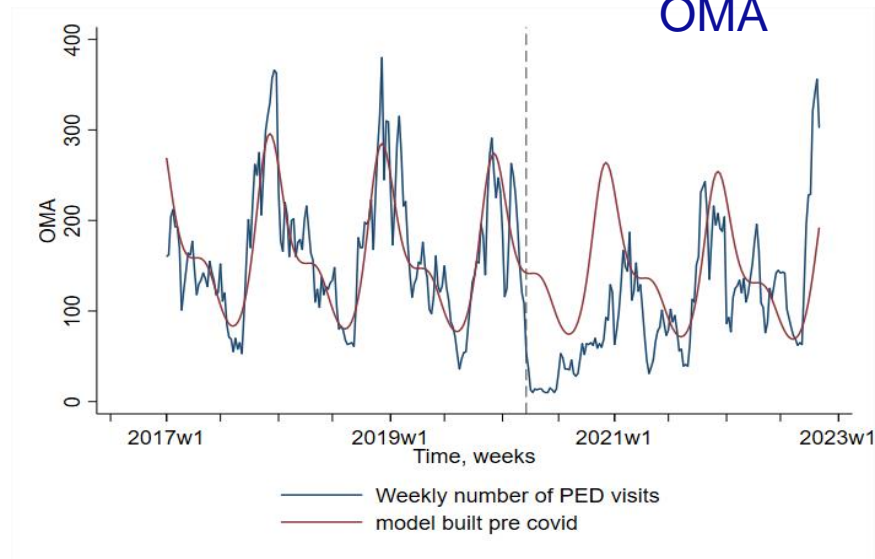
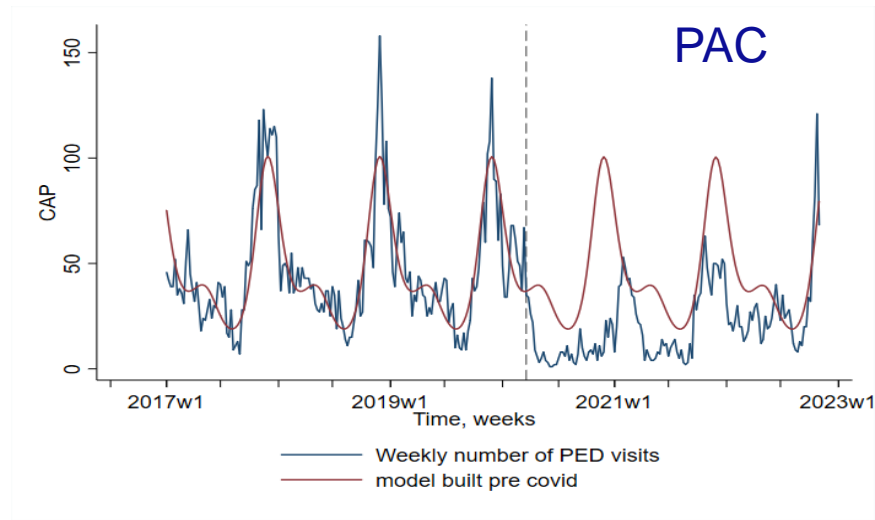
Potentielle (possible ? probable ?) catastrophe de santé publique

- Il semble que certaines officines sont au courant depuis plusieurs semaines
- Première visioconférence avec l'ANSM le 8 novembre 2022
 - « *Plus aucun stock d'ici le 1^{er} décembre* »
 - « *Tension d'approvisionnement en forme pédiatrique d'AAC* »

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

Urgences pédiatriques de l'APHP



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 :
 - Pénicilline 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

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