

Gestion des pénuries d'antibiotiques en réanimation

Management of Antibiotics Stock-out in Intensive Care Units

B. Castan · R. Gauzit · P. Tattevin

© SRLF et Lavoisier SAS 2019

La rupture d'approvisionnement est définie comme *l'incapacité pour une pharmacie de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures*. Les situations de rupture d'approvisionnement des médicaments augmentent de façon spectaculaire depuis une dizaine d'années et ne vont probablement pas diminuer [1]. Leurs causes sont multiples et liées à des facteurs difficilement contrôlables :

- 60 à 80 % des matières premières à usage pharmaceutique sont fabriquées en dehors de l'Europe (contre 20 % il y a 30 ans), avec une perte de sécurité et d'indépendance vis-à-vis de l'approvisionnement ;
- le contexte économique pousse les entreprises à abandonner des productions de faible rentabilité, même pour des médicaments essentiels ;
- l'accroissement des exigences réglementaires et des contrôles qualité conduit à disqualifier un nombre croissant de traitements au cours des circuits de production [2].

Les anti-infectieux sont parmi les plus affectés, et plus particulièrement les formes parentérales : la fabrication des médicaments injectables stériles est plus complexe, et un nombre limité d'entreprises en assure la production, ce qui les rend plus à risque de tensions d'approvisionnement. Dans ces conditions, les réanimateurs sont régulièrement

confrontés à la nécessité de modifier leurs prescriptions d'antibiotiques en raison de la non-disponibilité de l'antibiotique qu'ils souhaitent prescrire.

En tant que professionnels de santé habitués à disposer des traitements que l'on prescrit sans avoir à se préoccuper de leur disponibilité, nous avons été déstabilisés par la répétition de ces ruptures, touchant parfois des antibiotiques difficiles à remplacer. La tentation de dénoncer le(s) coupable(s) est forte, mais il n'existe pas ici de bouc émissaire clairement identifié. L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et nos collègues des pharmacies hospitalières ont su rapidement organiser les circuits d'information des prescripteurs sur les ruptures de stock prévisibles (afin que l'on puisse anticiper), et la recherche de solutions, comportant notamment l'identification de nouveau(x) fournisseur(s), l'importation depuis l'étranger, le contingentement ou la proposition de molécules alternatives en partenariat avec les sociétés savantes [1]. L'ANSM a mis en place avec les industriels une procédure ciblée sur les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), c'est-à-dire les médicaments dont l'indisponibilité est susceptible d'entraîner un problème de santé publique avec mise en jeu du pronostic vital et/ou perte de chance pour les patients. Le principe de cette procédure repose sur l'anticipation des situations à risque de tensions d'approvisionnement, dans le but de prévenir la rupture de stock, ou à défaut de définir les meilleures alternatives. La liste des médicaments en rupture de stock, ou dont les difficultés d'approvisionnement peuvent avoir des conséquences en termes de santé publique, est disponible sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>). Selon le service des ruptures de stock de l'ANSM (Fig. 1), les principales causes de rupture de stock des médicaments indispensables ou essentiels sont :

- liées à l'outil de production (38 %, notamment des retards de fabrication) ;
- consécutives à des arrêts de commercialisation (12 %) ;
- résultent de difficultés d'approvisionnement en matière première (14 %) ;

B. Castan

Maladies infectieuses, centre hospitalier de Périgueux,
F-24000 Périgueux, France

B. Castan · R. Gauzit · P. Tattevin (✉)

Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF),
F-75010 Paris, France
e-mail : pierre.tattevin@chu-rennes.fr

R. Gauzit

Équipe mobile d'antibiothérapie, hôpital Cochin,
F-75014 Paris, France

P. Tattevin

Maladies infectieuses et réanimation médicale,
hôpital Pontchaillou,
CHU de Rennes, F-35033 Rennes, France

- proviennent de défauts qualitatifs de produits finis (11 %) ou de matières premières (4 %) ;
- ou mettent en cause la chaîne de distribution (4 %) [1].

En cas de pénurie de matières premières, les plus gros acheteurs sont privilégiés, ce qui n'est pas toujours le cas des laboratoires pharmaceutiques ne distribuant que sur le marché européen. L'approvisionnement via une source unique, conséquence de la fusion des entreprises, est également un facteur de risque de rupture, puisque les alternatives sont désormais plus limitées. Cette multiplicité des causes ne facilite pas la résolution des problèmes, d'autant que, pour des raisons de rentabilité économique, l'ensemble du système fonctionne à « flux tendu ».

Un tiers des tensions d'approvisionnement en antibiotiques est géré par simple changement de fournisseur. Le recours à des fournisseurs étrangers peut impliquer un changement des conditionnements, parfois déstabilisants. Lorsque cette solution n'est pas applicable (ce qui est souvent le cas lorsque la tension d'approvisionnement porte sur la matière première), il reste deux solutions, souvent associées : la mise en place d'un contingentement et la recherche d'une alternative satisfaisante. Le principe du contingentement repose sur l'identification des situations pour lesquelles l'antibiotique en tension d'approvisionnement ne possède aucune alternative satisfaisante. Dans ce cas, on définit la liste des situations pour lesquelles l'antibiotique doit être réservé, et aucune autre indication ne sera admise (sauf cas très exceptionnels, sur argumentation). Le contingentement a pour but d'éviter la situation de rupture totale de l'approvisionnement, dans les indications où cela représenterait une perte de chances pour le patient.

Deux situations récentes illustrent bien ces deux types de réponse à une pénurie, à savoir la substitution et le contingentement. Lorsque les pénicillines M (oxacilline, puis cloxacilline) ont connu des tensions d'approvisionnement, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a mis

en place une cellule dédiée, issue du groupe « Recommandations », qui, à l'issue d'une analyse de la littérature médicale, a montré que ces molécules pouvaient être remplacées par la céfazoline, avec des indications (traitement des staphylococcies invasives) et des modalités d'administration (intraveineux, possiblement en perfusion continue) proches [3]. Un document encadrant les modalités de cette substitution a été diffusé via la lettre d'information Info-ATB et sur le site <http://www.infectiologie.com>, et la situation n'a pas eu de conséquence majeure, malgré des ruptures de stock relativement prolongées pour la cloxacilline et l'oxacilline. À noter que cette double pénurie illustre également bien l'effet domino, à savoir que la pénurie d'une molécule (ici l'oxacilline) peut rapidement affecter la principale alternative (la cloxacilline), compte tenu du report des prescriptions de l'une sur l'autre. La situation aurait pu être plus compliquée et aboutir à une pénurie secondaire de céfazoline, pour la simple raison que la production de céfazoline était formatée pour une prescription essentiellement limitée à l'antibioprophylaxie chirurgicale en France.

À l'inverse, les tensions d'approvisionnement de la fosfomycine n'ont pas pu bénéficier d'une solution aussi simple. D'un côté, la substitution de la fosfomycine pour le traitement des infections à staphylocoques résistants à la mécilline n'a pas posé de souci majeur, compte tenu de la multiplicité des alternatives selon les situations (vancomycine, linézolide, daptomycine, ceftaroline ou ceftobiprole, etc.). À l'inverse, le traitement des bacilles à Gram négatif hautement résistants ne bénéficiait pas d'un tel choix. Les mesures de contingentement proposées ont donc tenu compte de cette dichotomie : la fosfomycine n'était plus dispensée par les pharmacies hospitalières pour les infections à Gram positif, afin de pouvoir prioriser les quantités encore disponibles pour les infections à bacilles Gram négatif hautement résistants, lorsqu'il était impossible de proposer un régime thérapeutique satisfaisant en l'absence de fosfomycine [4]. Ces mesures de contingentement, pas toujours bien comprises sur le terrain, ont permis d'éviter à la fosfomycine, malgré des tensions d'approvisionnement prolongées, de tomber en rupture totale. Les tensions d'approvisionnement de la fosfomycine ont également connu un épisode illustratif des concessions parfois nécessaires. Pendant quelques mois, la seule forme disponible présentait la particularité de contenir des dépôts nécessitant le filtrage du produit avant administration. Cette mesure a bien sûr été précédée de tests qui ont permis de garantir que la sécurité du produit était conservée, mais elle en dit long sur les difficultés rencontrées par l'ANSM pour faire face aux tensions d'approvisionnement.

Dans certains cas, le contingentement n'intéresse que le service des achats/approvisionnements de la pharmacie hospitalière qui doit réguler les quantités commandées, sans impact ressenti sur la couverture des besoins de l'établissement. Une autre mesure de contingentement est parfois

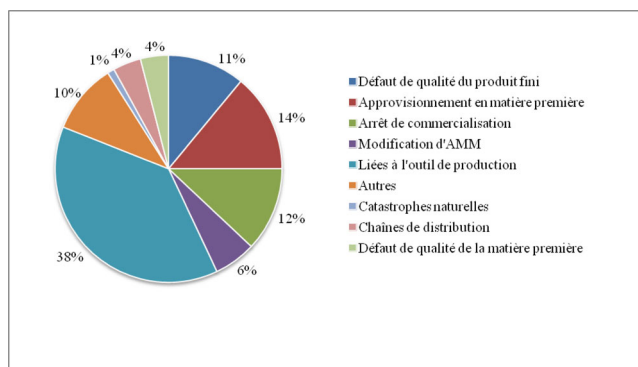


Fig. 1 Principales causes de rupture de médicaments en France, d'après le rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), 2013 [1]

appliquée aux molécules normalement disponibles en pharmacies d'officine et en pharmacies hospitalières. Un premier niveau d'intervention consiste à restreindre transitoirement la délivrance de ces produits aux seules pharmacies hospitalières qui en contrôlent la dispensation en la limitant aux seules indications retenues par les experts. C'est ce qui s'est passé pour la benzathine pénicilline, dont l'usage a été restreint aux traitements des syphilis non neurologiques, pour lesquelles aucune alternative satisfaisante n'avait pu être identifiée à l'issue d'un avis d'experts multidisciplinaires coordonnés par la SPILF [5].

Une enquête menée aux États-Unis pour évaluer l'impact des ruptures d'approvisionnement en anti-infectieux sur la prise en charge des patients, via un questionnaire envoyé aux 1 328 médecins de l'Infectious Diseases Society of America's Emerging Infection Network (IDSA-EIN) [6], avait abouti aux constats suivants :

- 78 % des médecins ayant répondu au questionnaire déclarent avoir dû modifier leurs prescriptions d'anti-infectieux au moins une fois au cours des deux années précédentes en raison d'une rupture d'approvisionnement ;
- le changement de traitement était potentiellement délétère sur la qualité des soins apportés au patient dans la moitié des cas (spectre plus large, traitement potentiellement plus toxique, ou moins efficace) ;
- les ruptures d'approvisionnement ont été rapportées comme directement responsables de cinq décès.

Le délai d'administration d'un traitement anti-infectieux adapté étant un facteur pronostique au cours des sepsis sévères, les difficultés d'approvisionnement de certaines molécules peuvent effectivement engager le pronostic vital, si la substitution de la molécule en rupture n'est pas rapidement assurée. Cette enquête a également souligné les carences de communication : dans 70 % des cas, les médecins n'ont été informés de la rupture de stock qu'après avoir prescrit le médicament concerné [6]. Ces chiffres ne sont pas forcément applicables à la situation en France. Par ailleurs, seulement 47 % des membres de l'IDSA-EIN ont répondu à cette enquête, ce qui implique un biais de sélection : on peut supposer que les médecins les plus concernés par ces ruptures sont surreprésentés dans cet échantillon.

D'autres études ont documenté l'impact des tensions d'approvisionnement. Dans le Mississippi, une rupture de stock en pipéracilline-tazobactam avait été suivie :

- d'une augmentation de 111 % de la consommation de carbapénèmes ;
- d'une majoration de 107 % des recours aux avis infectieux [7].

Toujours à l'occasion de cette rupture de stock en pipéracilline-tazobactam aux États-Unis, une étude portant sur 88 hôpitaux a montré que l'incidence des infections à

Clostridium difficile (ICD) a augmenté de 30 % (IC 95 % : [3–64]) dans les hôpitaux où cette rupture de stock a entraîné une majoration des antibiothérapies à plus large spectre, telles que les carbapénèmes [8]. Une autre étude a montré que la mise en place d'un programme renforcé de bon usage des antibiotiques peut permettre de faire face à une double tension d'approvisionnement (pipéracilline-tazobactam et mérépénème, dont les consommations ont été réduites de 70 %), sans conséquence néfaste sur les durées de séjour et la mortalité des infections [9]. Cette étude illustre que, en contexte de contingentement, l'augmentation du recours aux avis infectieux peut conduire à une réduction des durées de prescription d'antibiotiques, un levier efficace pour baisser les consommations, notamment en situation de pénurie. En Suisse, une rupture de stock de céfépime pendant dix mois a été associée à une majoration des prescriptions de pipéracilline-tazobactam et de mérépénème, et à une perte de sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées à l'hôpital [10].

Face aux ruptures d'approvisionnement, les professionnels de santé ont dû réagir : l'Ordre national des pharmaciens a émis des recommandations afin de prévenir les pénuries en invitant à une responsabilisation des différents acteurs de la chaîne de distribution. L'Académie de pharmacie a organisé une séance thématique axée sur la problématique des approvisionnements [2]. De son côté, le gouvernement a rédigé un décret relatif aux ruptures d'approvisionnement en médicaments à usage humain et à leur prévention [11]. L'organisation de la riposte doit se faire à tous les niveaux, du côté des industriels, des autorités de santé, des sociétés savantes, des pharmacies et des prescripteurs. Aux États-Unis, l'American Society of Health-System Pharmacy (ASHP) préconise que, pour chaque rupture, un état des lieux de ses conséquences prévisibles soit dressé et communiqué [12]. Le manque de communication ayant été identifié comme un obstacle majeur à la gestion des ruptures, l'ASHP propose une prise en charge par anticipation, en positionnant au sein de chaque hôpital un groupe d'experts nommés et sensibilisés au problème des ruptures, constitué au minimum d'un médecin, d'un pharmacien et d'un employé administratif. Ce groupe est chargé de trier les informations concernant les tensions d'approvisionnement pour identifier les situations à risque et organiser la diffusion de ces informations « sélectionnées » aux prescripteurs. L'information pourra être accompagnée, le cas échéant, de propositions pour le contingentement et/ou la substitution permettant d'assurer la continuité des soins en situation de rupture. Le cas le plus extrême correspond à une rupture sans possibilité de dépannage immédiat par une spécialité similaire. L'ASHP encourage l'élaboration et la diffusion des protocoles de substitution par les sociétés savantes concernées. Formaliser les protocoles de substitution est particulièrement important pour épauler la prise de décisions dans des services non spécialisés. Certains hôpitaux français se sont inspirés

des préconisations de l'ASHP et ont désigné, au sein de la commission des anti-infectieux (COMAI), un sous-groupe chargé de la gestion des ruptures d'approvisionnement, agissant selon les mêmes principes (anticipation, sélection des ruptures jugées « à risque », élaboration de protocoles de substitution et/ou de contingentement), avec un effort particulier de communication auprès des prescripteurs potentiellement concernés [13].

La complexité de la gestion des ruptures d'approvisionnement en anti-infectieux, aggravée par les difficultés d'anticipation (causes multifactorielles) et l'effet « domino » (une rupture peut en provoquer une autre, en reportant les tensions d'approvisionnement vers une molécule de substitution dont la production s'épuise à son tour), est universelle [14]. Ce phénomène émergent risque fort de persister, voire de s'amplifier, en l'absence de moyen de prévention identifié. Un des leviers permettant d'atténuer les conséquences de ces ruptures repose sur la mise en place, au sein des COMAI, d'un groupe multidisciplinaire chargé d'une veille de ces ruptures d'approvisionnement, d'une analyse des risques prévisibles et d'un relais vers les prescripteurs qui pourra comporter une simple note d'information, des propositions de substitution, ou des règles de contingentement, avec une restriction de l'usage des traitements en rupture pour les indications où leur substitution n'est pas souhaitable. Cette collaboration est à encourager chaque fois que les ruptures de stock imposent des choix, qui seront d'autant plus faciles à faire qu'ils auront été éclairés par des avis multidisciplinaires.

Les ruptures d'approvisionnement en antibiotiques ne vont probablement pas disparaître, à court ou moyen terme (Fig. 2). Les principaux leviers dont nous disposons pour atténuer leurs conséquences reposent sur une réflexion nationale menée par les sociétés savantes, en collaboration avec l'ANSM, en amont des situations à risque de tensions d'approvisionnement, pour prévenir les ruptures de stock.

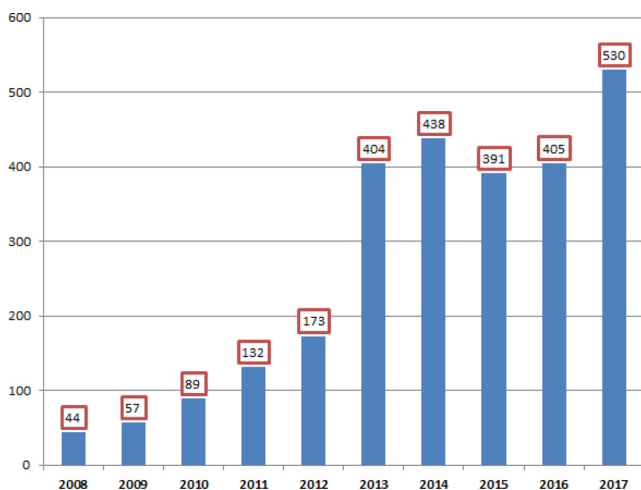


Fig. 2 Évolution du nombre annuel de signalements de tensions d'approvisionnement à l'ANSM (2008–2017)

L'élaboration et la diffusion rapides de recommandations consensuelles de gestion de ces ruptures permettent non seulement d'éviter les erreurs sur le terrain (ex. : substitution d'un antibiotique par un antibiotique de spectre beaucoup plus large, sans prise en compte de l'impact sur les microbiotes), mais aussi de mutualiser les efforts. Les COMAI n'ont pas à reprendre toute la réflexion sur la riposte face à ces tensions d'approvisionnement, si des collègues de confiance (leurs sociétés savantes) proposent en amont une conduite à tenir bien définie. Par ailleurs, la mise en place au sein des établissements de santé d'un groupe dédié à l'anticipation des ruptures d'approvisionnement au sein des COMAI permet d'organiser et de coordonner la réponse lorsque les ruptures annoncées comportent des risques, en mettant en place des mesures de contingentement, de substitution, et de communication aux prescripteurs, afin de pouvoir anticiper les situations de ruptures, ce qui permet soit de les prévenir, soit de disposer de consignes claires pour y faire face.

Liens d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun lien d'intérêt potentiel en rapport avec cet article.

Références

1. Ruptures de stock. Agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM). Accessible sur http://www.acadpharm.org/dos_public/ANSM_20_MARS_2013_ACADEMIE_pdf.pdf
2. Médicaments : ruptures de stock, ruptures d'approvisionnement : une problématique polymorphe, diversité d'origines, solutions plurielles. Recommandations de l'Académie nationale de pharmacie, 2013. Accessible sur http://acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stocks_et_appro_VF_2013.04.24.pdf
3. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock. Accessible sur <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2016-alternatives-penicillines-m-injectables.pdf>
4. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Rupture de stock de la fosfomycine injectable. Accessible sur http://www.infectiologie.com/fr/actualites/rupture-de-stock-fosfomycine-iv_-n.html
5. Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques dans un contexte de rupture de stock de benzathine pénicilline ± doxycycline. Communiqué commun de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), de la Société française de dermatologie (SFD), du Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT) et de la Société française de lutte contre le sida (SFLS). Accessible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-traitement-syphilis.pdf>
6. Gundlapalli AV, Beekmann SE, Graham DR, Polgreen PM, (2013) Perspectives and concerns regarding antimicrobial agent shortages among infectious disease specialists. *Diagn Microbiol Infect Dis* 75: 256–259
7. Barber KE, Bell AM, Travis King S, Parham JJ, Stover KR, (2016) Impact of piperacillin–tazobactam shortage on meropenem use: implications for antimicrobial stewardship programs. *Braz J Infect Dis* 20: 631–634

8. Gross AE, Johannes RS, Gupta V, Tabak YP, Srinivasan A, Bleasdale SC, (2017) The effect of a piperacillin–tazobactam shortage on antimicrobial prescribing and *Clostridium difficile* risk in 88 US medical centers. *Clin Infect Dis* 65: 613–618
9. Hsueh K, Reyes M, Krekel T, Casabar E, Ritchie DJ, Jafarzadeh SR, Hays AJ, Lane MA, Durkin MJ, (2017) Effective antibiotic conservation by emergency antimicrobial stewardship during a drug shortage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 38: 356–359
10. Pluss-Suard C, Pannatier A, Ruffieux C, Kronenberg A, Muhlemann K, Zanetti G, (2012) Changes in the use of broad-spectrum antibiotics after cefepime shortage: a time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 989–994
11. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l’approvisionnement en médicaments à usage humain. Accessible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026426883&dateTexte=&categorieLien=id>
12. Griffith MM, Patel JA, Sutton SH, Bolon MK, Esterly JS, Gross AE, Postelnick MJ, Zembower TR, Scheetz MH, (2012) Prospective approach to managing antimicrobial drug shortages. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33: 745–752
13. Luans C, Cardiet I, Roge P, Basle B, Le Corre P, Revest M, Michelet C, Tattevin P, (2014) Causes and consequences of anti-infective drug stock-outs. *Med Mal Infect* 44: 470–477
14. Quadri F, Mazer-Amirshahi M, Fox ER, Hawley KL, Pines JM, Zocchi MS, May L, (2015) Antibacterial drug shortages from 2001 to 2013: implications for clinical practice. *Clin Infect Dis* 60: 1737–1742