



Aline Böckx - 1222270

Les Journées Alsaciennes d'Infectiologie

Vendredi 29 septembre 2023
à Mulhouse de 9h à 16h

Pénurie en antibiotiques

*Dr Florence Lieutier Colas
Pharmacien hospitalier PH
CHRU de Nancy*



Ruptures d'approvisionnements dans la filière médicaments en santé humaine

Depuis 2006, les professionnels de santé de tous les pays, dont la France, notent une hausse importante du nombre de ruptures d'approvisionnement en médicaments. Celles-ci concernent aussi bien les pharmacies d'officine que les établissements de santé et tous les types de spécialités.

Qu'est-ce qu'une rupture d'approvisionnement ?

On parle de rupture d'approvisionnement de médicament lorsqu'une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur (PUI) est dans l'incapacité de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures*.

*décret du 28/09/2012

Ces ruptures sont mondiales, nationales ou régionales

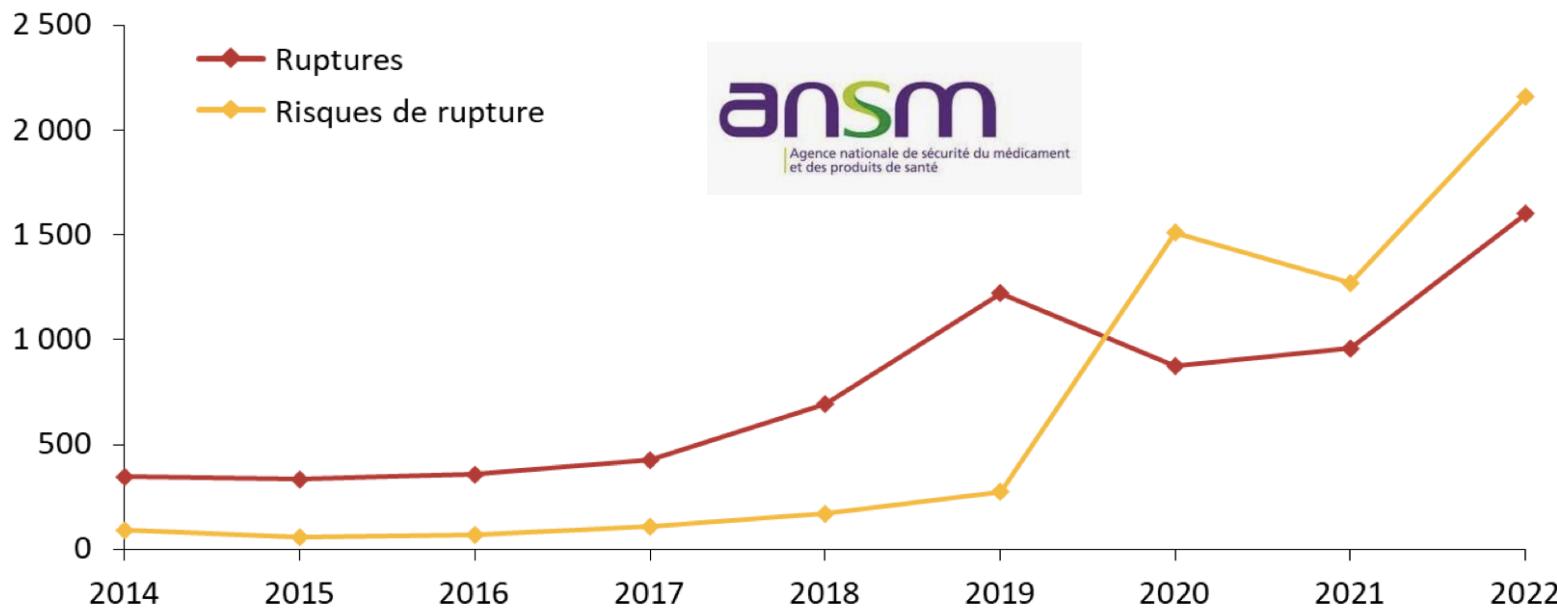


RAPPORT D'INFORMATION

PÉNURIE DE MÉDICAMENTS : TROUVER D'URGENCE LE BON REMÈDE

Rapport du 4 Juillet 2023

Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarés (2014-2022)

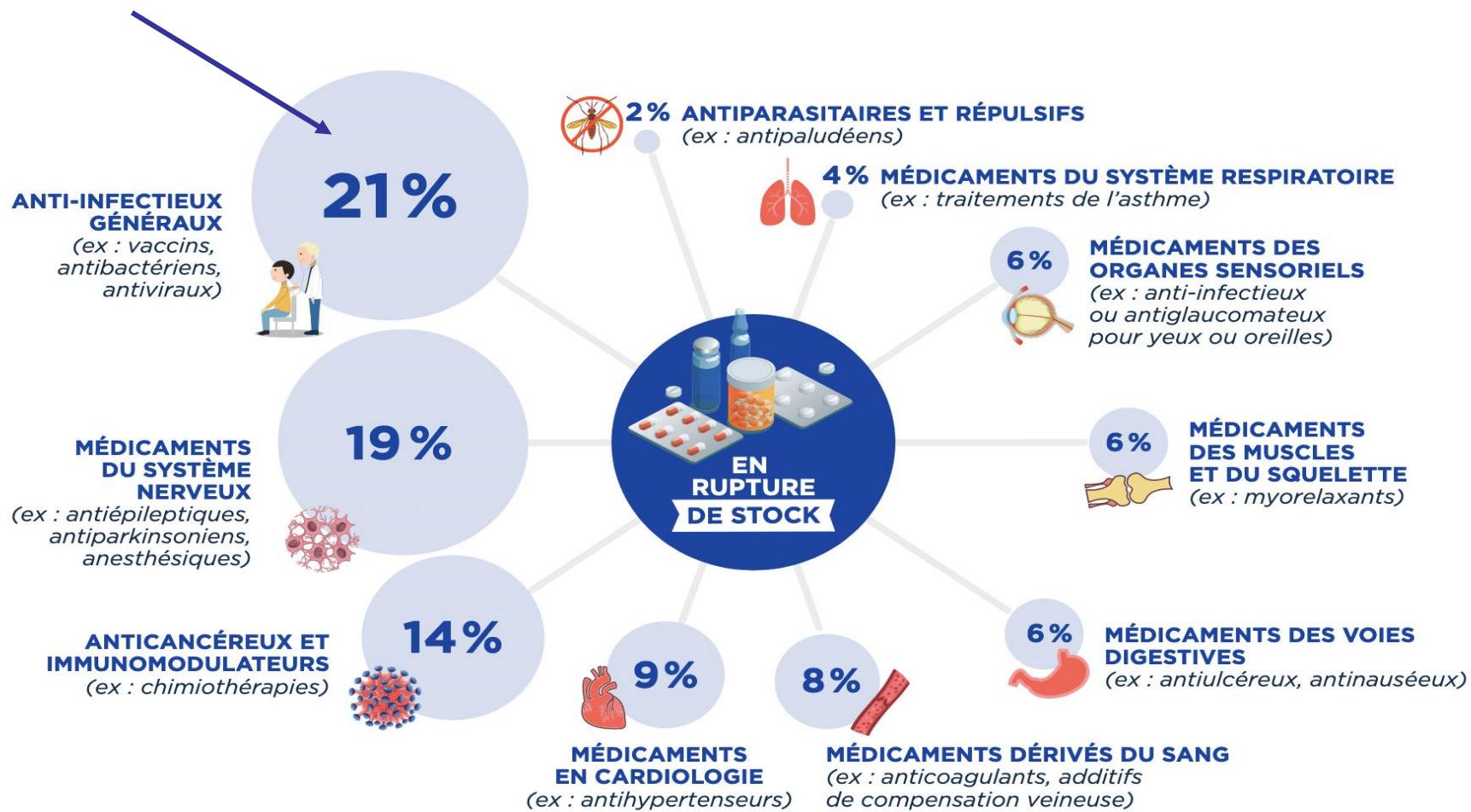


Source : Commission d'enquête, d'après les données publiées par l'ANSM

**En 2023, 37 % des Français déclarent avoir été confrontés à des pénuries de médicaments.
Si toutes les classes thérapeutiques sont touchées, le phénomène concerne avant tout les médicaments anciens.**

Quels médicaments sont en rupture ?

Antibiotiques de l'ordre de 12 à 15 %



Circuit du médicament en santé humaine



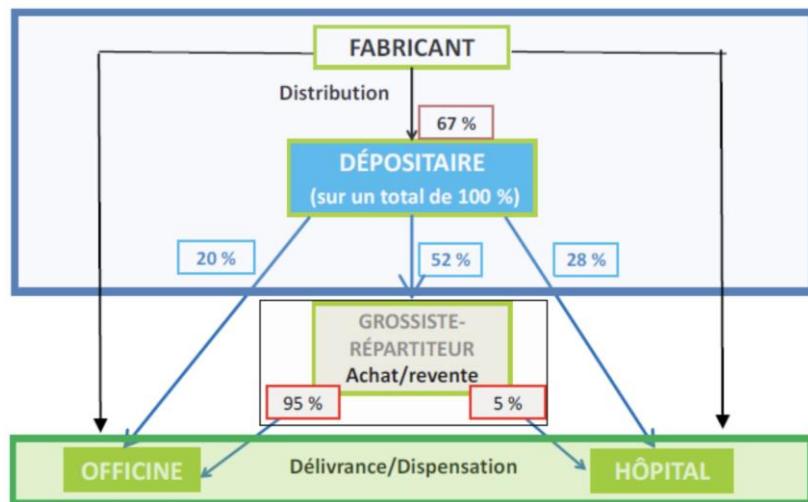
Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament

Volumes distribués par chacun des maillons de la chaîne de distribution

LE CIRCUIT DU MÉDICAMENT



Source : Leem

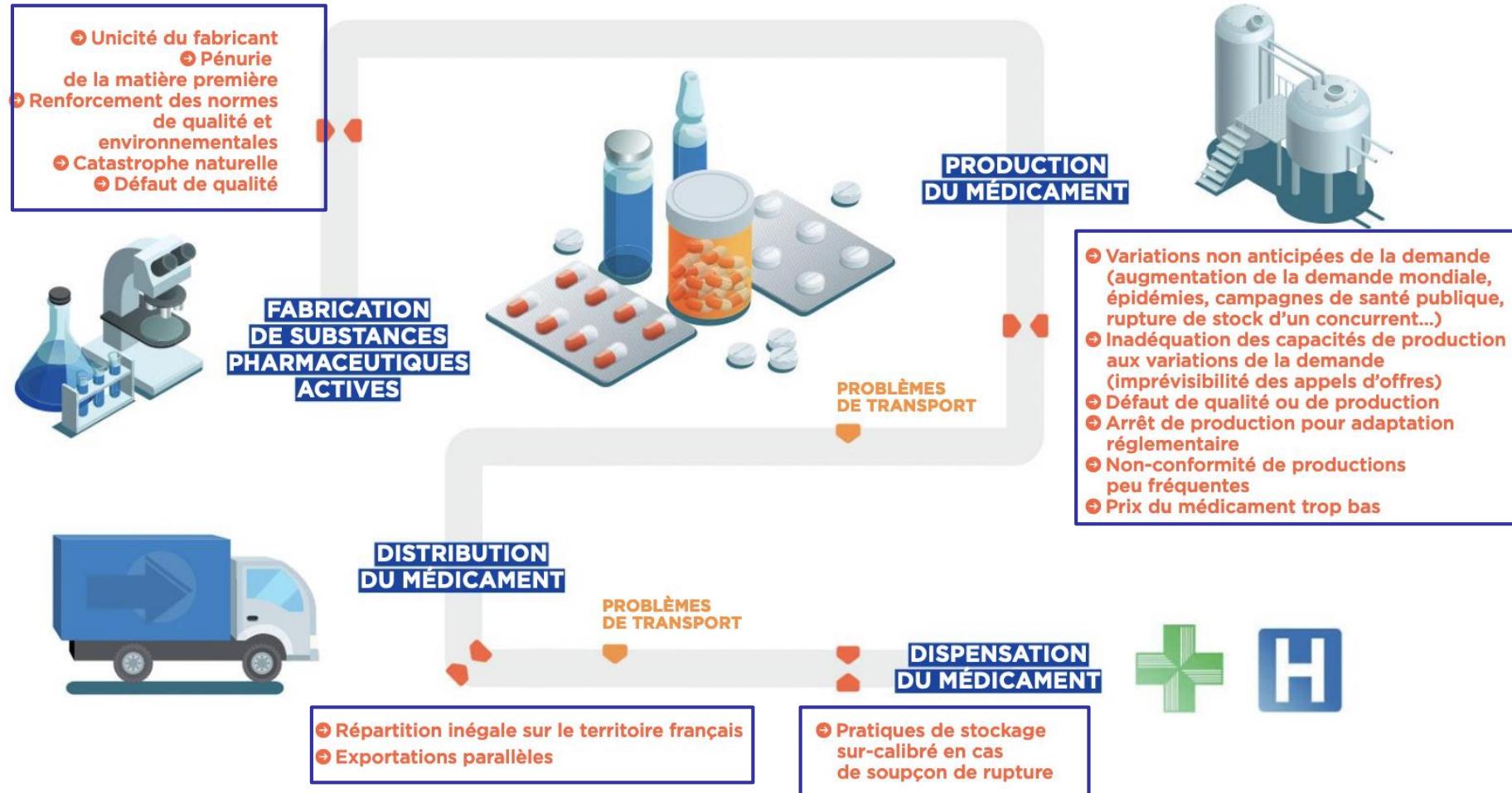


Source : Graphique fourni par LOG-Santé

<https://www.leem.org/100-questions/le-circuit-du-medicament-est-il-bien-controle>

<http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-73715.html>

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

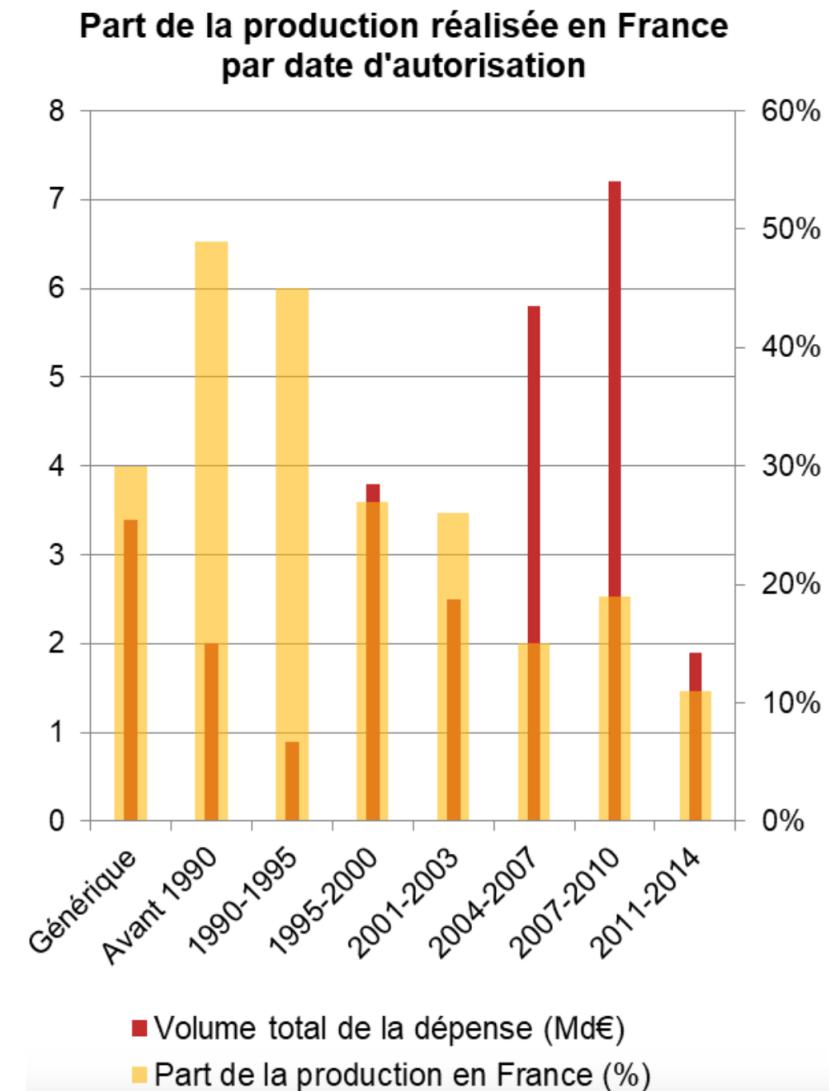
Crédit diapo Rémy Gauzit, CHU Cochin, Paris

DE MULTIPLES CAUSES

Le déclin de la production française, conséquence de quarante ans de délocalisation

Après quarante ans de délocalisation, **la part des médicaments produits sur le territoire français ne dépasse pas aujourd'hui un tiers de la consommation.** De premier producteur européen, la France est tombée à la cinquième place.

La plupart des principes actifs sont produits hors d'Europe, surtout en Asie, entraînant une dépendance forte pour la production de médicaments matures ou génériques, essentiels à nos systèmes de santé.



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

Probablement peu de retentissements sur le microbiote

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

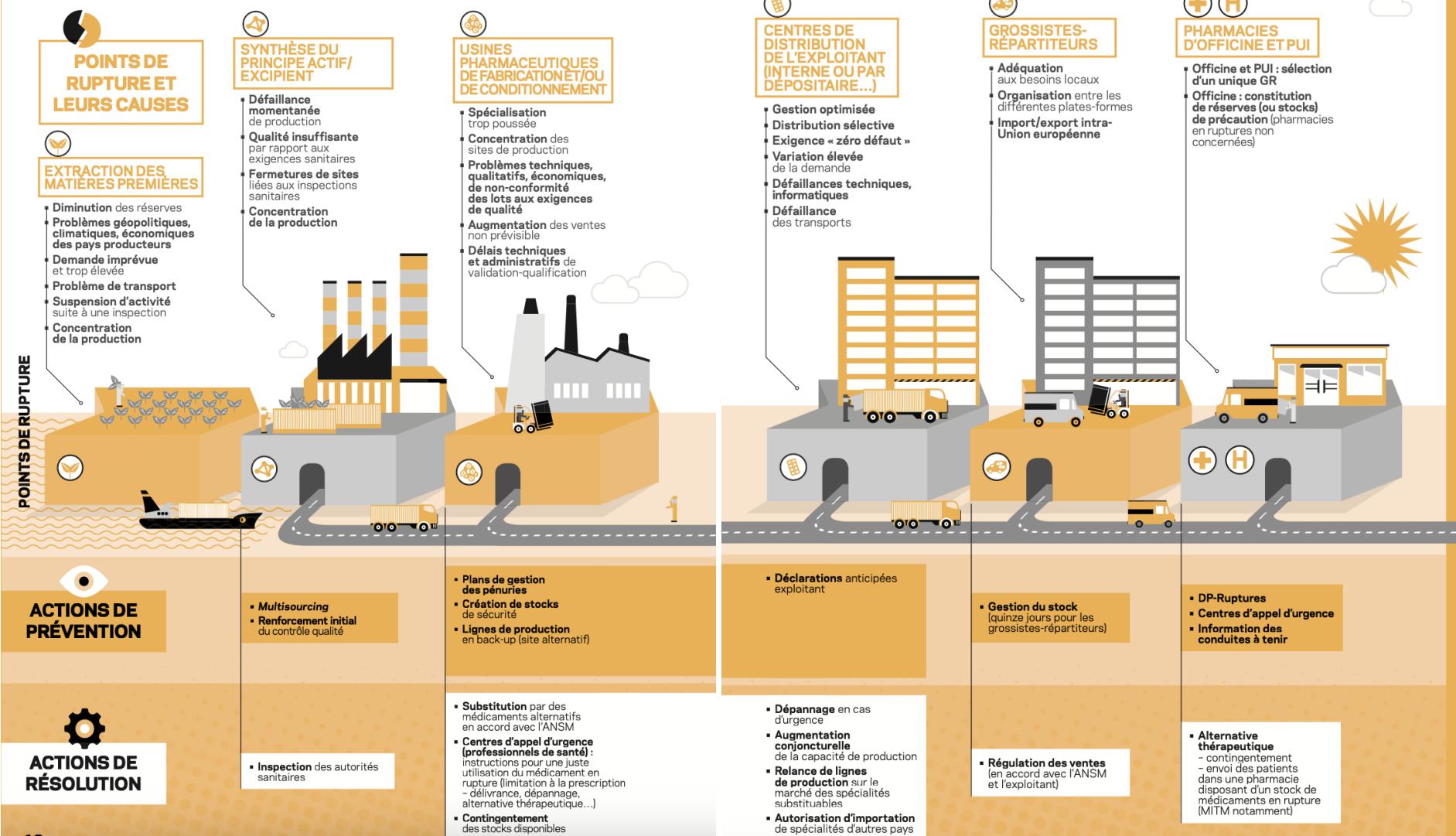
Pipéracilline/tazobactam

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

Ceftolozane/tazo

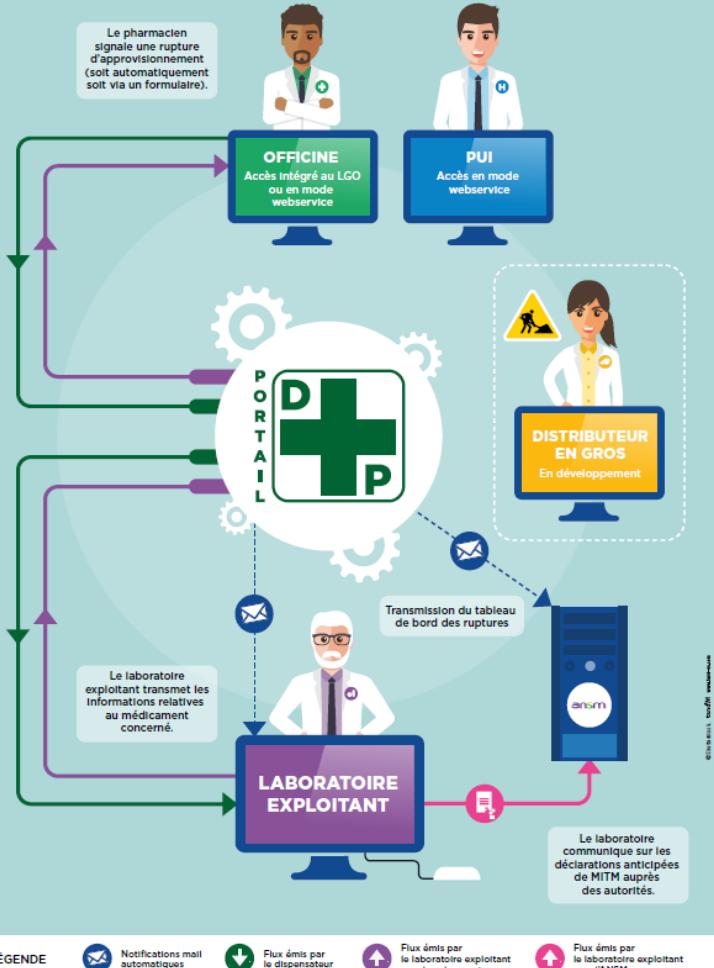
- Remplacement pur et simple par cefta/avi
- Risque émergence de carbapénémases ?

Ruptures d'approvisionnement : causes, actions de prévention et de résolution



Lutter en urgence contre les pénuries

DP-RUPTURES : COMMENT ÇA MARCHE ?



Afin de fluidifier la transmission d'information entre les acteurs du circuit du médicament et améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement, l'Ordre a développé un nouveau dispositif DP-Ruptures.

➤ Expérimenté depuis mars 2013

Juillet 2023

Il faut poursuivre jusqu'à sa généralisation complète le déploiement de DP-Ruptures :

- en rendant l'adhésion à la plateforme obligatoire pour tous les acteurs de la chaîne
- partage de données standardisées et actualisées en temps réel entre tous les maillons de la chaîne, y compris les prescripteurs, les plus mal lotis, ce qui nourrit un climat d'anxiété et de défiance généralisée
- en assurant la fiabilité, l'exhaustivité et la précision des déclarations des laboratoires concernant les causes et la durée prévisionnelle des ruptures.

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 1er 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 1er décembre* »
 - « *Tension d'approvisionnement en forme pédiatrique d'AAC* »

Une stratégie commerciale et financière portée vers les médicaments innovants et onéreux, au détriment des médicaments matures

- Jusqu'à 70% des déclarations de rupture concernent des médicaments dont l'AMM a été octroyée il y a plus de dix ans.
- Les industriels pharmaceutiques français envisagent d'abandonner la production de près de 700 médicaments, incluant des MITM.

La JOSACINE,
laboratoire Astellas Pharma
*(antibiotique antibactérien,
utilisé notamment contre
la pneumonie atypique infantile)*

2023 : arrêt de commercialisation
« non lié à une problématique de sécurité ni d'efficacité, mais à une décision industrielle du laboratoire »

Épuisement des stocks un mois après un contingentement par l'ANSM



Commentary

Ensuring universal access to old antibiotics: a critical but neglected priority

C. Pulcini ^{1, 2, 3,*}, B. Beovic ^{3, 4}, G. Béraud ^{3, 5, 6, 7, 8}, J. Carlet ⁸, O. Cars ⁹, P. Howard ^{3, 10},
G. Levy-Hara ^{11, 12}, G. Li ¹³, D. Nathwani ¹⁴, F. Roblot ^{5, 15}, M. Sharland ¹³

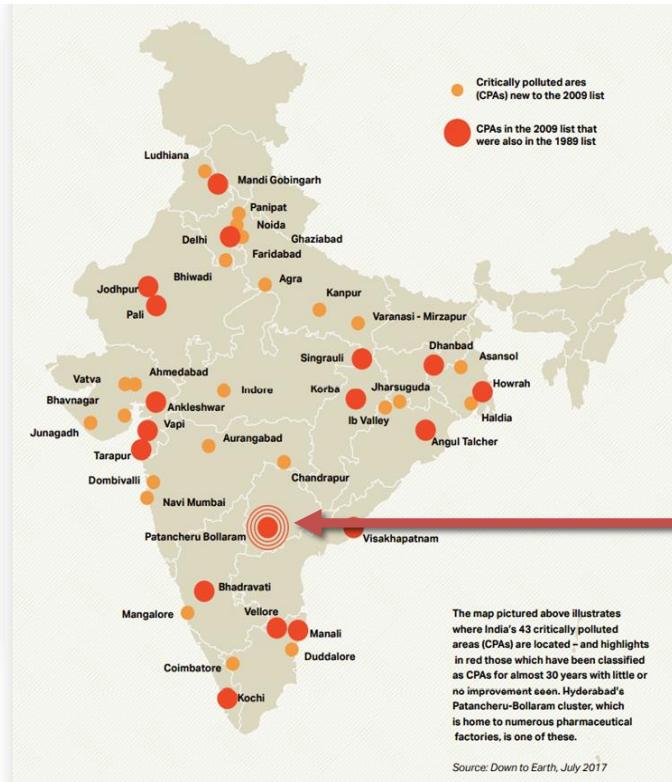
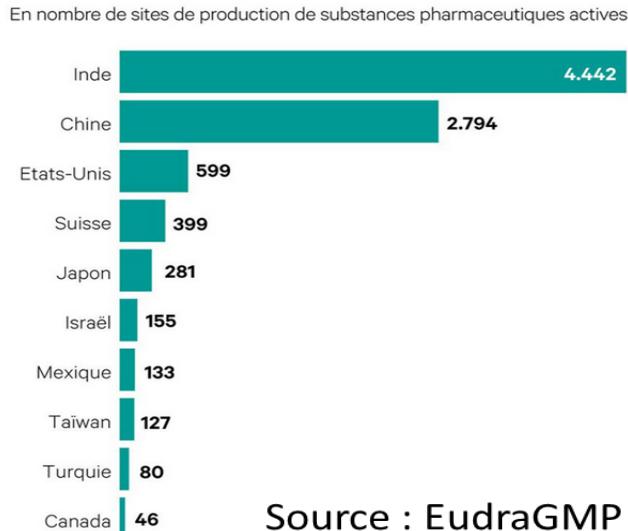
Suggested next steps for action

- Définir (par le biais de la Liste des médicaments essentiels de l'OMS et/ou d'un groupe de travail ad hoc de l'OMS) l'ensemble des antibiotiques « d'accès clé » pour lesquels il devrait y avoir un accès universel.
- L'accès pourrait être défini comme : « Un adulte ou un enfant peut recevoir, lorsque cela est cliniquement nécessaire, l'antibiotique approprié pour son syndrome d'infection clinique à une dose, une durée, une formulation, une qualité et un prix appropriés. »
- Surveiller la disponibilité mondiale actuelle de ces antibiotiques d'accès clé.
- Surveiller les pénuries grâce à un mécanisme centralisé commun.
- Mener une analyse des écarts d'accès aux antibiotiques entre les besoins cliniques et la disponibilité des médicaments appropriés.
- Examiner les rôles potentiels et la faisabilité d'un Fonds mondial pour l'accès et la conservation des antibiotiques.

Problème de santé humaine... ... et environnementale



Les plus gros fabricants (hors UE) de substances pharmaceutiques actives pour des médicaments commercialisés en Europe



Premières alertes sur la pollution environnementale

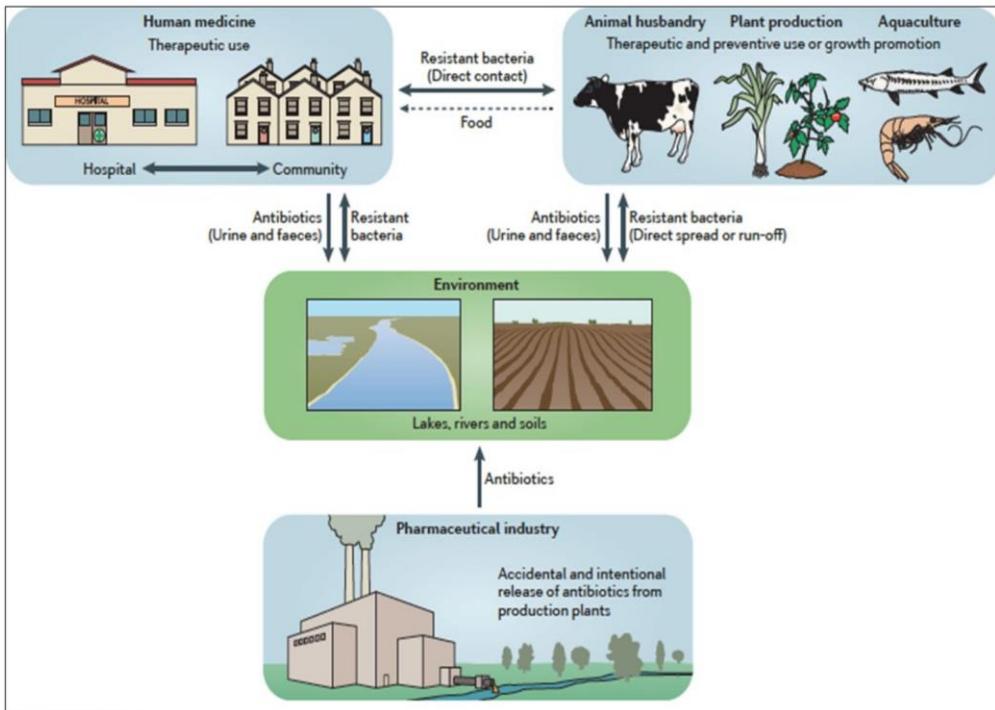
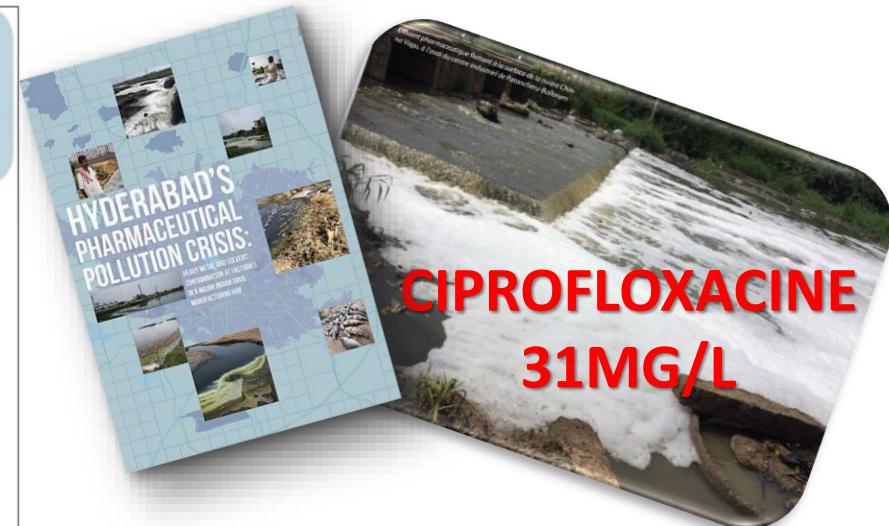


Figure 1. Ecology of antibiotic resistance. Reproduced with permission from Andersson et al., 2014 [1].



Pollution from drug manufacturing:
review and perspectives

D. G. Joakim Larsson

Larsson, D.G.; de Pedro, C.; Paxius, N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater.* 2007, 148, 751–755.

Confirmation et liens avec présence de BMR

Infection (2017) 45:479–491
DOI 10.1007/s15010-017-1007-2



ORIGINAL PAPER

Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens

Christoph Lübbert^{1,2} · Christian Baars³ · Anil Dayakar⁴ · Norman Lippmann^{2,5}
Arne C. Rodloff^{2,5} · Martina Kinzig⁶ · Fritz Sörge^{6,7}

MOXIFLOCACINE X 5500
CIPROFLOXACINE X 700 > mg/l
CLARYTHROMYCINE X 110
FLUCONAZOLE X 950000

Entérobactéries BLSE et Carbapénèmases 100% des échantillons

Morbi-mortalité en Inde secondaire à la résistance
Ere post-antibiotique, dissémination mondiale



Available online at www.sciencedirect.com

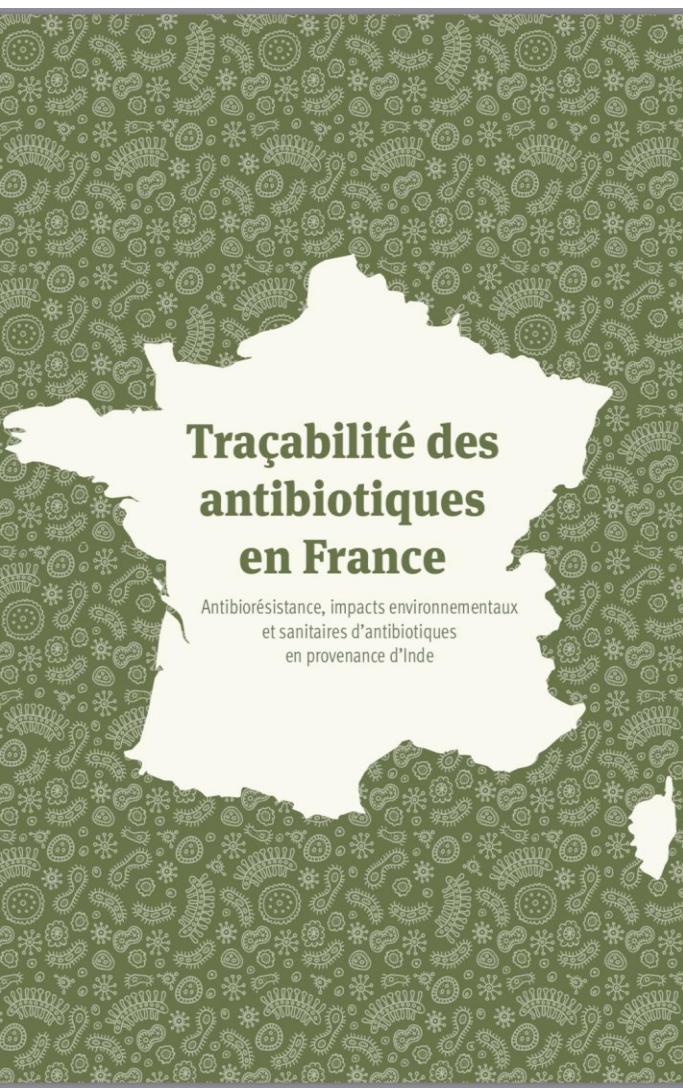
ScienceDirect

Current Opinion in
Microbiology

Role of pollution on the selection of antibiotic resistance and bacterial pathogens in the environment

Elena Buelow^{1,2}, Marie-Cecile Ploy² and Christophe Dago²





Traçabilité des ATB en France

Importance de l'antibiorésistance au niveau mondial

Contexte de chaîne d'approvisionnement globalisée

Problématiques environnementales autour des sites de production des pays tiers, sur la base de rapports sur la pollution chimique, le développement et la propagation de bactéries résistantes

Lien entre sites de production et produits mis sur le marché français

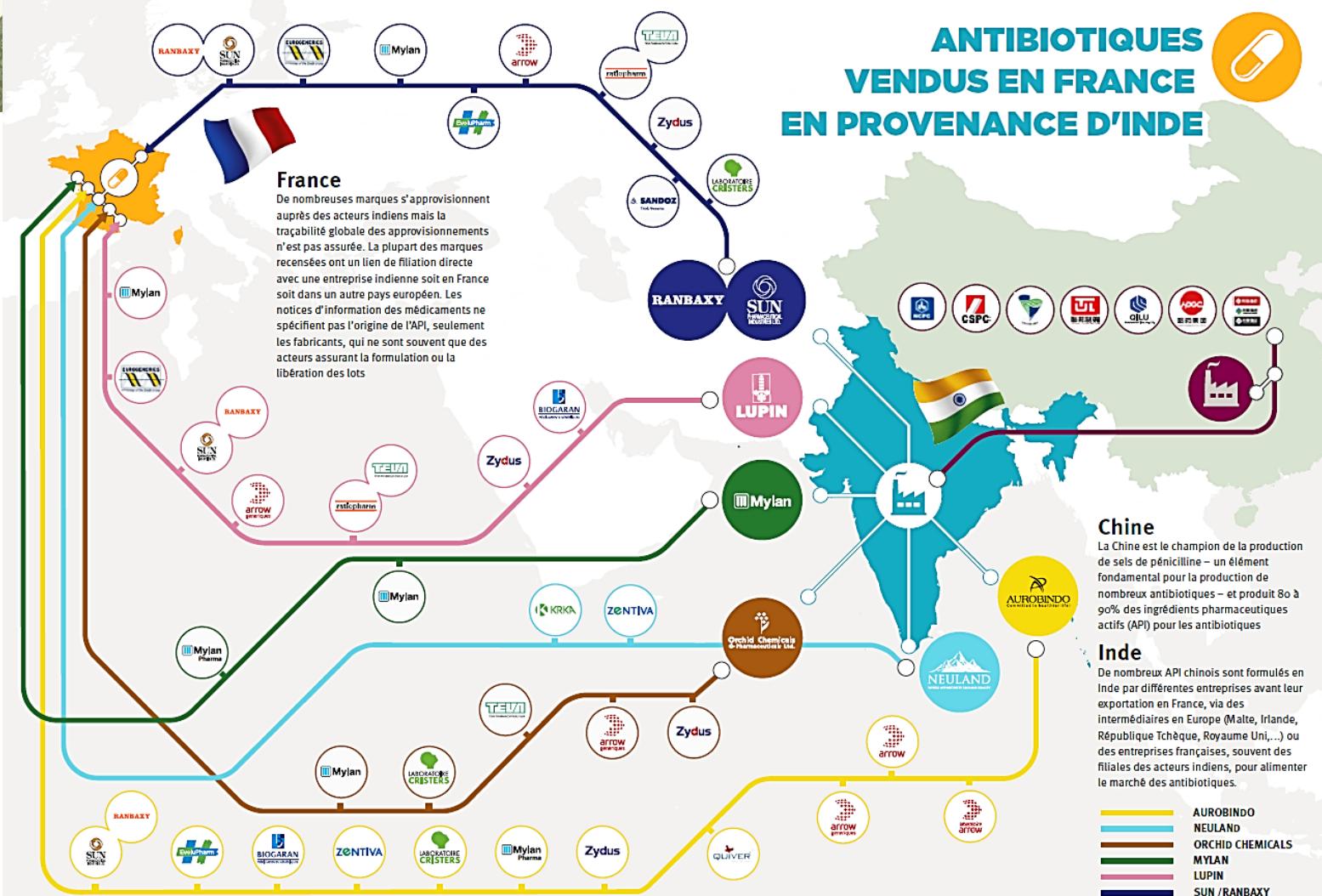


Guddapatharam, près d'Hyderabad, en Inde. A l'horizon, unité V de production d'antibiotiques d'Aurobindo.

Rédaction par Changing Markets
<https://changingmarkets.org>
Publié en février 2017



Transparence dans la chaîne de production



f. Mylan (Hyderabad et Visakhapatnam)

Plusieurs unités de production sont sur la zone d'Hyderabad et de Visakhapatnam (1 seule à Mumbai et 1 en Chine, toutes deux ne sont pas accréditées pour le marché européen) et il semble donc logique de penser que Mylan France importe de ses sites à Hyderabad les substances actives ou les médicaments formulés. Les antibiotiques vendus en France sous la marque Mylan et Mylan Pharma sont :

- Amoxicilline
- Amoxicilline/Acide clavulanique
- Céfadroxil
- Céfepime
- Cefpodoxime (sous marque Mylan uniquement)
- Ceftriaxone (aussi fabriquée par Lupin, voir ci-dessus)
- Céfuroxime axetil
- Ciprofloxacine
- Clarithromycin (sous marque Mylan Pharma uniquement)
- Lévofloxacine
- Nifuroxazide
- Norfloxacine
- Ofloxacine (sous marque Mylan uniquement)
- Pipéracilline/Tazobactam
- Roxithromycine
- Spiramycine/Metronidazole
- Vancomycine
- Ceftazidime
- Moxifloxacine
- Céfixime (sous marque Mylan uniquement)

Exemple

Qu'est-ce que CEFTRIAZONE MYLAN 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV, SC) et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament est un antibiotique antibactérien de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de 3^{ème} génération et se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (IV, SC). Boîte de 1,5 ou 10 flacons.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

MYLAN SAS
117, allée des Parcs
69800 SAINT PRIEST

Exploitant

MYLAN SAS
117, allée des Parcs
69800 SAINT PRIEST

Fabricant

LUPIN LABORATORIES LTD
202 NEW INDUSTRIAL AREA N°2, MANDIDEEP 462046
DISTRICT RAISEN, MADHYA PRADESH
INDIA
ou

HIKMA FARMACEUTICA LDA.
ESTRADA NACIONAL N°9, CRUZAMENTO DE VILA VERDE
FERVENCA, 2710 SINTRA
PORTUGAL

*Extrait de la notice
d'un produit de
Mylan à base de
ceftriaxone*

Marchés UNIHA anti infectieux au CHU de Nice en 2019

DCI	Classification ATC	Fournisseur	Bte	FARD	Statut	Imp	PU HT euro	TVA	PU TTC	Code Marché publics	N° MA	Type Marche
AMOXICILLINE	J01CA	PANPHARMA	10	200	AMM	S	0,5500	2,1%	0,5616	18,06	190093	UHA TLS
PIPÉRACILLINE+TAZOBACTAM	J01CR	MYLAN SAS	10		AMM	S	1,3900	0,021	1,4192	18,06	170024	UHA TLS
MEROPÉNÈME	J01DH	ARROW GENERIQUES	10		AMM	S	3,9000	0,021	3,9819	18,06	170014	UHA TLS
CEFAZOLINE	J01DA	MYLAN SAS	1	600	AMM	S	0,4500	2,1%	0,4595	18,06	170024	UHA TLS
CEFAZOLINE	J01DA	MYLAN SAS	1	600	AMM	S	0,8200	2,1%	0,8372	18,06	170024	UHA TLS
CEFTAZIDIME	J01DD	MYLAN SAS	5		AMM	S	0,8500	0,021	0,8679	18,06	170024	UHA TLS
CEFOTAXIME	J01DA	MYLAN SAS	10	600	AMM	S	0,5000	2,1%	0,5105	18,06	170024	UHA TLS
CEFOTAXIME	J01DA	MYLAN SAS	10	200	AMM	S	0,4600	2,1%	0,4697	18,06	170024	UHA TLS
CEFOXITINE	J01DA	PANPHARMA	25	600	AMM	S	10,0000	2,1%	10,2100	18,06	190118	UHA TLS
CEFTAZIDIME	J01DD	MYLAN SAS	5		AMM	S	0,7400	0,021	0,7555	18,06	170024	UHA TLS
CEFUROXIME	J01DA	MYLAN SAS	10	600	AMM	S	0,5500	2,1%	0,5616	18,06	170024	UHA TLS
CEFTAZIDIME	J01DD	MYLAN SAS	5		AMM	S	0,6900	0,021	0,7045	18,06	170024	UHA TLS
CEFUROXIME	J01DA	MYLAN SAS	10	600	AMM	S	0,9000	2,1%	0,9189	18,06	170024	UHA TLS
CEFTRIAKONE	J01DA	MYLAN SAS	10	600	AMM	S	0,4100	2,1%	0,4186	18,06	170024	UHA TLS
CEFTRIAKONE	J01DA	MYLAN SAS	10	0	AMM	S	0,6300	2,1%	0,6432	18,06	170024	UHA TLS
CEFTAZIDIME	J01DD	MYLAN SAS	5		AMM	S	1,2300	0,021	1,2558	18,06	170024	UHA TLS
CEPOPODOXIME	J01DA	ARROW GENERIQUES	10	100	AMM	S	0,2100	2,1%	0,2144	18,06	170014	UHA TLS
CÉFIXIME	J01DA	MYLAN SAS	8	80	AMM	S	0,1850	2,1%	0,1889	18,06	170024	UHA TLS
CÉFÉPIME	J01DA	MYLAN SAS	1		AMM	S	4,5000	0,021	4,5945	18,06	170024	UHA TLS
IMIPÉNÈME CILASTATINE	J01DH	MYLAN SAS	10		AMM	S	2,5100	0,021	2,5627	18,06	170024	UHA TLS
DAPTOMYCINE INJECTABLE 350M	J01XX	ACCORD HEALTHCARE	1		AMM	S	19,4100	0,021	19,8176	18,06	189413	UHA TLS
DAPTOMYCINE INJECTABLE 500M	J01XX	ACCORD HEALTHCARE	1		AMM	S	25,2900	0,021	25,8211	18,06	189413	UHA TLS
DOXYCYCLINE CP	J01AA	ARROW GENERIQUES	30		AMM	S	0,0370	0,021	0,0378	18,06	170118	UHA TLS
CIPROFLOXACINE	J01MA	ARROW GENERIQUES	100	11200	AMM	S	0,0620	2,1%	0,0633	18,06	170014	UHA TLS
OFLOXACINE	J01MA	MYLAN SAS	10	100	AMM	S	0,0650	2,1%	0,0664	18,06	170024	UHA TLS
OFLOXACINE	J01MA	MYLAN SAS	1	50	AMM	S	1,5500	2,1%	1,5826	18,06	170024	UHA TLS
LEVOFLOXACINE	J01MA	ACCORD HEALTHCARE	50		AMM	S	0,1700	2,1%	0,1736	18,06	190085	UHA TLS
TEICOPLANINE INJECTABLE 400 M	J01XA	MYLAN SAS	5		AMM	S	20,5000	0,021	20,9305	18,06	189418	UHA TLS
TEICOPLANINE INJECTABLE 200 M	J01XA	MYLAN SAS	5		AMM	S	11,5000	0,021	11,7415	18,06	189418	UHA TLS
TEICOPLANINE INJECTABLE 100 M	J01XA	MYLAN SAS	5		AMM	S	5,9000	0,021	6,0239	18,06	189418	UHA TLS
LINEZOLIDE CP	J01XX	ARROW GENERIQUES			AMM	S	2,2000	0,021	2,2462	18,06	170014	UHA TLS

- 90% de nos achats en anti infectieux en marchés nationaux UNIHA au CHU de Nice
- Actuellement, ni traçabilité, ni transparence
- Le choix de produits responsables est alors difficile

Ensuring the availability of off-patent antibiotics



Mise en œuvre des actions

Les principales étapes de la mise en œuvre de l'action sont les suivantes :

Analyse des pénuries d'antibiotiques et du manque de disponibilité des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire (Phase 1 – novembre 2020 à décembre 2021)

Le projet passera en revue les données quantitatives sur les pénuries et les disponibilités sur le marché. Cela permettra d'identifier les causes profondes entraînant des perturbations dans la chaîne d'approvisionnement et des problèmes de disponibilité dans les secteurs humain et vétérinaire. Enfin, des mesures possibles pour lutter contre ces causes profondes seront proposées en faisant le point sur les mesures antérieures mises en œuvre en France et à l'étranger et en proposant de nouvelles mesures.

Identifier des mesures pour réduire les pénuries et le manque de disponibilité (Phase 2 – janvier à novembre 2022)

Les mesures les plus appropriées pour réduire les causes profondes des pénuries dans les secteurs humain et vétérinaire seront sélectionnées sur la base d'un cadre décisionnel. Une liste restreinte de mesures possibles sera établie, en consultation avec les parties prenantes concernées. La sélection finale des mesures à mettre en œuvre en France sera décidée par les autorités françaises concernées.

Plan de mise en œuvre et de suivi (Phase 3 – décembre 2022 à décembre 2023)

Un cadre de suivi et d'évaluation sera élaboré pour les mesures sélectionnées au terme de la Phase 2. Ce cadre permettra aux autorités françaises de prendre des mesures pour mettre en œuvre, suivre et évaluer la mise en œuvre et l'impact des mesures retenues. L'OMS suivra et évaluera la manière dont les mesures seront mises en œuvre, en étroite collaboration avec les ministères et les parties prenantes concernées.

Bien que ce projet se concentre sur les pénuries et le manque de disponibilité des antibiotiques en France, il pourrait également présenter d'un intérêt pour d'autres pays européens. Les résultats de ce projet seront partagés avec les autres États membres de l'Union européenne.

Pour plus d'information :

Page web OMS : <https://www.who.int/groups/mitigating-shortages-of-antibiotics>

Page web Commission Européenne : https://ec.europa.eu/reform-support/ensuring-availability-patent-antibiotics_fr

The World Health Organization (WHO) is implementing a 3-year project to assist France in addressing the challenge of shortages and lack of availability of off-patent antibiotics in human and animal care.

PÉNURIE DE MÉDICAMENTS : TROUVER D'URGENCE LE BON REMÈDE

PRINCIPALES RECOMMANDATIONS



COMMISSION D'ENQUÊTE
PÉNURIE DE MÉDICAMENTS

SÉNAT

Rapport du 4 Juillet 2023

- Mieux anticiper et prévenir les risques de pénurie
- Restaurer la confiance entre les acteurs de la chaîne du médicament
- En situation de pénurie, rétablir au plus vite la disponibilité des médicaments essentiels
- Revoir les modalités de régulation des dépenses de médicaments
- Mieux responsabiliser chaque acteur de la chaîne
- Assurer l'ancrage durable d'une production européenne de médicaments essentiels
- Améliorer le pilotage de la politique du médicament en France et en Europe

La dispensation à l'unité (DAU) bientôt obligatoire dans les pharmacies ?

- Pour éviter la rupture de stock de certains médicaments, comme les antibiotiques, le gouvernement cherche à les rationner en pharmacie.
- Pour la DGS, "ce dispositif présente un intérêt sur le plan sanitaire, environnemental et potentiellement financier. Il contribue à éviter l'automédication inappropriée (consommation des unités restant dans les boites) et à réduire le gaspillage des médicaments non consommés financés par la sécurité sociale".
- **DAU Dispensation A l'Unité**
 - Dispositif facultatif et inscrit dans le programme du candidat Macron en 2017 entré en vigueur en mai 2022
 - ne concerne qu'une petite partie des médicaments : antibiotiques et stupéfiants
 - En 2022, la France autorise la vente de certains médicaments à l'unité dans les pharmacies de ville, un dispositif censé lutter contre le gaspillage et la résistance aux antibiotiques, mais qui reste marginal et peine à convaincre les acteurs du médicament.

Pour conclure

On attend des antibiotiques efficaces, peu coûteux, toujours disponibles...

Mais peut être vaut il mieux un antibiotique un peu plus cher, mais efficace, sans risque de pénurie, sans risque environnemental ?

La politique du « moins disant » a un coût, en perte d'efficacité, en apparition de résistances bactériennes, de mauvaise gestion des effluents industriels, en impact environnemental, de diffusion des résistances bactériennes au niveau mondial dans notre environnement...

Nous sommes tous responsables de nos choix en tant que prescripteurs, pharmaciens, patients, citoyens ...

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

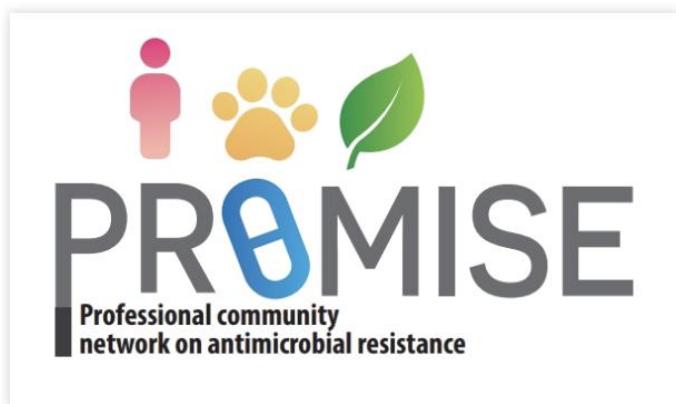
A nous de réagir... avant de se prendre le mur...





ILS SONT
PRÉCIEUX,
UTILISONS-LES
MIEUX.

Merci pour votre attention



florence.colas@chru-strasbourg.fr
f.lieutier@chru-nancy.fr



<https://amr-promise.fr/fr/>