

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

**FACULTÉ DE SANTÉ
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2024

THESE 2024 TOU3 2055

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par :

MONTEIL MARINA

**PÉNURIES D'ANTIBIOTIQUES : QUEL EST LE
RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ?**

11 Juillet 2024

Directeur de thèse : Docteur CHAGNEAU Camille

JURY

Président : Docteur CHAPUY-REGAUD Sabine

1er assesseur : Docteur ZAMPA Justine

2ème assesseur : Docteur CHAGNEAU Camille

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

PERSONNEL ENSEIGNANT du département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

Remerciements

A ma Directrice de Thèse, Docteur Camille CHAGNEAU

Je tenais à vous remercier d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse mais également pour votre aide, votre bienveillance, votre disponibilité ainsi que pour toutes les remarques constructives qui m'ont permis d'aboutir à ce rapport de thèse.

Aux membres de mon jury

Madame le Docteur Sabine CHAPUY-REGAUD, professeur de bactériologie et virologie à l'Université Paul Sabatier

Madame le Docteur Justine Zampa, pharmacienne hospitalière

Je tenais à tous vous remercier pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger cette thèse, veuillez accepter ma gratitude et mon plus profond respect.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la place, à ceux toujours présents comme aux anciens. Un grand merci de m'avoir accompagné tout au long de mes études.

A ma famille, mon frère ainsi que mes parents qui m'ont toujours soutenus depuis le début, malgré toutes ces années d'études. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir permis d'être là où j'en suis maintenant.

A mes amies de cette faculté, Justine, Anaïs et Marya, avec qui nous avons pu partager toutes ces années d'études, plus longues les unes que les autres. A nos fous rires et à tout ce qu'il reste encore à partager.

A toi Louis, d'avoir toujours été présent dans tous ces instants de ma vie, en passant par des moments de doute, de remise en question mais aussi de joie. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue à chaque étape de ma vie.

Table des matières

Liste des abréviations	7
Table des figures	9
Table des tableaux	13
Tables des annexes	14
Introduction	15
I. Utilisation des antibiotiques à l'officine	16
A. Généralités.....	16
1. Indications majoritaires.....	16
a. Angine.....	17
b. Otite moyenne aiguë.....	20
c. Pneumonie.....	22
d. Infections urinaires.....	25
2. Principales classes d'antibiotiques rencontrées à l'officine.....	28
a. Bêta-lactamines.....	30
b. Macrolides.....	32
c. Fluoroquinolones.....	32
d. Autres antibiotiques.....	33
B. Consommation d'antibiotiques.....	34
1. Consommation européenne : La France mauvaise élève.....	35
2. Consommation française.....	36
C. Lien entre antibiorésistance et consommation d'antibiotiques.....	40
1. L'antibiorésistance, un problème de santé publique.....	40
2. Mécanismes de résistance chez les bactéries.....	41
3. Lien entre consommation et antibiorésistance.....	44
a. Lien entre augmentation de la consommation et augmentation de l'antibiorésistance.....	44
b. Lien entre diminution de la consommation et diminution de l'antibiorésistance.....	46
D. Actions menées pour lutter contre l'antibiorésistance.....	47
1. Organisation de la lutte contre l'antibiorésistance.....	47
2. Campagnes de sensibilisation au grand public.....	49
3. Diminuer l'utilisation des antibiotiques en améliorant le diagnostic : cas du TROD angine.....	52
II. Pénurie d'antibiotiques	56
A. Etats des lieux.....	56
1. Antibiotiques les plus concernés.....	56
2. Zoom sur les formes pédiatriques.....	59
B. Causes probables aux pénuries.....	62
1. Production délocalisée et réglementation renforcée.....	63
2. Consommation.....	66

3. Modèle économique.....	66
4. Problématique des antibiotiques.....	69
C. Conséquences de la pénurie.....	72
1. Préjudice sanitaire et risque d'erreur.....	72
2. Préjudice financier.....	73
3. Conséquences sociétales.....	74
D. Lutte contre la pénurie d'antibiotiques.....	75
1. Actions décisionnelles.....	75
2. Actions sur le terrain.....	77
III. Rôle du pharmacien d'officine face aux pénuries d'antibiotiques.....	79
A. Sensibilisation et éducation au bon usage des antibiotiques et à la prévention des infections.....	79
1. Prévention des infections.....	80
a. Importance de la vaccination dans la prévention des infections.....	80
b. Prescription/Vaccination : nouvelles missions du pharmacien.....	82
c. Règles d'hygiène.....	83
2. Importance d'un usage approprié des antibiotiques.....	86
a. Prévention du développement des résistances.....	87
b. Respect des posologies et de la durée du traitement.....	87
c. Limitation de l'automédication.....	88
d. Sensibilisation aux médicaments jetés : Cyclamed.....	89
B. Conduite à tenir du pharmacien lors d'une délivrance en contexte de pénurie d'antibiotiques.....	91
1. Comment s'assurer de la disponibilité à l'officine.....	91
2. Renvoi vers une autre officine.....	96
3. Adaptation de traitement.....	98
a. Préparations magistrales.....	98
b. Utilisation de formes adultes à destination pédiatrique.....	99
4. Substitution en accord avec le médecin.....	102
IV. Les pénuries d'antibiotiques : enquête de terrain auprès des officinaux...103	
A. Matériels et méthodes.....	104
B. Résultats.....	105
C. Discussion.....	111
V. Perspectives : des solutions potentielles pour lutter contre la pénurie à l'officine.....	113
A. La délivrance à l'unité : une bonne solution ?.....	113
B. Faciliter l'accès aux disponibilités des spécialités pour les médecins.....	115
C. Majorer la communication sur les outils mis en place.....	116
D. Fiche réflexe afin d'aider le pharmacien en contexte de pénurie.....	117
Conclusion.....	120
Références bibliographiques.....	121

Liste des abréviations

SGA : Streptocoque β -hémolytique du groupe A

RAA : Rhumatisme articulaire aigu

GNA : Glomérulonéphrite aiguë

TROD : Test rapide d'orientation diagnostique

C2G : Céphalosporines de 2e génération

C3G : Céphalosporines de 3e génération

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

ORL : Otorhinolaryngologie

OMA : Otite Moyenne Aigüe

DCI : Dénomination Commune Internationale

DDJ : Dose définie journalière

VO : Voie orale

SNDS : Système National des Données de Santé

ESAC-Net : European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

TTC : Toutes Taxes Comprises

ONERBA : Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

RéPias : réseau de prévention des infections associés aux soins

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

MNU : médicaments non utilisés

DASRI : Déchets d'activité de Soins à Risques Infectieux

MITM : Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur

SMR : Service Médical Rendu

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CEPS : Comité Economique des produits de Santé

UNCAM : Union National des Caisses d'Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

HPV : Virus du Papillome Humain

IST : Infection Sexuellement Transmissible

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

DP : Dossier Pharmaceutique

RPPS : Répertoire partagé des professionnels de santé

CPS : Carte de Professionnel de Santé

ARS : Agence Régionale de Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

FSPF : Fédération Française des Pharmaciens d'Officine

Table des figures et des tableaux

Figure n°1 : Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques..	14
Tableau n°1 : Score clinique de Mac Isaac.....	15
Figure n°2 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de l'angine.....	17
Figure n°3 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de l'otite aiguë moyenne.....	19
Tableau n°2 : Différence entre la pneumopathie typique et la pneumopathie atypique.....	20
Figure n°4 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de la pneumonie aiguë communautaire de l'adulte.....	22
Figure n°5 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de la cystite.....	25
Tableau n°3 : Prescription dans le secteur de ville exprimées en nombre de prescriptions par an pour 1000 habitants entre 2012 et 2022.....	26
Tableau n°4 : Consommation des différentes classes d'antibiotiques exprimées en dose définie journalière (DDJ) pour 1000 habitants entre 2012 et 2022 en secteur de ville.....	27
Tableau n°5 : Classification des pénicillines et association de pénicillines selon leur sous-groupe.....	28
Tableau n°6 : Classification des céphalosporines selon leur sous-groupe.....	28
Tableau n°7 : Classification des macrolides et apparentés selon leur sous-groupe..	29
Tableau n°8 : Classification des fluoroquinolones selon leur sous-groupe.....	30
Figure n°6 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en Europe dans le secteur officinal entre 2009 et 2019.....	32
Figure n°7 : Consommation des antibiotiques en fonction de la classe thérapeutique par pays en 2020.....	33

Figure n°8 : Évolution des consommations (DDJ/1000 habitants/j) et des prescriptions d'antibiotiques exprimées pour 1000 habitants et par jour entre 2012 et 2022 en secteur de ville.....	34
Figure n°9 : Nombre de doses définies journalières dans les sept principales classes en 2020 pour 1000 habitants par jour.....	35
Figure n°10 : Nombre de doses définies journalières dans les sept principales classes en 2022 pour 1000 habitants par jour.....	36
Figure n°11 : Nombre de prescription d'antibiotiques en ville par classe d'âge en 2022 selon les différents mois.....	37
Figure n°12 : Mécanismes de résistances bactériennes aux antibiotiques.....	39
Figure n°13 : Mécanismes de transfert de résistances aux antibiotiques : conjugaison (à gauche) et transduction (à droite).....	40
Figure n°14 : Mécanismes de transfert de résistances aux antibiotiques : transformation (à gauche) et transposition (à droite).....	40
Figure n°15 : Mécanisme de pression de sélection lors d'utilisation d'antibiotiques.	41
Figure n°16 : Evolution de la résistance à la Pénicilline dans les infections invasives à pneumocoque de l'enfant (à gauche) et de l'adulte (à droite) de 2001 à 2021.....	42
Figure n°17 : Pourcentage de résistances aux C3G en santé humaine en 2017 chez E. Coli (à gauche) et K. Pneumoniae (à droite) en Europe.....	43
Figure n°18 : Cartographie des dispositifs de surveillance de l'antibiorésistance, de l'utilisation d'antibiotiques chez l'humain, l'animal et dans l'environnement en 2021.....	45
Figure n°19 : Campagne de sensibilisation sur l'usage des antibiotiques.....	47
Figure n°20 : Messages de sensibilisation sur l'usage des antibiotiques et les mesures d'hygiène associées.....	48
Figure n°21 : Affiche de sensibilisation sur le bon usage des antibiotiques.....	49
Figure n°22 : Arbre décisionnel de la conduite à tenir lors d'un TROD angine sans prescription.....	51

Figure n°23 : Arbre décisionnel de la conduite à tenir lors d'un TROD angine en présence d'une ordonnance.....	52
Tableau n°9 : Représentation des disponibilités de stock de différentes molécules en fonction des mois de l'année sur la période de janvier 2023 à avril 2024 à partir des données de l'ANSM.....	54
Figure n°24 : Ventes hebdomadaires d'amoxicilline buvable 500mg/5ml (forme pédiatrique) en officine.....	57
Figure n°25 : Ventes hebdomadaires d'amoxicilline buvable 250mg/5ml (forme pédiatrique) en officine.....	58
Figure n°26 : Nombre de jours de stocks d'amoxicilline buvable 500mg/5ml (forme pédiatrique) en officine.....	59
Figure n°27 : Répartition des causes d'une rupture d'approvisionnement en médicament.....	60
Figure n°28 : Évolution du chiffre d'affaires de l'industrie du médicament en France entre 1990 et 2021, exprimé en millions d'euros.....	61
Figure n°29 : Part de la production réalisée en France.....	62
Figure n°30 : Consommation de médicaments entre 2012 et 2027 en fonction des régions du monde, exprimé en milliards de doses journalières.....	63
Tableau n°10 : Exemple de fixation de prix du générique pour un prix de princeps défini.....	65
Figure n°31 : Répartition des déclarations de ruptures en fonction de l'ancienneté de la spécialité.....	65
Figure n°32 : Classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures de stock..	67
Figure n°33 : Ventes hebdomadaires d'amoxicilline en nombre de boîtes ou de flacons dans le secteur officinal.....	68
Figure n°34 : Calendrier vaccinal 2024.....	78
Figure n°35 : Poster de promotion des règles d'hygiène et de limitation de la propagation d'une infection.....	82
Figure n°36 : Flyer pour la prévention des IST.....	83

Tableau n°11 : Niveau d'excrétion et stabilité environnementale (exprimée en demie-vie) en fonction des différentes familles d'antibiotiques.....	88
Tableau n°12 : Tableau répertoriant les médicaments avec des difficultés d'approvisionnement.....	90
Figure n°37 : Résumé d'informations concernant le Spiramycine 1,5 M.UI / 750 000 UI + Metronidazole 250 / 125 mg sous forme de comprimé pelliculé.....	91
Figure n°38 : Visualisation du DP-Rupture sur le logiciel WIN PHARMA pour l'association amoxicilline et acide clavulanique.....	92
Figure n°39 : Schéma récapitulatif du fonctionnement du DP rupture.....	93
Figure n°41 : Fonctionnement du site Vigirupture.....	95
Tableau n°13 : Dose unitaire d'amoxicilline en fonction du poids de l'enfant pour une posologie de 100 mg/kg/j (exemple dans une indication d'otite moyenne aiguë).....	98
Figure n°42 : Schéma récapitulatif du protocole à suivre pour la dilution d'amoxicilline 1g en l'absence de formes buvables chez un enfant de moins de 12kg.....	98
Figure n°43 : Statut au sein de l'officine des personnes interrogées.....	102
Figure n°44 : Impact de la pénurie d'antibiotiques.....	103
Figure n°45 : "Quels sont les antibiotiques les plus touchés par la pénurie dans votre officine ?" selon les répondants.....	104
Figure n°46 : Adaptation à l'officine en cas de pénurie.....	105
Figure n°47 : Connaissance des outils mis à disposition par les agences de santé.....	106
Figure n°49 : Etes-vous favorable à la mise en place d'une délivrance unitaire ? Répartition des réponses "oui" et "non" en fonction du statut du répondant.....	107
Figure n°50 : Fiche réflexe "Conduite à tenir en cas de pénurie d'antibiotiques".....	116

Tables des annexes

Annexe n°1 : Recommandations et conduite à tenir en cas de tension d'approvisionnement sur les formes pédiatriques des antibiotiques

Annexe n°2 : Fiche d'utilisation à délivrer aux patients pour la préparation magistrale à base d'amoxicilline dosée à 500 mg

Annexe n°3 : Questions associées du questionnaire "Thèse sur les pénuries d'antibiotiques"

Annexe n°4 : Réponses associées du questionnaire "Thèse sur les pénuries d'antibiotiques"

Introduction

Les pénuries d'antibiotiques constituent une crise silencieuse mais croissante qui menace la santé publique mondiale. Bien que les antibiotiques soient des médicaments essentiels, permettant de traiter une vaste gamme d'infections bactériennes et de réaliser des interventions médicales complexes en toute sécurité, leur disponibilité est de plus en plus compromise.

Ce choix de thème pour ma thèse de fin d'étude m'a paru logique au vu du contexte actuel. Ayant travaillé pendant mes études dans une officine, j'ai pu constater l'évolution des ruptures de stock qui sont de plus en plus nombreuses et notamment dans le secteur de l'infectiologie. Il est difficile pour les professionnels de santé mais également pour les patients de faire face à cette pénurie d'antibiotiques où des solutions évoquées restent insuffisantes par rapport à l'ampleur de la crise sanitaire.

Cette thèse est composée de différentes parties, complémentaires les unes des autres.

D'abord, nous allons évoquer des généralités sur l'utilisation des antibiotiques à l'officine avec les indications majoritaires, les classes d'antibiotiques retrouvées à l'officine mais aussi la consommation de ces derniers. Nous allons aussi aborder le lien qui existe entre antibiorésistance et consommation d'antibiotiques mais également les moyens de lutte mis en place afin de garantir le bon usage des antibiotiques.

Ensuite, nous allons faire un état des lieux des pénuries d'antibiotiques actuelles avec une discussion sur les potentielles causes et conséquences de ces tensions d'approvisionnement tout en les mettant en lien avec des moyens mis en place pour lutter contre ces ruptures.

Puis nous allons détailler le rôle du pharmacien face à la pénurie actuelle, notamment au travers de la prévention des infections et de l'éducation des patients au bon usage du médicament. Dans cette partie, nous allons également détailler la conduite à tenir lorsque le pharmacien fait face à une rupture de stock d'antibiotiques.

La quatrième partie correspond à une enquête de terrain effectuée afin de mettre en lien l'aspect théorique des pénuries et l'aspect pratique, ce que le pharmacien vit au quotidien.

Enfin, la dernière partie sera consacrée aux perspectives afin de déterminer et de discuter de différentes solutions afin de faire face à ces nombreuses pénuries à l'officine.

I. Utilisation des antibiotiques à l'officine

A. Généralités

1. Indications majoritaires

Les infections bactériennes constituent une part significative des problèmes de santé rencontrés à l'officine. Elles représentent la deuxième cause de décès à travers le monde, après les pathologies cardiovasculaires. Selon cette étude menée en 2019 (avant la pandémie), il a été estimé à environ 7,7 millions de morts liés à une infection bactérienne (1).

Les indications principales pour l'utilisation d'antibiotiques couvrent un large spectre de pathologies diverses et variées, allant des infections bénignes aux cas les plus graves mettant en jeu le pronostic vital. Pour chaque type d'infection, nous détaillerons les signes cliniques et/ou biologiques, les germes incriminés et les traitements associés. Il ne sera pas mentionné les infections d'origine virale, qui ne nécessitent pas une prise en charge avec un traitement antibiotique.

Les principales infections bactériennes rencontrées en ville seront traitées dans la partie suivante et sont les infections :

- De la sphère oto-rhino-laryngée (ORL) (38%)
- Affections des voies respiratoires basses (24%)
- Affections de l'appareil urinaire (14%)
- Autres diagnostics (13%)

L'amoxicilline est l'antibiotique le plus utilisé dans la majorité des infections (2). Cependant, pour les affections de l'appareil urinaire, il s'agit de la fosfomycine qui représente environ 40% des prescriptions d'antibiotiques selon la figure n°1.

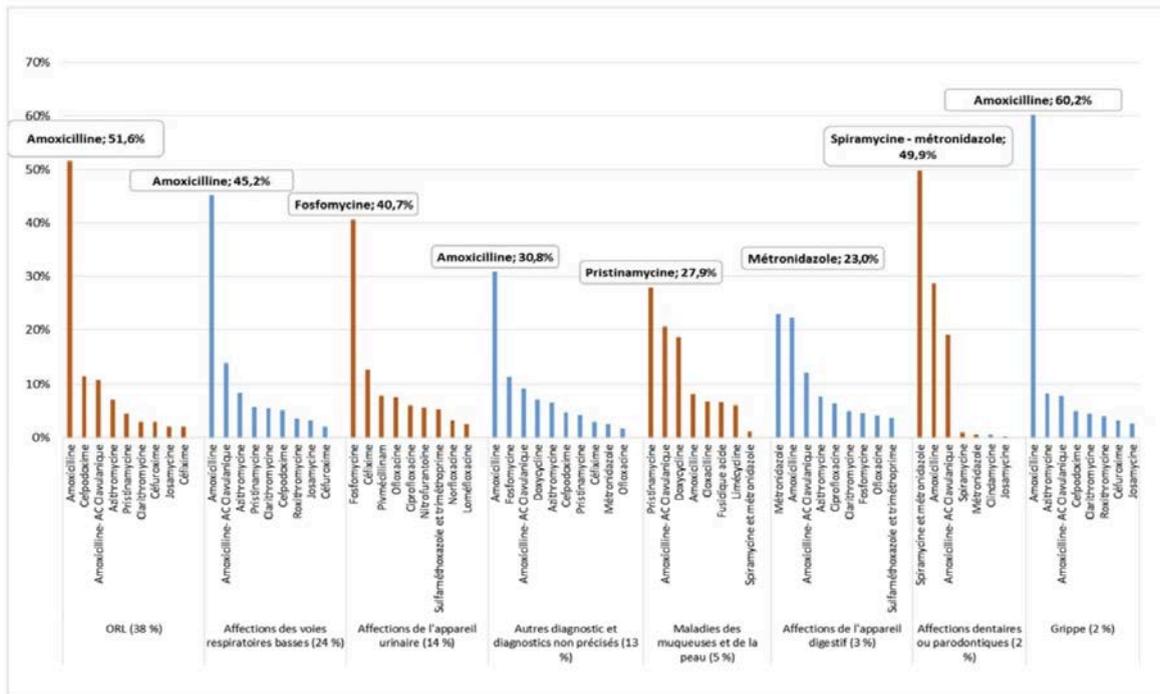


Figure n°1 : Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques (2)

a. Angine

Dans les angines d'origine bactérienne ou virale, on observe une inflammation aiguë des amygdales palatines qui peut se généraliser à l'ensemble du pharynx. On estime l'incidence de cette pathologie à 9 millions de cas chaque année en France. La majorité (60 à 90% selon l'âge) est d'origine virale donc ne nécessite pas une prescription d'antibiotiques. Cependant, il est courant de voir une prescription d'antibiotiques pour des angines virales mal diagnostiquées, ce qui contribue à leur mésusage et à l'expansion de l'antibiorésistance.

Dans les germes mis en cause dans les angines bactériennes, on retrouve principalement le streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) aussi appelé *Streptococcus pyogenes*. Il représente environ 20% des causes d'angines avec 25 à 40% des cas chez l'enfant (3). Avant l'âge de 3 ans, l'angine est généralement virale mais entre 5 et 15 ans, il y a un pic de l'angine bactérienne. Il existe néanmoins d'autres bactéries pouvant engendrer une angine mais celles-ci sont plus rares : autres streptocoques β -hémolytiques, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* et bacilles anaérobies.

Selon l'agent étiologique en cause, la clinique est variable. Cependant, on retrouve certains éléments qui caractérisent une angine à SGA comme une apparition

brutale, une fièvre supérieure à 38°C, une odynophagie intense ou une dysphagie, un purpura du voile du palais, des adénopathies satellites sensibles, des douleurs abdominales et un rash scarlatiniforme. L'angine peut avoir plusieurs aspects : érythémateuse ou érythématopultacée et autres formes. C'est l'examen clinique qui permet de faire le diagnostic d'angine mais il ne permet pas d'établir avec certitude que l'angine est d'origine bactérienne. Il y a des risques de complications avec une angine à SGA, elles sont très rares mais potentiellement graves (4) :

- Rhumatisme articulaire aigu (RAA) : complication cardiaque
- Glomérulonéphrite aiguë (GNA)
- Érythème noueux
- Scarlatine
- Complications suppurées locorégionales

Seules les angines bactériennes à SGA nécessitent et justifient une prescription d'antibiotiques de par la gravité des complications post-infectieuses potentielles, notamment vis-à-vis du RAA. L'antibiothérapie permet également une disparition des symptômes en 24h et une diminution de la contagiosité. La mise en place d'un traitement antibiotique doit se baser sur l'utilisation d'outils diagnostics. Il existe un tableau qui permet de définir un score clinique de Mac Isaac (5) (tableau 1). Le calcul de ce score va permettre de déterminer le degré de nécessité d'effectuer un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) angine chez un patient. Le but étant de cibler les patients les plus susceptibles de présenter une angine bactérienne à SGA qui sera détectée par le TROD. Attention, ce score n'a aucune valeur chez l'enfant. En fonction du résultat, il est possible par la suite d'effectuer un TROD. Ce test peut être effectué dès l'âge de 10 ans pour les enfants et pour les adultes ayant obtenu un score de Mac Isaac ≥ 2 .

Critères	Score
Fièvre > 38°C	+1
Atteinte amygdalienne	+1
Absence de toux	+1
Adénopathies cervicales sensibles	+1
Age entre 15 et 44 ans	0
≥ 45 ans	-1

Tableau n°1 : Score clinique de Mac Isaac (5)

Pour ce qui est du TROD angine, l'explication de son principe sera détaillée plus tard dans la partie D correspondant aux actions menées pour lutter contre l'antibiorésistance.

En 1ère intention, le traitement antibiotique est l'amoxicilline par voie orale (6):

- 50 mg/kg/jour en 2 prises chez l'enfant
- 2 g /jour en 2 prises chez l'adulte

Le traitement doit être poursuivi jusqu'au 6e jour.

En 2e intention, il peut être prescrit des céphalosporines orales de 2e (C2G) ou de 3e génération (C3G) dans le cas d'allergie vraie aux pénicillines. Les posologies sont :

- Enfant : Cefpodoxime (C3G) 8 mg/kg/j pendant 5 jours
- Adulte :
 - Cefpodoxime (C3G) 100 mg 2x/j pendant 5 jours
 - Céfuroxime (C2G) 250 mg 2x/j pendant 4 jours

En cas d'allergie aux β -lactamines, il sera possible d'utiliser des macrolides. La résistance du SGA aux macrolides est inférieure à 10 % mais reste néanmoins possible. Les posologies sont :

- Enfant :
 - Azithromycine 20 mg/kg/j pendant 3 jours
 - Clarithromycine 15 mg/kg/j pendant 5 jours
- Adulte :
 - Azithromycine 500 mg/j pendant 3 jours
 - Clarithromycine 500 mg/j pendant 5 jours

En complément de l'antibiothérapie, il convient d'associer un traitement symptomatique comme cité dans la figure n°2.

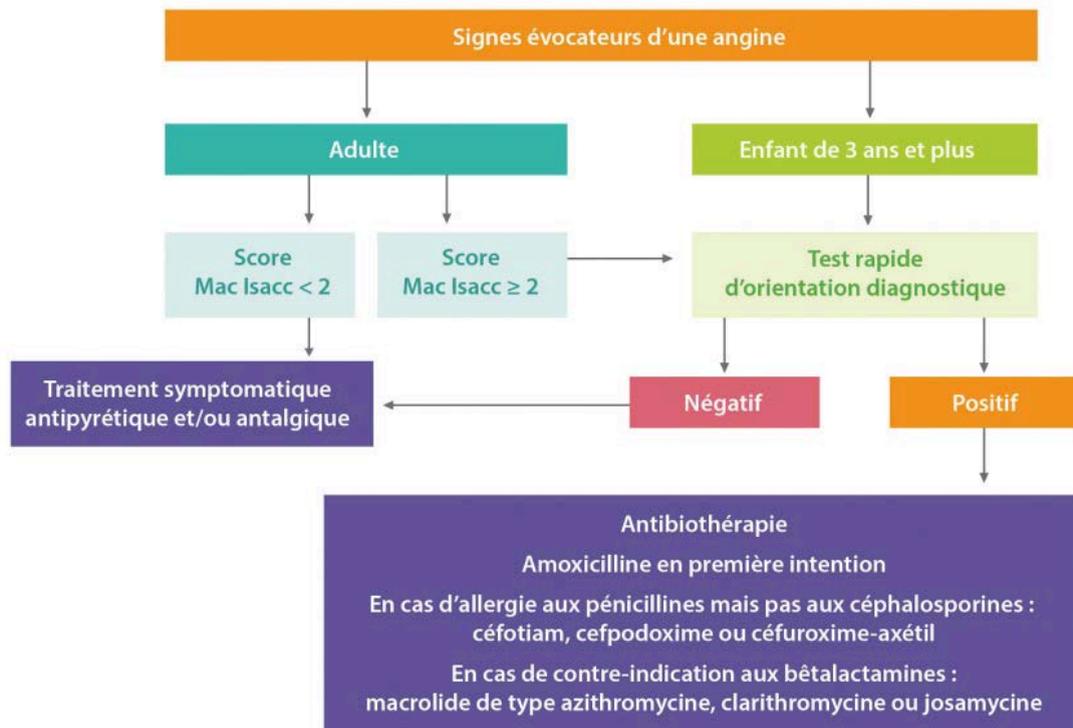


Figure n°2 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de l'angine (7)

b. Otite moyenne aiguë

L'Otite Moyenne Aiguë (OMA) est définie par une otalgie intense qui résulte d'une inflammation d'origine infectieuse des cavités de l'oreille moyenne. On retrouve de nombreux signes caractéristiques :

- Signes fonctionnels : une otalgie, une hypoacousie, une irritabilité ou des pleurs
- Signes généraux : de la fièvre, de la toux, une rhinorrhée, un encombrement des voies aériennes supérieures, des diarrhées ou des vomissements
- Signes otoscopiques : une inflammation tympanique ou un épanchement rétro-tympanique

Ces signes permettent d'établir le diagnostic et de différencier les otites moyennes aiguës congestives, des otites moyennes séromuqueuses et des otites moyennes aiguës purulentes (8).

L'incidence est maximale chez le nourrisson entre 6 et 24 mois avec une prédominance hivernale établie. Les otites moyennes aiguës dites congestives ont, en général, comme point de départ une infection virale du rhinopharynx. Elles sont spontanément résolutes en 3 jours. Cependant, dans 10% des cas, elles se

compliquent en otite moyenne aiguë purulente par la modification des rapports entre les bactéries commensales et les muqueuses qui favorise la prolifération bactérienne. Dans 60 à 70% des cas, il s'agit d'une origine bactérienne. Les agents pathogènes mis en cause sont *Haemophilus influenzae* (40 à 45%), *Streptococcus pneumoniae* (25 à 40%) et *Branhamella* ou *Moraxella catarrhalis* (5 à 10%) (9).

Les otites congestives et séromuqueuses ne nécessitent pas l'utilisation d'antibiothérapie. Il n'y a que l'otite moyenne aiguë purulente qui justifie l'utilisation d'antibiotiques, le but étant de réduire la durée, l'intensité des symptômes et de prévenir les complications. La guérison est spontanée dans 80% des cas. Chez l'enfant de moins de 2 ans, il est recommandé de prescrire une antibiothérapie d'emblée. Pour les enfants de plus de 2 ans, il faudra prendre en compte l'intensité du tableau clinique.

D'après la figure n°3, en 1ère intention, on utilise l'amoxicilline chez l'enfant et l'adulte. Les posologies sont :

- Enfant : 80 à 90 mg/kg/j (10)
 - Si moins de 2 ans : 10 jours
 - Si plus de 2 ans : 5 jours
- Adulte : 1g 3x/j pendant 5 jours (11)

En cas d'échec thérapeutique, il peut être proposé les antibiotiques suivants, en fonction de la situation :

- En cas de syndrome otite-conjonctivite (*H. influenzae* suspecté) : Association amoxicilline/acide clavulanique : 1 g 3x/j pendant 5 à 10 jours (pour les moins de 2 ans)
- Si allergie vraie aux pénicillines :
 - Céfuroxime (C2G) : 500 mg/j chez l'adulte
 - Cefpodoxime (C3G) : 8 mg/kg/j chez l'enfant et 400 mg/j chez l'adulte
- Si contre-indication aux β -lactamines :
 - Pristinamycine, cotrimoxazole chez l'adulte
 - Cotrimoxazole chez l'enfant

Il faudra penser à associer l'antibiothérapie avec des antalgiques et des antipyrétiques. Selon les symptômes, il est aussi possible de conseiller des gouttes auriculaires contenant un anesthésique local pour les otites congestives. Cependant, les gouttes contenant des antibiotiques ont pour seule indication les otites externes.

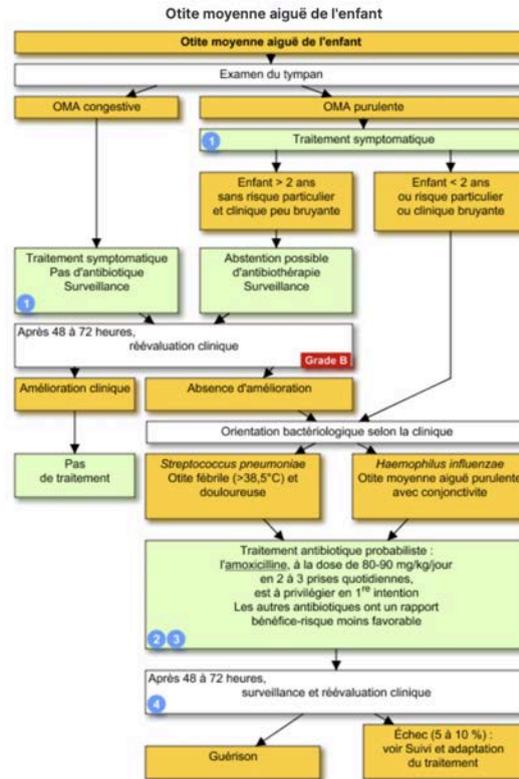


Figure n°3 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de l'otite aiguë moyenne (12)

c. Pneumonie

La pneumonie ou pneumopathie bactérienne est une infection aiguë pulmonaire bactérienne. Elle est due le plus souvent au *Streptococcus pneumoniae*, mais elle peut aussi être causée par *Mycoplasma pneumoniae* (13). Elle peut survenir d'emblée ou peut être une évolution compliquée d'une pneumopathie virale (par exemple la grippe).

Les agents infectieux les plus courants sont les suivants :

- *Streptococcus pneumoniae* : principal agent pathogène responsable de la pneumonie bactérienne
- *Haemophilus influenzae type b* : 2e agent étiologique le plus fréquemment rencontré en cas de pneumonie bactérienne
- Virus respiratoire syncytial : agent pathogène qui est le plus souvent responsable de pneumonie virale

Les symptômes varient en fonction de la bactérie en cause mais aussi du terrain de la personne atteinte. Lorsque la pneumonie est due à la bactérie pneumocoque par

exemple, il s'agit d'une pneumopathie que l'on appelle typique, aussi appelée pneumopathie franche lobaire aiguë. Les symptômes surviennent brutalement et la personne présente :

- Une fièvre d'emblée importante (39 - 40° C) avec des frissons
- Un essoufflement
- Une douleur thoracique
- Une asthénie

Cependant, lorsque la bactérie *Mycoplasma pneumoniae* est en cause, il s'agit d'une pneumopathie que l'on appelle atypique (tableau n°2). Les symptômes apparaissent progressivement et sont souvent moins caractéristiques (14) :

- Une fièvre peu élevée
- Une toux modérée
- Une gêne thoracique peu marquée

Pneumopathie typique	Pneumopathie atypique
Fièvre élevée (>38.5°C) Tableau septique franc Altération de l'état général Douleur thoracique localisée Toux avec expectorations purulentes	Fièvre modérée (<38.5°C) Pas d'altération de l'état général Toux sèche
Auscultation et radiographie pulmonaire anormales Hyperleucocytose Hémocultures parfois positives	Auscultation et radiographie pulmonaire souvent normales
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Tableau n°2 : Différence entre la pneumopathie typique et la pneumopathie atypique (15)

La pneumonie due au pneumocoque peut se compliquer en bactériémie. La bactérie responsable se dissémine dans la circulation sanguine. Il y a également des risques d'abcès du poumon, de pleurésie (du liquide apparaît entre les deux feuillets de la plèvre) ce qui peut induire la décompensation d'une maladie chronique. La présence d'une de ces complications nécessite une hospitalisation de la personne.

Devant une pneumonie, on va chercher à distinguer les patients à hospitaliser d'emblée de ceux pouvant être traités en ambulatoire (16). Cette distinction repose à la fois sur la recherche de facteurs de risque mais aussi sur le risque de mortalité, en prenant en compte les signes de gravité. Le diagnostic est confirmé par la

radiographie thoracique et doit être réalisée dans les 72 heures, ou immédiatement en cas d'urgence. On observe un ou plusieurs foyers d'alvéolite.

Pour ce qui est du traitement, nous ne parlerons que du cas de la pneumonie aiguë communautaire de l'adulte qui reste le cas le plus fréquent.

En 1ère intention, on utilise l'amoxicilline chez un adulte sans facteur de risque ni signe de gravité (figure n°4). Les posologies sont (17) :

- Adulte : 1g 3x/j pendant 5 jours

Dans le cas où la personne est allergique à l'amoxicilline ou qu'il y a un doute avec une pneumonie atypique, on utilise la pristinamycine. Les posologies sont :

- Adulte : 1g 3x/j pendant 5 jours

Lors d'une pneumonie atypique, il est utilisé en 1ère intention les macrolides (18) : clarithromycine pendant 5 jours ou azithromycine pendant 3 jours. En seconde intention, la doxycycline pourra être utilisée pendant 7 jours puis en dernière intention il y a les quinolones.

Si au bout de 48-72h, il n'y a pas d'amélioration, on va effectuer une radiographie qui peut mener à une hospitalisation ou à l'adaptation/la poursuite du traitement pour 7 à 14 jours au total.

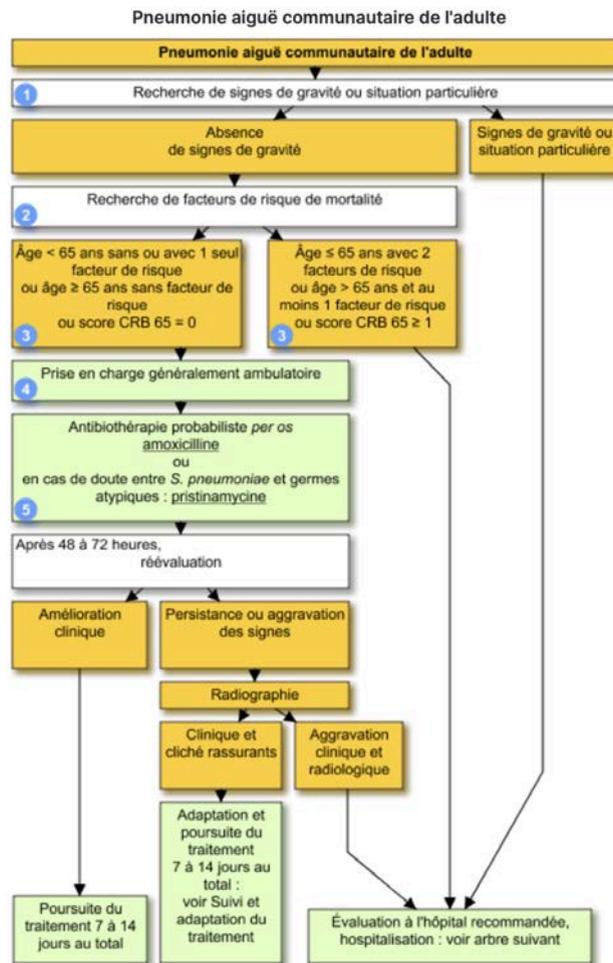


Figure n°4 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de la pneumonie aiguë communautaire de l'adulte (19)

d. Infections urinaires

Les infections urinaires regroupent deux pathologies principales : la cystite et la pyélonéphrite. L'expression clinique reste similaire sur de nombreux points comme les brûlures mictionnelles, une pollakiurie, une dysurie et une hématurie. La pyélonéphrite est une affection plus sévère que la cystite, il y a généralement de la fièvre et une altération de l'état général du fait de l'atteinte tissulaire. De plus, les douleurs se localisent en général au niveau des reins lors d'une pyélonéphrite.

Les facteurs pouvant favoriser la survenue d'une infection urinaire sont (20) :

- Grossesse
- Obstruction ou des malformations de l'appareil urinaire
- Toxines liées à certaines bactéries
- Anomalies de la fonction vésicale

- Sondes urinaires
- Rapports sexuels
- Ménopause
- Manque d'hydratation
- Hygiène intime insuffisante
- Traitement antibiotique

La cystite peut se compliquer en pyélonéphrite. Il faudra donc être vigilant car la prise en charge est différente. Les germes les plus fréquemment incriminés sont (20) :

- *Escherichia coli* : représente environ 75-85% des cas (cela dépend des études et des pays)
- Autres entérobactéries comme *Klebsiella spp.* et *Proteus spp.* : environ 4% chacune
- *S. saprophyticus* : moins de 4% des infections urinaires simples

Le médecin traitant ou le pharmacien d'officine réalise le test de la bandelette urinaire qui permet la recherche de la présence de leucocyturie et bactériurie. Les leucocytes et les nitrites sont présents dans les urines lors d'une infection urinaire. Si la bandelette est négative, cela exclut le diagnostic de cystite car chez la femme, il y a une bonne valeur prédictive négative. Lorsque la bandelette est positive donc en faveur d'une infection, le médecin met en place le traitement antibiotique qu'il associe avec les règles hygiéno-diététiques. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) en laboratoire n'est pas utile dans les cas de cystite aiguë simple (21). Celui-ci est réalisé lors de cystites à risque de complications notamment (ex : grossesse, insuffisance rénale sévère, âge > 75 ans, anomalie de l'arbre urinaire).

Concernant la pyélonéphrite, le médecin pourra réaliser une bandelette urinaire. Il s'agit du même test que pour la détection de la cystite. Si le test s'avère négatif, le médecin écartera le diagnostic de pyélonéphrite aiguë. S'il est positif, un ECBU est réalisé systématiquement (22). L'ECBU permet de mettre en évidence la présence d'une leucocyturie et de germes. L'objectif de cette analyse est d'identifier le germe qui est à l'origine de l'infection afin de pouvoir déterminer l'antibiotique le plus adapté, avec la meilleure sensibilité, grâce à l'antibiogramme. Par conséquent, le prélèvement d'urine devra être effectué avant toute mise en place d'un traitement antibiotique. Lors d'un premier épisode de pyélonéphrite aiguë non compliquée, il n'est pas obligatoire de pratiquer une échographie des reins, des voies urinaires et de la vessie. Cependant, cet acte reste recommandé en cas de pyélonéphrite aiguë très douloureuse, si les symptômes persistent malgré un traitement antibiotique poursuivi pendant 3 jours mais aussi en cas de récurrence de pyélonéphrite aiguë.

Pour ce qui est du traitement, il est différent en fonction de la présence ou non de risque de complications ainsi que du caractère récidivant.

Pour la cystite aiguë simple, le traitement est (23) :

- 1e intention : fosfomycine-trométamol 3 g en une prise unique
- 2e intention : pivmecillinam 400 mg 2 fois par jour pendant 3 jours

Pour la cystite aiguë à risque de complications, le traitement probabiliste en attendant le résultat de l'ECBU est :

- 1e intention : nitrofurantoïne 100 mg 3 fois par jour pendant 7 jours
- 2e intention : fosfomycine-trométamol 3 g en une prise unique

A la suite de l'ECBU et suivant les résultats, le traitement est :

- 1e intention : Amoxicilline 1 g 3 fois par jour pendant 7 jours
- 2e intention : Pivmecillinam 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours
- 3e intention : Nitrofurantoïne 100 mg 3 fois par jour pendant 7 jours

Dans le cadre d'une cystite aiguë récidivante, qui se caractérise par au moins 4 épisodes de cystite pendant une période de 12 mois, le traitement curatif est similaire à celui d'une cystite simple. Pour ce qui est de l'antibioprophylaxie, il faudra réaliser un ECBU initialement puis, il sera possible de mettre un traitement en place :

- 1e intention :
 - Fosfomycine-trométamol 3 g en une prise unique tous les 7 jours
 - Triméthoprim 150 mg par jour : à prendre en cas de rapport sexuel (2 heures avant ou après)
- 2e intention : Cotrimoxazole 400 mg/80 mg par jour : à prendre en cas de rapport sexuel (2 heures avant ou après)

Pour la pyélonéphrite, le traitement probabiliste en attendant le résultat de l'antibiogramme (après réalisation de l'ECBU) est (24) :

- 1e intention : ciprofloxacine 500 mg 2 fois par jour (en l'absence de traitement par quinolone dans les 6 mois précédents)
- 2e intention : ceftriaxone (intramusculaire ou intraveineuse) 1 g par jour

A la suite de l'antibiogramme et suivant les résultats, le traitement est :

- 1e intention : Amoxicilline 1 g 3 fois par jour pendant 10 jours
- 2e intention : Cotrimoxazole 800 mg/160 mg 2 fois par jour pendant 10 jours
- 3e intention : Amoxicilline/Acide clavulanique 1 g 3 fois par jour pendant 10 jours

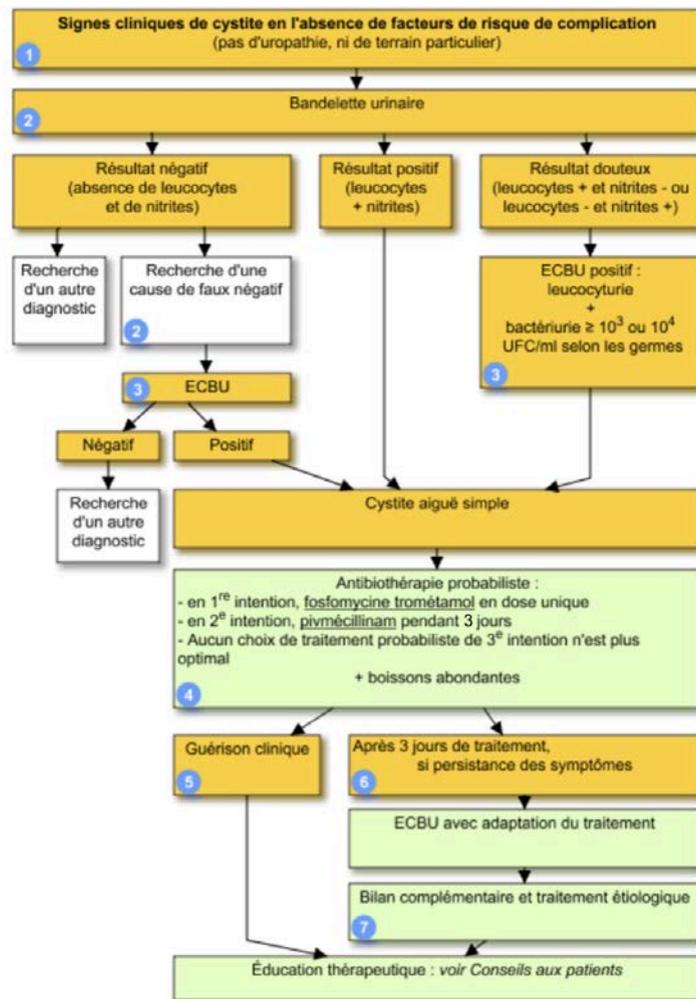


Figure n°5 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de la cystite (25)

2. Principales classes d'antibiotiques rencontrées à l'officine

Les antibiotiques sont classés en différentes catégories, nommées des classes thérapeutiques, en fonction de leurs mécanismes d'action, de leur structure chimique, de leurs spectres d'activité et de leurs propriétés pharmacologiques. Il existe de nombreux antibiotiques commercialisés en France. Ici, nous ne traiterons que les antibiotiques les plus dispensés à l'officine, comme cité dans la figure n°1.

Les pénicillines sont les antibiotiques les plus largement prescrits avec notamment l'Amoxicilline en tête de file (26) (tableau n°3). Ce sont aussi ceux avec la plus forte consommation (tableau n°4). Cela regroupe les associations de pénicillines et les pénicillines à large spectre qui sont :

- Amoxicilline

- Pivmecillinam
- Ampicilline

On retrouve ensuite les céphalosporines mais aussi les associations de pénicillines, par exemple l'association entre Amoxicilline et Acide clavulanique (AUGMENTIN®). Les macrolides et apparentés sont aussi largement utilisés pour diverses infections avec plus de 168 prescriptions par an pour 1000 habitants. On peut retrouver également les quinolones. Celles-ci sont de moins en moins prescrites à cause de nombreux effets indésirables plus ou moins graves, de leur effet sur l'écologie bactérienne et de la sélection de résistance qui est importante, néanmoins, il n'est pas rare de les dispenser à l'officine. Elles comptabilisent plus de 36 prescriptions par an pour 1000 habitants. On peut aussi mentionner les tétracyclines qui représentent malgré tout plus de 35 prescriptions par an pour 1000 habitants. Dans les autres antibiotiques prescrits, on retrouve la Pristinamycine (PYOSTACINE®), le Cotrimoxazole (BACTRIM ou BACTRIM FORTE®) et la Fosfomycine (MONURIL®). Ce sont des antibiotiques courants à l'officine et qui sont concernés par la problématique de pénurie. Le BIRODOGYL®, composé d'un macrolide (Spiramycine) et d'un nitroimidazolé (Métronidazole) est largement prescrit. Les autres classes d'antibiotiques ne seront pas abordées ici car trop peu prescrites et délivrées à l'officine mais également très peu impactées par les ruptures de médicaments.

Classe ATC	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	%2022/2012
J01A Tétracyclines	48,2	48,5	46,3	44,7	43,4	41,7	40,4	39,6	38,2	40,4	35,6	-26,0%
J01C Bêta-lactamines, Pénicillines	437,1	448,2	438,0	454,1	470,7	454,4	455,8	451,9	332,9	365,4	440,1	0,7%
<i>dont J01CA Penicillines à large spectre</i>	<i>259,8</i>	<i>275,0</i>	<i>271,9</i>	<i>288,8</i>	<i>307,4</i>	<i>305,3</i>	<i>313,3</i>	<i>313,9</i>	<i>221,0</i>	<i>246,7</i>	<i>301,0</i>	<i>15,9%</i>
<i>dont J01CR Association pénicillines</i>	<i>159,3</i>	<i>155,7</i>	<i>150,0</i>	<i>151,1</i>	<i>149,3</i>	<i>136,4</i>	<i>131,4</i>	<i>128,6</i>	<i>104,2</i>	<i>112,2</i>	<i>132,2</i>	<i>-17,0%</i>
J01D Autres betalactamines	179,1	159,8	147,5	146,0	133,7	107,1	93,5	81,5	53,9	55,6	67,5	-62,3%
J01E Sulfonamides et trimethoprim	15,7	15,8	15,6	15,6	15,9	16,2	16,4	16,7	16,9	17,1	18,4	17,1%
J01F Macrolides	165,8	155,9	138,3	143,0	138,1	129,7	126,6	121,1	99,2	102,3	132,9	-19,8%
J01M Quinolones	83,4	79,7	74,1	68,8	63,7	56,3	51,8	42,1	35,0	34,6	36,4	-56,4%
J01R Association antibactériens	45,7	42,8	40,4	38,3	37,5	35,5	33,2	30,9	27,7	27,1	25,3	-44,7%
J01X Autres antibactériens	48,1	50,3	52,3	55,4	58,4	60,2	61,6	64,0	59,9	62,2	65,3	35,9%
Total J01	1023,0	1000,9	952,5	965,9	961,3	900,9	879,1	847,6	663,5	704,6	821,5	-19,7%

Tableau n°3 : Prescription dans le secteur de ville exprimées en nombre de prescriptions par an pour 1000 habitants entre 2012 et 2022 (26)

Classe ATC	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	%2022/2012
J01A Tétracyclines	3,2	3,3	3,0	3,1	3,0	3,0	2,9	2,8	2,6	2,8	2,5	-22,5%
J01C Bêta-lactamines, Pénicillines	11,6	12,1	11,9	12,6	13,1	12,8	13,1	13,1	10,0	10,7	12,9	10,8%
<i>dont J01CA Penicillines à large spectre</i>	6,4	6,8	6,8	7,4	8,0	8,0	8,5	8,5	6,2	6,7	8,2	29,3%
<i>dont J01CR Association pénicillines</i>	4,8	4,8	4,6	4,8	4,8	4,4	4,3	4,2	3,6	3,8	4,4	-8,1%
J01D Autres betalactamines	2,5	2,2	2,1	2,1	2,0	1,6	1,4	1,3	0,9	0,9	1,0	-59,4%
J01E Sulfonamides et trimethoprime	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	15,8%
J01F Macrolides	3,7	3,4	3,0	3,2	3,0	2,9	2,9	2,7	2,3	2,3	2,9	-19,7%
J01M Quinolones	1,9	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	1,1	1,0	0,9	1,0	-46,8%
J01R Association antibactériens	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	-41,5%
J01X Autres antibactériens	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	-2,3%
Total J01	24,5	24,4	23,3	24,1	24,2	23,1	23,0	22,4	18,1	18,9	21,6	-11,8%

Tableau n°4 : Consommation des différentes classes d'antibiotiques exprimées en dose définie journalière (DDJ) pour 1000 habitants entre 2012 et 2022 en secteur de ville (26)

Par conséquent, dans cette partie, nous ne traiterons que les classes d'antibiotiques mentionnées ci-dessus. Ces classes sont les plus prescrites et donc les plus délivrées à l'officine, avec potentiellement un risque de pénurie associé. Elles seront regroupées par famille avec, à chaque fois de manière succincte : des exemples de molécules, le mode d'action et la voie d'administration.

a. Bêta-lactamines

Les bêta-lactamines regroupent principalement 2 classes thérapeutiques utilisées en médecine de ville : les pénicillines et les céphalosporines (27). Les pénicillines sont les antibiotiques les plus couramment prescrits en France. Les céphalosporines sont étroitement liées aux pénicillines et ont un mode d'action similaire. Les bêta-lactamines vont agir en bloquant la synthèse de divers éléments de la paroi bactérienne. Ce blocage va principalement concerner le peptidoglycane. Il s'agit d'un polymère spécifique de la paroi des bactéries. Le mécanisme d'action est une inhibition d'enzymes responsables de transpeptidation notamment. La transpeptidation est l'étape majeure pour la synthèse du peptidoglycane. Le rôle de la paroi bactérienne est de maintenir la pression osmotique et de protéger la bactérie du monde extérieur. La membrane de la cellule se fragilise et la lyse bactérienne survient. Les bêta-lactamines ont une activité bactéricide. Dans les tableaux ci-dessous (tableau n°5 et tableau n°6), ne seront mentionnés que les groupes de molécules retrouvées à l'officine.

Sous groupes	Exemple(s) de dénomination commune internationale (DCI)	Nom de spécialité	Voie d'administration
Pénicilline A	Amoxicilline	Clamoxyl®	Voie orale (VO) et injectable
Pénicilline V	Phénoxyéthylpénicilline	Oracilline®	VO
Pénicilline M	Oxacilline	Bristopen®	Injectable
Pénicilline G	Benzathine benzylpénicilline	Extencilline®	Injectable
Oxapénam + Pénicilline A	Acide clavulanique/Amoxicilline	Augmentin®	VO et injectable
Amidinopénicilline	Pivmécillinam	Selexid®	VO

Tableau n°5 : Classification des pénicillines et association de pénicillines selon leur sous-groupe (27)

Sous groupes	Exemple(s) de DCI	Nom de spécialité	Voie d'administration
C1G	Céfalexine, Céfadroxil, Céfaclor	Keforal®, Oracefal®, Alfatil®	VO VO VO
C2G	Céfuroxime	Zinnat®	Injectable et VO
C3G	Céftriaxone Céfixime, Cefpodoxime, Cefotiam héxétil	Rocephine® Oroken®, Orelox®, Taketiam/Texodil®	Injectable VO VO VO

Tableau n°6 : Classification des céphalosporines selon leur sous-groupe (27)

Cette classe d'antibiotiques est utilisée dans plusieurs indications comme les infections ORL avec par exemple les angines ou les otites mais également dans les infections de la sphère urinaire, en première comme en seconde intention.

b. Macrolides

Les macrolides tirent leur nom de leur structure chimique en forme de macrocycle. Ce cycle est caractérisé par un anneau lactone à plusieurs atomes de carbone. Le nombre d'atomes de carbone dans l'anneau va permettre de définir le sous-groupe de la molécule (tableau n°7), par exemple C14 pour 14 atomes de carbone. Ces antibiotiques agissent en inhibant la croissance des bactéries par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes. Découverte dans les années 1950, l'érythromycine a été largement utilisée pour traiter diverses infections, cependant, elle a été remplacée par des macrolides plus modernes en raison de leur meilleure efficacité et de leur meilleure tolérance. Il existe des molécules dites « apparentées aux macrolides » : les lincosamides et synergistines qui ont des structures chimiques différentes mais le même mode d'action (28).

Sous groupes	Exemples (DCI)	Nom de spécialité	Voie d'administration
C14	Clarithromycine, Erythromycine, Roxithromycine	Zeclar®, Propiocrine®, Rulid®	VO et injectable, VO et injectable, VO
C15	Azithromycine	Zithromax®	VO
C16	Josamycine, Spiramycine	Josacine®, Rovamycine®	VO, VO et injectable
Lincosamides	Clindamycine	Dalacine®	VO et injectable
Synergistines	Pristinamycine	Pyostacine®	VO

Tableau n°7 : Classification des macrolides et apparentés selon leur sous-groupe (28)

Les macrolides sont utilisés dans diverses infections, en première intention comme en seconde intention. On peut mentionner les infections ORL et la pneumonie, les infections sexuellement transmissibles mais aussi les infections cutanées.

c. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à large spectre qui agissent en inhibant l'ADN gyrase bactérien, perturbant ainsi la réplication de l'ADN. Elles sont souvent utilisées pour traiter les infections urinaires, les infections des voies respiratoires et

certaines infections gastro-intestinales. Les fluoroquinolones sont rangées en sous-groupes selon leur sphère d'action (tableau n°8).

Sous groupes	Exemples (DCI)	Nom de spécialité	Voie d'administration
Urinaires	Norfloxacin	Noroxine®	VO
Systémiques	Ofloxacin, Ciprofloxacine	Oflocet®, Ciflox®	VO et auriculaire VO et injectable
Anti-pneumocoque	Lévofloxacine, Moxifloxacine	Tavanic®, Izilox®	VO et injectable Injectable

Tableau n°8 : Classification des fluoroquinolones selon leur sous-groupe (29)

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui engendrent des résistances. Il est donc rassurant qu'ils soient moins utilisés maintenant (29), comme vu dans le tableau n°4.

d. Autres antibiotiques

Dans cette catégorie, il y a les tétracyclines qui sont souvent prescrits dans diverses infections mais qui ne sont pas impactées par les pénuries d'antibiotiques. On peut retrouver aussi la fosfomycine trométamol (MONURIL®) et le Cotrimoxazole (BACTRIM® ou BACTRIM FORTE®).

La fosfomycine va agir à un stade précoce de la synthèse de la paroi bactérienne. C'est un antibiotique qui est utilisé principalement dans la cystite aiguë simple en monodose (30).

Le Cotrimoxazole est une association entre deux molécules (31) : Sulfaméthoxazole (famille des sulfamides) et Triméthoprime. Le Sulfaméthoxazole va inhiber la synthèse des acides nucléiques et puriques mais aussi des folates, grâce à sa fixation à la dihydroptéroate synthétase. Le Triméthoprime va quant à lui agir de la même façon, soit en inhibant la synthèse des acides puriques, nucléiques et des folates, en se fixant cette fois-ci à la dihydrofolate réductase. Il est prescrit en cas d'infections :

- Pneumocystose (causée par *Pneumocystis jirovecii*) : traitement curatif et préventif chez des patients immunodéprimés
- Infections urinaires hautes et basses : prostatite, cystite, pyélonéphrite
- Infections ORL en 2ème intention : otite, sinusite
- Infections broncho-pulmonaires

- Infections digestives

Les tétracyclines avec notamment la Doxycycline qui est largement utilisée, sont prescrites pour diverses infections (32) :

- Infections urogénitales : Traitement des infections à *Chlamydia trachomatis*
- Infections de la peau et des tissus mous : Forme sévère d'acné papulopustuleuse, érythème migrant dans la maladie de Lyme
- Éradication d'*Helicobacter pylori*
- Prévention du paludisme

Elles vont agir en ciblant la sous unité 30S du ribosome. Plus précisément, elles vont inhiber la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique. Elles vont donc empêcher la fixation de l'aminoacyl-ARNt.

Il est important de noter que la prescription d'antibiotiques doit être basée sur des critères tels que le type d'infection, la sensibilité bactérienne et la gravité de la condition. Le choix de l'antibiotique approprié est crucial pour assurer une thérapie efficace tout en minimisant le développement de l'antibiorésistance. Le médecin pourra se baser sur des recommandations publiées pour chaque pathologie.

B. Consommation d'antibiotiques

Après avoir exploré les différentes classes d'antibiotiques et leurs mécanismes d'action, il est crucial d'examiner de près leur utilisation et leur consommation. En effet, la disponibilité de ces médicaments a révolutionné la médecine moderne, mais leur utilisation excessive et inappropriée pose de sérieux défis en matière de santé publique.

La prescription et la consommation d'antibiotiques évoluent au cours du temps. Il existe une disparité en fonction :

- Âge
- Sexe
- Pays, région, département
- Prescripteur
- Classe thérapeutique

La dose définie journalière ou DDJ est une unité de mesure qui permet de suivre la consommation d'antibiotiques. Il s'agit de la posologie quotidienne de référence pour une molécule définie et pour un patient adulte de 70kg (dans l'indication principale). Elle a été déterminée par des experts internationaux. Cette unité de mesure s'exprime en DDJ pour 1000 habitants par jour mais aussi en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation. Elle permet de comparer des données de consommation

à différentes échelles. Cependant, elle est peu adaptée aux données de consommation pédiatrique.

1. Consommation européenne : La France mauvaise élève

Les consommations d'antibiotiques en Europe varient selon les pays. On remarque certains pays qui "sortent du lot", ceux dont la consommation est bien au-delà de la moyenne. En première position, il y a la Grèce avec environ 32 DDJ pour 1000 habitants par jour (figure n°6). La consommation reste constante entre 2009 et 2019. Ensuite, il y a Chypre avec environ 30 DDJ pour 1000 habitants par jour. La consommation est, là aussi, constante durant 10 ans. Puis, on retrouve les pays du Nord Est de l'Europe qui sont les moins consommateurs d'antibiotiques comme la Suède ou les Pays-Bas.

La France figure parmi les pays les plus consommateurs d'antibiotiques avec environ 24 DDJ pour 1000 habitants par jour. Elle figure dans le top 5 européen. Cependant, la consommation reste sensiblement la même entre 2009 et 2019.

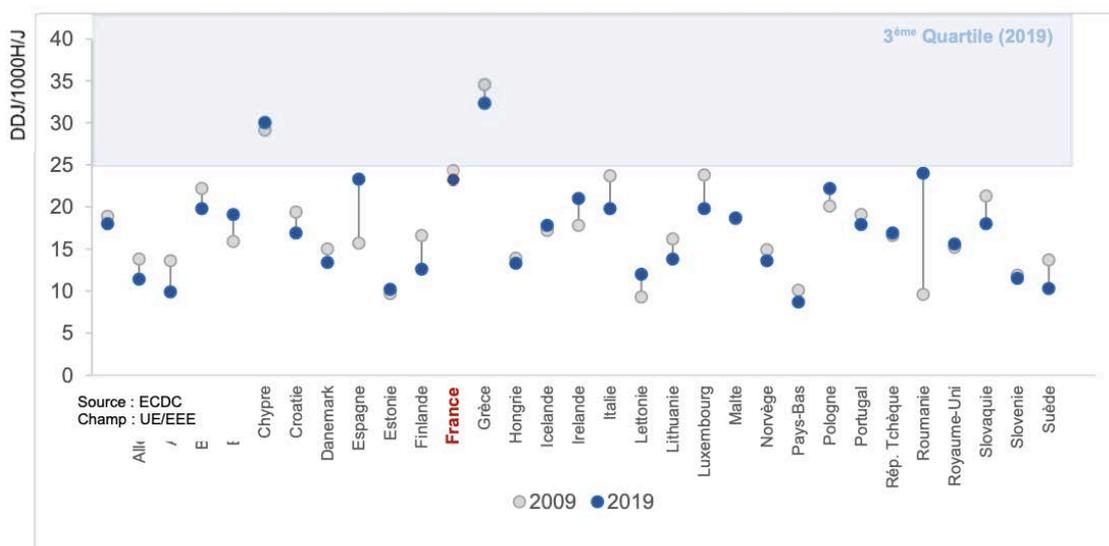


Figure n°6 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en Europe dans le secteur officiel entre 2009 et 2019 (33)

D'après la figure n°7, on constate que chaque pays a sa propre répartition des classes thérapeutiques les plus utilisées. Cependant, il y a 5 classes qui se démarquent pour chaque pays et se sont donc les 5 familles les plus utilisées en France et en Europe. On retrouve :

- Pénicillines : majoritairement consommé dans la plupart des pays
- Céphalosporines et autres bêta-lactamines

- Tétracyclines
- Macrolides et apparentés
- Quinolones

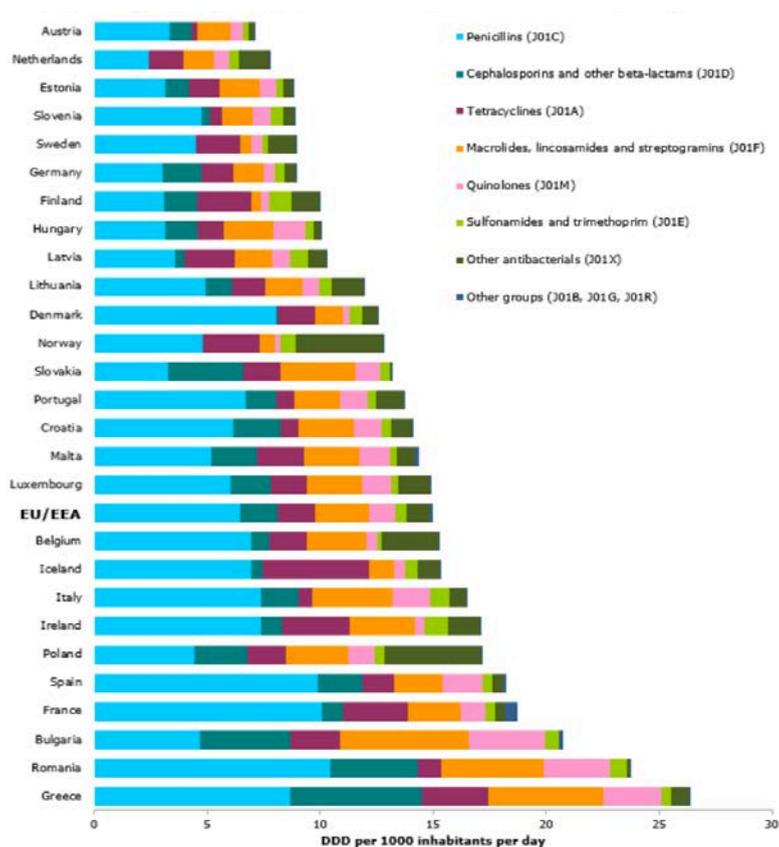


Figure n°7 : Consommation des antibiotiques en fonction de la classe thérapeutique par pays en 2020 (34)

2. Consommation française

La France fait partie des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe. Il est possible de constater qu'il y a une tendance à la baisse depuis de nombreuses années. Le nombre de prescriptions a régulièrement diminué entre 2012 et 2019 puis elle a chuté en 2020 pour ensuite augmenter en 2021 et 2022. Cependant, la consommation n'a réellement baissé qu'à partir de 2017. Il y a eu aussi une forte diminution en 2020 puis à de nouveau augmenté en 2021 et 2022 (26) (figure n°8).

La chute des prescriptions et de la consommation observée en 2020 est causée par un moindre recours aux soins, résultant de la pandémie de SARS-CoV-2. Les périodes de confinement ainsi que les gestes barrières ont permis la diminution de certaines maladies infectieuses. Le confinement a également rendu plus difficile

l'accès aux soins et par conséquent, a conduit certains patients à ne pas consulter pour les affections les plus bénignes.

On remarque donc qu'il y a eu une baisse puis à nouveau une augmentation pour remonter à la consommation qu'il y avait avant le SARS-CoV-2. Cette augmentation pendant l'année 2022 peut expliquer la multiplication de pénurie d'antibiotiques.

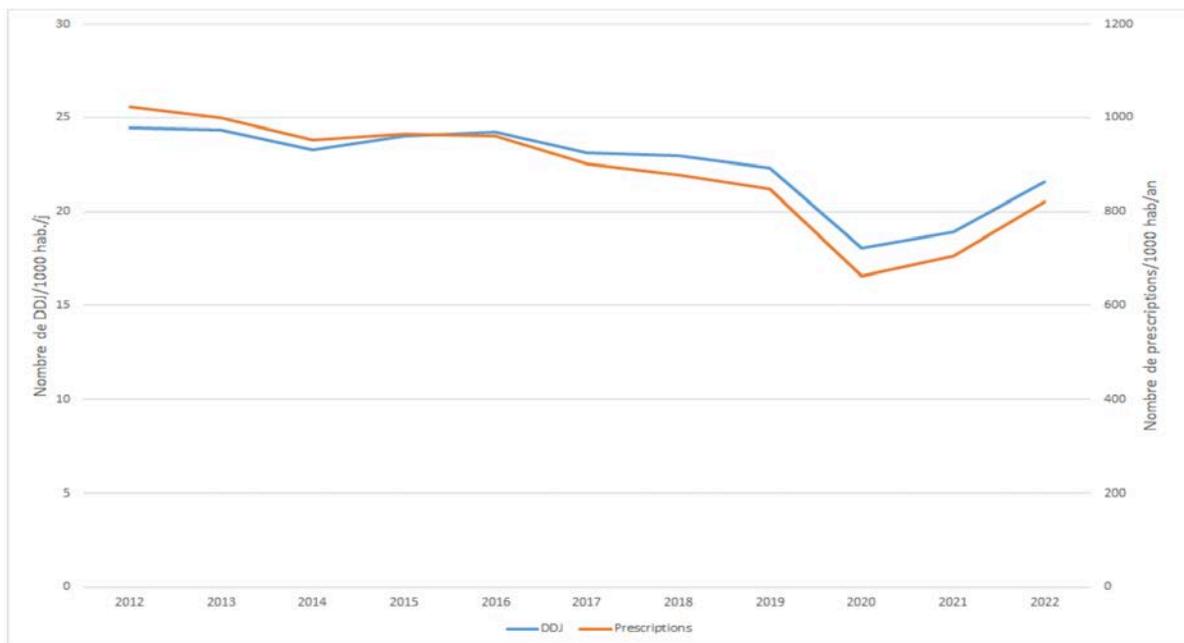


Figure n°8 : Évolution des consommations (DDJ/1000 habitants/j) et des prescriptions d'antibiotiques exprimées pour 1000 habitants et par jour entre 2012 et 2022 en secteur de ville (26)

Les données fournies par le Système National des Données de Santé (SNDS) permettent d'identifier la spécialité du prescripteur (26). Il en ressort trois catégories. Les médecins généralistes représentent 75,5 % du total des prescriptions. Les médecins spécialistes représentent 12,0 % du total des prescriptions et les chirurgiens-dentistes représentent 12,3 % du total des prescriptions. Les prescriptions ont globalement diminué au cours de ces dix dernières années, environ 2,7 % par an, pour les médecins généralistes et les spécialistes. Contrairement à eux, les chirurgiens-dentistes ont davantage prescrit (+0,6 % par an en moyenne).

Comme cité plus haut, dans le tableau n°3, la classe d'antibiotiques la plus prescrite est la classe des bêta-lactamines et plus précisément les pénicillines. Il s'agit également de la famille qui continue à augmenter, contrairement aux autres classes. Cela s'explique car cette classe reste le traitement de première intention et donc le plus prescrit dans la majorité des cas d'infections bactériennes (ORL ou

pulmonaires). Cette évolution contribue à majorer les ruptures de stocks et les tensions d'approvisionnement concernant notamment l'amoxicilline en 2022.

Selon les graphiques ci-dessous, on remarque que la plupart des classes thérapeutiques a vu sa consommation augmenter entre 2020 et 2022 (figure n°9 et figure n°10) :

- Pénicillines à large spectre : +2 DDJ soit une forte augmentation de la consommation de cette classe
- Association de pénicillines : + 0,8 DDJ, la consommation a également augmenté
- Macrolides : +0,6 DDJ, la consommation a à aussi augmenté

Pour les autres classes thérapeutiques, la consommation reste sensiblement la même entre 2020 et 2022.

Cette augmentation accrue en 2 ans de la consommation de ces classes d'antibiotiques pourrait être une cause des ruptures ou du moins des tensions d'approvisionnement.

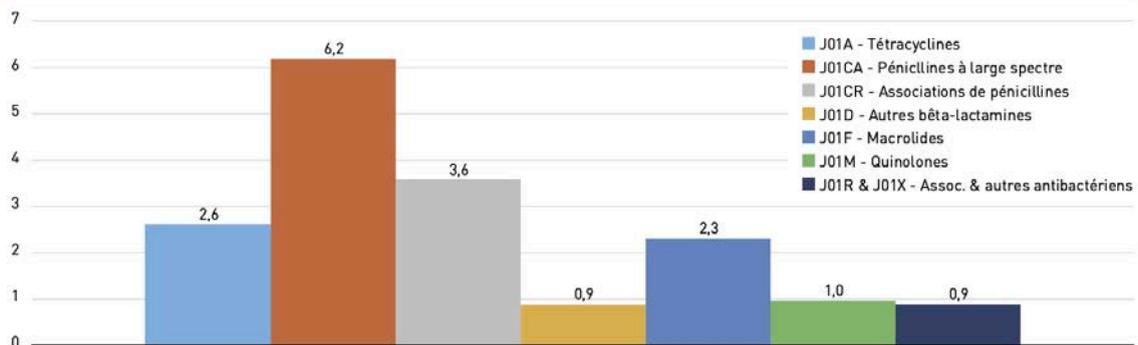


Figure n°9 : Nombre de doses définies journalières dans les sept principales classes en 2020 pour 1000 habitants par jour (26)

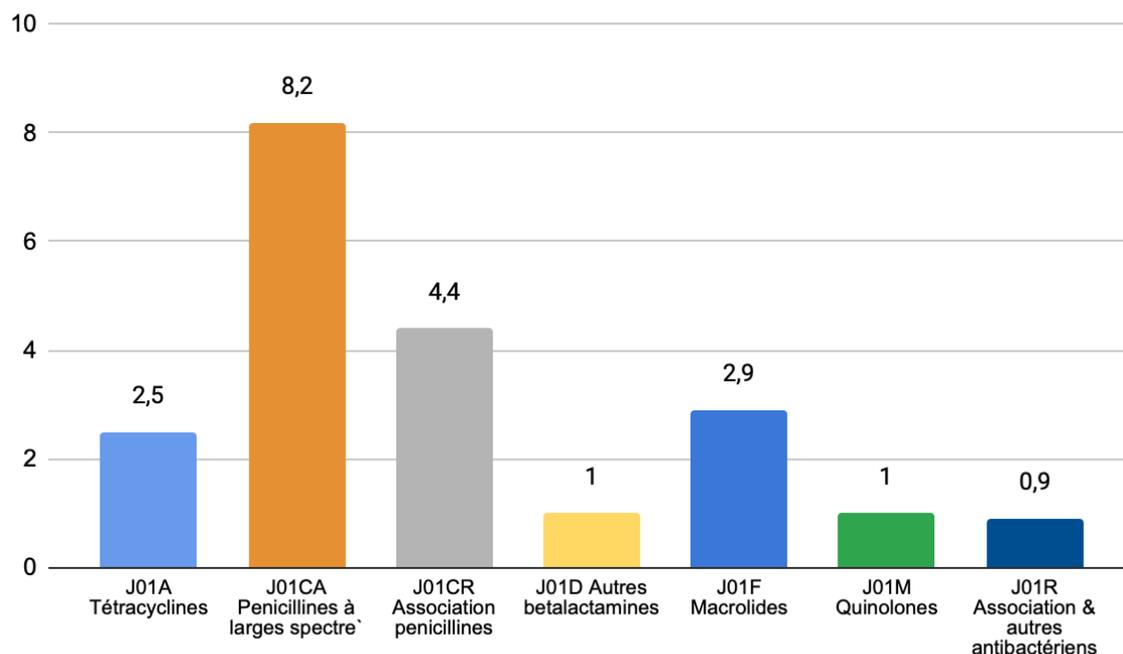


Figure n°10 : Nombre de doses définies journalières dans les sept principales classes en 2022 pour 1000 habitants par jour (26)

La consommation française en antibiotiques n'est pas homogène (26) : il existe des disparités en fonction du sexe et de l'âge. Concernant la classe d'âge de 15 à 64 ans, les femmes consomment plus d'antibiotiques que les hommes. Cependant, au sein de la population la plus âgée, les hommes consomment plus d'antibiotiques que les femmes. Dans cette même population, les prescriptions d'antibiotiques restent plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Il est possible d'expliquer cette divergence par :

- Durées de prescriptions plus longues pour les hommes que pour les femmes
- Posologies plus élevées pour les hommes que pour les femmes
- Choix des substances actives prescrites en fonction des pathologies traitées

On observe une disparité en fonction de la classe d'âge vis-à-vis du nombre de prescription d'antibiotiques (figure n°11). En 2022, on remarque un pic de prescription chez les enfants entre 0 et 4 ans à partir de septembre (35). Ce pic est concomitant avec la pénurie qui touche les antibiotiques sous forme pédiatrique. Pour les autres classes d'âge, on remarque que la consommation augmente également à partir de septembre de façon bien moins significative.

Prescriptions d'antibiotiques en 2022 par mois et par classe d'âges



Figure n°11 : Nombre de prescription d'antibiotiques en ville par classe d'âge en 2022 selon les différents mois (35)

C. Lien entre antibiorésistance et consommation d'antibiotiques

Le phénomène d'antibiorésistance consiste en l'acquisition d'une résistance aux antibiotiques par une bactérie. Lorsque la résistance se développe chez une espèce bactérienne, elle peut être transmise à d'autres espèces, et par conséquent contribuer à l'expansion et à la diffusion du phénomène. A la suite de cela, les antibiotiques deviennent inefficaces et donc ne peuvent plus agir pour traiter les infections (36).

1. L'antibiorésistance, un problème de santé publique

Selon le centre européen de prévention et contrôle des maladies, l'antibiorésistance serait associée à 5 500 décès avec plus de 120 000 cas répertoriés par an en France (36). D'après les projections effectuées pour 2050, il a été estimé que 238 000 personnes mourront des suites de l'antibiorésistance.

Toutes les interventions comme les greffes d'organes, la chirurgie complexe pourraient devenir impossible à réaliser si l'antibiorésistance se développe davantage, car le risque infectieux serait trop important.

L'antibiorésistance concerne la plupart des infections : cutanées, méningées, infections sexuellement transmissibles, urinaires ou encore pulmonaires.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'antibiorésistance représente une menace internationale pour la santé publique. Elle est le résultat d'une utilisation massive et déraisonnée des antibiotiques en santé humaine mais aussi animale.

Malgré la diminution de la prescription d'antibiotiques ces dernières années, ils ont été et sont encore trop souvent utilisés sans justification (infections virales...). Des antibiotiques plus toxiques et/ou à plus large spectre sont parfois prescrits sans justification ni réalisation d'un antibiogramme. Les conséquences de cela sont une sélection de souches mutantes résistantes qui pourraient conduire à la survenue d'infections par des bactéries résistantes mais aussi un risque d'augmentation des effets indésirables graves. Ce phénomène est aggravé par l'interruption prématurée de leur traitement par les patients, ce qui permet la sélection de mutants résistants (37).

2. Mécanismes de résistance chez les bactéries

La résistance d'une bactérie donnée peut être d'origine naturelle ou acquise. Plusieurs phénomènes peuvent être mis en cause lors d'une résistance naturelle ou acquise. Une résistance acquise est une résistance qui n'est pas naturellement présente chez l'espèce bactérienne (38).

Les différents mécanismes de résistance sont l'imperméabilité bactérienne, la modification de la cible, l'inactivation de l'antibiotique et l'efflux actif.

L'imperméabilité bactérienne va par exemple concerner les glycopeptides car ce sont des molécules de grandes tailles qui ne peuvent passer les porines de la membrane externe. Ce phénomène est aussi impliqué dans la résistance à l'imipénème pour *Pseudomonas aeruginosa*, avec la perte d'une porine de la membrane externe.

La modification de la cible va engendrer une perte d'activité de l'antibiotique. On peut citer comme exemple la résistance au *Staphylococcus aureus* vis à vis de la méticilline. Ce phénomène se traduit par le changement de PLP, la nouvelle ayant peu d'affinité pour les bêta-lactamines.

L'inactivation enzymatique concerne notamment les bêta-lactamines. La bactérie produit alors des enzymes appelés bêta-lactamases. Celles-ci vont agir en hydrolysant le noyau des bêta-lactamines.

Les systèmes de pompes à efflux vont permettre d'éliminer les antibiotiques en dehors de la bactérie. Ce phénomène concerne notamment les mécanismes de résistances de *Pseudomonas aeruginosa*.

Une bactérie peut avoir plusieurs mécanismes de résistances pour divers antibiotiques (figure n°12).

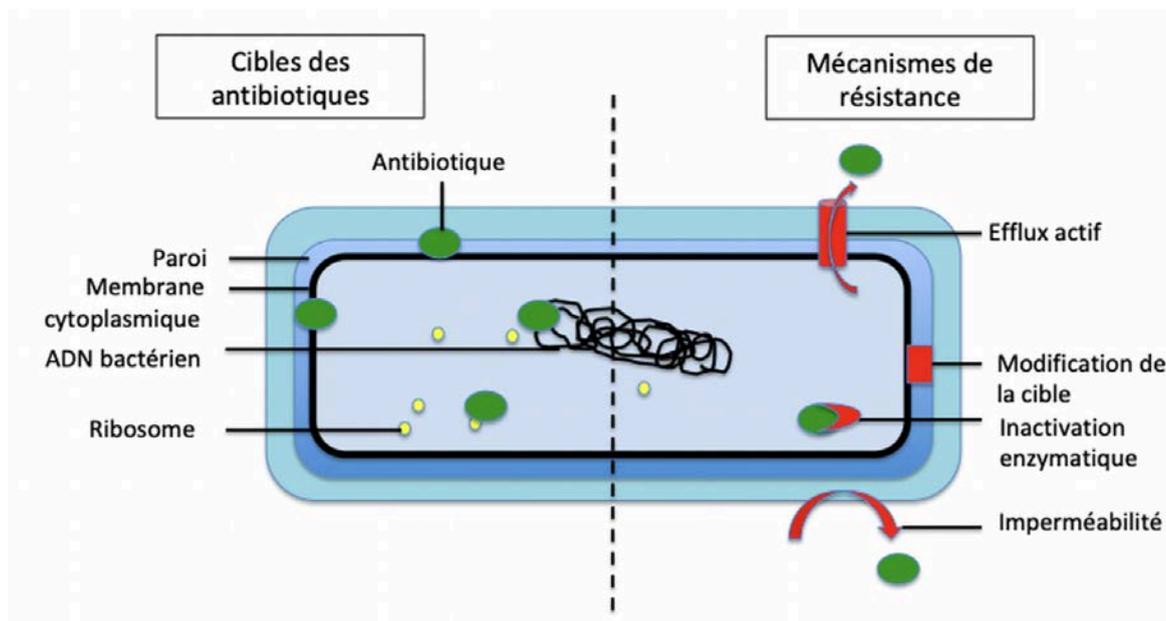


Figure n°12 : Mécanismes de résistances bactériennes aux antibiotiques (39)

La résistance peut être liée à un mécanisme transmis à la descendance de la bactérie (transfert vertical) mais aussi par une autre espèce bactérienne ou une autre souche d'une même espèce (via un transfert horizontal de gène avec des plasmides par exemple). Les voies d'acquisition horizontales d'éléments génétiques sont (figure n°13 et 14) (40) :

- Transformation bactérienne : il s'agit d'une incorporation d'ADN nu de l'environnement directement à l'intérieur de la bactérie
- Transduction par bactériophage : il s'agit d'un transfert d'une bactérie vers une autre, via un phage, de matériel génétique
- Conjugaison bactérienne : elle n'est pas spécifique de l'espèce donc souvent impliquée dans la diffusion d'un gène de résistance. Il s'agit d'un transfert de plasmide contenant de l'ADN via un contact direct avec une autre bactérie.
- Transposition : il s'agit d'une addition de gènes de taille définie au sein d'un génome pouvant être un chromosome bactérien ou un plasmide

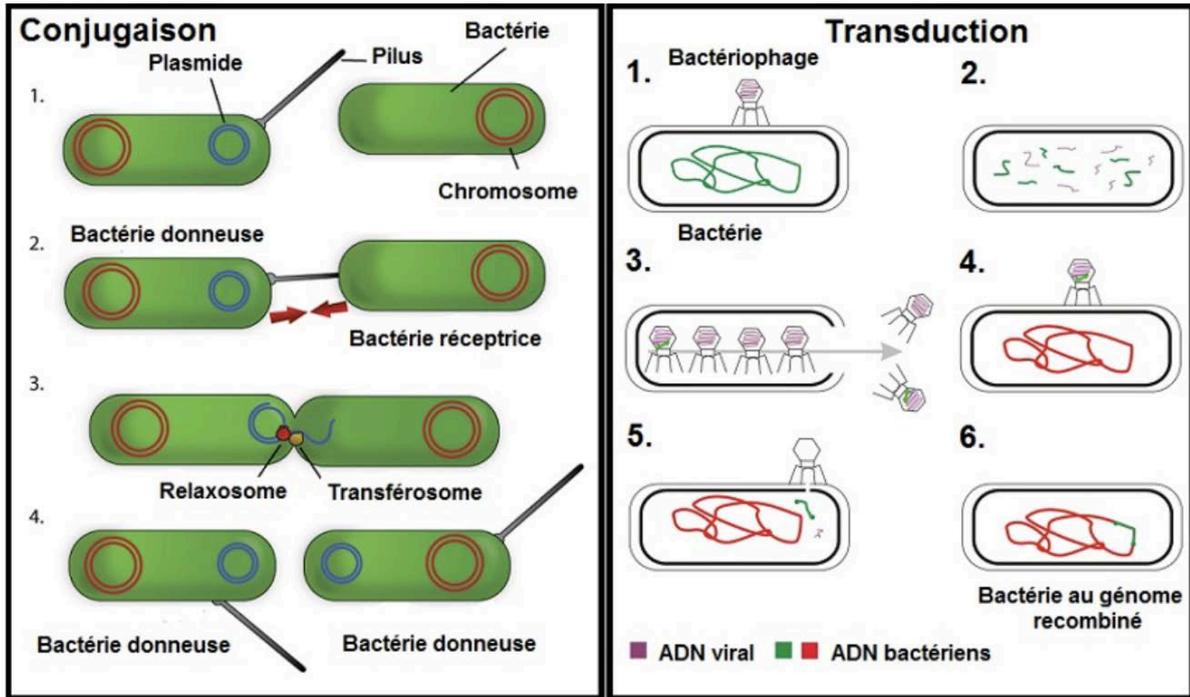


Figure n°13 : Mécanismes de transfert de résistances aux antibiotiques : conjugaison (à gauche) et transduction (à droite) (40)

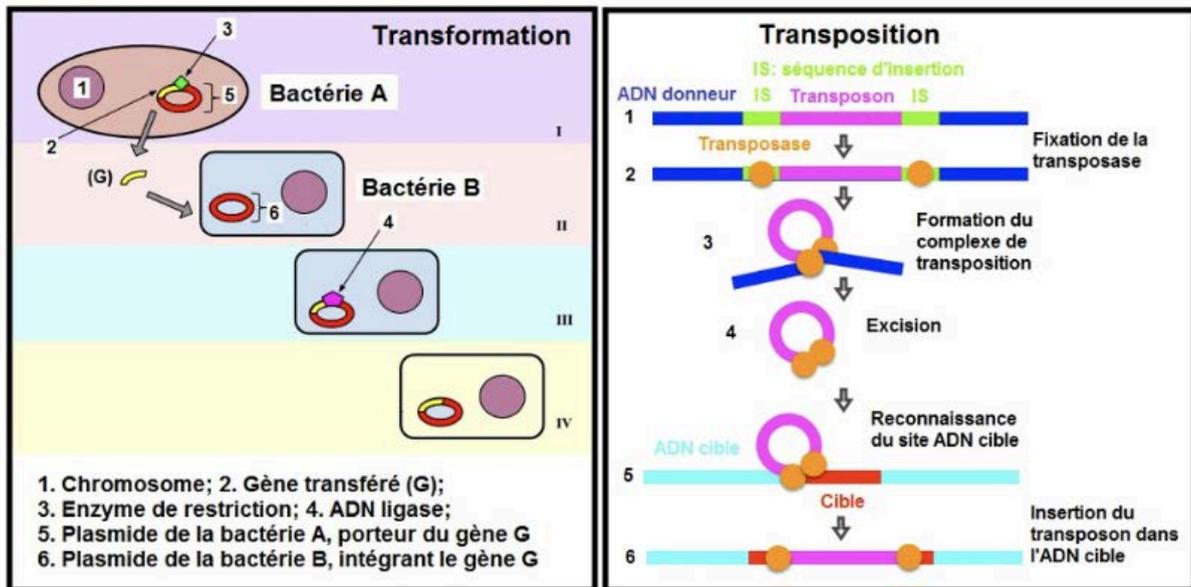


Figure n°14 : Mécanismes de transfert de résistances aux antibiotiques : transformation (à gauche) et transposition (à droite) (40)

En cas de transfert en même temps de plusieurs gènes de résistance par une bactérie, concernant diverses classes d'antibiotiques, il est possible d'observer une multirésistance (41).

L'utilisation massive des antibiotiques en santé animale et humaine a engendré le phénomène de pression de sélection. Ce mécanisme entraîne la sélection de souches résistantes aux antibiotiques. Lors de l'utilisation d'antibiotiques, seules les bactéries qui possèdent un système de défense contre la molécule à laquelle elles sont exposées vont pouvoir proliférer et survivre (figure n°15). Une mauvaise utilisation de certains antibiotiques va favoriser le phénomène de pression de sélection et le renforcer.

Lorsque les bactéries résistantes ont massivement proliféré, l'usage de cet antibiotique dans le cas précis de la bactérie ne pourra plus être envisagé car il ne sera plus efficace (figure n°15). Ce phénomène se passe à la fois au niveau du site infectieux (sur les bactéries à l'origine de l'infection) mais aussi au niveau des flores. Une bactérie peut-être multirésistante, c'est-à-dire qu'elle peut être résistante à plusieurs antibiotiques.

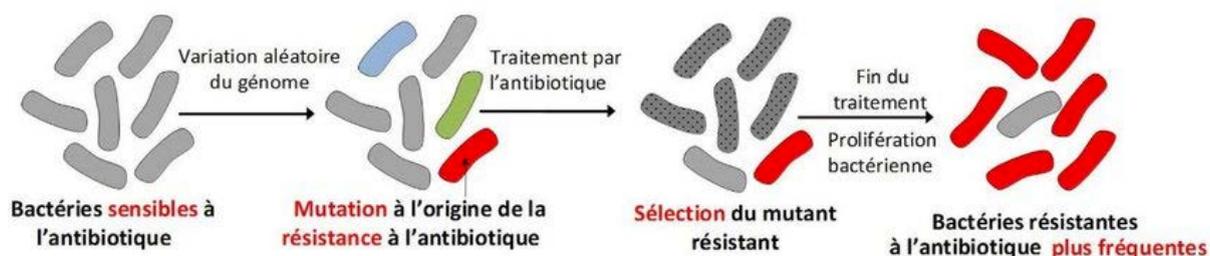


Figure n°15 : Mécanisme de pression de sélection lors d'utilisation d'antibiotiques (42)

3. Lien entre consommation et antibiorésistance

La résistance bactérienne aux antibiotiques résulte de plusieurs facteurs dont la consommation d'antibiotiques qui est certainement le déterminant majeur. De nombreuses études ont mis en évidence le lien entre une consommation antibiotique importante et un niveau de résistance bactérienne plus élevé.

- a. Lien entre augmentation de la consommation et augmentation de l'antibiorésistance

Une première étude avait pour objectif d'étudier la corrélation entre l'antibiorésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* et la consommation de ces antibiotiques dans le service de réanimation au Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés en Tunisie (43). Les taux de résistance aux antibiotiques testés

étaient élevés pour la pipéracilline-tazobactam, la ceftazidime, l'imipénème, l'amikacine, la ciprofloxacine et la fosfomycine. Il a été démontré qu'environ 82% des souches étudiées étaient multirésistantes. Cette étude a permis de mettre en évidence la corrélation entre le niveau de consommation des antibiotiques étudiés et les taux d'antibiorésistance. L'augmentation de consommation des antibiotiques cités précédemment est concomitante avec l'augmentation de la résistance de cette espèce aux antibiotiques.

Une autre étude publiée dans le rapport annuel d'activité 2023 par le Centre National de Référence du Pneumocoque (44), a permis de mettre en évidence un lien entre la résistance au pneumocoque et la consommation de Pénicilline. Depuis 2009, il y a eu une augmentation de la résistance, bien plus marquée chez les enfants, environ 20% que chez les adultes, environ 5% (figure n°16). En parallèle, il convient de noter que la consommation de Pénicilline est toujours élevée en médecine de ville et a augmenté de plus de 10% entre 2012 et 2022. Par conséquent, il est possible de faire le lien entre l'augmentation de la consommation et la stagnation de l'antibiorésistance.

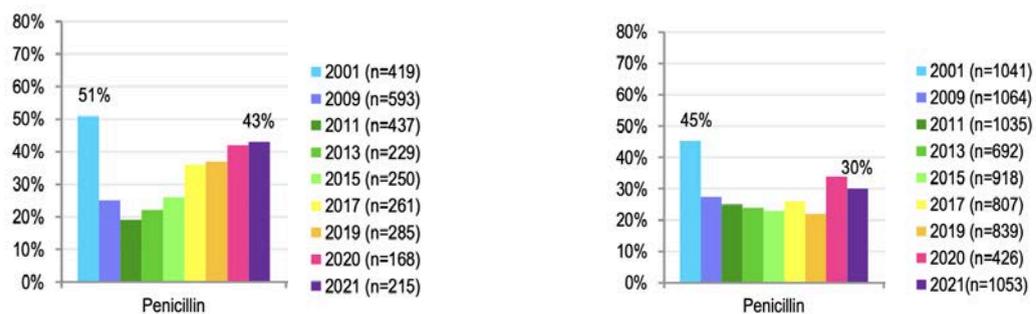


Figure n°16 : Evolution de la résistance à la Pénicilline dans les infections invasives à pneumocoque de l'enfant (à gauche) et de l'adulte (à droite) de 2001 à 2021 (44)

Une dernière étude explorant un potentiel lien entre résistance aux antibiotiques chez *Streptococcus pneumoniae* et l'utilisation de ces antibiotiques dans 15 pays européens (45). Il a été analysé 1 974 isolats de cette bactérie au cours de l'hiver 2004-2005 dans les 15 pays. Les résultats ont montré une association significative entre la résistance à *S. pneumoniae* et l'utilisation des antibiotiques suivants : pénicilline, érythromycine, tétracycline, association triméthoprime/sulfaméthoxazole et ciprofloxacine. Cette association a été retrouvée pour tous les pays, cependant, les pays possédant des consommations plus élevées en antibiotiques ont une prévalence accrue de la résistance chez cette bactérie. Par exemple, la France, très consommatrice d'antibiotiques, présente un taux de résistance équivalent à 49 % pour la pénicilline contrairement aux Pays-Bas où ce taux ne dépasse pas les 10 %.

b. Lien entre diminution de la consommation et diminution de l'antibiorésistance

Ce phénomène n'est pas irréversible. Plusieurs données montrent un recul de la résistance lorsque les consommations d'antibiotiques et donc la pression de sélection diminuent. Dans cette nouvelle étude, il a été mis en évidence un lien entre la consommation d'antibiotique et l'antibiorésistance liée à *Klebsiella pneumoniae* (46). La proportion moyenne de résistance aux C3G était d'environ 32% en 2008 (figure n°17). Depuis 2015, la proportion moyenne de résistance aux C3G chez *K. pneumoniae* est à la baisse, soit environ 34% en moins. Cette baisse peut être aussi mise en perspective avec la diminution des consommations de C3G en ville.

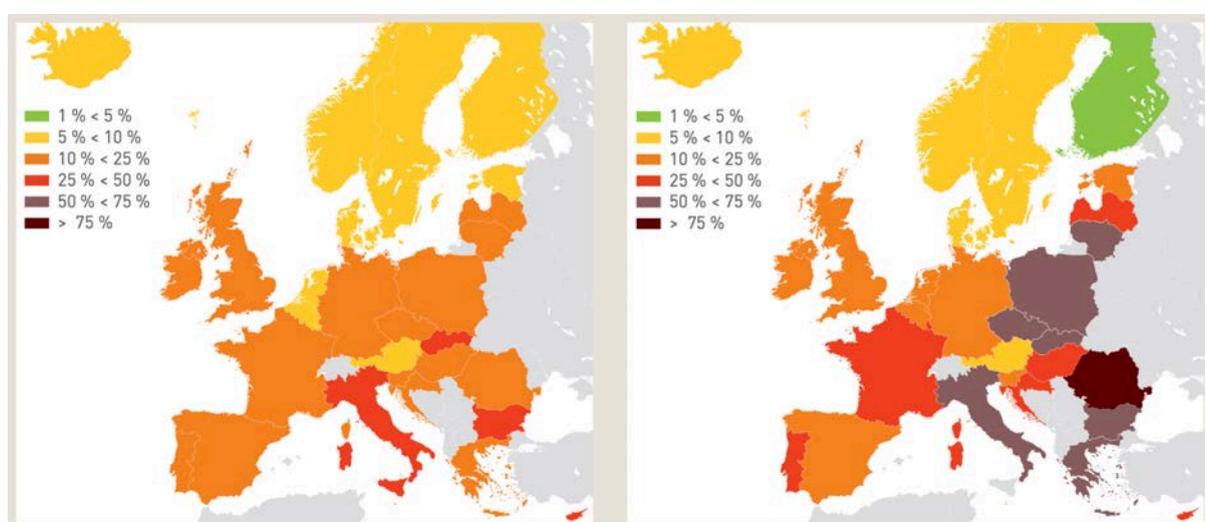


Figure n°17 : Pourcentage de résistances aux C3G en santé humaine en 2017 chez *E. Coli* (à gauche) et *K. Pneumoniae* (à droite) en Europe (46)

On peut également citer une deuxième étude qui a été publiée dans le rapport Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) de 2018 (paru en 2020) (47). Cette étude a permis de mettre en évidence un lien entre l'augmentation de la résistance à *Escherichia coli* et la consommation de céphalosporines de 3e génération. De 2008 à 2015, la proportion de souches d'*E. coli* résistantes aux C3G a été multipliée par 3,7 en moyenne. Cependant, depuis 2015, il a été observé une diminution de cette résistance qui est corrélée avec une diminution des consommations de céphalosporines de 3e génération, environ 40% en moins, dans le secteur de la ville.

D. Actions menées pour lutter contre l'antibiorésistance

Dans le domaine de la santé publique, la surveillance joue un rôle essentiel dans la gestion des risques liés à l'utilisation des antibiotiques. Cette surveillance s'articule autour de deux niveaux majeurs : la surveillance de la résistance aux antibiotiques et celle des actions visant à contrôler leur consommation. Chacun de ces niveaux offre un aperçu crucial pour comprendre et agir efficacement contre les défis posés par la résistance aux antibiotiques, un enjeu de santé publique majeur à l'échelle mondiale.

1. Organisation de la lutte contre l'antibiorésistance

Au niveau mondial, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) joue un rôle dans la lutte contre l'antibiorésistance (48). En mai 2015, l'assemblée mondiale de la Santé a adopté un Plan d'action mondial. Le but est de combattre la résistance aux antibiotiques. Ce plan se décline en cinq objectifs. Il convient de renforcer les connaissances de la population en agissant sur la surveillance et la recherche. Grâce à une meilleure communication, une meilleure éducation et à des formations efficaces, l'objectif est une compréhension plus approfondie des problèmes liés à la résistance aux antibiotiques. Il convient également d'optimiser l'usage des antibiotiques en santé humaine mais aussi en santé animale. Ce plan englobe aussi des mesures d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections afin de réduire l'incidence des infections. Il faudra aussi accroître les investissements dans la découverte de nouveaux médicaments ou vaccins.

L'objectif principal de cette démarche est d'assurer le traitement et la prévention des maladies infectieuses avec des médicaments de qualité et efficaces.

Au niveau européen, la surveillance de la consommation antibiotique est assurée par le réseau ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network). Ce réseau collecte les données de consommation des antibiotiques pour les secteurs communautaire et hospitalier (49). Ces données sont fournies par le réseau national de chacun des pays participants à la surveillance puis le réseau analyse les données. La résistance bactérienne est également suivie au niveau européen par le réseau EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). Ce réseau regroupe les données de résistance pour 8 espèces bactériennes isolées d'hémocultures ou de prélèvements de liquide céphalo-rachidien. Les objectifs de ce réseau sont :

- Collecter des données de résistance comparables, précises et représentatives
- Analyser des tendances d'antibiorésistance en Europe (spatiales et temporelles)
- Encourager la mise en place et l'évolution de programmes nationaux de surveillance de l'antibiorésistance

Au niveau national, la lutte contre l'antibiorésistance et la surveillance de la consommation d'antibiotiques se font par diverses instances (figure n°18).

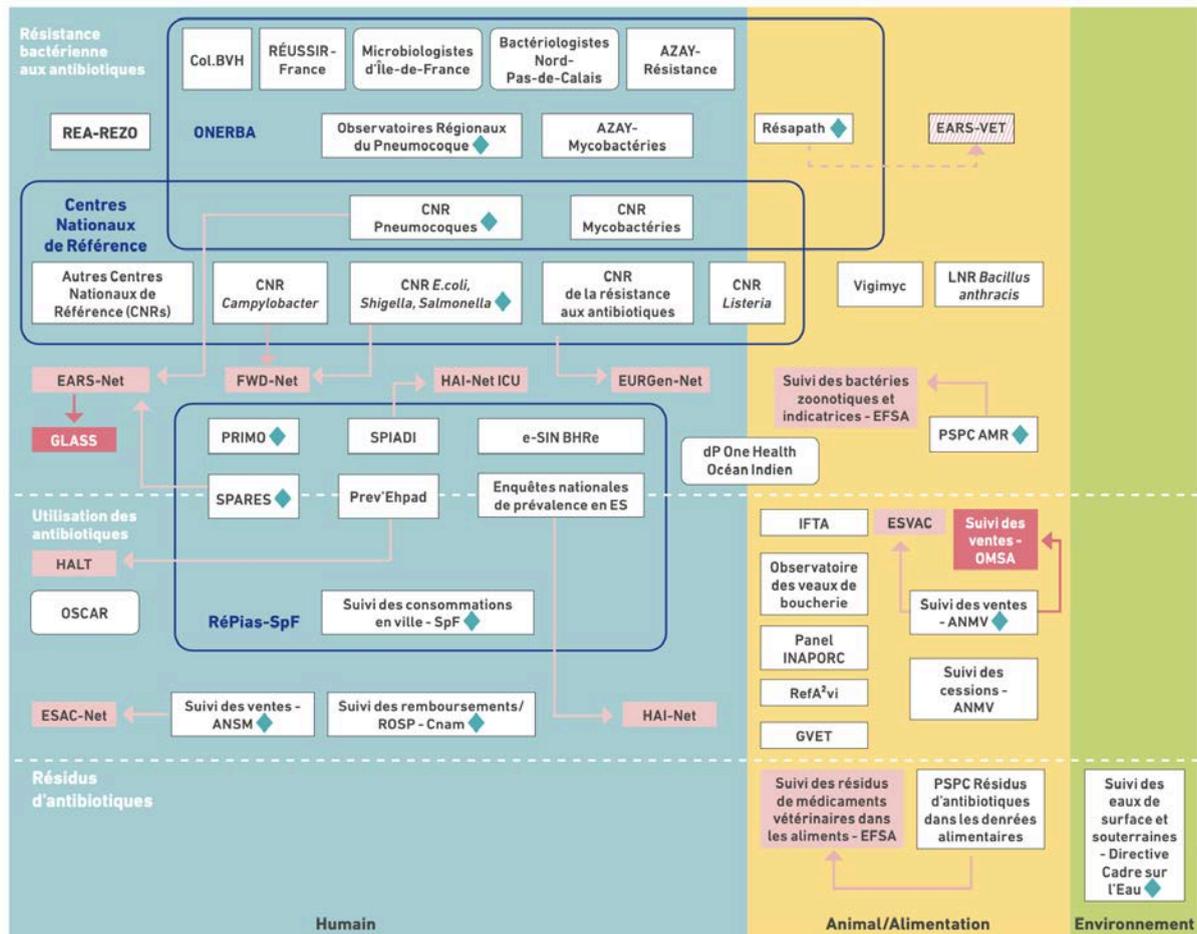


Figure n°18 : Cartographie des dispositifs de surveillance de l'antibiorésistance, de l'utilisation d'antibiotiques chez l'humain, l'animal et dans l'environnement en 2021 (50)

Au travers de nombreuses enquêtes et études, Santé publique France publie des rapports sur la consommation d'antibiotiques, sur la surveillance des antibiotiques ou encore sur l'antibiorésistance. Leurs missions sont de (46) :

- Surveiller l'évolution épidémiologique des bactéries résistantes aux antibiotiques
- Donner l'alerte devant toute situation inhabituelle ou préoccupante
- Permettre d'adapter les mesures préventives
- Informer le grand public

Le ministère des Solidarités et de la Santé joue aussi un rôle clé dans la lutte contre l'antibiorésistance avec notamment la publication de la stratégie nationale de

prévention des infections et de l'antibiorésistance, pour l'année 2022-2025 (51). Cette stratégie sera déclinée pour chaque Agence Régionale de Santé, qui devra l'appliquer à sa région. Ce document propose plusieurs axes avec des actions à mener et leurs indicateurs d'impact.

Les objectifs de cette stratégie à terme, soit en 2025, sont multiples. D'abord le but est de permettre au grand public d'acquérir un socle de connaissances sur les grands principes de la prévention des infections mais aussi sur l'antibiorésistance. Ensuite, il sera nécessaire que les professionnels de santé possèdent des connaissances sur les infections et sur les moyens de les prévenir afin d'améliorer leur pratique dans la prévention, le contrôle des infections et le bon usage des antibiotiques. L'un des objectifs est aussi de conserver la production des anciens antibiotiques, tout en facilitant l'arrivée des nouveaux afin de lutter contre l'antibiorésistance.

2. Campagnes de sensibilisation au grand public

Les campagnes de sensibilisation au grand public sont d'une importance capitale pour plusieurs raisons. Tout d'abord, elles visent à informer les patients sur la bonne utilisation des antibiotiques, en soulignant notamment l'importance de les prendre uniquement lorsque c'est nécessaire et selon les prescriptions médicales. En sensibilisant le public à cette question, on réduit le risque de surconsommation d'antibiotiques, ce qui contribue à prévenir le développement de la résistance aux antibiotiques, un problème majeur de santé publique. Ensuite, ces campagnes permettent de sensibiliser les patients aux conséquences de la résistance aux antibiotiques. En montrant comment la surutilisation d'antibiotiques peut rendre ces médicaments moins efficaces voire inutiles, on encourage une prise de conscience sur l'importance de préserver l'efficacité des antibiotiques pour les générations futures. Elles mettent en lumière d'autres moyens de prévenir et de traiter les infections, tels que l'hygiène des mains, la vaccination, et le recours à des traitements non antibiotiques lorsque cela est possible.

Ces campagnes contribuent également à renforcer le lien de confiance entre les patients et les professionnels de santé. En comprenant mieux le rôle des antibiotiques et les risques liés à leur utilisation inappropriée, les patients sont plus enclins à suivre les conseils de leur médecin et à adopter des comportements responsables en matière de santé.

La campagne la plus connue du grand public est celle publiée dans les années 2000, "les antibiotiques, ce n'est pas automatique". Cette campagne a permis la diminution d'environ 20% de la consommation générale en France (52). Cependant depuis quelques années, on observe une augmentation de la consommation

d'antibiotiques. C'est pour cette raison que les pouvoirs publics agissent en mettant en œuvre différentes campagnes de sensibilisation.

Le gouvernement, en lien avec Santé publique France et l'Assurance maladie, a publié en décembre 2023 une nouvelle campagne sur les antibiotiques (53). Cette affiche (figure n°19) a notamment été publiée sur les réseaux sociaux afin de couvrir un large panel de la population. Le message à travers cette affiche est de consulter les professionnels de santé et surtout d'éviter l'automédication car les antibiotiques n'agissent pas sur les infections virales.



Figure n°19 : Campagne de sensibilisation sur l'usage des antibiotiques (53)

Le RéPias, réseau de prévention des infections associés aux soins, a publié fin 2023 une série de vidéos sur le réseau Youtube afin de sensibiliser le grand public à l'antibiorésistance. Cette série de vidéos est nommée "ANTIBIOSTORIES" (54).

Le RéPias a également publié une série de messages sur les réseaux sociaux (figure n°20), à l'occasion de la journée européenne d'information sur les antibiotiques (55). Ces messages, à l'intention du grand public, ont pour objectif le bon usage des antibiotiques mais aussi des recommandations sur l'hygiène afin de limiter la propagation des virus.



Figure n°20 : Messages de sensibilisation sur l'usage des antibiotiques et les mesures d'hygiène associées (55)

L'agence régionale de santé de Nouvelle Aquitaine a publié une affiche en décembre 2023 (figure N°21), en collaboration avec plusieurs instances de santé, afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques mais aussi sur l'antibiorésistance.



Figure n°21 : Affiche de sensibilisation sur le bon usage des antibiotiques (56)

Tous ces supports sont disponibles en libre accès sur les différents sites afin de pouvoir être affichés en officine.

3. Diminuer l'utilisation des antibiotiques en améliorant le diagnostic : cas du TROD angine

Un des moyens de diminuer l'antibiorésistance est de promouvoir la juste prescription des antibiotiques. Le Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) pour l'angine est un outil médical précieux utilisé pour aider à diagnostiquer rapidement et efficacement les angines bactériennes. Il s'agit d'un test de dépistage rapide effectué en utilisant un prélèvement de la gorge du patient. Le TROD angine vise à détecter la présence du streptocoques du groupe A.

Le TROD va aussi permettre d'éviter au médecin de prescrire systématiquement des antibiotiques sans savoir s'il s'agit d'une angine bactérienne ou virale. En évitant la délivrance d'antibiotiques, la consommation sera donc réduite et par conséquent cela permettra de limiter les pénuries de stock. Mais cela permettra aussi de limiter l'antibiorésistance, celle-ci étant liée à une surconsommation d'antibiotiques.

Le fonctionnement du TROD angine est relativement simple. Un prélèvement amygdalien est généralement obtenu à l'aide d'un écouvillon stérile qui est ensuite placé sur une bandelette de test. Le test immunochromatographique est basé sur un principe de reconnaissance anticorps-antigènes. Les anticorps monoclonaux sont placés sur une membrane de nitrocellulose et sont dirigés contre les antigènes que l'on recherche. A une extrémité de la membrane, le Pad absorbant permet de créer un flux de migration et à l'autre extrémité, il y a une zone de dépôt de l'échantillon avec au-dessus une zone où l'anticorps monoclonal est déposé. Sur cet anticorps monoclonal est fixé un composé (à base de microparticule d'or ou de microbilles de latex, etc.) qui permet la visualisation de la réaction antigène-anticorps. Il y a systématiquement une ligne de contrôle qui permet la validation d'une bonne migration et donc la validité du test (57).

Cette bandelette contient des anticorps qui réagissent avec les antigènes spécifiques du streptocoque du groupe A présents dans l'échantillon. En 5 minutes, le test indique si des bactéries du streptocoque du groupe A sont présentes dans l'échantillon.

Le TROD angine offre un avantage précieux en termes de rapidité, car il permet aux médecins de prendre des décisions de traitement plus rapidement (en 5 minutes). Si le test est positif, le patient peut commencer un traitement antibiotique approprié. En cas de résultat négatif, d'autres causes possibles de symptômes de la gorge peuvent être explorées. Cependant, le résultat négatif signifie qu'il n'y a pas d'infection par le streptocoque du groupe A donc aucune nécessité de délivrer des antibiotiques (58).

Lors de la réalisation du TROD, le pharmacien pourra être confronté à deux types de situations.

➤ Première situation

Un patient se présente à l'officine sans avoir consulté son médecin au préalable (figure n°22) :

- En cas de test positif : le pharmacien va orienter le patient vers son médecin
- En cas de test négatif : le pharmacien peut donner des conseils et un traitement symptomatique

Lors d'une demande spontanée, le pharmacien évalue l'éligibilité du patient avec notamment le score clinique de Mac Isaac (partie I, sous-partie "angine"). Ce test peut être effectué chez tous les enfants à partir de l'âge de 3 ans et chez les adultes qui ont obtenu un score de Mac Isaac ≥ 2 .

Il y a de plus en plus de discussions dans les instances de santé afin de pouvoir permettre aux pharmaciens de prescrire directement une antibiothérapie à la suite du résultat du TROD (59).

Il existe de plusieurs critères d'inéligibilité à vérifier avant de faire le test dont :

- Enfant de moins de 10 ans
- Tableau évocateur de rhino-pharyngite
- Patient à risque d'immunodépression
- Patient fébrile
- Épisode similaire de mal de gorge traité par antibiotiques dans le mois précédent
- Altération de l'état général avec asthénie importante
- Difficulté pour respirer ou parler
- Limitation d'ouverture buccale

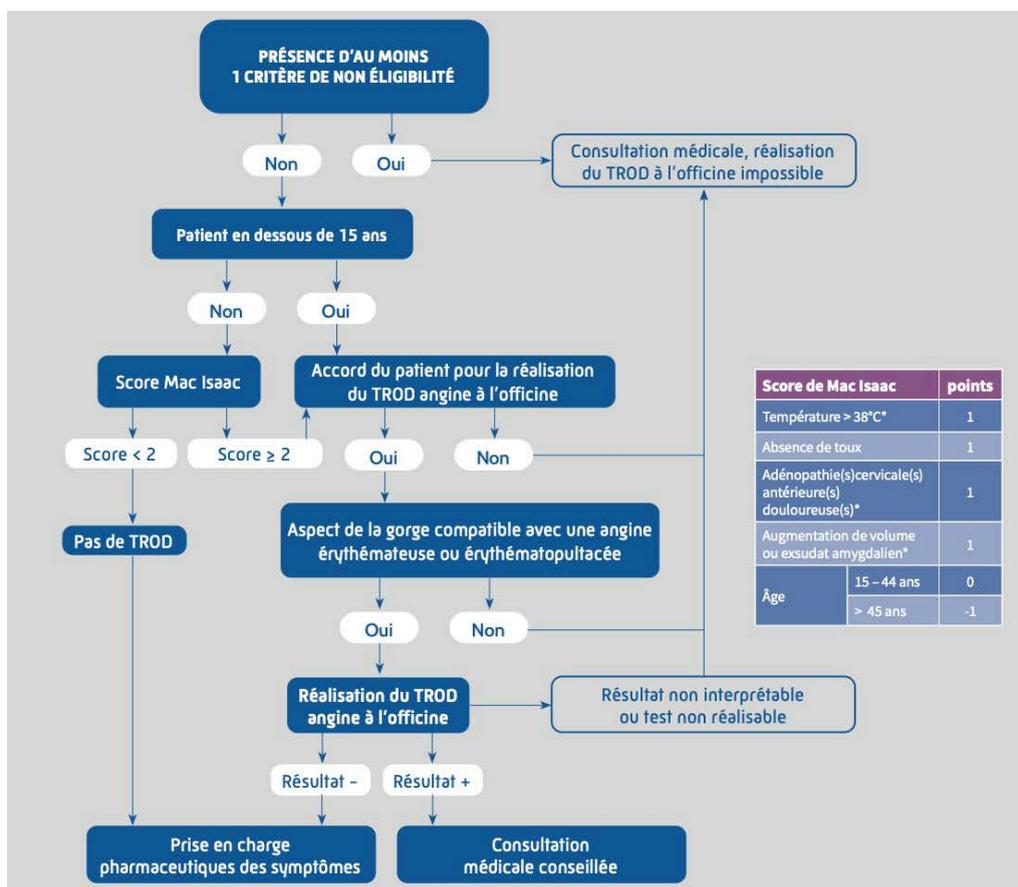


Figure n°22 : Arbre décisionnel de la conduite à tenir lors d'un TROD angine sans prescription (60)

➤ Deuxième situation

Le patient se présente à l'officine avec une ordonnance dite conditionnelle à la suite de son rendez-vous avec le médecin (figure n°23).

- En cas de test positif : le pharmacien pourra donner les antibiotiques prescrits en vérifiant la validité de l'ordonnance
- En cas de test négatif : le pharmacien ne délivre pas d'antibiotique et il peut donner des conseils et un traitement symptomatique

Le médecin pourra noter la mention "si le TROD angine positif, sous x jours" sur l'ordonnance. En fonction du résultat, le pharmacien pourra délivrer ou non les antibiotiques. L'ordonnance est valable dans un délai de 7 jours maximum (61).

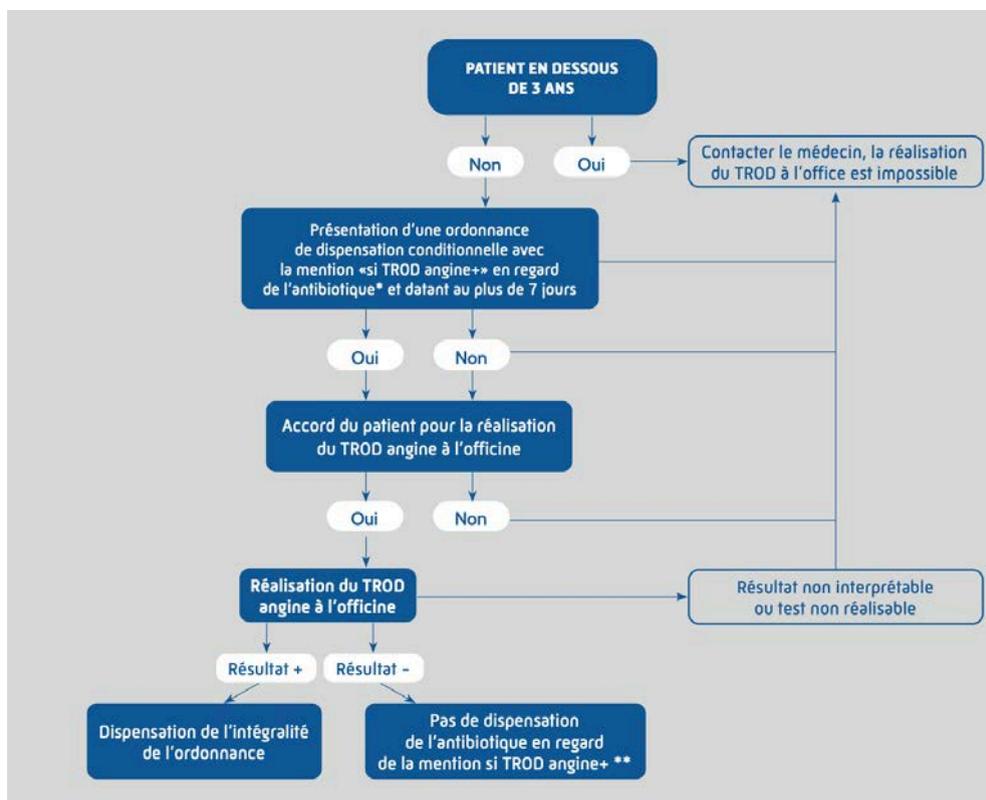


Figure n°23 : Arbre décisionnel de la conduite à tenir lors d'un TROD angine en présence d'une ordonnance (60)

Lors de la facturation, le pharmacien doit renseigner plusieurs informations avec notamment le numéro d'identification et la date de réalisation du test.

Pour ce qui est de la rémunération, le pharmacien pourra être rémunéré de 2 montants possibles selon le circuit :

- 6 € TTC (toutes taxes comprises) si le patient se présente spontanément à l'officine ou si le patient possède une ordonnance conditionnelle lorsque le résultat du test est positif
- 7 € TTC si le résultat du test est négatif en présence d'une ordonnance conditionnelle

La réalisation du TROD sera remboursée à hauteur de 70 % par l'Assurance Maladie.

En résumé, le Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) pour l'angine est un outil de dépistage rapide utilisé pour détecter la présence de streptocoque du groupe A dans un échantillon de prélèvement de gorge (3). Il permet aux médecins de prendre des décisions de traitement plus rapides et efficaces pour les patients présentant des symptômes d'angine et ainsi de permettre une juste prescription d'antibiotiques, limitant l'antibiorésistance et les pénuries. Selon l'arrêté du 17 juin 2024, il est possible pour la pharmacien de délivrer des antibiotiques à l'issu du TROD, si celui-ci est positif. Les conditions de délivrance sont mentionnées dans la loi de financement de la Sécurité Sociale de 2024.

II. Pénurie d'antibiotiques

L'accès aux médicaments et plus particulièrement aux antibiotiques, est un pilier fondamental de la santé publique mondiale. Cependant, ces dernières années, le problème des pénuries a pris une ampleur préoccupante. Au préalable, il convient de définir ce qu'est une rupture de stock mais aussi une tension d'approvisionnement.

La rupture de stock est définie comme étant l'impossibilité par le laboratoire fabricant de concevoir le médicament. La tension d'approvisionnement est quant à elle définie comme une incapacité pour une officine de dispenser un médicament dans un délai de 72h, en ayant effectué une demande d'approvisionnement auprès de 2 entreprises ayant une activité de distribution de médicaments (62). Lorsque l'on parle de pénurie, il s'agit d'un terme plus général qui va englober la rupture de stock mais aussi les tensions d'approvisionnement.

tension d'approvisionnement. Les cases représentées en rouge sont les périodes où la molécule a été en rupture de stock.

Pour les spécialités à base d'amoxicilline et d'amoxicilline associé à l'acide clavulanique, les tensions d'approvisionnement remontent à l'automne 2022 et plus précisément au mois d'octobre 2022.

Dans un premier temps, on peut noter qu'il y a eu très peu de véritables ruptures de stock pour la plupart des molécules. Il s'agit davantage de tensions d'approvisionnement. Ces tensions d'approvisionnement peuvent perdurer pendant plusieurs mois voire plusieurs années.

Pour cinq des molécules citées dans le tableau, les tensions d'approvisionnements perdurent depuis janvier 2023. Les molécules concernées sont : l'amoxicilline, l'association amoxicilline et acide clavulanique, la pristinamycine, la roxithromycine au dosage de 150 mg, la clarithromycine au dosage de 25 mg/mL et 50 mg/mL mais également l'association entre la spiramycine et le métronidazole. On note que la plupart des molécules citées précédemment figurent parmi les molécules les plus prescrites et les plus utilisées en France (d'après les tableaux n°3 et n°4).

D'autres molécules ont vu leur disponibilité être plus tendue pendant des périodes plus ou moins courtes mais sont à nouveau disponibles en avril 2024. Il s'agit d'ofloxacine sous forme de gouttes auriculaires, le céfépime aux dosages d'1g et de 2g, la phénoxyéthylpénicilline au dosage de 250 000 UI/5 ml, la clindamycine et le nitrofurantoïne à 500 mg.

Certaines molécules sont encore en tension d'approvisionnement en avril 2024 comme l'azithromycine au dosage 40 mg/mL, la spiramycine à 1,5 MUI, l'isoniazide ou plus généralement les traitements recommandés dans le traitement de la tuberculose. La pénurie des traitements utilisés dans le cadre d'une tuberculose pourra avoir un impact sur la santé publique. Il y a un risque de retard pour débiter le traitement donc potentiellement cela pourrait être lié avec une perte de chance pour le patient mais aussi il y a un risque de majoration de la transmission. Les patients qui nécessitent cette prise en charge ont déjà des difficultés d'accès aux soins qui pourront être majorés en cas de pénurie. Il y a également un risque d'antibiorésistance en changeant de molécule.

Enfin il y a seulement deux molécules qui sont en rupture de stock depuis quelques mois et qui ne sont toujours pas revenues en stock. Il s'agit du céfuroxime au dosage de 125 mg/5 mL et de la rifamycine chibret au dosage d'1 000 000 UI pour cent.

Pour toutes les autres molécules citées précédemment dans le tableau et non mentionnées dans le texte précédent, les tensions d'approvisionnement ou les

ruptures de stock ont eu un moindre impact car il ne s'agit pas des molécules les plus utilisées ou les plus prescrites.

La pénurie d'antibiotiques n'est pas seulement présente en France mais elle s'étend également à l'Europe voire au monde entier. Par exemple, la pénurie d'amoxicilline concerne l'Europe mais aussi le Canada ou les Etats Unis où elle est inscrite sur la liste des médicaments en pénurie de l'agence américaine du médicament (64).

2. Zoom sur les formes pédiatriques

Les pénuries concernent également les formes pédiatriques d'antibiotiques. Cela constitue une préoccupation croissante dans le domaine de la santé infantile à l'échelle mondiale. En conséquence, de nombreux antibiotiques essentiels pour le traitement des infections chez les enfants peuvent devenir indisponibles, ce qui compromet gravement la capacité des professionnels de santé à fournir des soins de qualité aux jeunes patients. Les pénuries peuvent entraîner un retard dans le traitement des infections, des changements de traitement qui ne seront pas optimaux, une augmentation du risque de complications, voire une antibiorésistance. La majoration du risque d'antibiorésistance peut s'expliquer par le changement de classe thérapeutique. La bactérie responsable de l'infection pourra être peu sensible à la nouvelle molécule choisie.

De plus, les pénuries d'antibiotiques pédiatriques peuvent également avoir un impact économique et émotionnel sur les familles, qui peuvent être confrontées à des difficultés pour obtenir le traitement nécessaire pour leurs enfants.

Les fortes tensions d'approvisionnement et les pénuries des formes pédiatriques concernent essentiellement l'amoxicilline et l'amoxicilline-acide clavulanique et cela depuis octobre 2022 :

- Amoxicilline 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL, 500 mg/5 mL poudre pour suspension buvable
- Amoxicilline/Acide clavulanique 100/12,5 mg/mL poudre pour suspension buvable (modèle ENFANT et modèle NOURRISSON)

Ces deux antibiotiques représentaient, avant la pénurie, 60 à 75 % des prescriptions chez l'enfant. Il s'agit des traitements de première intention des infections ORL qui restent très fréquentes chez les enfants. Par conséquent, les prescripteurs ont dû se rabattre sur d'autres classes d'antibiotiques comme les céphalosporines ou les macrolides (dont les stocks disponibles sont limités, cf tableau n°9) afin de proposer une solution. Par exemple, en cas d'angine d'origine bactérienne, le traitement de seconde intention est la cefpodoxime qui est une céphalosporine de 3e génération (65). Cela a conduit par "effet domino" à une tension d'approvisionnement sur de nombreuses autres formes pédiatriques.

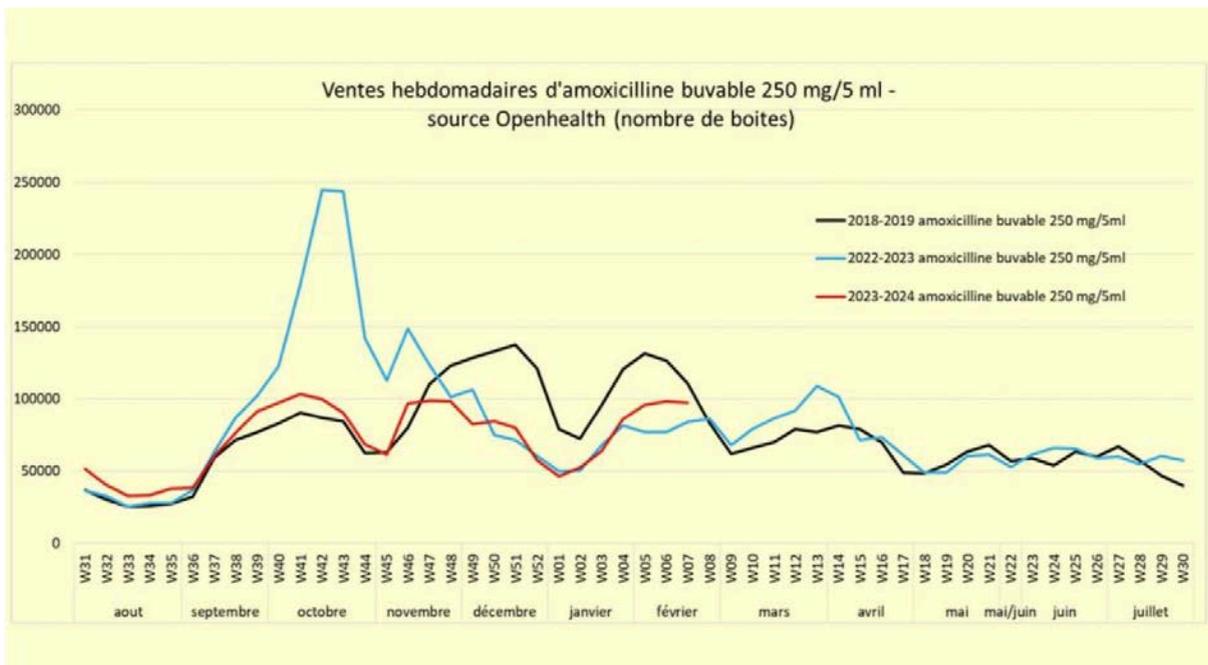


Figure n°25 : Ventes hebdomadaires d'amoxicilline buvable 250mg/5ml (forme pédiatrique) en officine (66)

La répartition des stocks est environ la même en France métropolitaine. En moyenne, les officines disposent d'un stock d'Amoxicilline buvable 500 mg/5 mL d'environ 4,7 jours. En Occitanie, la valeur est de 4,6 jours soit environ le même nombre que la moyenne nationale (figure n°26).

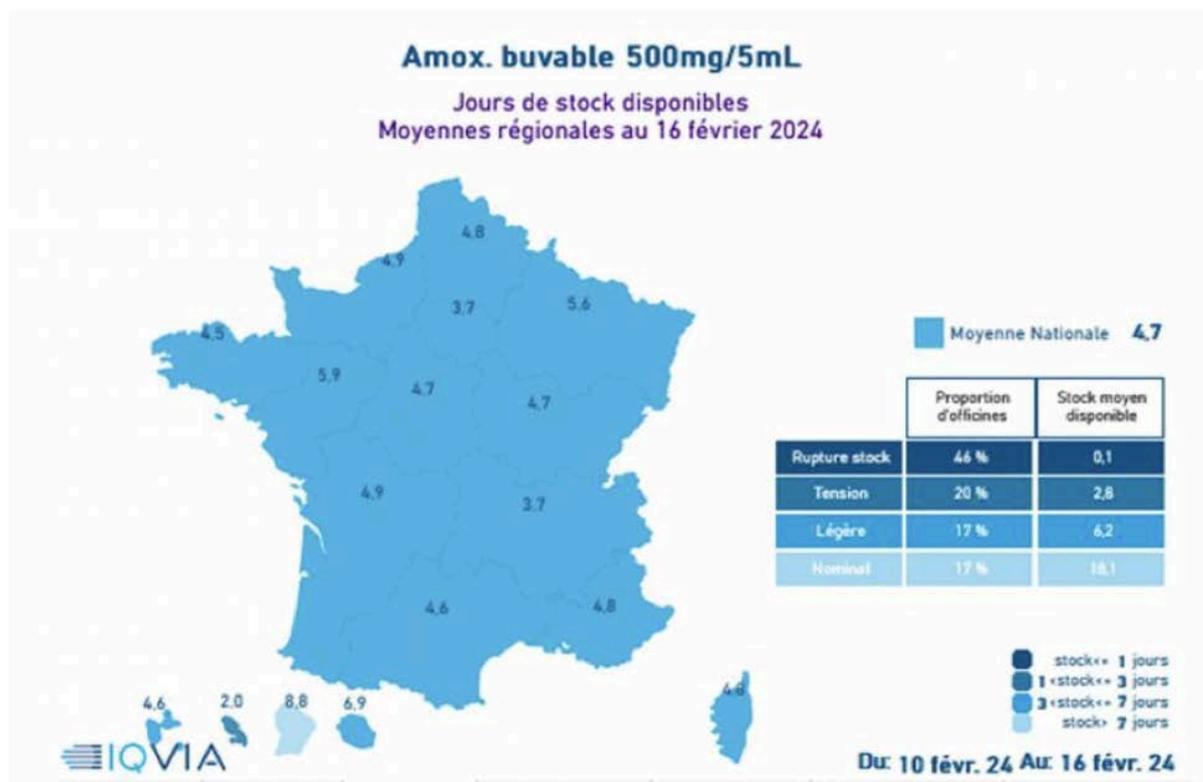


Figure n°26 : Nombre de jours de stocks d'amoxicilline buvable 500mg/5ml (forme pédiatrique) en officine (66)

Afin de lutter contre cette pénurie, les sociétés savantes (67) rappellent que les prescriptions doivent être strictement limitées aux indications des recommandations officielles chez l'enfant comme chez l'adulte.

Dans ce contexte de ruptures d'approvisionnement, les sociétés savantes ont formulé des recommandations alternatives en pédiatrie. En cas d'indisponibilité des formes pédiatriques d'amoxicilline et du fait des stocks limités de la quasi-totalité des formes pédiatriques des autres antibiotiques, les sociétés savantes recommandent en première intention la prescription des formes destinées aux adultes en adaptant la posologie au poids et à l'âge de l'enfant (67).

B. Causes probables aux pénuries

La pénurie d'antibiotiques en France peut être attribuée à plusieurs facteurs complexes qui convergent pour créer des difficultés d'approvisionnement.

Les sources de ruptures d'approvisionnement sont diverses (figure n°27) :

- Insuffisance de capacité de production
- Augmentation du volume de vente

- Défaut d'approvisionnement en matière première et/ou en article de conditionnement
- Problèmes réglementaires

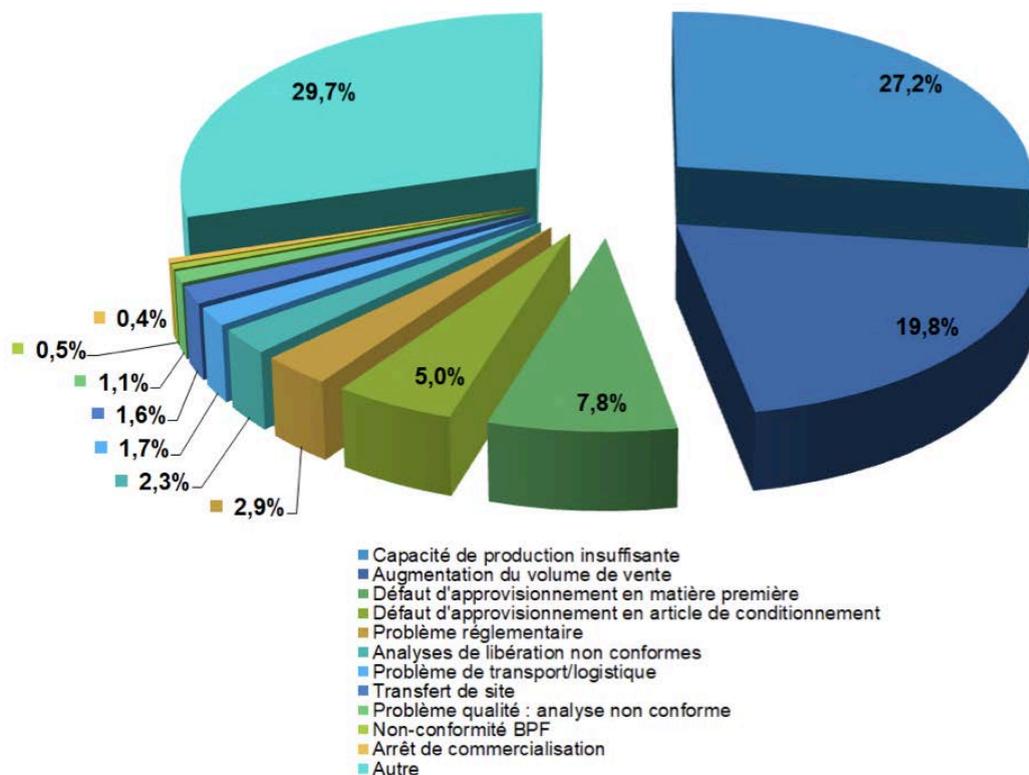


Figure n°27 : Répartition des causes d'une rupture d'approvisionnement en médicament (68)

1. Production délocalisée et réglementation renforcée

Tout d'abord, les problèmes de production jouent un rôle majeur. La fabrication de médicaments implique des processus complexes et des matières premières spécifiques. Des problèmes dans les chaînes d'approvisionnement mondiales, tels que des pénuries de matières premières, des problèmes de qualité ou des interruptions de production, peuvent entraîner des ruptures dans l'approvisionnement.

Les médicaments produits en France ne représentent plus qu'un tiers de la consommation. Cela s'explique par de nombreuses années de délocalisation. En trente ans, la production de 80% des principes actifs a été délocalisée en Asie car

les coûts sont moindres (69). Désormais notre pays est totalement dépendant des autres pays producteurs de principes actifs.

Le nombre d'entreprises liées à l'industrie du médicament a fortement chuté, il est passé de 365 en 1980 à 249 en 2020. Cela représente une baisse d'environ 26%. Actuellement, il est estimé qu'il y a 271 sites pharmaceutiques en France (69). L'export représente actuellement plus de la moitié du chiffre d'affaires des entreprises françaises alors qu'il y a 30 ans, cela représentait une part négligeable de celui-ci (figure n°28). Cela peut s'expliquer par diverses raisons et notamment le prix de vente plus élevé dans d'autres pays par rapport à celui en France. Il est donc plus rentable pour les industriels français de faire de l'export vers d'autres pays afin de vendre leurs produits à de meilleurs prix.

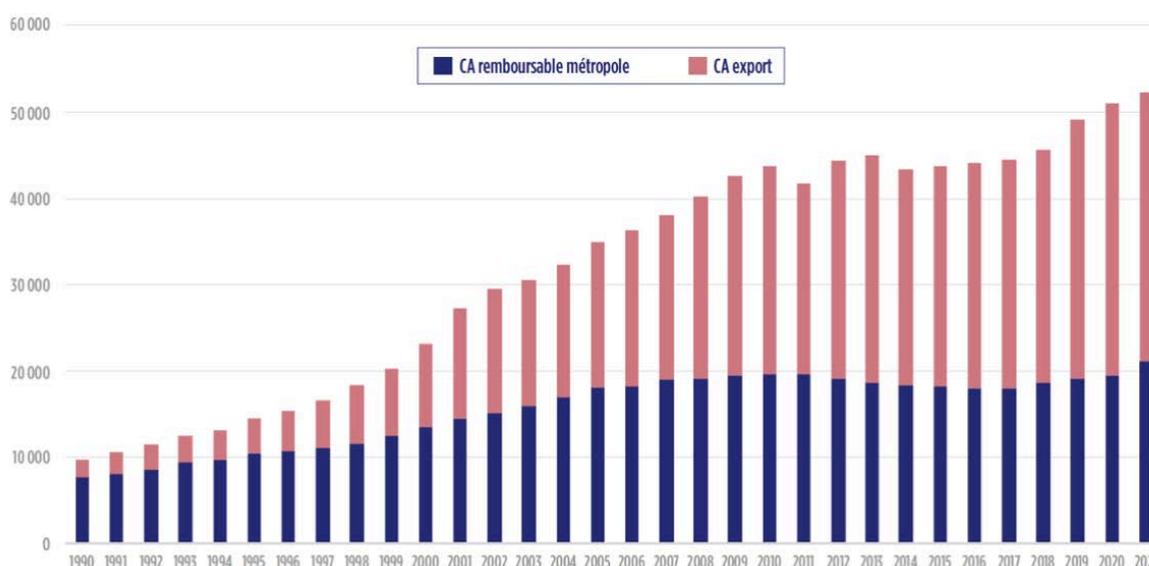


Figure n°28 : Évolution du chiffre d'affaires de l'industrie du médicament en France entre 1990 et 2021, exprimé en millions d'euros (69)

Les nouveaux génériques commercialisés entre l'année 2011 et l'année 2014 ne sont produits en France qu'à hauteur de 15% contrairement à l'ensemble des génériques qui correspond à 30% (69). La figure n°29 montre bien qu'il y a une diminution de la part de la production en France sur les génériques.

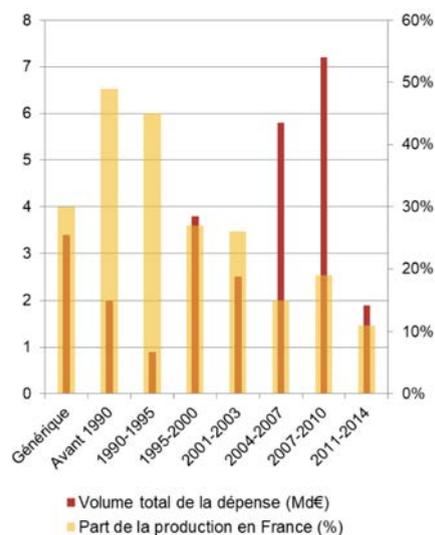


Figure n°29 : Part de la production réalisée en France (69)

La colonne générique englobe l'ensemble des génériques existants sur le marché. Les colonnes suivantes concernent les génériques commercialisés pendant les périodes décrites.

Plus récemment, nous avons fait face à une guerre en Ukraine et de façon plus ou moins liée à une hausse des prix de différents composants comme l'aluminium ou le verre qui ont des conséquences sur la production des excipients et sur le conditionnement des médicaments. Par exemple, un laboratoire a signalé des difficultés pour s'approvisionner en aluminium afin de fabriquer des blisters à cause de la fermeture d'usines en Europe de l'Est. Cette fermeture a été causée notamment par la hausse du coût de l'énergie (69).

La sous-traitance est de plus en plus privilégiée par les laboratoires, ce qui engendre un défaut de visibilité sur les différentes organisations de la chaîne de production et donc aggrave le risque de rupture d'approvisionnement. Il y a une fragmentation de la production des médicaments et plus particulièrement des antibiotiques. Les différentes étapes de la production du médicament ne sont pas toutes faites au même endroit, ce qui majorent le manque de visibilité sur les risques de pénuries (69).

Les réglementations strictes en matière de qualité et de sécurité peuvent également ralentir la production de médicaments. Des inspections régulières des sites de production sont nécessaires pour garantir la conformité aux normes, mais elles peuvent entraîner des retards si des problèmes sont identifiés.

2. Consommation

La consommation mondiale de médicaments a augmenté de 36% en dix ans (2012-2022) (70). Elle a augmenté pour la plupart des pays et continuera d'augmenter pendant les prochaines années.

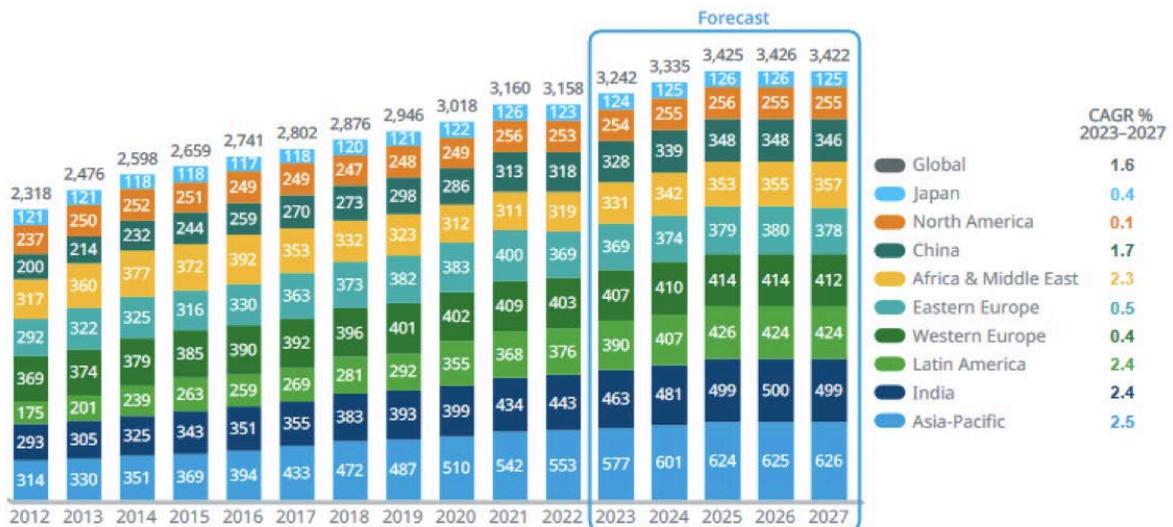


Figure n°30 : Consommation de médicaments entre 2012 et 2027 en fonction des régions du monde, exprimé en milliards de doses journalières (70)

CAGR correspond à la croissance de la consommation de médicaments exprimée en pourcentage selon la région du monde

Cette augmentation de la consommation mondiale peut s'expliquer par différents facteurs :

- Dynamiques démographiques : augmentation de la population mondiale donc à proportion, augmentation de la consommation
- Vieillesse de la population : surtout dans les zones avec une moindre croissance démographique tel que l'Europe
- Amélioration mondiale de l'accès aux soins et à la protection sociale et donc aux médicaments

Selon l'ANSM, plus de 32% des pénuries seraient, suivant les signalements de tensions d'approvisionnements de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), liées à une augmentation de la demande (69).

3. Modèle économique

Lors du dépôt du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), la commission de la transparence, au sein de l'HAS, va donner un avis scientifique. Cet

avis est composé du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Il existe plusieurs critères d'évaluations pour le SMR et l'ASMR comme par exemple la dimension de l'efficacité ou sa place au sein de la stratégie thérapeutique. Pour le SMR, il existe 4 niveaux : insuffisant, faible, modéré ou important. Pour l'ASMR, il en existe 5 : insuffisant, faible, modéré, important ou majeur. L'avis de la commission de transparence sera par la suite envoyé au comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) (71).

La fixation du prix du médicament est assurée par le CEPS, via des négociations entre le comité et l'entreprise exploitante. Le prix sera basé sur le niveau d'ASMR, sur le prix des médicaments qui ont la même cible thérapeutique, sur les volumes de vente prévues et sur les prix à l'étranger.

La fixation du taux de remboursement est assurée par l'UNCAM. Le taux sera basé sur le niveau de SMR et sur la gravité de l'affection ciblée. Un SMR insuffisant renvoie à une décision de non remboursement, sauf cas exceptionnel (71).

La négociation est globalement déséquilibrée entre les laboratoires et les pouvoirs publics car les industriels jouent sur les menaces d'arrêt de commercialisation et de déremboursement afin d'obtenir un meilleur prix pour leur produit. Le résultat de cette négociation à simple sens est donc une explosion des prix pour les traitements innovants et récemment commercialisés.

Du point de vue économique, la fabrication de génériques, qui sont souvent moins chers que les princeps, peut ne pas être aussi rentable pour les fabricants. Cela peut décourager certains industriels de continuer à produire ces médicaments, ce qui contribue à la pénurie. Lors de la fixation du prix du générique par le CEPS, il y a une décote de 60% par rapport au prix du princeps qui sera majorée au bout de 18 mois avec une nouvelle décote de 7% (72). Par exemple, dans le tableau n°10, on part d'un prix pour le princeps fixé à 10 euros pour le T0 soit avant l'arrivée d'un générique.

	T0 Princeps seul	T1 Arrivée des génériques – premières décotes	T2 Deuxièmes décotes
Prix princeps	10 €	10 – 20% = 8 €	8 – 12,5% = 7 €
Prix génériques	n.a.	10 – 60% = 4 €	4 – 7% = 3,72 €

Tableau n°10 : Exemple de fixation de prix du générique pour un prix de princeps défini (72)

Le T1 correspond à la première mise sur le marché des génériques. Le T2 correspond à la seconde décote après 18 mois.

La majorité des pénuries concerne les médicaments dits matures, ceux dont les brevets sont libres, ce qui les rend moins chers, donc moins rentables et moins attractifs pour l'industrie pharmaceutique. Ainsi, près de 70% des ruptures concernent des médicaments avec une AMM de plus de 10 ans (figure n°31) (69). Les produits innovants étant davantage rentables pour les laboratoires, cette ligne de production est donc privilégiée par les industriels au détriment des autres médicaments.

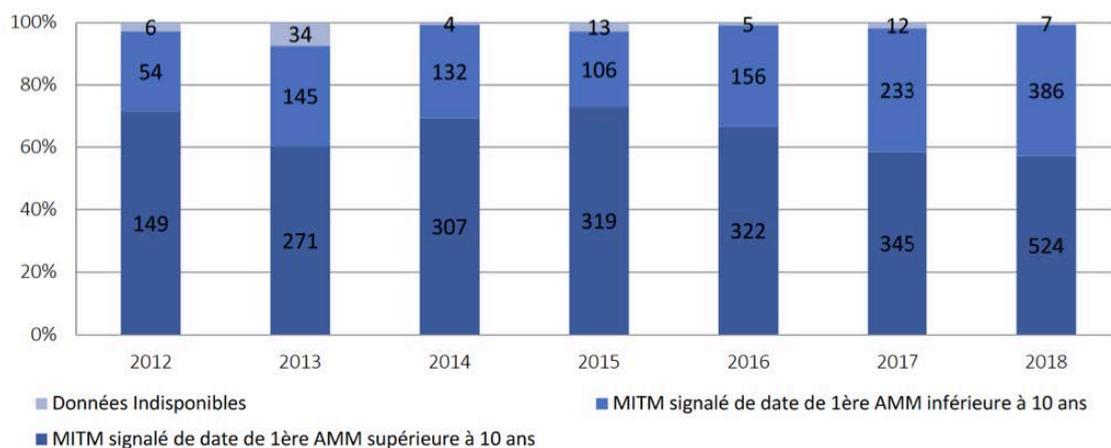


Figure n°31 : Répartition des déclarations de ruptures en fonction de l'ancienneté de la spécialité (69)

L'enveloppe consacrée aux médicaments remboursés est de 32,1 milliards d'euros, elle augmente d'année en année. Pour le milieu officinal, cela représente 23,2 milliards d'euros en 2022 (69). Cette croissance est principalement imputable aux prix des médicaments innovants.

La régulation des dépenses liées au médicaments va se faire en privilégiant les médicaments nouveaux et ainsi baisser le prix des produits matures. Il y a donc un risque d'éviction de ces médicaments matures car ils seront moins rentables à produire pour les industriels qui vont plutôt faire le choix de médicaments innovants car plus onéreux.

Il faut aussi prendre en compte que 40% des médicaments génériques sont produits par deux laboratoires dans le monde (69). Cela représente une part considérable de la production.

4. Problématique des antibiotiques

Certains antibiotiques font partie des médicaments considérés comme étant d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Ils sont définis comme des médicaments pour lesquels une interruption de traitement serait susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients, ou qui pourrait représenter une perte de chance importante pour le patient (au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie) (62). Les laboratoires ont l'obligation de constituer un stock minimal de sécurité de 4 mois pour ces médicaments. Toutes les spécialités citées dans le tableau n°9 avec actuellement des tensions d'approvisionnements font partie des MITM.

D'après la figure n°32, les anti-infectieux généraux et donc tout particulièrement les antibiotiques sont la classe thérapeutique la plus touchée par les ruptures de stock avec environ 21% de part dans cette pénurie.

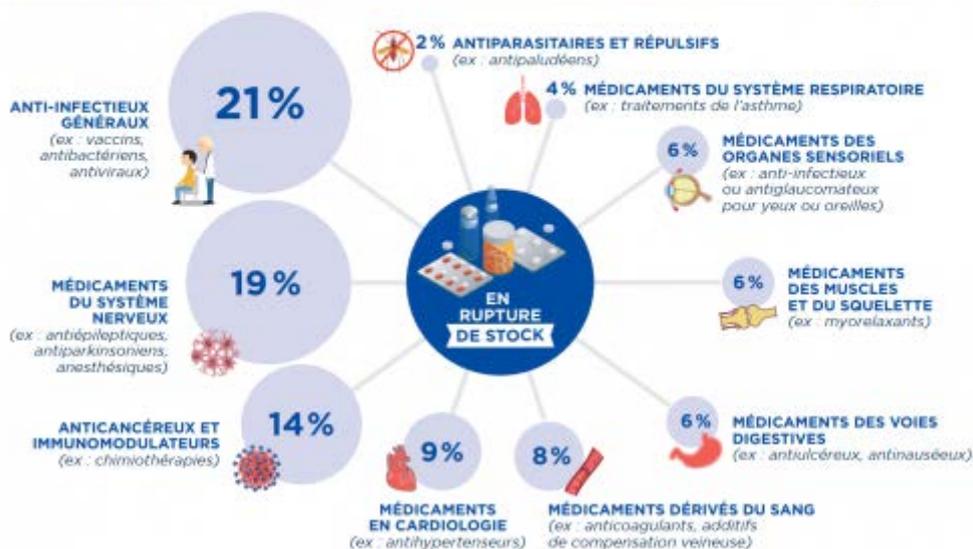


Figure n°32 : Classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures de stock (73)

Pour ce qui est de la pénurie d'antibiotiques, les problématiques restent similaires à celles des autres médicaments. La plupart des antibiotiques les plus utilisés sont des médicaments matures. Ils existent depuis plusieurs dizaines d'années et leur brevet sont tombés dans le domaine public ce qui fait que la plupart sont commercialisés sous la forme de générique. Pour les antibiotiques il s'agit de la majorité des médicaments commercialisés comme l'amoxicilline, la spiramycine ou la roxithromycine.

Comme vu précédemment, ce type de médicament n'est pas celui privilégié par les laboratoires car ils ne sont plus assez rentables pour eux du fait de la baisse de leur prix de vente. Par exemple, le métronidazole et la josamycine (laboratoire Astellas Pharma) ont arrêté d'être commercialisés en France (en 2021 et 2022) car les contraintes liées à la qualité étaient trop importantes par rapport au volume commercialisé et donc aux bénéfices (69). Les laboratoires se concentrent davantage sur des produits innovants qui pourront être vendus plus cher. Cependant, lors de la pénurie actuelle, après des négociations entre les laboratoires et le gouvernement, il a été convenu d'une augmentation de 10% du prix pour l'amoxicilline afin de permettre aux industriels de fournir davantage de stock à partir de début octobre 2023 (74).

Il faut prendre en compte la crise liée à la pandémie de SARS-CoV-2. Les industriels n'ont pas retrouvé les capacités de production d'avant la pandémie. La demande en amoxicilline notamment liée aux infections pulmonaires et ORL avait fortement diminué durant la crise en raison des mesures barrières et par conséquent, il y a eu une réduction voire un arrêt de certaines lignes de production. La pandémie ayant diminué, la consommation d'antibiotiques est repartie à la hausse mais certaines lignes de productions étant mises au ralenti, les industriels n'ont pas pu produire la quantité nécessaire à approvisionner les officines. Durant cette période, il y a eu également des épidémies de grippe et de bronchiolites. Ces pénuries peuvent s'expliquer notamment avec le relâchement des gestes barrières ce qui favorise le risque de contamination.

Comme en témoigne la figure n°33, la vente d'amoxicilline a chuté lors de la pandémie du SARS-CoV-2 en 2020-2021 puis a augmenté l'année suivante pour se stabiliser depuis 2 ans. En 1 an, la demande en amoxicilline a doublé, cela n'a pas été anticipé par les fabricants.



Figure n°33 : Ventes hebdomadaires d'amoxicilline en nombre de boîtes ou de flacons dans le secteur officiel (69)

Comme cité dans la partie I-B, relative à la consommation des antibiotiques en France, on a pu remarquer que la consommation avait chuté en 2020 pour réaugmenter par la suite jusqu'à maintenant. Il se pose aussi la problématique des formes pédiatriques utilisées chez les nourrissons et les enfants, qui d'après cette même sous partie représentaient en 2022 la catégorie consommant le plus d'antibiotiques. Ces dernières sont les plus impactées par la pénurie et cela peut s'expliquer par l'augmentation drastique de la consommation, notamment au cours de l'année 2022.

Beaucoup d'antibiotiques ont été en tension d'approvisionnement par "effet domino" : l'amoxicilline, qui est le traitement de première intention, étant en rupture de stock, nombre d'officines et de prescripteurs se sont rabattus sur l'antibiotique recommandé en seconde intention. Il y a donc eu une majoration des délivrances de ces antibiotiques délivrés en seconde intention. Les stocks étant limités pour ces spécialités, en conséquence il y a eu une tension d'approvisionnement sur ces médicaments. Il est possible de citer la pristinamycine, la spiramycine, la clarithromycine et l'azithromycine (75).

La demande croissante d'antibiotiques due à l'augmentation des infections résistantes aux antibiotiques peut également exercer une pression sur l'approvisionnement. L'utilisation excessive ou inappropriée d'antibiotiques dans le passé a conduit au développement de souches bactériennes résistantes, ce qui signifie que des antibiotiques à plus large spectre sont nécessaires pour traiter les infections, ce qui peut aggraver le problème de pénurie (76).

C. Conséquences de la pénurie

1. Préjudice sanitaire et risque d'erreur

On estime à plus de 37% les Français sous traitements médicamenteux qui ont été confrontés à une ou plusieurs pénuries de médicaments (77).

Lors d'une substitution d'une molécule vers une autre classe thérapeutique, il y a un risque de majoration des effets indésirables, d'interactions médicamenteuses avec d'autres traitements que prend le patient mais aussi un risque de perte de chance car le nouveau traitement pourra être moins efficace sur cette bactérie que celui précédemment prescrit.

Il y a également un risque d'aggravation de la pathologie qui pourrait être dû à un décalage du début de prise. Lorsque le patient se présente à l'officine avec son ordonnance, le temps perdu à trouver une alternative à ce traitement peut lui faire décaler le début de son antibiothérapie jusqu'à 1 ou 2 jours.

Cependant, aucune étude n'a été menée par les autorités compétentes à ce jour pour déterminer le préjudice sanitaire global qu'induisent les ruptures de stock de médicaments (69).

Le risque d'erreur est aussi fortement présent. Il peut être retrouvé au moment d'une substitution avec confusion pour le patient en cas de changement de posologie : par exemple, passage de deux prises par jour à une prise. Il y a également un risque lors du passage d'une forme adulte à une forme enfant avec une mauvaise compréhension de la dilution du comprimé et/ou de la dose à prélever. Ce risque peut, lui aussi, avoir des conséquences non négligeables sur la santé du patient. Une étude rétrospective, publiée en 2023, sur la base de données nationales de pharmacovigilance, a pu mettre en évidence le risque d'erreur médicamenteuse dans un contexte de pénurie de médicaments et tout particulièrement d'antibiotiques. Cette étude a inclus 462 cas. Il a été démontré que la majorité des erreurs sont dues à des facteurs humains pour 88% des cas. Cela se produirait principalement à l'étape de l'administration du médicament (67%). Dans 80% des cas, ces erreurs médicamenteuses ont conduit à la survenue d'effets indésirables dont la moitié étant décrits comme graves (78).

La menace de l'antibiorésistance est devenue un problème de santé publique majeur, aggravé par la perspective d'une pénurie d'antibiotiques. La pénurie d'antibiotiques aggrave ce problème en limitant les options thérapeutiques disponibles pour traiter les infections résistantes aux antibiotiques. Les professionnels de santé peuvent être contraints de recourir à des antibiotiques de deuxième choix ou de dernière ligne, qui sont souvent plus coûteux, à spectre

potentiellement plus large, moins efficaces ou associés à des effets secondaires plus graves. Cela peut entraîner une utilisation excessive de ces antibiotiques et favoriser le développement de l'antibiorésistance (79).

Par exemple, en cas d'otite moyenne aiguë, une des alternatives à l'amoxicilline est l'association amoxicilline/acide clavulanique qui est donc le traitement de seconde intention. Cette association de molécule va être à plus large spectre avec comme conséquence une majoration du risque d'antibiorésistance.

2. Préjudice financier

Il est aussi possible de noter qu'il y a un préjudice financier qui n'a lui non plus pas été quantifié par une étude menée par les pouvoirs publics. Cependant, il a quand même été noté qu'il y a un accroissement du coût lors des prises en charge durant la période de pénurie (69). Les raisons de cette augmentation du coût de la prise en charge sont diverses.

Lors d'une substitution, le médicament d'origine n'a pas toujours un prix similaire à celui qui le remplace. Les prix peuvent différer de quelques euros ou dizaines d'euros. Soit à chaque substitution effectuée par les pharmaciens, il peut y avoir un surcoût pour la sécurité sociale. On peut prendre l'exemple de la pénurie d'amoxicilline qui a été substituée par de la pristinamycine dans le cadre d'une pneumonie, celui-ci étant bien plus onéreux : il y a un écart d'environ 30 euros (80) (81) selon les posologies recommandées dans cette infection (détaillées dans la partie I).

Il est également possible, en cas de pénuries de médicaments, d'effectuer des préparations magistrales. Ces préparations pourront être effectuées à l'officine, si elle est agréée, ou par une officine spécialisée dans les préparations magistrales. Le prix de celles-ci reste bien plus élevé que le prix d'origine du médicament déjà commercialisé. L'écart entre les deux peut être très important et engendrer un coût supplémentaire pour la sécurité sociale car celle-ci autorise la facturation de préparations magistrales en substitution au médicament d'origine. Par exemple, pour l'amoxicilline 1g, la boîte commercialisée par un laboratoire génériqueur sous forme de 14 comprimés est à environ 4 euros (81) alors que la préparation magistrale équivalente oscille aux alentours des 18 euros (82) : cela représente un écart d'environ 14 euros. Le reste à charge est à la fois pour la sécurité sociale, pour la complémentaire santé du patient mais aussi pour le patient s'il ne possède pas de mutuelle.

3. Conséquences sociétales

La pénurie d'antibiotiques peut susciter chez les patients une anxiété et une préoccupation croissante quant à l'avenir de la santé publique. Étant très médiatisée, cette crise a été mise en lumière au grand public.

D'un côté, la pénurie d'antibiotiques soulève des inquiétudes quant à l'accès équitable aux traitements. Les disparités socio-économiques et géographiques dans l'accès aux soins de santé peuvent aggraver cette situation. Les patients ou parents d'enfants malades devront passer du temps à chercher une officine qui détient l'antibiotique prescrit surtout en milieu rural. Cela peut donc les conduire à dépenser plus d'argent dans les dépenses liées au déplacement, etc. Il s'agit d'un stress supplémentaire qui s'ajoute à celui de la maladie.

D'un autre côté, il y a une décredibilisation du système de santé en France. Cette crise étant fortement médiatisée, des questions sont soulevées et traitées sur le prix des médicaments ou leur provenance (83).

On peut également noter qu'il y a des inégalités territoriales vis-à-vis de ces ruptures d'approvisionnement. Cela concerne aussi bien le milieu rural et le milieu urbain mais aussi l'Hexagone et les territoires d'Outre-mer. Ces derniers restent les plus affectés par les pénuries du fait de la désorganisation des transports aériens et maritimes.

Le rapport du Sénat fait au nom de la commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française a également permis de mettre en évidence l'impact des ruptures d'approvisionnement sur les professionnels de santé, grâce à des témoignages recueillis lors de la commission d'enquête. Par exemple, pour le président du syndicat national des pharmaciens, la gestion des pénuries de médicaments représente un emploi de pharmacien à temps plein afin de chercher des solutions pour lutter contre les tensions d'approvisionnements et les ruptures de stock (76).

Ce rapport a aussi pu démontrer le temps perdu par les pharmaciens chaque jour à cause des pénuries. Cela représente environ une heure par jour. Cette perte de temps s'explique notamment par le temps passé au téléphone avec les prescripteurs pour un changement de molécule. Cependant dans les heures recensées, le temps passé à tenter de dénicher des boîtes de médicaments n'est pas comptabilisé, ni celui où le pharmacien tente d'expliquer au patient que le médicament n'est pas disponible.

Les pénuries de médicament peuvent créer des tensions au sein des patients lors des délivrances. L'Ordre des pharmaciens a publié un bilan annuel sur le sujet de la

sécurité en officine. Il a été démontré que lors de l'année 2022 en moyenne, un pharmacien a subi, chaque jour, une agression. Soit sur les 355 agressions recensées, 94 concernent un refus de dispensation. C'est ce motif qui représente le principal risque d'agression (69).

D. Lutte contre la pénurie d'antibiotiques

1. Actions décisionnelles

L'ANSM a publié son plan hivernal de 2023-2024 pour lutter contre la pénurie de médicaments et notamment d'antibiotiques en France (84). Le but étant d'anticiper et de réagir le plus rapidement et efficacement possible face aux tensions d'approvisionnement des médicaments durant la période hivernale. Ce plan va s'appuyer sur trois types d'indicateurs :

- Données épidémiologiques de Santé publique France
- Données d'approvisionnement de l'ANSM
- Données de terrains

Selon les indicateurs, des mesures pourront être prises pour prévenir la rupture de stock comme une importation de médicaments, un contingentement, des ajustements du circuit de distribution. Il sera aussi possible de favoriser les préparations magistrales. Ce plan va notamment concerner les antibiotiques et tout particulièrement l'amoxicilline et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, utilisés en première ligne dans les infections respiratoires et ORL hivernales.

Une feuille de route 2024-2027 de lutte contre les pénuries des médicaments a été publiée par le ministère des Solidarités et de la Santé, en collaboration avec le ministère chargé de l'industrie et de l'énergie (85). Cette feuille de route se décline en quatre axes.

Le premier est un plan d'action gradué face aux tensions d'approvisionnements et aux pénuries avec une meilleure détection du signal. Cet axe comprend la diversification et le renforcement des différents canaux de remontées des signaux de rupture de stock. Il est aussi mentionné le renforcement de la surveillance des médicaments essentiels par l'ANSM. Il est également primordial d'anticiper et de réagir efficacement et rapidement face aux pénuries concernant les produits de santé saisonniers. Un "plan blanc" va être mis en place afin de pouvoir mobiliser des moyens pour faire face aux pénuries. Enfin, dans cet axe, il est mentionné d'une amélioration de la communication sur les tensions d'approvisionnement au niveau européen.

Le deuxième axe est la mise en place de nouvelles actions de santé publique pour favoriser l'accès aux médicaments. Cela passe d'abord par la promotion d'une meilleure transparence et un renforcement de la capacité de régulation vis-à-vis de

la liste des MITM par l'ANSM. Il est également évoqué une meilleure anticipation et communication afin de faciliter la dispensation des alternatives aux médicaments essentiels (substitution autonome par le pharmacien par exemple). Ensuite, il est nécessaire de promouvoir le bon usage des médicaments et notamment des antibiotiques. Du fait du risque de iatrogénie lié aux ruptures de stock, il est primordial d'envisager de mettre en place des études d'évaluation afin d'identifier et de quantifier ce risque dans le but de le limiter et de le prévenir. Enfin, il faudra renforcer la sécurité liée à l'approvisionnement des médicaments au sein de l'Union européenne.

Le troisième axe est la mise en place de nouvelles actions économiques pour permettre une meilleure disponibilité des médicaments. Le but premier de cet axe est de favoriser la relocalisation des industriels en France. Ensuite, des mesures devront être prises sur les processus d'achat et de logistique afin de repérer les signaux de tensions d'approvisionnement. Il est aussi mentionné d'une obligation de recherche d'un repreneur d'un droit de production en cas d'arrêt de commercialisation d'un médicament mature.

Le dernier axe se focalise sur la transparence de la chaîne d'approvisionnement avec une information qui arrive jusqu'au patient. Cela passe notamment par le renforcement de l'information de la disponibilité des médicaments pour le prescripteur avec une intégration de cette disponibilité au logiciel métier. Il est aussi mentionné une fluidification de la transmission des informations à tous les acteurs du circuit du médicament.

Dans cette feuille de route, il y a une partie sur le renforcement des mesures liées au bon usage des antibiotiques. Il s'agit d'accentuer la communication et la sensibilisation du grand public et des professionnels de santé sur le bon usage du médicament. Il est envisagé de renforcer les outils d'épargne des antibiotiques tels que les TROD angine. Il pourra aussi être expérimenté de nouveaux dispositifs comme des TROD CRP dans le cadre d'infections respiratoires aiguës. Ces actions sont également bénéfiques dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Des actions s'organisent également au niveau européen. La Commission européenne a présenté un nouveau projet nommé "paquet pharmaceutique" (69). Il est composé de règlements et de directives qui visent à lutter contre la pénurie d'antibiotiques. Ce paquet comporte notamment des simplifications de procédures vis-à-vis des génériques afin de faciliter la mise sur le marché mais aussi une facilitation des procédures pour augmenter le nombre de médicaments à usage pédiatrique accompagné d'une stimulation de la recherche médicale. Il y a également d'autres procédures qui sont davantage détaillées dans le rapport du Sénat sur la commission d'enquête des pénuries de médicaments publiée en juillet 2023. Cependant, ce projet est loin d'être réalisé du fait de la complexité d'un accord entre tous les Etats membres et les acteurs du secteur pharmaceutique (69).

Depuis la loi de 2016 sur la modernisation du système de santé (86), les laboratoires sont contraints d'élaborer des plans de gestion des pénuries. Le but est de prévenir et de lutter contre toutes les ruptures de stock. Au départ, cela ne concernait que les MITM pour lesquels une rupture de stock pourrait représenter un risque pour le patient mais avec la loi de financement de la sécurité sociale de 2020 (87), cette obligation est étendue à tous les MITM. Chaque année, le laboratoire doit transmettre son plan à l'ANSM (88). Ce plan doit être réalisable mais également appliqué par le laboratoire. Cependant, il y a encore des améliorations à effectuer sur l'élaboration de ces plans de gestion des pénuries. L'ANSM ne dispose pas de moyens suffisants afin d'effectuer toutes les vérifications sur les dossiers.

Depuis ces dernières années, il y a eu un renforcement des obligations des grossistes-répartiteurs vis-à-vis de la distribution en gros des médicaments. L'arrêté sur la prise en charge médicamenteuse paru en 2011 a défini plusieurs règles comme une obligation de participer à une astreinte (89). Avec le décret sur l'approvisionnement des médicaments sorti en 2012 (90), les grossistes-répartiteurs ont eu l'obligation de disposer d'un assortiment de médicaments avec au moins neuf dixièmes des spécialités commercialisées en France. Enfin la loi de 2016 sur la modernisation du système de santé a permis l'interdiction d'exportation des MITM (86).

2. Actions sur le terrain

Afin de faire face à cette pénurie, des mesures ont été mises en place afin de préserver au maximum les stocks disponibles (91) :

- Distribution contingentée en ville à 50 % auprès des grossistes répartiteurs
- Blocage du canal de vente directe aux officines : les officinaux n'ont plus la possibilité de commander directement auprès des laboratoires
- Distribution contingentée dans les établissements de santé
- Changement de prix
- Utilisation de spécialités étrangères
- Autorisation d'effectuer une préparation magistrale

Le premier outil utilisé par l'ANSM en vue de limiter l'impact des pénuries est le contingentement quantitatif mais aussi qualitatif des produits. Le contingentement quantitatif est le fait de limiter le nombre d'unités distribuées en répondant partiellement aux commandes des clients alors que le contingentement qualitatif est le fait de limiter le nombre de d'unités distribuées avec une restriction de l'usage du médicament (restrictions pour certaines indications ou populations).

Le contingentement qualitatif reste peu utilisé. Le contingentement quantitatif a été mis en place dès juillet 2022 par l'ANSM afin de limiter les ventes aux grossistes-répartiteurs mais aussi limiter les ventes directes aux officines. Cela permet une répartition équitable des approvisionnements et ainsi une préservation des stocks disponibles en évitant le sur-stockage.

La loi de financement de la sécurité sociale parue en 2022 (92) a défini l'autorisation au recours des préparations magistrales dans le cas où il n'existe pas de spécialité autorisée mais aussi quand les spécialités ne sont plus commercialisées, par exemple en cas de pénurie.

Afin de lutter contre les pénuries de médicaments et plus particulièrement d'antibiotiques, il est nécessaire d'augmenter les prix de vente des médicaments afin que le marché français soit plus attractif pour les laboratoires. Un accord-cadre (93) permet au CEPS d'octroyer une hausse du prix pour certains médicaments qui sont considérés comme particulièrement indispensables pour la prise en charge des patients. Cependant, il faut que les industriels respectent deux critères : la spécialité répond à un besoin spécifique non couvert si elle disparaît du marché et présence d'un risque important pouvant impacter la commercialisation ou la production d'un médicament. Le laboratoire doit également documenter la hausse des matières premières ou d'autres postes afin de justifier sa demande de hausse de prix. Lorsque cette hausse est accordée, les industriels s'engagent à approvisionner le marché français.

Depuis février 2023, l'ANSM a autorisé la mise à disposition officinale, à titre exceptionnel, la spécialité Amoxicilline commercialisée par le laboratoire allemand Micro Labs (94). Cette spécialité est disponible chez le laboratoire Biogaran. Lors de la délivrance du médicament, il convient de dispenser également une enveloppe contenant la traduction de la notice en français avec une lettre d'information. Cette enveloppe doit être mise à disposition par le laboratoire auprès des pharmaciens.

Exemple de mesures prises pour l'amoxicilline en contexte de pénurie (69) :

- Publication d'une fiche d'information à l'intention des grossiste-répartiteurs leur interdisant l'exportation du médicament à l'étranger
- Diffusion des recommandations des sociétés savantes pour les formes pédiatriques afin de lutter contre "l'effet domino" : limitation des prescriptions aux recommandations officielles et privilégier les formes adultes à adapter pour l'usage pédiatrique
- Autorisation par l'ANSM de délivrer, à titre temporaire et exceptionnel, des préparations magistrales en remplacement du médicament
- Mise à disposition par le laboratoire Biogaran d'une spécialité destinée au marché allemand

D'autres pistes ont également été évoquées par les infectiologues et les pédiatres dans l'éventualité où le contexte de pénuries d'antibiotiques aurait empiré (95). Il a été proposé de raccourcir les durées de traitements pour l'ensemble des pathologies courantes. Il a aussi été mentionné une modification des recommandations : prescription d'antibiotiques si aucune amélioration au bout de 36h à 48h de traitement symptomatique.

III. Rôle du pharmacien d'officine face aux pénuries d'antibiotiques

En limitant le risque de développement d'infections, au travers de la sensibilisation et de l'éducation du patient sur le bon usage des antibiotiques, le pharmacien pourra contribuer à limiter le besoin en antibiotiques. En limitant ce besoin, il y aura une diminution de la consommation des antibiotiques, de l'antibiorésistance et par conséquent, il sera possible de limiter le risque de pénurie d'antibiotiques.

A. Sensibilisation et éducation au bon usage des antibiotiques et à la prévention des infections

Les pharmaciens occupent une place centrale dans la prévention des infections, la promotion de la vaccination et le bon usage des médicaments. En tant qu'experts en médicaments, ils sont bien positionnés pour fournir des conseils sur l'hygiène et la prévention des infections, notamment en dispensant des informations sur les bonnes pratiques d'hygiène. De plus, ils jouent un rôle crucial dans la promotion de la vaccination en fournissant des informations précises sur les vaccins, en éduquant le public sur leur importance et en encourageant leur administration. Enfin, les pharmaciens sont des intervenants clés dans le bon usage des médicaments, en s'assurant que les patients comprennent bien leur traitement, en vérifiant les interactions médicamenteuses et en fournissant des conseils sur la posologie et la durée du traitement. Grâce à leur expertise et à leur accessibilité, les pharmaciens contribuent de manière significative à la santé publique en prévenant les infections, en favorisant la vaccination et en garantissant un usage approprié des médicaments.

1. Prévention des infections

a. Importance de la vaccination dans la prévention des infections

Le pharmacien a un rôle dans la prévention des infections avec notamment la vaccination. Elle est actuellement obligatoire (96) chez les enfants pour :

- La diphtérie
- Le tétanos
- La poliomyélite
- La coqueluche
- L'hépatite B
- Le pneumocoque
- La rougeole
- Les oreillons
- La rubéole
- Le méningocoque C
- L'*Haemophilus influenzae* de type b

Pour les adolescents de 11 ans à 14 ans, il est fortement recommandé d'effectuer la vaccination contre le papillomavirus humain. Il est possible de faire un rattrapage jusqu'à 19 ans inclus pour les filles et les garçons. Pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, il est recommandé de faire ce vaccin jusqu'à l'âge de 26 ans (97).

Les vaccins contre le rotavirus et le méningocoque B sont recommandés chez les enfants mais sont non obligatoires (98).

Pour ce qui est de la population plus âgée, il est recommandé d'effectuer le vaccin contre la grippe mais aussi le vaccin contre le SARS-CoV-2 à partir de 65 ans et cela tous les ans (99). La vaccination contre le zona est quant à elle recommandée chez les personnes âgées de 65 à 74 ans inclus (figure n°34).

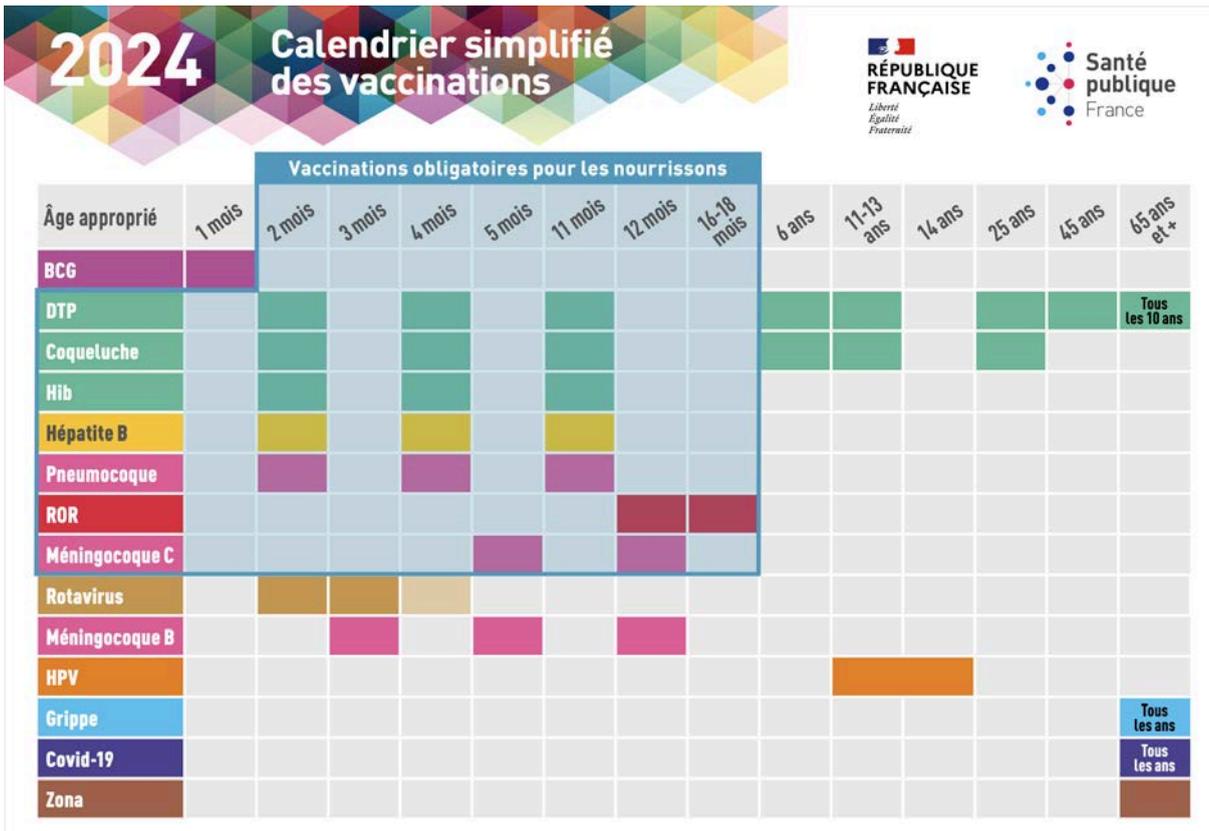


Figure n°34 : Calendrier vaccinal 2024 (100)

Pour exemple de la réussite de la vaccination contre les infections, on peut citer la variole qui est la seule pathologie à être officiellement éradiquée. C'est en 1799 que les premières vaccinations en France ont eu lieu. En quelques années, la mortalité due à la variole a diminué d'environ 10%. En 1902, la vaccination avec une dose de rappel fut obligatoire, cela s'explique par une recrudescence du nombre de cas au cours des années précédentes. Au cours des années 1950, la variole avait disparu de plusieurs zones dans le monde. Cependant ce n'est qu'en 1980 que l'OMS a déclaré l'éradication de la variole (101).

La rougeole qui est une maladie infantile faisait environ 2 millions de morts chaque année avant les années 1980 (102). Depuis la commercialisation du vaccin, la mortalité a été divisée par 20. Selon l'OMS, entre 2000 et 2016, la vaccination a permis d'éviter environ 20 millions de décès.

On peut également citer la vaccination contre le Papillomavirus. Il a été observé une diminution de 68% de la prévalence des infections à Virus du Papillome Humain (HPV) dans la population de jeunes filles entre 13 et 19 ans (103). Cette diminution a pu être constatée dans les pays pour lesquels la couverture vaccinale est supérieure à 50%.

Il existe bien d'autres exemples de maladies qui ont vu leur nombre de cas diminuer au cours des années grâce à la vaccination. Cependant, malgré les efforts des professionnels de santé et des pouvoirs publics, la population est de plus en plus réticente vis-à-vis de la vaccination. Il y a un mouvement de protestation des personnes se disant anti-vaccin. Il faudra redoubler d'efforts afin de déconstruire toutes les idées préconçues que ces personnes ont de la vaccination. Il faut rappeler que la vaccination n'a pas seulement un effet bénéfique pour soi-même, en nous protégeant de formes graves par exemple, mais elle permet aussi à l'échelle collective de diminuer la transmission voire dans certains cas une éradication potentielle de l'agent pathogène.

Le rôle du pharmacien dans la lutte contre les idées reçues sur la vaccination et dans la promotion de ses bénéfices est essentiel. Les pharmaciens sont en mesure de répondre aux questions et aux préoccupations des patients concernant les vaccins, en fournissant des explications claires sur leur fonctionnement, leur sécurité et leur efficacité. Ils peuvent démystifier les idées fausses répandues, telles que les liens non prouvés entre les vaccins et l'autisme, en présentant des faits étayés par des preuves scientifiques solides. Ils peuvent également souligner les nombreux bénéfices de la vaccination et expliquer comment les vaccins protègent non seulement les individus mais aussi les communautés entières en réduisant la propagation des maladies infectieuses. Plus récemment, le pharmacien peut être à l'initiative de la vaccination avec cette nouvelle mission de prescription/vaccination. Il peut aussi faire le point avec le patient au comptoir sur son statut vaccinal avec le carnet de santé du patient.

b. Prescription/Vaccination : nouvelles missions du pharmacien

En mai 2022, dans la dernière convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine, il a été défini des nouvelles missions du pharmaciens d'officines : la notion de prescription et de vaccination. Ces nouvelles missions ont été définies et réglementées dans le décret n° 2023-736 du 8 août 2023 portant sur les "compétences vaccinales des infirmiers, des pharmaciens d'officine, des infirmiers et des pharmaciens exerçant au sein des pharmacies à usage intérieur, des professionnels de santé exerçant au sein des laboratoires de biologie médicale et des étudiants en troisième cycle des études pharmaceutiques" (104).

Il est maintenant possible de prescrire mais aussi d'administrer aux adultes et aux enfants de plus de 11 ans les vaccins mentionnés dans le calendrier vaccinal (100). Il sera nécessaire cependant que les pharmaciens suivent une formation de prescription/vaccination afin de pouvoir effectuer et facturer cet acte. Les personnes immunodéprimées ne pourront pas bénéficier de cette prise en charge lorsqu'il s'agit de vaccins vivants atténués.

➤ Cas de figure hors ordonnance : le pharmacien prescrit et administre le vaccin

Le pharmacien devra au préalable vérifier que le patient ne présente pas de contre-indication à la prescription et à la vaccination. Ensuite pour prescrire le vaccin, il pourra télécharger et compléter le bon de prise en charge qui est disponible sur le site ameli pro (105). Ce bon servira de prescription. Lors de la facturation, il faudra donc facturer le vaccin d'une part et d'autre part l'acte en lui-même soit l'injection.

➤ Cas de figure avec ordonnance : le pharmacien délivre le vaccin et l'administre

A ce moment-là, le médecin a déjà effectué au préalable les vérifications nécessaires à la prescription du vaccin pour un patient donné. Le pharmacien n'aura plus qu'à administrer le vaccin et le facturer mais aussi facturer l'acte donc l'injection.

➤ Cas de figure avec vaccin : le pharmacien administre le vaccin uniquement

Le patient ramène le vaccin à l'officine. Le pharmacien n'aura donc que l'acte à facturer et non le vaccin qui a déjà été dispensé, dans son officine ou dans une autre. La facturation de l'injection peut être dissociée de la facturation du vaccin, c'est-à-dire qu'il est possible de ne facturer que l'injection. Le pharmacien devra cette fois-ci aussi s'assurer de l'éligibilité du patient à la prise en charge en consultant le calendrier vaccinal (106).

c. Règles d'hygiène

Il convient de rappeler que le pharmacien joue un rôle fondamental dans la prévention des infections et cela passe également par la promotion des règles d'hygiène. Ces règles vont permettre de limiter le risque de contamination et donc ainsi limiter la diffusion des infections. La diminution de ces infections va conduire à une diminution de l'utilisation des antibiotiques et donc cela joue sur le risque de pénurie mais aussi d'antibiorésistance.

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la promotion de l'hygiène et des règles de base. En tant que professionnel de la santé, il est chargé de plusieurs missions à cet égard. Il informe et éduque les patients sur les bonnes pratiques d'hygiène, telles que le lavage des mains, la désinfection des surfaces, et l'importance de maintenir un environnement propre pour prévenir la propagation des maladies. Il conseille également sur l'utilisation appropriée des produits d'hygiène, comme les désinfectants ou les antiseptiques en recommandant ceux qui sont adaptés à

chaque situation et en expliquant leurs modes d'action et leurs précautions d'utilisation.

Le pharmacien a aussi un rôle à jouer dans la promotion des règles de base pour une vie saine, telles que l'adoption d'une alimentation équilibrée, la pratique régulière d'une activité physique, et la gestion du stress, en fournissant des conseils personnalisés et des ressources pour aider les patients à maintenir leur bien-être global.

Il existe des règles toutes simples à appliquer au quotidien pour éviter la propagation des infections :

- Effectuer un lavage des mains régulièrement avec un savon ou utiliser une solution hydro-alcoolique afin de réduire le risque de transmission manuportée des bactéries/virus
- S'éloigner physiquement avec des autres personnes surtout dans des espaces confinés
- Rester le plus possible à la maison en cas d'infection déjà présente
- Utiliser des mouchoirs à usage unique et non des mouchoirs réutilisables
- Eviter de partager tout type d'objet avec d'autres personnes
- Porter un masque en cas de besoin (symptômes respiratoires)

Il existe également des mesures d'hygiène plus spécifiques pour chaque pathologie. Par exemple, pour la prévention des Infections Sexuellement Transmissibles (IST), il est recommandé d'utiliser un préservatif. On observe une recrudescence d'IST notamment chez les jeunes adultes. Il faudra être davantage vigilant sur les mesures de prévention pour lutter contre la propagation des IST. Il existe des préservatifs masculins pris en charge par l'assurance maladie : « Eden », « Sortez couverts ! ». Pour les plus de 26 ans, ils sont remboursés à hauteur de 60% par l'assurance maladie sur présentation d'une prescription. Pour les moins de 26 ans, ils sont pris en charge à hauteur de 100% et il n'y a pas besoin de prescription. S'il s'agit d'une personne mineure, une simple attestation sur l'honneur suffit, il n'est pas nécessaire d'utiliser la carte vitale (107).

Pour agir en ce sens, le pharmacien pourra s'aider d'affiches à diffuser auprès des patients (figure n°35). Elles pourront être accrochées sur le mur, au niveau des comptoirs ou tout autre endroit qui pourra être visible par le patient.



Figure n°35 : Poster de promotion des règles d'hygiène et de limitation de la propagation d'une infection (108)

Il est également possible de distribuer des flyers adaptés en fonction de la pathologie concernée : infections ORL, IST (figure n°36) ou respiratoire. Par exemple, pour la prévention des risques liés au IST, il existe des flyers sur la plateforme "prévention sida" qui peuvent être téléchargés et distribués aux personnes cibles (jeunes, personnes à risque, etc.).

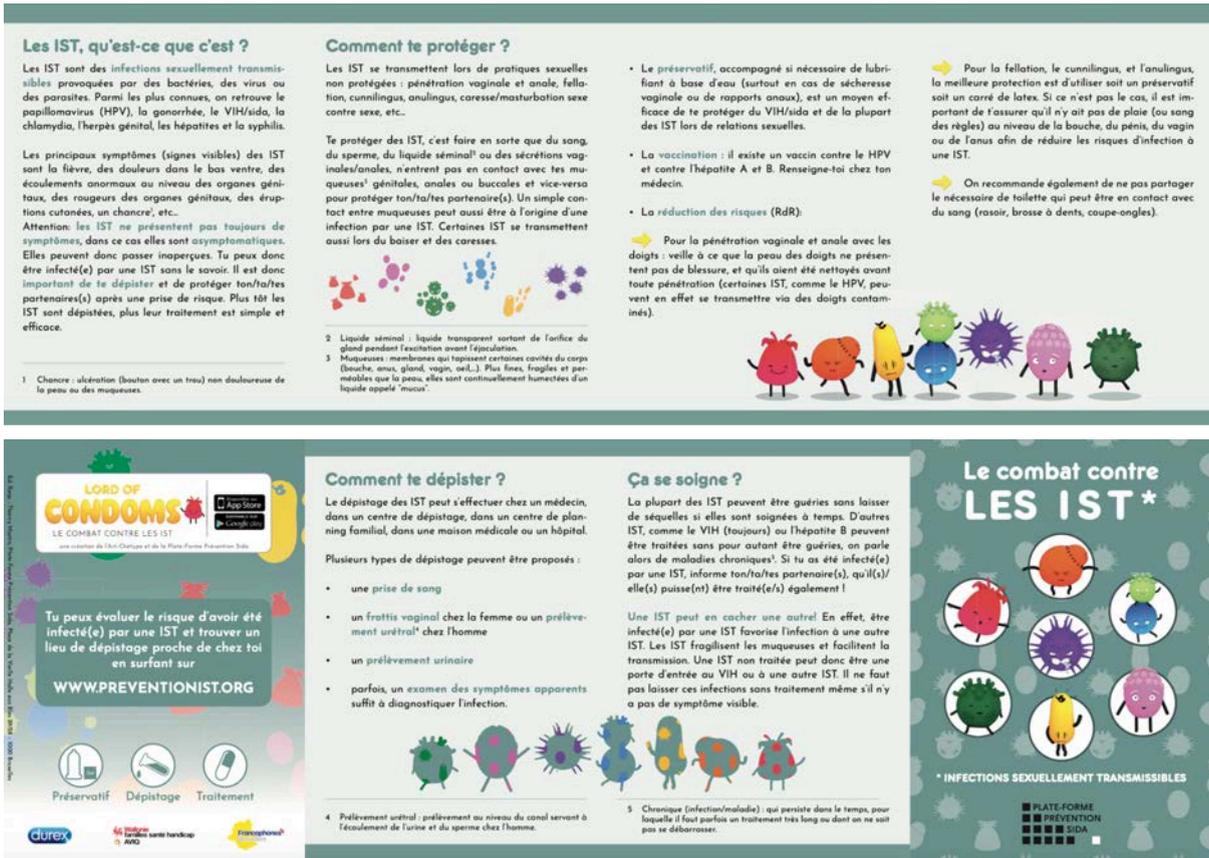


Figure n°36 : Flyer pour la prévention des IST (109)

2. Importance d'un usage approprié des antibiotiques

Le pharmacien a aussi un rôle dans l'usage approprié des antibiotiques (110). Cela passe par des conseils sur :

- Respect des posologies
- Respect de la durée du traitement : pas d'interruption prématurée du traitement
- Prévention du développement des résistances
- Limitation de l'automédication
- Prescription ciblée selon la sensibilité aux antibiotiques : à l'aide de l'antibiogramme
- Sensibilisation aux médicaments non utilisés/jetés

L'objectif du pharmacien à travers le bon usage des antibiotiques est aussi d'améliorer le diagnostic des infections, qu'elles soient bactériennes ou virales, avec notamment le TROD angine qui permet d'éviter une prescription d'antibiotique si l'angine est virale. Finalement, le but est donc la promotion de la juste prescription des antibiotiques.

a. Prévention du développement des résistances

Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans l'éducation du patient à l'antibiorésistance. Cela passe par des conseils sur différents sujets comme le respect de la posologie et de la durée du traitement mais aussi la prévention contre l'automédication (sujets qui seront abordés plus bas). Ces conseils seront prodigués lors de la délivrance des antibiotiques (111).

Le bon usage et la juste prescription des antibiotiques peuvent passer par la réalisation du TROD angine comme vu dans la partie I. Cet acte permet d'éviter un usage inapproprié d'antibiotiques s'il s'agit d'une angine virale. Lorsqu'un patient se présente avec des symptômes d'angine, le pharmacien peut effectuer un TROD pour déterminer si l'infection est d'origine bactérienne ou virale. Cette intervention rapide permet d'identifier les cas nécessitant un traitement antibiotique et ceux qui peuvent être traités de manière symptomatique sans antibiotique. Si le TROD est négatif, indiquant une origine virale de l'angine, le pharmacien peut rassurer le patient sur l'absence de nécessité d'antibiotiques et lui fournir des conseils pour soulager les symptômes, tels que l'utilisation d'analgésiques, de pastilles pour la gorge ou de solutions salines pour les gargarismes.

En plus de l'utilisation des TROD, le pharmacien joue un rôle crucial dans l'éducation des patients sur l'utilisation responsable des antibiotiques. Il explique les risques liés à la sur-utilisation ou à l'utilisation inappropriée des antibiotiques, notamment la résistance bactérienne, et encourage les patients à suivre les recommandations des professionnels de santé en matière de prescription et d'utilisation d'antibiotiques. Il peut également expliquer brièvement le principe de l'antibiorésistance avec la pression de sélection qui engendre une inefficacité des traitements antibiotiques et donc un risque pour la santé humaine.

Il convient également au pharmacien de rappeler au patient que toutes les infections ne nécessitent pas un traitement par antibiothérapie. Les antibiotiques n'ont aucune efficacité sur les infections virales, il convient donc d'établir un diagnostic au préalable auprès d'un médecin afin d'éviter une prise d'antibiotique inutile.

b. Respect des posologies et de la durée du traitement

Il sera nécessaire lors de la délivrance d'une antibiothérapie que le pharmacien insiste sur le respect des posologies et de la durée du traitement. Comme avec tout autre traitement, il y a un risque de surdosage ou de sous dosage si les posologies ne sont pas respectées avec des risques pour la santé du patient.

En cas de surdosage, le patient va présenter un risque de majoration des effets indésirables qui, suivant le traitement, pourra avoir plus ou moins une incidence sur la santé du patient. Par exemple, l'Amoxicilline peut engendrer des troubles gastro-intestinaux comme des diarrhées. Pour les limiter, il sera conseillé de prendre les comprimés pendant un repas ou si la personne a eu des antécédents de diarrhées pendant un traitement plus ancien, il est aussi possible de lui conseiller des probiotiques/levures à prendre de façon concomitante avec l'antibiothérapie (à distance d'environ 2h de l'antibiotique). Le but étant de limiter la dégradation de la flore gastro-intestinale (112).

En cas de sous-dosage, il y a un risque de perte de chance et d'aggravation de l'état de santé du patient. Ce risque peut aussi être retrouvé lorsque le patient arrête son traitement avant le terme recommandé par le médecin. En cas d'arrêt prématuré du traitement antibiotique, il y a également un risque de favoriser la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques et par conséquent cela favoriserait aussi l'antibiorésistance. Les raisons sont diverses :

- Traitement mal supporté : présence d'une allergie à l'antibiotique, effets indésirables persistants ou handicapants
- Oubli
- Interaction avec d'autres traitements (113) : si un antibiotique étant métabolisé par un cytochrome est pris de façon concomitante avec un médicament qui est un inducteur de ce même cytochrome alors il y a un risque d'augmentation du métabolisme de l'antibiotique et donc une diminution de sa concentration et de son efficacité
- Amélioration de l'état de santé : si le patient ne possède plus aucun signe de l'infection, il pourra de lui-même arrêter le traitement, pensant qu'il est totalement guéri

Le pharmacien a donc un rôle très important sur la sensibilisation du patient à un usage régulier et en adéquation avec la prescription du médecin. Il doit d'autant plus insister sur la nécessité de terminer le traitement comme prescrit même s'il y a une amélioration avant la fin du traitement.

c. Limitation de l'automédication

L'automédication est le fait de prendre des médicaments sans avoir consulté au préalable un médecin. Les médicaments sont ceux stockés dans l'armoire à pharmacie, issus d'une ancienne prescription pour le patient ou ses proches, et qui n'ont pas été totalement terminés. Cela concerne régulièrement des antibiotiques car les personnes n'ont pas suivi le traitement jusqu'au bout ou le conditionnement des boîtes fait qu'ils restaient des comprimés après la fin du traitement.

Les raisons poussant les personnes à avoir recours à l'automédication sont nombreuses. On peut citer :

- Les difficultés afin de prendre rendez-vous avec un médecin
- Des symptômes déjà connus du patient qui prendra donc le même traitement

Avec le développement d'internet, les patients vont consulter des sites internet en fonction de leurs symptômes et chercher ainsi une réponse. Cependant, la fiabilité de certains sites reste à prouver. Cela induit de la désinformation et peut être dangereux pour le patient qui va donc s'automédiquer avec ce qu'il trouve dans son armoire à pharmacie.

Cette automédication peut entraîner un mésusage des antibiotiques qui peut être dangereux pour la santé de la personne car les dosages et posologies ne seront pas forcément respectés donc il y a potentiellement un risque de surdosage. En plus de cela, les antibiotiques ne seront potentiellement pas un bon traitement pour la pathologie associée donc il y a un risque de perte de chance thérapeutique ou même d'aggravation de la situation associée à un risque du développement de l'antibiorésistance. L'antibiotique pris lors de l'automédication ne sera probablement pas adapté à la bactérie incriminée.

Il sera bon de conseiller au patient de (114) :

- Respecter la posologie, les conditions de prises et les interactions médicamenteuses recensées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- S'il réutilise le reste d'un traitement dans le cadre d'une nouvelle prescription, de vérifier la date de péremption du médicament, notamment en cas d'utilisation de collyre ou de sirop par exemple car la date de péremption correspond à une certaine durée après ouverture
- Éviter toute automédication
- Ramener à la pharmacie les comprimés non utilisés à la fin d'un traitement afin de limiter le risque d'automédication

d. Sensibilisation aux médicaments jetés : Cyclamed

Les médicaments non utilisés (MNU) ou périmés sont triés via Cyclamed. Il s'agit d'un éco-organisme, fondé en 1993, qui est agréé par les pouvoirs publics. Le but de cet organisme est de collecter les médicaments afin de limiter l'automédication mais également d'éviter le rejet de médicaments et d'antibiotiques qui pourraient être toxiques pour l'environnement (115).

La plupart des personnes vont stocker les médicaments issus d'ordonnance sans les jeter après utilisation pour la durée du traitement indiquée. Ces médicaments doivent être rangés et triés dans l'armoire à pharmacie qui se situe dans un lieu hors de

portée des enfants. Il est conseillé de garder l'emballage afin de connaître le nom du médicament pour éviter toute confusion. Pour le tri de ces médicaments, il faudra prendre en compte la date de péremption mais aussi la date de conservation une fois ouvert (par exemple pour les collyres). Dans le cadre des antibiotiques en particulier, il faudra encourager les patients à ramener la fin de leur traitement non utilisé.

Lors du tri, il faudra prévenir le patient de séparer les boîtes en cartons/notices des blisters contenant les médicaments périmés. Les boîtes pourront être jetées dans une poubelle classique et les blisters sont à ramener à la pharmacie afin d'être recyclés. Les collyres ou autres médicaments sous forme liquide ne doivent pas être jetés dans un évier mais conservés dans le flacon d'origine et ramenés comme tels. Les patients peuvent amener ces médicaments dans toutes les pharmacies de France.

Il existe cependant des produits de santé qui ne sont pas pris en charge par le dispositif Cyclamed (116) :

- Dispositifs médicaux tels que les seringues
- Produits de parapharmacie et les compléments alimentaires
- Produits vétérinaires : colliers, pipettes, etc.
- Radiographies ou autres résultats d'examens

La récupération de ces différents produits de santé est spécifique. Il s'agit de filières de destruction ou de valorisation particulière. Les seringues ou les aiguilles sont jetées dans des boîtes spécifiques à cet effet (117). Ces déchets sont nommés Déchets d'activité de Soins à Risques Infectieux (DASRI). Il s'agit d'un autre éco-organisme appelé DASTRI qui prend en charge ces déchets. Les pharmacies peuvent fournir ces boîtes mais aussi les récupérer afin de les recycler.

Ce système permet aussi la protection de l'environnement. Les principes actifs contenus dans les boîtes peuvent atteindre l'environnement s'ils ne sont pas recyclés dans ce circuit (ex : si éliminés dans les WC, éviers...). Cela peut avoir un impact sur les animaux qui sont susceptibles d'ingérer le contenu mais aussi au niveau des eaux usées ou des pratiques agricoles. Lors de la dégradation des médicaments dans l'environnement, certains composés peuvent devenir toxiques.

Il y a également un risque sur le métabolisme des végétaux avec une inhibition de la germination ou des modifications sur le nombre ou la longueur des feuilles et des racines avec, à terme, un risque de diminution de la biomasse. Certains antibiotiques sont très stables dans l'environnement (tableau n°11) et peuvent donc entraîner une pression de sélection de bactéries résistantes sur le long terme s'ils sont rejetés dans l'environnement (118).

FAMILLE ANTIBIOTIQUE	EXCRÉTION	STABILITÉ ENVIRONNEMENTALE
Aminosides	Près de 100 % - excrétion fécale si l'administration est orale - excrétion urinaire si l'administration est parentérale	$t_{1/2}$ (temps de demi-vie) : environ 30 jours Par biodégradation (bactéries)
Tétracyclines	Globalement 25-85 % Plus de 70 % de la dose si l'administration est orale	$t_{1/2}$: 30 à 100 jours Par photodégradation
Macrolides	40 à 100 % Faible absorption	$t_{1/2}$: < 2-21 jours Par hydrolyse (dégradation microbienne)
Sulfamides	Élimination urinaire (bonne absorption par voie orale)	$t_{1/2}$: < 8 - 30 jours Par photodégradation
Triméthoprim	30-40 % de la dose dans urine (très bonne absorption par voie orale chez monogastriques)	$t_{1/2}$: > 100 jours
Beta lactamines	Élimination urinaire Si voie orale, fraction non absorbée peut parfois être dégradée par bactéries	$t_{1/2}$: 5 jours Par hydrolyse
Fluoroquinolones	Élimination urinaire et fécale (peu de métabolisation)	Stable $t_{1/2}$: > 100 jours
Phénicolés	Éliminé sous forme de glucuroconjugué dans les urines	L'hydrolyse du glucuronide est-elle possible dans environnement ???

Tableau n°11 : Niveau d'excrétion et stabilité environnementale (exprimée en demie-vie) en fonction des différentes familles d'antibiotiques (118)

Il s'agit également un moyen de lutte contre l'automédication mais aussi contre une ingestion accidentelle ou une erreur de traitement par confusion. Les personnes âgées ou avec des troubles de la mémoire sont plus susceptibles de mélanger les boîtes et de prendre par conséquent le mauvais comprimé, cela peut avoir de lourdes conséquences sur son état de santé.

Depuis début 2009, la loi a interdit la redistribution humanitaire pour les médicaments qui n'ont pas été utilisés (119). Par conséquent, ceux rapportés en pharmacie sont dirigés vers des unités d'élimination.

B. Conduite à tenir du pharmacien lors d'une délivrance en contexte de pénurie d'antibiotiques

1. Comment s'assurer de la disponibilité à l'officine

Lorsqu'un patient se rend à l'officine avec une ordonnance d'antibiotiques, le pharmacien vérifie d'abord la validité de l'ordonnance. Par la suite, il va vérifier l'adéquation de l'antibiotique prescrit : l'indication, la posologie, le dosage et la durée du traitement. Il sera nécessaire de prendre en compte des facteurs tels que les allergies du patient, les comorbidités ou les éventuelles interactions avec d'autres médicaments qu'il pourrait prendre.

Dans le cas où il n'y a aucune rupture, le pharmacien délivre l'antibiotique au patient et lui fournit des informations claires sur la manière de prendre le médicament (après

avoir effectué ces vérifications). Cela peut inclure des conseils sur la posologie, les moments de prise, la durée du traitement et les éventuels effets secondaires à surveiller, et sur un usage adapté des antibiotiques.

Afin d'anticiper la rupture ou le défaut d'approvisionnement, le pharmacien pourra vérifier régulièrement le site de l'ANSM ainsi que le DP-Rupture (voir ci-dessous). Ces deux outils permettent d'avoir en temps réel une idée des stocks disponibles afin de potentiellement anticiper la rupture lors d'une tension d'approvisionnement ou de réfléchir à de potentielles solutions à apporter au patient lors d'une rupture.

Depuis janvier 2015, la prescription en DCI (dénomination commune internationale) est obligatoire en ville (120). Prescrire en DCI permet d'uniformiser les prescriptions en utilisant le même nom qui est commun à tous les professionnels de santé et dans tous les pays. Cela permet aussi une meilleure compréhension auprès des patients, il est inscrit le même nom sur l'ordonnance et sur la boîte de médicament. Le fait de prescrire dans le répertoire des médicaments génériques, permet au pharmacien de facilement substituer au médicament d'origine un médicament générique (121). Celui-ci possède le même principe actif au même dosage et avec la même forme pharmaceutique.

En officine, les pharmaciens ont, en général, une majorité de génériques venant d'un laboratoire spécifiquement via des commandes en direct chez l'industriel. Chaque pharmacien a ses préférences quant au laboratoire donc il n'est pas étonnant d'avoir une délivrance de deux laboratoires différents entre deux officines. Le pharmacien va donc privilégier la délivrance d'un générique de son laboratoire de prédilection avant d'envisager de travailler avec un autre laboratoire. Cela s'explique car les pharmaciens ont en effet des contrats avec les laboratoires qui permettent, en commandant de façon conséquente, d'avoir des remises plus avantageuses.

Lorsque le générique du laboratoire de prédilection de l'officine n'est plus disponible, il faudra vérifier la disponibilité des autres génériques de laboratoires différents. Il sera nécessaire de faire attention à la forme pharmaceutique et aux excipients afin de correspondre au mieux aux besoins du patient. Les pharmaciens peuvent passer par les laboratoires mais également via leur(s) grossiste(s). Il en existe plusieurs, et différents suivant les officines. Dans le cadre des pénuries, il reste préconisé d'éviter la vente directe des laboratoires aux pharmacies afin de privilégier la vente auprès des grossistes (85) car ces derniers ont un rôle dans la régulation de la quantité de boîtes vendues avec notamment le contingentement (développé dans la partie II). Il est possible de communiquer avec eux par téléphone mais aussi via certains logiciels qui affichent la disponibilité en temps réel des médicaments.

➤ Site de l'ANSM

Au sein du site de l'ANSM (63), il existe une rubrique qui répertorie les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) mais aussi les dispositifs médicaux et les vaccins faisant l'objet de difficultés d'approvisionnement et/ou étant en pénurie. Les MITM sont définies comme étant des spécialités susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital des patients et/ou d'entraîner une perte de chance en cas d'interruption de traitement (68).

Elle est accessible à tout le monde et mise à jour régulièrement afin d'apporter une information récente et fiable. Les tensions d'approvisionnement ou les ruptures avérées sont déclarés à l'ANSM par les laboratoires pharmaceutiques.

Il est possible de rechercher un médicament par son nom ou de faire défiler la liste des médicaments. On y retrouve un tableau qui comporte (tableau n°12) :

- Le statut du médicament : remise à disposition, tension d'approvisionnement, rupture de stock ou encore arrêt de commercialisation
- La date de mise à jour
- La spécialité : DCI +/- nom commercial, dosage et forme pharmaceutique
- La date de remise à disposition si elle est connue

STATUT ^v	MISE À JOUR v	SPÉCIALITÉ ^v	REMISE À DISPOSITION ^v
REMISE À DISPOSITION	7 MARS 2024	Céfépime Viatrix 2g , poudre pour solution injectable – [céfépime (dichlorhydrate de) monohydraté]	7 MARS 2024

Tableau n°12 : Tableau répertoriant les médicaments avec des difficultés d'approvisionnement (63)

Si le professionnel de santé souhaite davantage d'informations sur ce médicament, il peut cliquer sur le nom de spécialité. Il sera redirigé vers la page concernant le médicament avec en titre la DCI (figure n°37). En dessous, il est mentionné la date de publication et la date de la dernière mise à jour. Ensuite, si elle est connue, on retrouve la date de remise à disposition. Puis il est rappelé la DCI, l'indication et le laboratoire concerné. A la fin, il y a une rubrique pour des observations particulières. A l'intérieur, il peut être mentionné :

- La date de remise à disposition
- La disponibilité en ville et à l'hôpital
- Liens vers des nouvelles recommandations

En résumé, cette rubrique peut recenser toutes informations utiles à la pratique officinale.

Spiramycine 1,5 M.UI / 750 000 UI + Metronidazole 250 / 125 mg, comprimé pelliculé – [spiramycine/métronidazole]

PUBLIÉ LE 09/01/2023 - MIS À JOUR LE 21/03/2024

TENSION D'APPROVISIONNEMENT À PARTIR DU JEUDI 1 DÉCEMBRE 2022



DCI

spiramycine, métronidazole

Indications

Spiramycine/Métronidazole est indiqué dans le traitement curatif d'infections odonto-stomatologiques tels que des abcès dentaires, chez l'adulte et chez l'enfant, après avoir évalué le rapport bénéfice-risque d'un traitement par cette association fixe à base de spiramycine-métronidazole et lorsqu'un autre traitement antibiotique ne peut pas être utilisé (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Laboratoire exploitant

Tous les laboratoires possédant ces spécialités

Observations particulières

- Tension d'approvisionnement
- Remise à disposition normale indéterminée

Figure n°37 : Résumé d'informations concernant le Spiramycine 1,5 M.UI / 750 000 UI + Metronidazole 250 / 125 mg sous forme de comprimé pelliculé (63)

➤ DP-Rupture

Le DP rupture a été lancé en 2015 par l'ordre des pharmaciens (122). Il a été conçu afin d'améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement. Le but de ce dispositif est d'accélérer la transmission des informations vis-à-vis des tensions d'approvisionnement ou des ruptures de stocks. Cela permet donc une amélioration lors de la fluidité de la communication.

Les pharmaciens peuvent ainsi visualiser, au moment de la commande d'une spécialité, les informations concernant les ruptures (figure n°38) mais aussi enrichir ce Dossier Pharmaceutique (DP) des potentielles ruptures qu'ils constatent au quotidien. Cela permet d'en informer le plus rapidement possible les laboratoires exploitants concernés.

Le produit AMOXI/AC CLAVU DCI PHAR 500/62,5MG CPR16 est manquant en stock.
Voulez-vous le remplacer par un autre générique ?

Génériques de AMOX/AC.CLAV TVS 500/62,5 C.16 ? x

Choisissez le médicament de substitution pour AMOX/AC.CLAV TVS 500/62,5 C.16 Seglement produits en Stock

Prix Public : 5,75 Base TFR : Même Nb d'Unités par Bts

Médicament(s) référent(s)

Code13Réf	Nom	Vign	Prix Public	Tarif ajusté	Stock	Disponibilité
34009 3533702 3	AUGMENTIN 500MG/62,5MG CPR16	BLANCHE	6,49	5,75	0	Manquant fabricant
34009 3533814 3	CIBLOR 500MG/62MG,5 CPR BT16	NSFP NR	5,86		0	Manquant fabricant

Génériques

Code13Réf	Nom	Vign	Prix Public	Base TFR	Stock	Disponibilité
34009 3608908 2	AMOXIC/ ACID CLAVU SANDOZ 500MG BT16	BLANCHE	5,75		23	Manquant fabricant
34009 3608794 1	AMOXIC/ACID CLAVU MYLAN 500MG CP BT16	BLANCHE	5,75		3	Manquant fabricant
34009 3533524 1	AMOXI/AC CLAV A 500/62,5MG BT16	BLANCHE	5,75		1	Manquant fabricant
34009 3606163 7	AMOX/AC.CLAV ALM 500/62,5 C.16	BLANCHE	5,75		0	Manquant fabricant
34009 3656273 8	AMOX/AC.CLAV ARW 500/62,5 C.16	BLANCHE	5,75		0	Manquant fabricant
34009 3673188 2	AMOX/AC.CLAV TVS 500/62,5 C.16	BLANCHE	5,75		0	Manquant fabricant
34009 3533754 2	AMOX/AC.CLAV ZEN 500/62,5 C.16	BLANCHE	5,75		0	Manquant fabricant
34009 3610064 0	AMOX/AC.CLAV ZYD 500/62,5 C.16	BLANCHE	5,75		0	Manquant fabricant
34009 3668282 5	AMOXI/ ACID CLAVU QUAL 500MG CPR16	NSFP NR	6,20		0	Manquant fabricant
34009 3754082 7	AMOXI/ ACID CLAVU TEVA 500MG CP16	NSFP BLANCHE	5,75		0	Manquant fabricant

Rechercher :

Motif NS non justifié

Figure n°38 : Visualisation du DP-Rupture sur le logiciel WIN PHARMA pour l'association amoxicilline et acide clavulanique

La plupart des logiciels métier comme LGPI ou Winpharma, qui possèdent les officines, ont intégré le service DP-Ruptures. Lorsque l'officine ne peut plus s'approvisionner d'un médicament après 72h, une déclaration de ruptures est créée automatiquement. Elle sera par la suite transmise au laboratoire exploitant et aux autorités sanitaires telles que l'ANSM.

À partir du portail DP, les laboratoires exploitants peuvent transmettre des informations aux pharmaciens dispensateurs en fonction de la visibilité dont ils disposent (figure n°39). Cela peut concerner :

- Source et cause de la rupture ou tension d'approvisionnement
- Date de disponibilité du produit (si elle est connue)
- Report sur d'autres dosages ou formes
- Alternative thérapeutique envisageable

L'accès au DP d'un patient nécessite à la fois la carte Vitale du patient et la carte de professionnel de santé (CPS) du pharmacien (123).

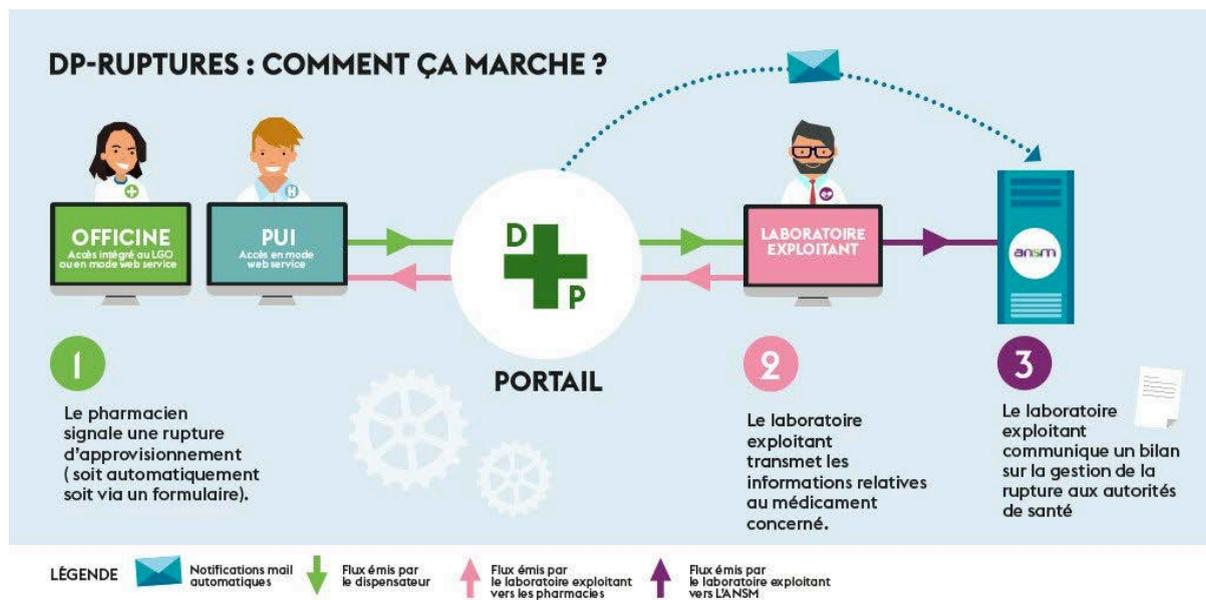


Figure n°39 : Schéma récapitulatif du fonctionnement du DP rupture (124)

Depuis 2013, il tend à être développé et élargi à l'ensemble de la chaîne de distribution du médicament : les fabricants, les exploitants, les distributeurs et les dispensateurs. La feuille de route ministérielle 2024-2027 de lutte contre les pénuries de médicaments consacre un axe entier au rôle du DP-Rupture (85). C'est une solution qui relie déjà plus de 97% des officines aux fabricants qui commercialisent plus de 83% des médicaments disponibles en France. L'objectif est de maximiser la transmission d'information dans les PUI et favoriser l'accès à l'information pour le patient. Cet outil a pour vocation d'être déployé dans toutes les officines (85).

2. Renvoi vers une autre officine

Lorsque le patient se présente à l'officine avec une ordonnance pour un antibiotique en rupture de stock, plusieurs possibilités s'offrent à lui avec notamment le contact avec d'autres officines. Ces officines peuvent être diverses : officine faisant partie du même groupement, officine à proximité, etc.

Il est donc possible de les contacter via leur numéro de téléphone ou de consulter la disponibilité des stocks via Vigirupture (<https://www.vigirupture.fr/>).

Vigirupture est un site qui a été élaboré par l'entreprise Offisanté. Celle-ci a été créée par un pharmacien, un expert en statistique et un spécialiste du marketing officinal. Le but de cette start-up est de collecter des données afin de les analyser et

de les mettre en forme pour faciliter la prise de décision du pharmacien et améliorer l'économie de l'officine (125).

C'est un site web qui a été conçu pour fournir des informations en temps réel sur la disponibilité des médicaments dans les officines. Son fonctionnement repose sur une collaboration entre le système de santé, les pharmacies et les patients pour surveiller et signaler les ruptures de stock de médicaments.

Ce site n'est accessible qu'aux professionnels de santé ayant créés un compte grâce à leur numéro RPPS (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé). Par conséquent, ce site ne répertorie pas toutes les officines. Les stocks, recensés grâce aux logiciels métier intégrés, peuvent différer de ceux réellement présents à l'officine donc par mesure de précaution, il convient d'appeler l'officine avant d'envoyer le patient.

Les médicaments peuvent être recherchés en DCI ou en nom commercial (figure n°40). Il faudra faire attention de sélectionner la bonne spécialité avec le bon dosage et la bonne forme pharmaceutique attendue. Il est possible de sélectionner une officine afin d'obtenir le nom de l'officine avec l'adresse et le numéro de téléphone (figure n°41).

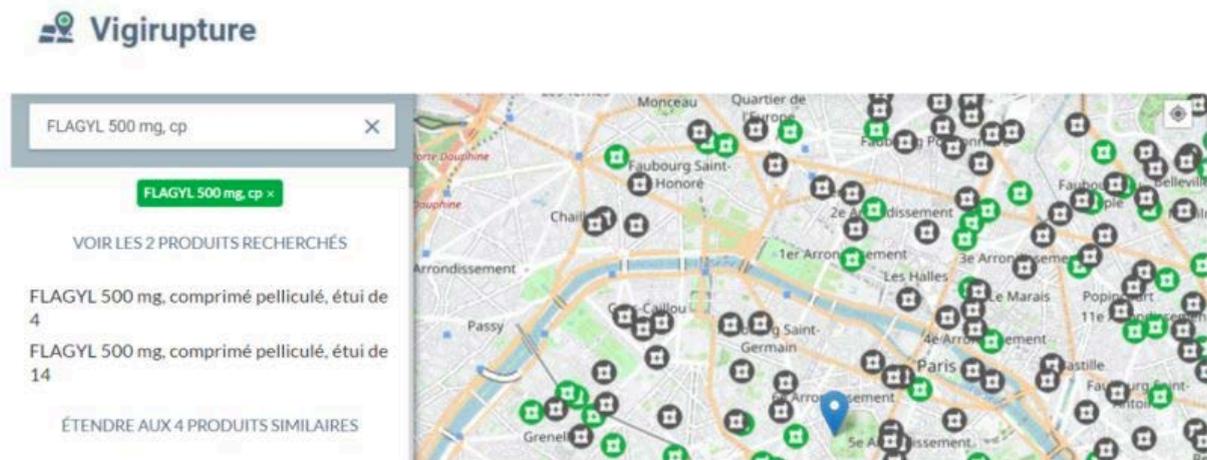


Figure n°40 : Fonctionnement du site Vigirupture (126)

Les officines ayant le médicament en stock apparaissent en vert et ceux n'ayant pas le médicament en stock apparaissent en gris.

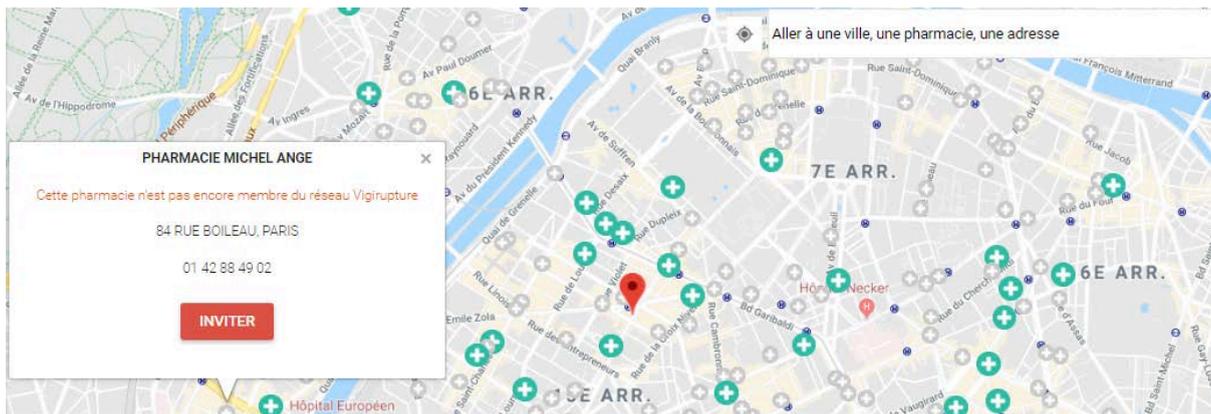


Figure n°41 : Fonctionnement du site Vigirupture (126)

Ce site permet un gain de temps afin de trouver une solution pour que le patient puisse prendre son traitement le plus tôt possible. Les ruptures de stock constituent dans tous les cas une part non négligeable du temps consacré à la délivrance des médicaments.

Il existe aussi des professionnels de santé qui sont réticents à envoyer des patients vers d'autres officines. Les raisons sont diverses : mésentente avec les officines environnantes, souhait de conserver le patient dans l'officine, peur d'une perte du patient, etc.

Lorsque le médicament n'est pas disponible dans les officines, le pharmacien aura plusieurs options :

- Effectuer lui-même ou via une pharmacie sous-traitante une préparation magistrale
- Adapter une forme adulte vers une forme pédiatrique quand cela est possible
- Contacter le médecin afin de substituer la molécule par une autre disponible à l'officine

3. Adaptation de traitement

a. Préparations magistrales

Pour certaines spécialités, il a été autorisé par l'ANSM, d'effectuer des préparations magistrales des antibiotiques en rupture de stock afin de délivrer la spécialité prescrite. L'ANSM a publié en février 2023 une recommandation permettant aux pharmaciens de délivrer à titre exceptionnel une préparation officinale spéciale adaptée pour les enfants de moins de 12 ans à condition que le médicament prescrit ne soit pas disponible. Cette recommandation a été inscrite au Code de la Santé

Publique, Article L5121-1 (127). Cela concerne l'Amoxicilline en poudre pour suspension buvable dosée à 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml ou 500 mg/5 ml (128).

Les officines autorisées par l'ARS de leur région à réaliser des préparations magistrales peuvent donc fabriquer des préparations à base d'amoxicilline de 125 mg, 250 mg ou 500 mg. Celles-ci se présentent sous forme de gélules mais aussi sous forme de poudre pour suspension buvable, dosée à 500mg/5mL, et sont réalisées selon les monographies publiées sur le site de l'ANSM (129). Pour les autres officines, elles peuvent commander auprès d'une officine autorisée à effectuer des préparations, il s'agit d'une activité de sous-traitance.

Depuis janvier 2023, les pharmaciens peuvent, en amont de la réception d'une prescription, stocker des préparations magistrales à base d'Amoxicilline. Il faudra cependant tenir compte de la date de péremption qui est au maximum de 30 jours (130).

Le pharmacien devra inscrire sur l'ordonnance la mention «préparation magistrale n° (numéro d'ordonnancier) à base d'amoxicilline en remplacement de la spécialité XXX selon la recommandation de l'ANSM». Il devra aussi le signaler au prescripteur via un mail sur un réseau sécurisé ou par téléphone. Lors de la délivrance de cette préparation, le pharmacien doit fournir une fiche d'utilisation (annexe n°2) aux patients, celle-ci indique notamment la conduite à tenir pour l'utilisation de cette préparation. Un exemple de fiche est disponible sur le site de l'ANSM (129).

b. Utilisation de formes adultes à destination pédiatrique

Les adaptations de traitement ne sont pas applicables à toutes les spécialités. Elles concernent tout particulièrement les formes pédiatriques qui sont les plus concernées par les difficultés d'approvisionnement. Ces adaptations de traitement s'appliquent à un passage d'une forme pédiatrique à une forme adulte : remise en suspension d'une forme adulte pour prélever une fraction qui correspond à une dose pédiatrique.

L'amoxicilline est l'antibiotique le plus concerné pour l'adaptation de forme adulte vers une forme pédiatrique. Il est utilisé en première intention contre l'OMA, l'angine, la sinusite aiguë, la pneumonie mais aussi dans le traitement de la pyélonéphrite en relais du traitement initial en injectable. En cas d'indisponibilité d'amoxicilline sous forme buvable, il est possible de s'orienter vers la forme adulte en comprimés qui sera à diluer dans de l'eau.

Pour ce qui est des posologies et des dosages, cela va dépendre de l'infection mais aussi du poids de l'enfant. Les recommandations sont répertoriées dans les tableaux joints en annexe de ce texte.

Ces adaptations de doses concernent principalement l'amoxicilline et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. Ce sont les deux antibiotiques les plus prescrits et les plus concernés actuellement par les ruptures. Les sociétés savantes ont donc élaboré un protocole précis à suivre afin de pouvoir s'adapter aux ruptures et proposer une solution aux patients (67). Ces protocoles vont différer en fonction du poids du patient. Il existe 4 protocoles :

- Dilution des comprimés d'amoxicilline 1g dispersibles en l'absence des formes buvables pour un enfant de 12 kg et moins
- Dilution des comprimés d'amoxicilline 1g dispersibles en l'absence des formes buvables pour un enfant de plus de 12 kg
- Dilution des sachets d'amoxicilline/acide clavulanique 1g/125mg en l'absence de forme buvables pour un enfant de 4 à 6 kg
- Dilution des sachets d'amoxicilline/acide clavulanique 1g/125mg en l'absence de forme buvables pour un enfant de 7 kg et plus

Par la suite, il faudra détailler le protocole aux parents en expliquant en détail les étapes à suivre. Puis il faudra le retranscrire sur l'ordonnance et potentiellement leur fournir un protocole explicatif en format papier afin qu'il puisse s'appuyer dessus en cas de doute.

Dans le cadre d'un enfant d'environ 6 kg, il sera nécessaire de lui administrer une dose de 250mg (tableau n°13). Dans ce cas-là, le protocole est le suivant :

- Prélever 10 mL d'eau
- Mettre la moitié d'un comprimé amoxicilline 1g dans un verre et y ajouter les 10 mL d'eau

Il faudra pour cela sélectionner une formulation qui est dispersible dans l'eau, afin de pouvoir effectuer au mieux cette étape.

- Bien mélanger jusqu'à ce que le médicament soit complètement dissout
- Prélever ... (ici 5) mL du mélange, soit ... (ici 250) mg et donner le contenu de la seringue à l'enfant
- Jeter le reste du mélange dans la poubelle et rincer la seringue

Poids de l'enfant	Posologie 100 mg/kg/j d'amoxicilline
	Dose unitaire
4-6 kg	250 mg = 5 mL
6-8 kg	375 mg = 7.5 mL
8-12 kg	500 mg = 10 mL

Tableau n°13 : Dose unitaire d'amoxicilline en fonction du poids de l'enfant pour une posologie de 100 mg/kg/j (exemple dans une indication d'otite moyenne aiguë) (67)

Des fiches explicatives (figure n°42) sont mises à disposition par la fédération française des pharmaciens d'officine (67). Ces fiches sont donc à compléter par le pharmacien en fonction du dosage souhaité. Ces fiches pourront donc être confiées aux parents lors de la délivrance des antibiotiques.

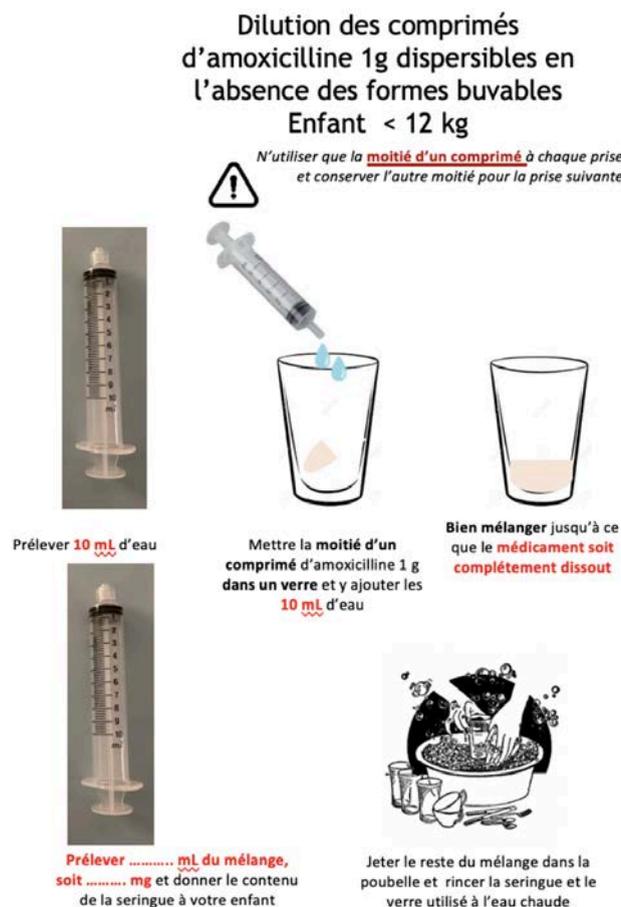


Figure n°42 : Schéma récapitulatif du protocole à suivre pour la dilution d'amoxicilline 1g en l'absence de formes buvables chez un enfant de moins de 12kg (67)

Dans les tableaux joints en annexe n°1, il est présenté les nouvelles recommandations en fonction des indications les plus retrouvées chez la population pédiatrique lors de tensions d'approvisionnement. Il peut être proposé des adaptations de traitements : formes adultes à la place d'une forme pédiatrique. Certaines actions complémentaires sont aussi mentionnées afin de limiter le volume d'antibiotiques prescrits comme le renforcement des critères de diagnostic (131).

Dans les dernières recommandations des sociétés savantes, il est spécifié de privilégier de garder la même molécule et donc potentiellement d'adapter la forme à une version pédiatrique plutôt que de changer la molécule. Cependant, s'il est impossible de conserver la molécule de base, une alternative pourra être envisagée tout en respectant les recommandations de prescription selon l'infection.

4. Substitution en accord avec le médecin

Si aucune adaptation n'est possible, il n'y aura d'autre possibilité que de substituer l'antibiotique prescrit par une autre molécule en accord avec le prescripteur

Cette solution reste cependant la moins pérenne car il y a un risque majoré d'antibiorésistance accompagné d'un potentiel "effet domino" sur les autres molécules. La vente des traitements de secondes intentions risque donc d'exploser et par conséquent induire une tension d'approvisionnement ou une rupture de stock sur ces traitements de second choix.

Au préalable de l'entretien avec le médecin, le pharmacien se doit de recueillir le maximum d'informations possible :

- Pathologie
- Allergie
- Comorbidités
- Age/poids

Par la suite, il est conseillé au pharmacien de trouver une alternative en amont de l'échange avec le prescripteur. Pour cela, il faut se baser sur les recommandations dans la pathologie. Il est possible de retrouver ces recommandations sur différents sites comme le VIDAL (132), la Haute Autorité de la Santé (HAS) (133), la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française (SPILF) (134). Étant en période de difficultés d'approvisionnement, il convient également de vérifier la disponibilité de l'antibiotique de substitution. Lorsque le pharmacien possède suffisamment d'information, il peut contacter le médecin afin de proposer un switch d'antibiotique qui pourra être validé par le médecin ou non.

Lorsque les deux professionnels de santé ont trouvé un accord pour un nouvel antibiotique, le pharmacien le notifie au patient et inscrit sur l'ordonnance les mentions légales (135) :

- Nom commercial et/ou DCI du nouvel antibiotique
- Dosage
- Forme pharmaceutique
- Posologie
- Durée du traitement
- Informations complémentaires (par exemple : prise pendant ou hors repas)

Le pharmacien délivre donc la nouvelle spécialité qui remplacera celle d'origine sur la prescription. Il devra aussi apporter tous les conseils et les règles de bon usage de l'antibiotique nécessaires à la prise de l'antibiotique : moment de prise, effets indésirables, contre-indication, interactions médicamenteuses, règles hygiéno-diététiques, continuité du traitement, etc.

Il convient de rappeler qu'il y a toujours un risque de majoration de l'antibiorésistance lors d'un changement de molécule. Il s'agira d'un traitement de seconde intention qui pourrait être à plus large spectre et donc plus à risque d'induire une résistance de la bactérie pour cet antibiotique.

Pour les formes pédiatriques particulièrement touchées par la pénurie, la conduite à tenir a été clarifiée. Dans les tableaux joints en annexe de ce texte (annexe n°1), il est présenté les nouvelles recommandations en fonction des indications les plus retrouvées chez la population pédiatrique lors de tensions d'approvisionnement (131). Il y est mentionné les alternatives thérapeutiques qui pourront être proposées au patient.

L'amoxicilline est l'antibiotique utilisé en première intention pour traiter les différentes pathologies. Il est utilisé en première intention contre l'OMA, l'angine, la sinusite aiguë, la pneumonie. Sa principale alternative est la cefpodoxime en suspension buvable ou en comprimés selon la disponibilité des formes pharmaceutiques. Celle-ci est utilisée contre l'OMA, l'angine et la sinusite aiguë.

IV. Les pénuries d'antibiotiques : enquête de terrain auprès des officinaux

Comme décrit dans les parties précédentes, les tensions d'approvisionnement et les ruptures de stock font parties intégrantes dans la vie des professionnels de santé et des patients.

J'ai décidé personnellement de créer cette enquête de terrain afin d'avoir un aperçu de l'impact, dans le quotidien des professionnels de santé, des pénuries d'antibiotiques. Étant étudiante en 6e année de pharmacie et ayant travaillé auparavant dans une officine, j'ai pu constater chaque jour la difficulté à faire face aux tensions d'approvisionnement et aux ruptures de stock. Il était également primordial pour moi d'avoir l'avis des autres professionnels de santé sur des thématiques de solutions à envisager pour faciliter leur quotidien mais aussi limiter au maximum les pénuries comme par exemple avec la délivrance à l'unité.

Cette étude a été réalisée sous la forme d'un questionnaire informatique. Le but est de faire un état des lieux de la pénurie sur le terrain dans les officines : notamment leur perception de la pénurie, les antibiotiques les plus concernés, les moyens de prise en charge pour le patient et les nouvelles réglementations à venir.

A. Matériels et méthodes

Ce questionnaire comprend 13 questions (cf annexe n°3) : choix multiples, questions ouvertes ou questions fermées. Il a été établi sur la plateforme Google forms. Un lien sous forme URL a permis la diffusion du questionnaire aux professionnels de santé.

La population ciblée par ce questionnaire est composée de pharmaciens titulaires, de pharmaciens adjoints, de préparateurs en pharmacie ainsi que d'étudiants.

Pour procéder à la diffusion de celui-ci, j'ai pu utiliser différents réseaux :

- Le réseau de connaissance de ma maître de thèse Mme. Camille CHAGNEAU (pharmaciens d'officine formés dans les facultés de Nantes et Toulouse)
- Un groupe sur la plateforme Messenger regroupant les étudiants en 6e année d'officine de la faculté de Toulouse
- Un groupe sur la plateforme Facebook, dénommé "UE IACO" (localisation : Occitanie) : ce groupe permet une large diffusion de tout type d'information entre les professionnels de santé dans le domaine pharmaceutique
- Un groupe Whatsapp qui regroupe des titulaires d'officines faisant partie du groupement "Pharmacorp" dont mon maître de stage de 6e année

Le questionnaire était disponible sur la plateforme du 3 janvier 2024 au 2 mars 2024. Le but étant de recueillir un maximum de réponses afin d'avoir une meilleure représentativité de la situation actuelle. Il ne fallait pas plus de 5 minutes pour répondre à ce questionnaire et les réponses restaient anonymes.

L'ensemble des réponses est disponible en annexe n°4. Les comparaisons des proportions ont été effectuées par un test du Khi2 avec le logiciel Prism v5.

B. Résultats

Dans cette partie, les résultats du questionnaire vont être présentés avec différents graphiques. Cette étude a permis le recueil de 109 réponses. Comme décrit dans la figure n°43, il y a majoritairement des pharmaciens : titulaires à environ 36% et adjoints à environ 29%. Pour le reste, il y a eu environ 21% de préparateurs en pharmacie et 14% d'étudiants.

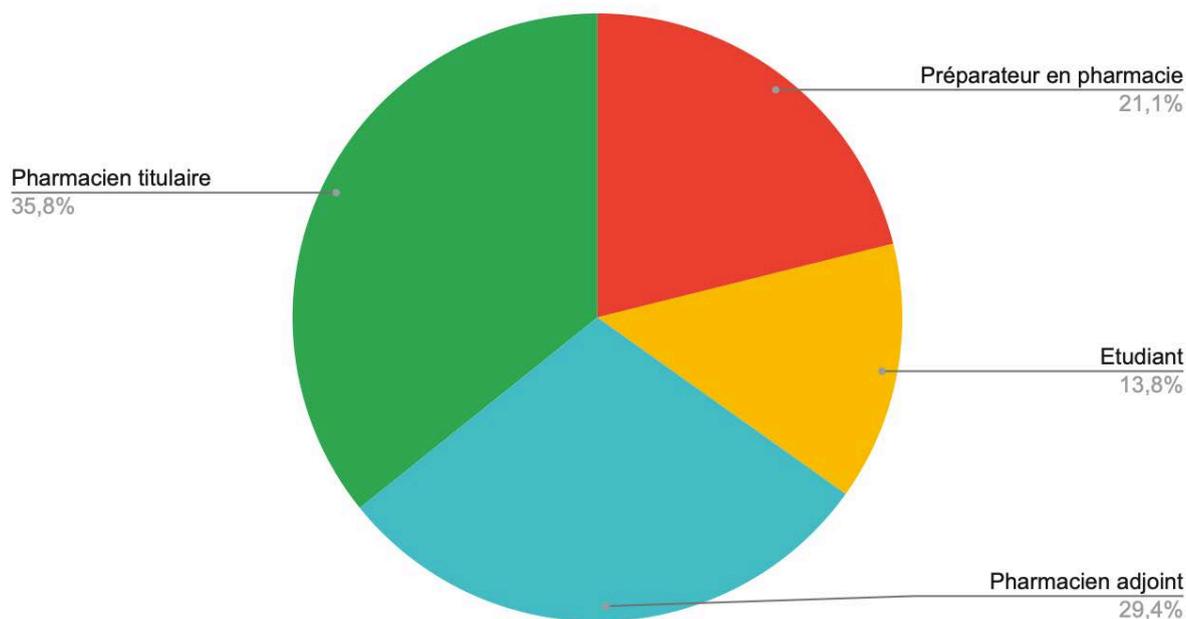


Figure n°43 : Statut au sein de l'officine des personnes interrogées

Pour ce qui est de la localisation des professionnels de santé, plus d'un participant sur deux provient du département de la Haute-Garonne. Pour les autres participants il s'agit en majorité de personnes provenant d'un département limitrophe à la Haute-Garonne. Environ 92% font partie d'un groupement de pharmacies.

Dans un premier temps, j'ai voulu quantifier l'impact des ruptures de médicaments au sein d'une officine (figure n°44). Il s'avère que pour 43% des personnes interrogées, les pénuries ont eu un fort impact sur leur quotidien et environ 43% ont trouvé que les ruptures ont moyennement impactées leur quotidien. Plus de 86% ont donc trouvé qu'il y avait un impact non négligeable de cette situation sur leur activité officinale.

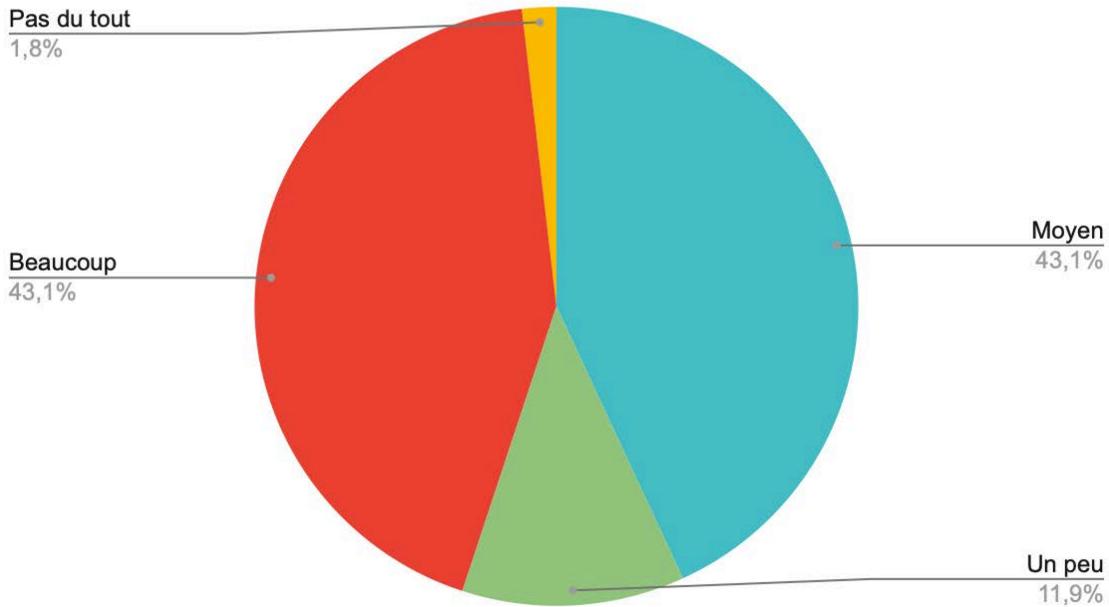


Figure n°44 : Impact de la pénurie d'antibiotiques

Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis

Moyen : il a fallu vous adapter

Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques

Par la suite, j'ai cherché à savoir quels antibiotiques ont été les plus concernés par cette pénurie selon les personnes interrogées (figure n°45). Dans les réponses, plus de 98% des personnes interrogées ont cité l'association Amoxicilline et Acide clavulanique comme étant l'antibiotique le plus touché par la pénurie. Ensuite, on retrouve la Spiramycine associée au Métronidazole avec plus de 60% des réponses mais aussi l'Amoxicilline seule. Puis environ 45% des personnes ont cité la Pristinamycine et enfin avec plus de 10% les céphalosporines, toutes classes confondues. Les autres réponses n'ont pas été prises en compte dans le graphique car elles restent peu ou pas assez représentatives. Il s'agit de la clindamycine (2%), le métronidazole (4%), l'azithromycine sous forme de collyre (AZYTER®) (2%) ou sous forme de suspension buvable (ZITHROMAX®) (2%) et la clarithromycine (4%).

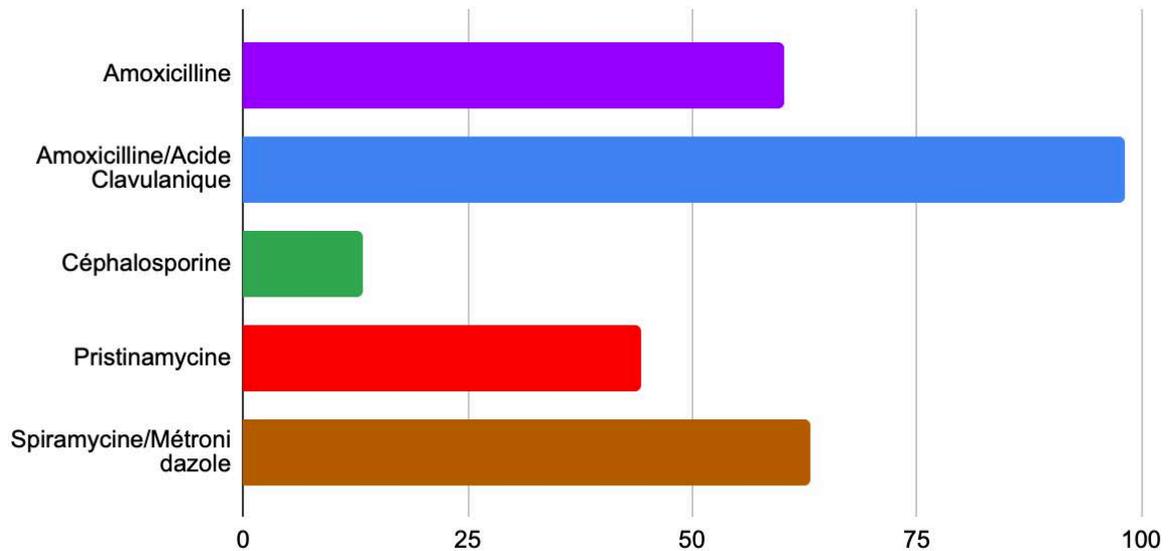


Figure n°45 : “Quels sont les antibiotiques les plus touchés par la pénurie dans votre officine ?” selon les répondants

Dans la figure n°46, nous avons pu remarquer les différentes façons dont les professionnels de santé se sont adaptés face à la rupture d'un antibiotique. Celle qui a été le plus mentionnée, à 98%, est l'entretien avec le médecin afin de trouver une alternative thérapeutique. Ensuite à 85%, ils vont rediriger le patient vers d'autres pharmacies. Puis, pour plus de 75%, une adaptation de posologie a été envisagée afin de délivrer des formes adultes pour un usage pédiatrique. Enfin pour un peu moins de 25% des participants, les préparations magistrales ont été une alternative au problème de rupture. A noter que chaque participant a pu choisir plusieurs choix en même temps.

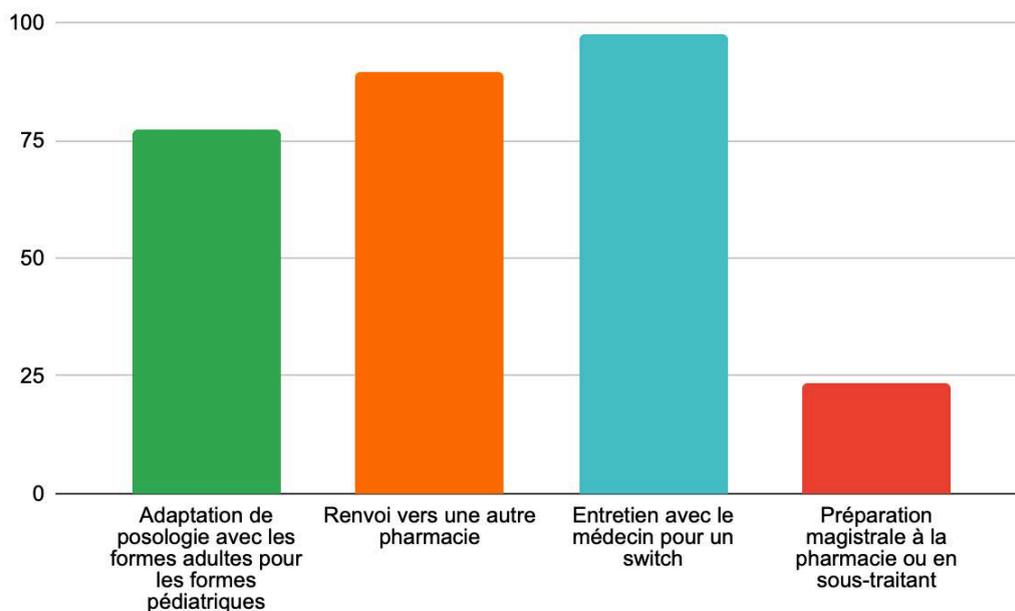


Figure n°46 : Adaptation à l'officine en cas de pénurie

Comme vu dans la figure n°47, la majorité des personnes interrogées soit plus des trois quarts (77,4%) ne connaissent pas les outils mis à disposition par les agences de santé afin de faire face à cette pénurie.

Parmi les réponses positives, il a été cité principalement Vigirupture à environ 26% et les outils mis à disposition pour une adaptation d'une forme adulte vers une forme pédiatrique à environ 30%.

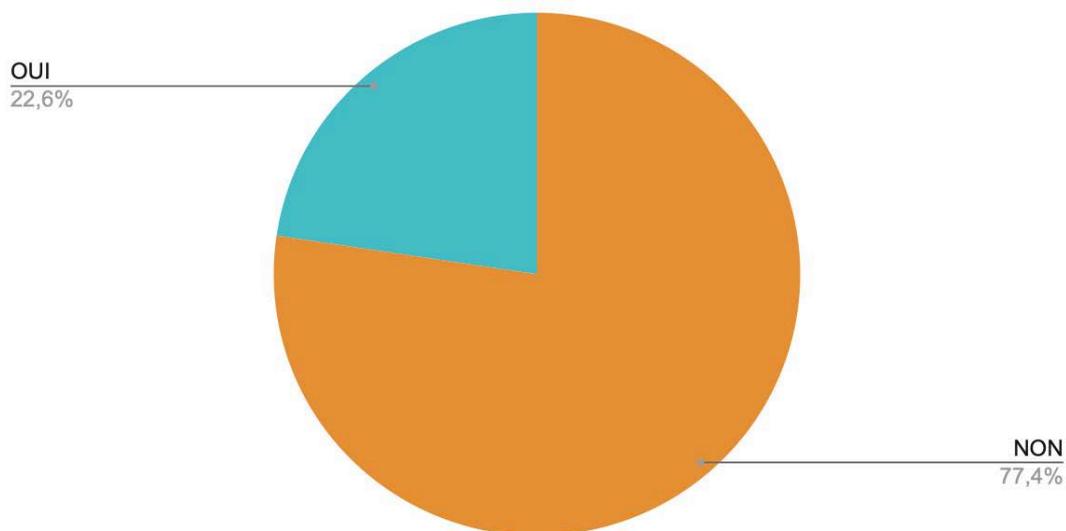


Figure n°47 : Connaissance des outils mis à disposition par les agences de santé

Plus de 83% des participants jugent qu'un schéma explicatif lors d'une adaptation d'une forme adulte à une forme pédiatrique serait utile. Pour les personnes ayant

répondu avoir connaissance d'outils mis à disposition par les agences de santé, la majorité ont mentionné ce schéma comme étant un outil en cas de rupture.

Il est de plus en plus évoqué de mettre en place une délivrance unitaire afin de faire face aux ruptures d'antibiotiques. J'ai donc voulu évaluer si sur le terrain, les personnes étaient plutôt favorables ou non à cette mesure (figure n°48). Près de deux tiers des personnes sont favorables à la mise en place de cette mesure. Parmi les personnes défavorables, environ 65% sont des pharmaciens titulaires. Si on reporte les résultats à tous les pharmaciens titulaires, environ 56% d'entre eux sont défavorables soit plus d'un titulaire sur deux. 100 % des préparateurs en pharmacie ayant répondu à ce sondage sont favorables à la mise en place de la délivrance à l'unité (figure n°49). Le pourcentage de répondants titulaires favorables est significativement différent de celui des répondants non-pharmaciens titulaires ($p < 0.05$ par test du Khi2).

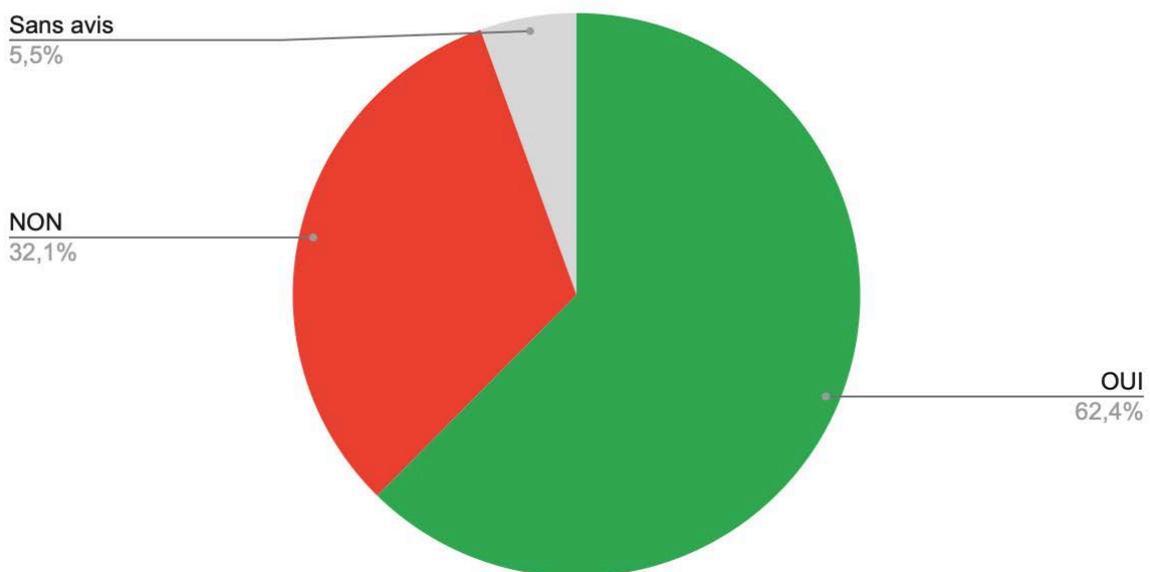


Figure n°48 : Etes-vous favorable à la mise en place d'une délivrance unitaire ?

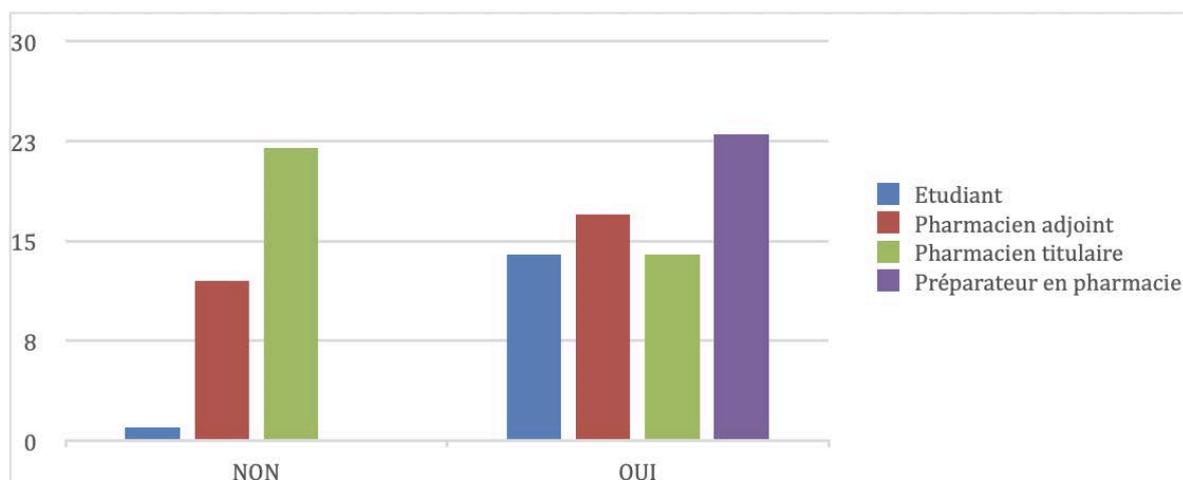


Figure n°49 : Etes-vous favorable à la mise en place d'une délivrance unitaire ? Répartition des réponses "oui" et "non" en fonction du statut du répondant

J'ai interrogé les participants sur les raisons de leur réticence par rapport à la mise en place de la délivrance à l'unité. Pour ceux qui sont défavorables à la mise en place de la délivrance à l'unité, plusieurs réponses sont récurrentes :

- Manque de temps (environ 52% des réponses)
- Problème logistique : mélange de lots, pas de sérialisation, logiciel non adapté (environ 43% des réponses)
- Coûteux : impression des notices, emballage à fournir (environ 26% des réponses)
- Risque d'erreur (environ 14% des réponses)

Pour finir, j'ai ajouté une question afin de savoir si ces professionnels de santé avaient des idées sur des améliorations lors de la prise en charge durant une période de rupture de stock. Il y a eu plus d'une cinquantaine de réponses à cette question.

L'une des principales améliorations est l'adéquation entre les conditionnements et les durées de traitement ou les posologies recommandées.

Une autre amélioration proposée est que le médecin puisse avoir accès aux ruptures en cours afin de ne pas prescrire des antibiotiques indisponibles ou notifier plusieurs traitements envisageables sur l'ordonnance sous forme d'arbre décisionnel. Il a aussi été mentionné que serait plus avantageux que le médecin notifie plusieurs traitements envisageables sous forme d'arbre décisionnel.

D'autres soulèvent également le problème du prix du médicament et de la production française car, d'après eux, les médicaments étant vendus plus cher dans d'autres pays, le marché français ne serait pas avantageux pour les laboratoires.

Il est également mentionné la mise en place de la délivrance à l'unité, qui est aussi une solution envisageable, mentionnée par plusieurs participants.

D'autres solutions ont également été mentionnées comme : une réduction du temps de prise, la délivrance fractionnée des antibiotiques, d'effectuer le TROD angine pour la délivrance d'antibiotique, une meilleure répartition des livraisons de stock entre toutes les pharmacies avec potentiellement une livraison par les grossistes exclusivement et non par le laboratoire directement.

C. Discussion

L'enquête que j'ai réalisée n'est pas exhaustive. Il s'agit d'un périmètre limité : géographiquement localisé avec un nombre restreint de personnes qui ont répondu (109 réponses).

Cette enquête a permis de mettre en évidence l'impact qu'ont eu les pénuries d'antibiotiques sur le quotidien des professionnels de santé. Pour plus des trois quarts des personnes interrogées, ces pénuries ont eu un impact significatif sur leur activité officinale. Par conséquent, il est important de prendre en compte leurs difficultés à faire face à cette crise en apportant des solutions afin de les accompagner au quotidien.

Les quatre antibiotiques ou associations d'antibiotiques pour lesquels les officinaux ont eu le plus de mal à s'approvisionner sont également ceux qui figurent parmi ceux les plus utilisés à l'officine (tableau n°4) mais également ceux dont la période de tensions d'approvisionnement est la plus longue (tableau n°9). Il s'agit de l'amoxicilline, de l'amoxicilline associé à l'acide clavulanique, de la pristinamycine et de l'association spiramycine et métronidazole.

Pour ce qui est des autres antibiotiques en rupture ou en tension d'approvisionnement cité dans le tableau n°9, ils n'ont pas été mentionnés dans le sondage par les officinaux. Cela peut s'expliquer par le fait qu'ils soient relativement peu prescrits. Il est également possible que lors de la période du sondage, ces antibiotiques n'étaient pas les plus concernés par la pénurie. Etant donné qu'il y avait 5 propositions de réponses pré-remplies, il est possible que les répondants n'aient pas pensé à évoquer les autres antibiotiques.

L'association de la spiramycine avec le métronidazole fait partie des molécules les plus citées et les plus dispensées à l'officine. Cette association est très largement prescrite par les chirurgiens-dentistes, il s'agit des deuxièmes molécules les plus prescrites après l'amoxicilline chez cette catégorie de prescripteurs (136). Cependant, cela ne correspond pas à une première intention. Selon les recommandations de l'ANSM, les dosages ne sont pas ceux de référence (136). En plus de cela, il y a un risque majoré d'antibiorésistance par rapport à l'amoxicilline

seule. Cela pourrait avoir pour conséquence d'amener les dentistes à prescrire d'autres antibiotiques et potentiellement ainsi suivre les recommandations.

Dans les adaptations privilégiées par les officinaux afin de faire face aux pénuries, le contact avec le médecin arrive en première position. Cela se traduit par une substitution de molécule et donc par conséquent un risque majoré d'antibiorésistance, surtout si cela se généralise à toute la population et également à des pénuries d'autres molécules par "effet domino" à garder à l'esprit. Pour faciliter leur travail, il pourra être envisagé plusieurs solutions :

- Mention de plusieurs antibiotiques sur l'officine en cas de rupture : cette solution permettrait de faire gagner du temps aux officinaux mais également aux médecins et aux patients
- Accès aux ruptures en temps réel pour les médecins dans leur logiciel métier : cela évitera la prescription d'antibiotique en rupture de stock ou en tension d'approvisionnement afin de ne dispenser que des molécules disponibles à l'officine

Ces deux solutions ont été mentionnées plusieurs fois dans cette enquête afin de diminuer le temps perdu à trouver une alternative à proposer aux patients. Ces axes pourraient être discutés en accord avec les médecins afin de le mettre en place au quotidien. Cela a été évoqué dans la feuille de route 2024-2027, il est envisagé d'intégrer progressivement les informations sur la disponibilité des médicaments via les données de l'ANSM dans les logiciels d'aide à la prescription. Plus tard, il sera aussi discuté de proposer des alternatives aux médicaments essentiels lors d'une prescription d'un médicament en rupture de stock (85).

Les adaptations de posologie de formes adultes pour les utiliser en pédiatrie sont également une solution privilégiée par les officinaux. Cependant, la majorité des personnes interrogées ne connaît pas les aides mises en place par les autorités compétentes comme l'ANSM afin de faire face à cette pénurie. Par exemple, la plupart des officinaux soulignent qu'un schéma d'adaptation de posologie à distribuer aux patients ou aux parents serait utile à leur pratique officinale. Ce schéma est pourtant disponible sur le site de la Fédération Française des Pharmaciens d'Officines (FSPF) (67). Il serait donc envisageable de communiquer davantage sur ce schéma afin de faciliter leur quotidien.

Une autre solution pourra être envisagée afin de limiter au maximum le gaspillage de comprimés lors de la dispensation, il s'agit d'une adaptation des conditionnements aux recommandations. Par exemple, pour l'Amoxicilline adulte 1 g, il existe des conditionnements de 6 comprimés et de 14 comprimés. Cependant il reste courant de voir des prescriptions avec une posologie d'1g trois fois par jour pendant 7 jours soit 21 comprimés, ce qui ne correspond à aucun conditionnement. En regardant les recommandations pour l'otite moyenne aiguë ou la pneumonie, qui figurent parmi les infections les plus présentes en France et pour lesquelles l'amoxicilline est le traitement de première intention, les durées de traitement ou du moins les posologies ne correspondent pas aux conditionnements déjà existants. Soumettre

l'idée aux laboratoires de commercialiser des conditionnements qui s'adaptent aux recommandations actuelles afin d'éviter un stockage par le patient des comprimés non utilisés pourrait être envisageable, cependant il y a un risque que les conditionnements ne correspondent jamais aux recommandations pour toutes les infections. Cela permettra de lutter d'une part contre le gaspillage et donc limiter les pénuries et d'autre part de limiter le risque d'automédication en évitant aux patients de conserver des comprimés dans leur tiroir à pharmacie.

Actuellement, la dispensation à l'unité est de plus en plus privilégiée afin d'être une des solutions pour lutter contre les pénuries. Il ne s'agit pas d'une obligation mais d'une recommandation que nous détaillerons dans la partie suivante. L'enquête a permis de mettre en évidence que plus de la moitié des répondants sont favorables à cette mesure. Cependant, après analyse des résultats, la majorité des personnes étant favorables ne sont pas des pharmaciens titulaires donc ne sont pas les personnes ayant le pouvoir de mettre en place cette mesure au sein de l'officine. Cela peut s'expliquer par la difficulté de mise en place de ce système avec une potentielle perte de temps et d'argent pour eux. Plusieurs arguments ont été avancés en défaveur de cette mesure. Les agences de santé devront prendre en compte les difficultés qu'ont les pharmaciens titulaires pour mettre en place la délivrance à l'unité dans leur officine avant de la rendre obligatoire.

V. Perceptives : des solutions potentielles pour lutter contre la pénurie à l'officine

A. La délivrance à l'unité : une bonne solution ?

Le projet de généraliser la délivrance à l'unité fait suite aux nombreuses pénuries d'antibiotiques qu'a fait face la France durant la même année. Le protocole et la mise en œuvre sont détaillés par l'assurance maladie. Même si cette pratique est fortement recommandée, la mise en place n'est pas forcément effective dans toutes les officines, pour diverses raisons.

Cette pratique pourrait permettre de limiter l'automédication, limiter les déchets (emballage, comprimés, etc.) mais également cela va pouvoir restreindre la consommation d'antibiotiques afin de lutter contre l'antibiorésistance et d'éviter le risque de rupture de stock.

Un essai randomisé a été réalisé entre novembre 2014 et novembre 2015 dans 100 pharmacies afin de déterminer l'impact de la délivrance à l'unité sur la gestion de l'officine (137). Plus de 1185 patients ont été inclus dans cette expérience avec 907

patients qui testaient la délivrance à l'unité et 278 patients qui servaient de groupe contrôle avec les boîtes industrielles. Il a été démontré que la délivrance à l'unité n'a pas seulement un impact positif sur la réduction du nombre de comprimés détruits dans l'environnement mais aussi sur l'observance du patient. Étant donné que le patient a le bon nombre de comprimés pour la durée de son traitement, il est plus facile de visualiser ses prises et ainsi avoir une idée de la fin de son traitement. Cela permettrait également d'éviter l'automédication en évitant au patient de conserver les comprimés non utilisés chez lui.

D'un point de vue pratique, dans le conditionnement initial, le pharmacien va prendre le nombre d'unités de prise prescrites afin d'obtenir l'intégralité du traitement du patient. Ces comprimés seront placés dans un nouveau conditionnement adapté afin d'assurer le transport et la conservation du médicament. Ce conditionnement ne doit pas contenir d'autres spécialités. Dans le cas où le nombre d'unités de prise prescrites correspond au nombre d'unités retrouvés dans le conditionnement initial, le pharmacien délivre directement les boîtes correspondantes.

L'étiquetage se fera par le pharmacien (138). Il va imprimer et apposer l'étiquette sur le nouveau conditionnement. Il est nécessaire que cette étiquette comporte les 9 mentions suivantes inscrites de manière lisible, compréhensible et indélébile.

- Nom de spécialité pharmaceutique, dosage et forme pharmaceutique
- Mention du destinataire : nourrisson, enfant, adulte ainsi que son nom et prénom
- Dénomination(s) commune(s) si le médicament contient maximum 3 substances actives
- Précautions particulières de conservation
- Date de péremption
- Numéro de lot de fabrication
- Posologie et durée du traitement
- Date de délivrance
- Nombre d'unités délivrées

Lors de la délivrance, le pharmacien fournit au patient une version imprimée de la notice d'information.

Il existe plusieurs problématiques évoquées contre la dispensation à l'unité. L'une d'elle étant un risque potentiel pour le patient : le risque majoré d'erreur. Ce risque peut avoir de graves conséquences sur la santé du patient. Il peut arriver à toutes les étapes de la dispensation notamment au niveau de la préparation du conditionnement.

Il y a également un risque d'erreurs commises au niveau de la logistique de l'officine. Le déconditionnement peut aboutir à des pertes de comprimés et donc fausser le stock des officines.

Il a été mentionné lors du sondage que j'ai effectué auprès des équipes officinales que la dispensation à l'unité pourrait être compliquée à mettre en place par manque de temps. Actuellement, les pharmaciens sont de plus en plus sollicités afin d'effectuer de nouvelles missions comme par exemple la prescription/vaccination, les TROD angine et bientôt les TROD cystite. Lors de la délivrance à l'unité, il faudra déconditionner les boîtes, imprimer la notice au patient et expliquer la démarche à suivre. Cela va s'accompagner d'une perte de temps considérable pour le professionnel de santé. D'autant plus qu'il s'agit d'une mise en place plus ou moins coûteuse avec l'impression des notices et la fourniture d'emballage qui n'est pas forcément pris en compte dans le taux de rémunération, toujours d'après les répondants au sondage.

Pour la facturation, le pharmacien bénéficie d'une rémunération de 1€ TTC lors de la délivrance d'une spécialité avec un déconditionnement pour un usage à l'unité. La plafond annuel est de 500€ TTC. Cette somme sera versée annuellement au premier trimestre de l'année N+1 (138).

Il y a aussi le problème de la sérialisation, mise en place récemment, qu'il sera impossible d'effectuer lors d'une dispensation à l'unité.

Il sera nécessaire de prendre en compte la mise en place de cette mesure au niveau des officines. Les logiciels pharmaceutiques type LGPI ou Winpharma devront être reconfigurés pour convenir aux besoins. Il faudra aussi préciser les conditions de stockage des boîtes et des comprimés lors du déconditionnement.

Après contact avec un responsable du logiciel Winpharma, il m'a été expliqué que la délivrance à l'unité n'a pas été mise en place sur ce logiciel. Etant donné qu'il n'y a pas encore de cadre légal strict sur la délivrance à l'unité pour les antibiotiques, cela n'a pas été adopté par le fournisseur. Cependant, en cas de texte de loi, il sera donc obligatoire pour eux de l'intégrer au logiciel. L'intégration de la délivrance à l'unité sur le logiciel risque de prendre du temps et par conséquent cela ne pourra pas être mis en place immédiatement, il faudra aux développeurs plusieurs semaines pour avoir une version finalisée.

Il reste cependant la problématique des formes pédiatriques. Il est impossible actuellement d'effectuer une délivrance à l'unité pour les formes pédiatriques des antibiotiques existants sur le marché pharmaceutique. Il s'agit principalement de suspension buvable à reconstituer donc ces formes ne pourront pas être divisées. La délivrance à l'unité ne pourra donc concerner que les formes adultes. Cette solution permettra de limiter les risques de rupture de stock uniquement sur ces formes ci.

B. Faciliter l'accès aux disponibilités des spécialités pour les médecins

Il est régulier dans le contexte actuel que le médecin prescrive un médicament et notamment un antibiotique sans savoir qu'il n'est pas disponible à l'officine. Le pharmacien se doit donc de contacter le médecin afin de trouver une alternative et par la même occasion, il pourra le prévenir des difficultés à posséder ce traitement afin d'éviter une autre prescription de ce médecin pour un médicament indisponible.

Dans la feuille de route 2024-2027 (85), il est prévu de développer l'accès à l'information sur les disponibilités des stocks afin que les médecins puissent prescrire des médicaments non concernés par les pénuries. L'objectif, à plus long terme, est de mettre à disposition une proposition d'alternatives pour le médecin au moment où il prescrit des médicaments essentiels.

Lors de la pratique officinale, le pharmacien est régulièrement en contact avec les médecins environnants, travaillant dans un cabinet individuel ou dans une maison de santé. Il est donc envisageable d'encourager les pharmaciens ainsi que les médecins à davantage communiquer en période de ruptures de stock. Le pharmacien pourrait récupérer les coordonnées du médecin afin de lui communiquer régulièrement des informations sur les disponibilités des traitements. Cela pourrait être par mail ou via un entretien téléphonique.

C. Majorer la communication sur les outils mis en place

Il existe de nombreux outils mis en place par les pouvoirs publics afin de faire face à cette crise qu'est la pénurie de médicaments et plus particulièrement la pénurie d'antibiotiques. Cependant, comme vu dans l'analyse du questionnaire en partie IV, les officinaux restent peu sensibilisés à ces outils. La communication autour de ces outils n'a peut-être pas été suffisante.

Ces outils mis à disposition du pharmacien sont nombreux. Ils sont disponibles notamment sur internet. Pour plus de facilité, il est possible de les imprimer afin de les diffuser au sein de l'officine sous forme de poster. Il est également possible de les ranger dans des classeurs / pochettes prévus à cet effet afin que l'ensemble de l'équipe officinale puisse avoir accès à ces informations. Une autre solution afin d'accéder rapidement à ces données est de mettre les pages web des sites en favoris et d'afficher la barre des favoris sous la barre de recherche afin de pouvoir y avoir accès en un clic.

Il a été mentionné plusieurs outils dans la partie III. Pour rappel, il existe :

- DP-rupture (139) : il s'agit d'un dispositif intégré au logiciel métier. Il permet une visualisation rapide de la disponibilité de la spécialité recherchée par le pharmacien. Cela facilite l'accès aux informations sur les ruptures de stock.
- Site de l'ANSM (140) : au sein de ce site, il est possible de trouver beaucoup d'informations utiles pour le pharmacien. Il pourra avoir accès aux éventuelles nouvelles réglementations ou recommandations dans ce contexte de pénurie. Il est notamment question des recommandations mises en place en cas de préparations magistrales avec des guides d'utilisations pour les patients. Il y a également une rubrique "disponibilités des produits de santé" qui permet un accès en temps réel à la disponibilité d'une spécialité ainsi que, si cela est précisé, sa date de retour en stock.
- Vigi Rupture (126) : site à disposition des pharmaciens qui possèdent un compte. Ce site permet de faciliter la visibilité sur les stocks des pharmacies environnantes afin de pouvoir diriger le patient vers des confrères qui possèdent la spécialité prescrite.
- Site de la Fédération française des pharmaciens d'officine (141) : au même titre que le site de l'ANSM, il est possible de retrouver les nouvelles recommandations en matière de pénuries. Il y a notamment les protocoles à suivre en cas de pénurie pour passer d'une forme adulte à une forme pédiatrique pour les spécialités à base d'amoxicilline et d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique.
- Site du ministère de la santé et de la prévention (142) : site permettant de se mettre à jour sur les nouvelles réglementations. On peut y retrouver les recommandations d'adaptations de traitement ou de substitution en cas de rupture pour certaines indications comme la pneumonie ou l'angine.

Le pharmacien pourra aussi utiliser les bases de données du Vidal mais aussi du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités afin de valider les posologies préconisées par le médecin en cas de substitution.

Il serait donc envisageable de majorer la communication sur ces différents outils existants afin d'aider au mieux le pharmacien pour faire face à cette crise sanitaire. Cette promotion pourrait être axée via les groupements de pharmacies afin de faciliter l'échange des informations au sein des officines.

D. Fiche réflexe afin d'aider le pharmacien en contexte de pénurie

Au cours de la rédaction de cette thèse et après avoir remarqué que les officinaux n'étaient pas tous informés des outils mis à leur disposition pour leur faciliter le quotidien afin de faire face aux pénuries d'antibiotiques, j'ai eu l'idée d'élaborer une fiche réflexe. Le but de cette fiche est donc de regrouper en une page toutes les informations utiles aux pharmaciens afin de gagner du temps et d'être plus efficient lors de la délivrance d'antibiotiques en contexte de pénurie.

Cette fiche (figure n° 50) se décline sous quatre axes qui correspondent à chacune des étapes auxquelles le pharmacien pourra faire face lors de la délivrance. Associée à chaque étape, j'ai choisi différents outils qui pourront lui faciliter l'accès aux informations nécessaires. A l'intérieur de cette fiche, il y a des QR code mais aussi des liens hypertexte. Le but étant un gain de temps ainsi qu'un regroupement d'informations, j'ai donc choisi ces deux formes de communications. Les QR code sont faciles d'accès pour la version imprimée depuis un téléphone, il suffit juste de les scanner via l'application "photo" pour être dirigé directement vers le site en question. Les liens hypertexte seront quant à eux utiles lors d'une utilisation sur un ordinateur, il suffira juste de cliquer sur ce lien pour être redirigé directement sur le site.

Cette fiche va permettre aux pharmaciens mais aussi à toute l'équipe officinale d'avoir une aide afin de s'assurer de la disponibilité des antibiotiques à l'officine mais aussi avoir accès directement aux supports en cas d'adaptation de traitement par exemple. Cela permettra un gain de temps mais aussi aidera à une délivrance sécurisée des médicaments.

Afin de toucher un maximum de personnes, j'envisage de diffuser cette fiche sur tous les réseaux qui m'ont été mis à disposition pour la récolte d'informations de mon enquête détaillée dans la partie IV. Ces réseaux sont les suivants :

- Le réseau de connaissance de ma maître de thèse Mme. Camille CHAGNEAU (pharmaciens d'officine formés dans les facultés de Nantes et Toulouse)
- Un groupe sur la plateforme Messenger regroupant les étudiants en 6e année d'officine de la faculté de Toulouse
- Un groupe sur la plateforme Facebook, dénommé "UE IACO" (localisation : Occitanie)
- Un groupe Whatsapp qui regroupe des titulaires d'officines faisant partie du groupement "Pharmacorp" dont mon maître de stage de 6e année



CONDUITE À TENIR EN CAS DE PÉNURIE D'ANTIBIOTIQUES



1 DISPONIBILITÉ À L'OFFICINE



Site de l'ANSM
Rubrique "Disponibilité des produits de santé"



DP-Rupture
Intégré au sein du logiciel métier

2 RENVOI VERS UNE AUTRE OFFICINE



<https://www.vigirupture.fr>



Disponibilité du stock des officines environnantes selon la spécialité
Coordonnées : adresse + numéro de téléphone

3 ADAPTATION DE TRAITEMENT

PRÉPARATIONS MAGISTRALES



Site de l'ANSM
Monographie selon la spécialité

FORMES ADULTES VERS FORMES PÉDIATRIQUES



Site de la FSPF
Protocoles à suivre en situation de pénurie
En fonction de la spécialité et du poids du patient

➤ FICHES EXPLICATIVES À DONNER AU PATIENT

4 SUBSTITUTION EN ACCORD AVEC LE PRESCRIPTEUR



Site de l'HAS
Recommandations de traitement selon la pathologie



Site du gouvernement
Formes pédiatriques
Tableaux regroupant les recommandations selon la pathologie

Figure n°50 : Fiche réflexe "Conduite à tenir en cas de pénurie d'antibiotiques"

Conclusion

La pénurie d'antibiotiques constitue un défi majeur pour le système de santé mondial, impactant non seulement les traitements courants mais également la gestion des infections graves. Cette problématique complexe résulte de multiples facteurs et a diverses conséquences plus ou moins importantes sur les patients mais aussi sur le système de santé.

Face à ces enjeux, le rôle du pharmacien d'officine se révèle crucial. Son expertise lui permet non seulement d'optimiser l'utilisation des stocks disponibles mais aussi de conseiller le prescripteur et les patients sur les alternatives thérapeutiques appropriées. De plus, leur position leur confère une responsabilité de sensibilisation et d'éducation concernant le bon usage des antibiotiques et la prévention des infections, contribuant ainsi à la lutte contre l'antibiorésistance.

Il existe plusieurs perspectives qui pourraient être développées et mises en place afin de lutter contre les pénuries d'antibiotiques et ainsi faciliter la délivrance des médicaments. La délivrance à l'unité pourrait être davantage développée dans les prochaines années mais également, il est nécessaire de conforter la communication entre les médecins et les pharmaciens afin de faciliter le parcours de soins et la délivrance d'informations au patient.

Ce travail de thèse m'a permis d'approfondir mes connaissances sur les différentes étapes de la dispensation des médicaments et notamment des antibiotiques mais également l'influence des pénuries sur ces étapes. Grâce au questionnaire que j'ai établi, j'ai pu constater que la pénurie d'antibiotiques a un fort impact sur le quotidien des équipes officinales. Cette enquête m'a incitée à réaliser une fiche réflexe afin d'aider au maximum et de limiter la perte de temps des professionnels de santé d'officine en contexte de pénurie afin qu'ils puissent se consacrer pleinement à la délivrance des antibiotiques en toute sécurité.

Références bibliographiques

1. Ikuta KS, Swetschinski LR, Aguilar GR, Sharara F, Mestrovic T, Gray AP, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 17 déc 2022;400(10369):2221-48.
2. ANSM. Rapport : La consommation des antibiotiques entre 2000 et 2020 [Internet]. 2023 [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-entre-2000-et-2020>
3. AMELI. Reconnaître une angine [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/angine/definition-symptomes-diagnostic>
4. AMELI. Traitement de l'angine : les antibiotiques sont-ils utiles ? [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/angine/traitement>
5. AMELI. Trod angine [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/etablissement/sante-prevention/test-diagnostic-rapide-trod-angine>
6. HAS. Haute Autorité de Santé. [cité 12 mars 2024]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722790/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-rhinopharyngite-aigue-et-angine-aigue-de-l-adulte
7. Yalim H, Eveillard M, Apaire-Marchais V. Dépistage de l'angine à streptocoque du groupe A à l'officine. *Actual Pharm*. 1 févr 2020;59(593):41-4.
8. Demoré B, Charmillon A. Traitement des infections respiratoires basses et hautes. *Pharm Clin Thérapeutique*. 2018;801-814.e1.
9. La revue du praticien. Otites infectieuses de l'adulte et de l'enfant [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/otites-infectieuses-de-ladulte-et-de-lenfant>
10. HAS. Haute Autorité de Santé - Choix et durée de l'antibiothérapie : Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722749/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-otite-moyenne-aigue-purulente-de-l-enfant
11. HAS. Haute Autorité de Santé - Choix et durée de l'antibiothérapie : Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722670/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-otite-moyenne-aigue-purulente-de-l-adulte
12. VIDAL. VIDAL. [cité 3 janv 2024]. Recommandations Otite moyenne aiguë de l'enfant. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/otite-moyenne-aigue-de-l-enfant-1663.html>
13. AMELI. Qu'est-ce qu'une pneumonie ou pneumopathie bactérienne ? [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/pneumonie/definition-facteurs-risque>
14. AMELI. Symptômes et diagnostic d'une pneumonie ou pneumopathie bactérienne [Internet]. [cité 17 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/pneumonie/symptomes-diagnostic-evolution>
15. Ait Ouarab H, Rangheard AS, Bellin MF. Les pneumopathies communautaires. *Feuill Radiol*. déc 2009;49(6):379-91.
16. WHO. Pneumonie [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

17. FRON JB. RecoMédicales. 2023 [cité 27 janv 2024]. Pneumonie aiguë communautaire (PAC). Disponible sur:
<https://recomedicales.fr/recommandations/pneumonie-aigue-communautaire/>
18. SPILF. Mise au point sur les infections à *Mycoplasma pneumoniae* [Internet]. 2023 [cité 12 mars 2024]. Disponible sur:
https://www.infectiologie.com/fr/actualites/mycoplasma-pneumoniae_-n.html
19. VIDAL. VIDAL. [cité 27 janv 2024]. Recommandations Pneumonie aiguë communautaire de l'adulte. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/pneumonie-aigue-communautaire-de-l-adulte-1506.html>
20. François A, Brandstätter H. INFECTIONS URINAIRES. 2013; Disponible sur:
https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/infections_urinaires_arce.pdf
21. AMELI. Diagnostic, traitement et évolution de la cystite [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/cystite/diagnostic-traitement-evolution>
22. AMELI. Infection d'un rein (pyélonéphrite) : quels symptômes ? [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/pyelonephrite/symptomes-diagnostic>
23. HAS. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. 2021; Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_cystite_durees_antibiotherapies_.pdf
24. HAS. Haute Autorité de Santé. [cité 11 oct 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Pyélonéphrite aiguë de la femme. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722914/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-pyelonephrite-aigue-de-la-femme
25. VIDAL. VIDAL. [cité 29 janv 2024]. Recommandations Cystite aiguë de la femme. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cystite-aigue-de-la-femme-1566.html>
26. SPF. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2012-2022 [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/import/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2012-2022>
27. Pharmacomédicale. Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>
28. SPILF. Utilisation des macrolides [Internet]. 2022 [cité 28 avr 2024]. Disponible sur:
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/macrolides-spilf-2022.pdf>
29. SPILF. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte [Internet]. [cité 17 juin 2024]. Disponible sur:
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-S-PILF.pdf>
30. Pharmacomédicale. Fosfomycine [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fosfomycine>
31. VIDAL [Internet]. [cité 17 juin 2024]. BACTRIM cp séc. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/bactrim-cp-sec-204690.html>
32. Cyclines [Internet]. [cité 17 juin 2024]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cyclines>
33. ECDC. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2022 [Internet]. 2023 [cité 15 janv 2024]. Disponible sur:
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption->

- europe-2022
34. ECDC. ESAC-Net AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net%20AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf>
 35. SPF. Prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville : reprise confirmée en 2022 [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prescriptions-d-antibiotiques-en-medecine-de-ville-reprise-confirnee-en-2022>
 36. Ministère des solidarités et de la santé. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? - Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
 37. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/112642>
 38. Institut Pasteur. Institut Pasteur. 2017 [cité 1 avr 2024]. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
 39. Martin EC. Planet-Vie. 2019 [cité 19 mai 2024]. La résistance aux antibiotiques. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques>
 40. Max M. Antibiotiques, antibiorésistance et environnement [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2018 [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/antibiotique-antibioresistance-environnement/>
 41. INSERM. Inserm. [cité 1 avr 2024]. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
 42. Schultz - Ascensio E. Diffusion d'îlots génomiques de multirésistance aux antibiotiques chez *Proteus mirabilis*. 2018.
 43. Thabet L, Frigui S, Mellouli A, Gargouri M, Maamar B, Harzallal I, et al. Corrélation Entre La Consommation D'Antibiotiques Et Les Taux D'Antibiorésistance Chez *P. Aeruginosa* Dans Un Service De Réanimation Des Brûlés Tunisien: Étude Sur 6 Ans (2014-2019). *Ann Burns Fire Disasters*. 30 sept 2021;34(3):245-51.
 44. Centre National de Référence Pneumocoques. RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2023 [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/74-2022-epidemiologie-2021/file>
 45. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-de-Lomas J, Ferech M, et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 juill 2007;26(7):485-90.
 46. Santé publique France. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
 47. Rapports ONERBA – Onerba [Internet]. 2016 [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://onerba.org/publications/rapports-onerba/>
 48. WHO. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 9 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241509763>
 49. Santé publique France. Une participation aux réseaux de surveillance internationaux [Internet]. [cité 9 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques)

- ins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/article/une-participation-aux-reseaux-de-surveillance-internationaux
50. SPF. Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « une seule santé » - Novembre 2023 [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevention-de-la-resistance-aux-antibiotiques-une-demarche-une-seule-sante-novembre-2023>
 51. Ministère des solidarités et de la santé. Stratégie Nationale 2022-2025 : Prévention des infections et de l'antibiorésistance [Internet]. 2022 [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf
 52. LAMAS RM. CHU-ANGERS. RAMON MAITA LAMAS; [cité 17 juin 2024]. CHU-ANGERS - Les antibiotiques : pourquoi ce n'est pas automatique ? Disponible sur: <https://www.chu-angers.fr/offre-de-soins/prevention-et-sante-publique/bien-vivre-au-quotidien/promotion-et-education-a-la-sante/les-antibiotiques-pourquoi-ce-n-est-pas-automatique--141701.kjsp?RH=1685532540295>
 53. Gouvernement. Une campagne pour sensibiliser au bon usage des antibiotiques | gouvernement.fr [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/une-campagne-pour-sensibiliser-au-bon-usage-des-antibiotiques>
 54. ANTIBIOSTORIES #1 - Quelles sont les différences entre une bactérie et un virus ? [Internet]. 2023 [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=LBnlKrgnMxo>
 55. Repias. Bon usage des antibiotiques [Internet]. Repias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.preventioninfection.fr/campagnes/antibiotiques/>
 56. ARS. ARS : résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/media/44235/download?inline>
 57. ROCHE J. Évolution et développement technologique des tests immunochromatographiques dans le domaine des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03634313/document>
 58. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 1 févr 2024]. Tests rapides angine. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/test-s-rapides-angine>
 59. Sénat. Sénat. 2024 [cité 9 mai 2024]. Décrets d'application permettant aux pharmaciens de délivrer des antibiotiques. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2024/qSEQ240310533.html>
 60. AMELI. Réalisation du test rapide d'orientation diagnostique (TROD) angine à l'officine - Logigrammes décisionnels [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/memo-logigramme-realisation-trod-officine_assurance-maladie.pdf
 61. AMELI. Trod angine [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/pharmacien/sante-prevention/trod-angine>
 62. VIDAL. VIDAL. [cité 12 mai 2024]. Système de santé : la gestion des pénuries de médicaments. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/systeme-de-sante-la-gestion-des-penuries-de-medicaments-id15940.html>
 63. ANSM. ANSM. [cité 24 avr 2023]. Disponibilités des produits de santé de type médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>
 64. FDA. FDA Drug Shortages [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>
 65. Ministère de la santé et de la prévention. Dispensation à l'unité et recommandations

- officielles chez l'enfant [Internet]. [cité 8 mars 2024]. Disponible sur:
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/_corruss_dgs_urgent_no2022_82_reply_relatif_a_amoxicilline_recommandations.pdf
66. ANSM. Plan hivernal 2024 [Internet]. [cité 8 mars 2024]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/03/01/20240301-plan-hivernal-situation-23-02-2024.pdf>
 67. Webmaster F. Rupture d'amoxicilline : nouvelles recommandations alternatives en pédiatrie [Internet]. Fédération des Pharmaciens de France. 2022 [cité 8 mars 2024]. Disponible sur:
<https://www.fspf.fr/rupture-damoxicilline-nouvelles-recommandations-alternatives-en-pediatrie/>
 68. Sénat. Sénat. [cité 5 mai 2024]. Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède - Rapport. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1.html>
 69. Sénat. Rapport effectué au nom de la commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-11.pdf>
 70. IQVIA. Consommation de médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur:
<https://www.iqvia.com/locations/france/newsroom/2023/01/consommation-de-medicaments>
 71. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. 2024 [cité 20 mai 2024]. La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur:
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
 72. Autorité de la concurrence. La fixation des prix des médicaments [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Disponible sur:
https://www.autoritedelaconcurrence.fr/sites/default/files/MED_fiche8_px_19dec13.pdf
 73. Le Quotidien du Médecin. Le Quotidien du Médecin. [cité 20 mai 2024]. Pénurie de médicaments : l'ordonnance du LEEM pour éviter les ruptures. Disponible sur:
<https://www.lequotidiendumedecin.fr/actu-medicale/medicament/penurie-de-medicaments-lordonnance-du-leem-pour-eviter-les-ruptures>
 74. LégiFrance. Journal officiel électronique authentifié n° 0205 du 05/09/2023 [Internet]. [cité 7 juin 2024]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/-4OOo5FcgeWFbthi5SQ-qGG85GwEgxtpkA9Da_-2yA=/JOE_TEXTE
 75. VIDAL. VIDAL. [cité 20 mai 2024]. Tensions d'approvisionnement : amoxicilline et autres antibiotiques. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/actualites/30043-tensions-d-approvisionnement-amoxicilline-et-autres-antibiotiques.html>
 76. Sénat. Sénat. [cité 3 mai 2024]. CE Pénurie de médicaments : compte rendu de la semaine du 13 février 2023. Disponible sur:
https://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20230213/ce_penurie_medicaments.html#toc2
 77. Gallay AL, Gasperi L. Baromètre des droits des personnes malades 2023.
 78. Bourneau-Martin D, Babin M, Grandvilllemin A, Mullet C, Salvo F, Singier A, et al. Adverse drug reaction related to drug shortage: A retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(3):1080-8.
 79. Postma DJ, De Smet PAGM, Notenboom K, Leufkens HGM, Mantel-Teeuwisse AK. Impact of medicine shortages on patients - a framework and application in the Netherlands. *BMC Health Serv Res*. 17 nov 2022;22:1366.
 80. VIDAL [Internet]. [cité 29 mai 2024]. PYOSTACINE. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/pyostacine-8529.html>
 81. VIDAL [Internet]. [cité 29 mai 2024]. AMOXICILLINE VIATRIS. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/amoxicilline-viatri-107140.html>
 82. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Les pharmaciens autorisés à dispenser l'amoxicilline en préparation magistrale. Disponible sur:

- <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/les-pharmaciens-autorises-dispense-r-lamoxicilline-en-preparation-magistrale>
83. TOUGERON S. Le Maine Libre. 2023 [cité 22 avr 2024]. Pénurie d'antibiotiques : « Votre pharmacien trouvera toujours une solution ». Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/penurie-dantibiotiques-votre-pharmacien-trouvera-toujours-une-solution-9825d602-a4c5-11ee-91af-aa99425ba6b8>
 84. ANSM. ANSM. [cité 25 mars 2024]. Actualité - Lutte contre les pénuries de médicaments : l'ANSM active son plan hivernal 2023-2024. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lutte-contre-les-penuries-de-medicaments-lansm-active-son-plan-hivernal-2023-2024>
 85. Gouvernement. Feuille de route 2024-2027 [Internet]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille-de-route-medicaments-fevrier-2024.pdf>
 86. LégiFrance. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 janv 26, 2016.
 87. LégiFrance. LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (1). 2019-1446 déc 24, 2019.
 88. ANSM [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Actualité - Disponibilité des médicaments : l'ANSM publie les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-lansm-publie-les-lignes-directrices-pour-lelaboration-des-plans-de-gestion-des-penuries>
 89. LégiFrance. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
 90. Légifrance. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. 2012-1096 sept 28, 2012.
 91. VIDAL. VIDAL. [cité 24 avr 2023]. Pénurie d'amoxicilline : les recommandations de l'ANSM pour une utilisation à bon escient. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29939-penurie-d-39-amoxicilline-les-recommandations-de-l-39-ansm-pour-une-utilisation-a-bon-escient.html>
 92. LégiFrance. LOI n° 2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023 (1). 2022-1616 déc 23, 2022.
 93. Gouvernement. accord_cadre_21-24_signe.pdf [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf
 94. ANSM. Information sur la mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire d'unités importées d'Allemagne de la spécialité AMOXICILLINE Micro Labs® 500 mg/5 ml, poudre pour suspension orale suite à une situation de tension d'approvisionnement [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/28/20230228-rs-amoxicilline-lettre-information-officielle.pdf>
 95. SPILF. Communiqué des infectiologues et des pédiatres sur les pénuries d'antibiotiques [Internet]. 2022 [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/communiqu%C3%A9-infectiologues-et-p%C3%A9diatres-amoxicilline.pdf>
 96. LégiFrance. Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire. 2018-42 janv 25, 2018.
 97. Vaccination Info Service. Infections à Papillomavirus humains (HPV) [Internet]. 2024 [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
 98. AMELI. Vaccins recommandés [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/vaccination/vaccins-recommandes>
 99. Vaccination Info Service. Seniors (à partir de 65 ans) [Internet]. 2023 [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Seniors-a-partir-de-65>

- ans
100. Santé publique France. Calendrier vaccinal 2024 [Internet]. [cité 7 mai 2024].
Disponible sur:
https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/DT07-016-24PC_Carte_postale_vaccination_150x105_2024.pdf
 101. CHU de Montpellier : Site Internet [Internet]. [cité 9 avr 2024]. La Variole. Disponible sur:
<https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-varirole>
 102. VIDAL. Les vaccins sont essentiels pour le contrôle des maladies infectieuses. Alors pourquoi tant de remous ? [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/actualites/27974-les-vaccins-sont-essentiels-pour-le-controle-des-maladies-infectieuses-alors-pourquoi-tant-de-remous.html>
 103. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2015;15(5):565-80.
 104. Légifrance. Décret n° 2023-736 du 8 août 2023 relatif aux compétences vaccinales des infirmiers, des pharmaciens d'officine, des infirmiers et des pharmaciens exerçant au sein des pharmacies à usage intérieur, des professionnels de santé exerçant au sein des laboratoires de biologie médicale et des étudiants en troisième cycle des études pharmaceutiques - Légifrance [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047948973>
 105. AMELI. Authentification AmeliPro [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Disponible sur:
https://authps-espacepro.ameli.fr/oauth2/authorize?response_type=code&scope=openid%20profile%20infosps%20email&client_id=csm-cen-prod_ameliprotransverse-connexionadmin_1_amtrx_i1_csm-cen-prod%2Fameliprotransverse-connexionadmin_1%2Famtrx_i1&state=gdfYjJF8JMvH7hMOVmzb45Oz4TY&redirect_uri=https%3A%2F%2Fespacepro.ameli.fr%2Fpage-accueil-ihm%2Fredirect_uri&nonce=2nTQIkMnK7ZII_A08Eeows1E2ITLI0lczgBK-sAnQ0w
 106. AMELI. AMELI. [cité 8 avr 2024]. Mission de Prescription/Vaccination. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/2022230_MemoVaccinationPharmacien_072022_V6%20HDSTDC.pdf
 107. AMELI. Prévention des IST [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/mst-ist/prevention>
 108. SPF. Grippe, bronchiolite, gastro-entérite, covid : les maladies de l'hiver [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/import/grippe-bronchiolite-gastro-enterite-covid-les-maladies-de-l-hiver>
 109. Prévention SIDA. Prévention des IST sous forme de flyers [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Disponible sur:
https://preventionsida.org/wp-content/uploads/2019/10/PPS_Outils_LesIST_Flyers_G%C3%A9n%C3%A9ral.pdf
 110. ANSM. ANSM. [cité 8 mars 2024]. Actualité - Recommandations pour le bon usage des antibiotiques. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/recommandations-pour-le-bon-usage-des-antibiotiques>
 111. CNOP. CNOP. [cité 14 avr 2024]. Lutte contre l'antibiorésistance : une nouvelle recommandation européenne. Disponible sur:
<https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/lutte-contre-l-antibioresistance-une-nouvelle-recommandation-europeenne>
 112. Base de données publique des médicaments. Notice patient - AMOXICILLINE MYLAN GENERIQUES 1 g, comprimé dispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64395599&typedoc=N#Ann3bEffetsIndesirables>
 113. DDI PREDICTOR. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor

- Academic version [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur:
<https://www.ddi-predictor.org/>
114. Institut Pasteur Lille. Se soigner seul : les risques et dangers de l'automédication - Institut Pasteur de Lille [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur:
<https://pasteur-lille.fr/2022/06/30/se-soigner-seul-les-risques-et-dangers-de-lautomedication-on-automedication-regles-pour-ne-pas-se-mettre-en-danger/>
 115. Cyclamed. CYCLAMED | Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 8 avr 2024]. Disponible sur:
<https://www.cyclamed.org/cyclamed/>
 116. Cyclamed. Comment trier efficacement ses médicaments - Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/comment-trier/>
 117. Cyclamed. Collecte seringues usagées ou non - Médicaments périmés ou non = retour en pharmacie - Cyclamed [Internet]. 2013 [cité 31 mai 2024]. Disponible sur:
<https://www.cyclamed.org/qui-collecte-les-seringues-et-aiguilles-non-usagees-non-dasri-2393/>
 118. La Dépêche Vétérinaire [Internet]. 2018 [cité 31 mai 2024]. Pour limiter l'exposition de l'environnement aux antibiotiques lors de traitements en médecine vétérinaire. Disponible sur:
https://www.depecheveterinaire.com/pour-limiter-l-exposition-de-l-environnement-aux-antibiotiques-lors-de-traitements-en-medecine-veterinaire_679E578C3E6FAC6D.html
 119. Cyclamed. Redistribution humanitaire des médicaments non utilisés : quelles alternatives existent aujourd'hui ? | Cyclamed [Internet]. 2020 [cité 31 mai 2024]. Disponible sur:
<https://www.cyclamed.org/redistribution-humanitaire-des-medicaments-non-utilises-quelles-alternatives-existent-aujourd'hui-9771/>
 120. LégiFrance. Article L5121-1-2 - Code de la santé publique - Légifrance. 2016.
 121. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. 2024 [cité 27 févr 2024]. Prescrire et dispenser les médicaments génériques. Disponible sur:
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/prescrire-et-dispenser-les-medicaments-generiques>
 122. CNOP [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Le DP en pratique - Industrie. Disponible sur:
<https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/je-suis-pharmacien-de-l-industrie/mon-exercice-professionnel/le-dp-en-pratique-industrie>
 123. CNOP. Le DP en pratique - Officine | CNOP [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur:
<https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/le-dp-en-pratique-officine#titre5>
 124. X (formerly Twitter) [Internet]. 2017 [cité 17 juin 2024]. Ordre national des pharmaciens sur X : « Le #DP-ruptures : un service pour favoriser les échanges d'informations sur les #ruptures d'approvisionnement #JOrdre <https://t.co/GqUsUTPydY> » / X. Disponible sur: https://x.com/Ordre_Pharma/status/932616341516902400
 125. Offisante. Qui sommes-nous ? [Internet]. Offisanté. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://offisante.fr/qui-sommes-nous/>
 126. Vigirupture. Vigirupture – Ne cherchez plus, trouvez [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.vigirupture.fr/>
 127. LégiFrance. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance. 2023.
 128. ANSM. Préparation magistrale : recommandations pour l'amoxicilline [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/10/20230210-amoxicilline-recommandation-ansm-ev-2023.pdf>
 129. ANSM. ANSM. [cité 5 mai 2024]. Bonnes pratiques de préparation. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
 130. CNOP. CNOP. [cité 14 juin 2023]. Amoxicilline : l'ANSM publie une recommandation pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients. Disponible sur:
<https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/amoxicilline-l>

- ansm-publie-une-recommandation-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients2
131. Ministère des solidarités et de la santé. Tensions d'approvisionnement en amoxicilline : recommandations [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/_corruss_dgs_urgent_no2022_82_reply_relatif_a_amoxicilline_recommandations.pdf
 132. VIDAL. VIDAL. [cité 30 mai 2024]. Recommandations thérapeutiques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations.html>
 133. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2021 [cité 30 mai 2024]. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes
 134. SPILF. Recommandations antibiothérapie dans les infections bactériennes courantes [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
 135. Légifrance. Article L5125-23 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397424#
 136. AMELI. Bon usage des antibiotiques en odontologie [Internet]. 2022 [cité 6 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/gers/chirurgien-dentiste/exercice-liberal/prescription-prise-charge/regles-prescription-formalites/antibioresistance-odontologie>
 137. Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. PLOS ONE. 19 sept 2017;12(9):e0184420.
 138. AMELI. Dispensation à l'unité des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produit-s-sante/regles-delivrance-prise-charge/dispensation-unite-medicaments>
 139. DP-Ruptures, Tracstocks et Trustmed : quelles plateformes pour quels usages ? [Internet]. EM Produits de santé. 2021 [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: <https://emfps.fr/rupture-de-stock-dpruptures-tracstocks-trustmed/>
 140. ANSM. ANSM. [cité 2 juin 2024]. Site de l'ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>
 141. FSPF. Fédération des Pharmaciens de France. [cité 2 juin 2024]. Site de la Fédération française des Pharmaciens d'officine. Disponible sur: <https://www.fspf.fr/>
 142. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. 2023 [cité 2 juin 2024]. Ministère du travail, de la santé et des solidarités -. Disponible sur: <http://sante.gouv.fr/>

Annexes

Annexe n°1 : Recommandations et conduite à tenir en cas de tension d'approvisionnement sur les formes pédiatriques des antibiotiques

Situation clinique	% des prescriptions chez l'enfant	Recommandations avant les difficultés d'approvisionnement		Recommandations pendant les difficultés d'approvisionnement		Actions complémentaires proposées pour diminuer les volumes d'antibiotiques prescrits
		Antibiotiques recommandés avant la pénurie	Antibiotiques recommandés en alternative	Antibiotiques recommandés en cas d'indisponibilité des formes pédiatriques	Alternatives possibles en cas d'indisponibilité des formes pédiatriques	
Otite moyenne aiguë purulente (OMAP) (en 1ère intention)	Les OMAP représentaient avant la pénurie 50 à 80 % des prescriptions d'antibiotiques considérées comme justifiées selon les recommandations officielles en France	Amoxicilline suspension buvable 80 à 100 mg/kg/j en 2 prises/ j (max 3 g/jour) 10 jours avant 2 ans, 5 jours après cet âge	Cefpodoxime suspension buvable 8 mg/kg/jour (max 400 mg/j) en 2 prises 10 jours avant 2 ans, 5 jours après cet âge	Amoxicilline adulte cp 1 g dispersible - 8 à 12 kg = 1/2 cp (à diluer dans 10 ml d'eau) toutes les 12 heures - Poids supérieurs ou inférieurs, voir Lien 1 et Lien 2 - 5 jours de traitement, quel que soit l'âge.	Cefpodoxime suspension ou à défaut : cp adulte écrasés de 100 mg 1/2 cp toutes les 12 heures. 5 jours de traitement, quel que soit l'âge ----- Ceftriaxone 500 mg 1 injection IM unique (au-dessus de 8 kg)	- 5 jours de traitement, quel que soit l'âge. - Ne traiter que les OMAP dument diagnostiquées (avis ORL ou pédiatrique en cas de doute) - Avant 6 mois : traiter toutes les OMAP d'emblée. - Entre 6 mois et 2 ans : traiter les OMAP d'emblée si très fébriles, douloureuses ou compliquées (perforation avec otorrhée, otite récidivante). Pour les autres : proposer une antibiothérapie différée (si pas d'amélioration de la fièvre et/ou des douleurs en 36 et 48 heures). - Plus de 2 ans : <ul style="list-style-type: none"> antibiothérapie différée à privilégier (si pas d'amélioration de la fièvre et/ou des douleurs en 36 et 48 heures), Réserver la prescription d'emblée aux formes compliquées ou très symptomatiques, Les macrolides ne sont pas conseillés car cette famille d'antibiotiques a une activité médiocre sur <i>H. influenzae</i> et 20 à 30% des pneumocoques y sont résistants.

Angine (en 1ère intention)	Les angines représentaient avant la pénurie 10 à 20 % des prescriptions d'antibiotiques considérées comme justifiées selon les recommandations officielles en France	Amoxicilline suspension buvable 50 mg/kg/j (max 2g/jour) en 2 prises/ j pour 6 jours	Cefpodoxime suspension buvable 8 mg/kg/jour (max 200 mg/j) en 2 prises pour 5 jours	Amoxicilline adulte cp 1 g dispersible : 1/2 cp (à diluer dans 10 ml d'eau) matin et soir, de 3 à 10 ans, quel que soit le poids 5 jours de traitement	Cefpodoxime suspension ou à défaut : cp adulte écrasés de 100 mg 1/2 cp matin et soir, quel que soit le poids 5 jours de traitement	- Pas de prescription sans TDR + en dehors des formes compliquées - Le TDR est indiqué à partir de l'âge de 3 ans. - Les concentrations minimales inhibitrices très basses de l'amoxicilline pour le streptocoque du groupe A permettent des posologies moindres que pour les otites et les sinusites où les bactéries impliquées (pneumocoque et <i>H. influenzae</i>) sont moins sensibles. - La pénicilline V, n'a pas été recommandée du fait d'une disponibilité insuffisante. De plus, elle impose 3 prises par jour pour une durée de 10 jours, avec une acceptabilité moins bonne que l'amoxicilline.
Sinusite aiguë (en 1ère intention)	Les sinusites représentaient moins de 10 % des prescriptions d'antibiotiques considérées comme justifiées selon les recommandations officielles	Amoxicilline suspension buvable 80 à 100 mg/kg/j (max 3 g/jour) en 2 prises/ j pour 10 jours	Cefpodoxime suspension buvable 8 mg/kg/ jour (max 400 mg/j) en 2 prises pour 10 jours	Amoxicilline adulte cp 1 g dispersible En 2 prises par jour toutes les 12 heures. Lien 2 5 jours de traitement	Cefpodoxime suspension toutes les 12 heures, ou à défaut cp adulte écrasé de 100 mg 5 jours de traitement	- Antibiothérapie différée à privilégier, réserver la prescription d'emblée aux formes compliquées et/ou très symptomatiques. - 5 jours de traitement - Les macrolides ne sont pas conseillés du fait de leur activité médiocre sur <i>H. influenzae</i> et 20 à 30% des pneumocoques y sont résistants.
Pneumonie (en 1ère intention)	Les pneumonies représentaient moins de 5 % des prescriptions d'antibiotiques considérées comme justifiées selon les recommandations officielles en France	Amoxicilline suspension buvable 80 à 100 mg/kg/j (max 3 g/j) en 3 prises pour 5 jours	Ceftriaxone 50 mg/kg/j 1 IVL/j	Amoxicilline adulte cp 1 g dispersible - 8 à 12 kg = 1/2 cp (à diluer dans 10 ml d'eau) toutes les 12 heures - Poids supérieurs ou inférieurs, voir Lien 1 et Lien 2 - 5 jours de traitement	Ceftriaxone 500 mg à 1000 mg/j en f* du poids (3 jours de traitement) Après 6 ans Pristinamycine (cp) 50 mg/kg/j en 3 prises pour 5 jours ou Clindamycine (gélule) 40 mg/kg/j en 3 prises pour 5 jours	-Renforcer les critères diagnostiques : CRP ou PCT et/ou radiographie et/ou échographie pulmonaire. -Les macrolides ne sont pas conseillés : 20 à 30% des pneumocoques y sont résistants.

Pyélonéphrite (en 1ère intention)	Les pyélonéphrites représentaient moins de 5 % des prescriptions d'antibiotiques considérées comme justifiées selon les recommandations officielles en France	<i>Traitement initial (2 à 3 jours)</i> Amikacine 20 mg/kg/j en 1 IVLj Ceftriaxone 50 mg/kg/j 1 IVLj ou 1 IMj Céfixime suspension : 8 mg/kg/j (max 400 mg/j) en 2 prises par jour (toutes les 12 heures) <i>Relais oral</i> (f ^o sensibilité aux antibiotiques) Cotrimoxazole suspension buvable: 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole (SMX) et 6mg/kg/j de triméthoprime (TMP) en 2 prises (toutes les 12 heures) Céfixime suspension : 8 mg/kg/j (max 400 mg/j) en 2 prises par jour (toutes les 12 heures)	<i>Traitement initial</i> Amikacine IV Ceftriaxone IV ou IM <i>Relais oral 2 à 3 jours après</i> (f ^o sensibilité aux antibiotiques) Cotrimoxazole suspension buvable ou à défaut cp (cp adulte SMX : 400 mg/TMP :80mg) adapté au poids de l'enfant Céfixime suspension buvable ou à défaut cp (cp adulte 200mg) adapté au poids de l'enfant Amoxicilline 100 mg/kg/jour - Poids supérieurs ou inférieurs, voir Lien 1 et Lien 2 ou Amox-clav 80 mg/kg/jour Lien 3 et Lien 4	- Renforcer les critères diagnostiques : Pas d'ECBU sans bandelette urinaire positive préalable (Nitrites et/ou Leucocytes), privilégier les méthodes de prélèvements d'urines les plus fiables (sondage, milieu de jet) - Les fluoroquinolones (ciprofloxacine) ne peuvent être prescrites que si l'antibiogramme ne permet aucune autre alternative
---	---	---	---	--

Annexe n°2 : Fiche d'utilisation à délivrer aux patients pour la préparation magistrale à base d'amoxicilline dosée à 500 mg

3. Comment prendre ce médicament ?

- ◆ **Votre médecin ou pharmacien vous expliquera les modalités d'utilisation des gélules pour une administration de l'antibiotique à l'enfant.**
- ◆ **Instructions concernant la préparation et l'administration d'une dose de 500 mg d'amoxicilline**

La préparation et l'administration de ce médicament dépendent de la façon dont il va être donné à l'enfant.

ATTENTION

La poudre contenue dans les gélules de ce médicament peut provoquer des symptômes allergiques (allergie cutanée notamment).

Veiller à ne pas toucher la poudre contenue dans les gélules, en particulier lors de leur ouverture.

En cas de contact de la poudre avec la peau, laver abondamment à l'eau.

Prise du médicament avec un peu d'alimentation

Se préparer à administrer le médicament immédiatement après le mélange dans l'alimentation

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ouvrir la gélule ◆ Verser tout le contenu de la gélule dans un bol
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ajouter un peu d'alimentation de préférence sucrée (compote ou yaourt sucré) dans le bol avec le contenu de la gélule, afin d'atténuer le goût un peu amer du médicament ◆ Bien remuer le mélange jusqu'à ce qu'il soit homogène ◆ S'assurer que l'enfant a tout avalé

Prise du médicament sous forme liquide

Le pharmacien remet en même temps que ce médicament une seringue doseuse pour administration orale, graduée en ml

Se préparer à administrer le médicament immédiatement après la reconstitution

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ouvrir la gélule ◆ Verser tout le contenu de la gélule dans un verre
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ajouter dans le verre une cuillère à café d'eau (l'équivalent de 5 ml), ou pour atténuer le goût du médicament une cuillère à café d'une boisson comme de l'eau sucrée ◆ Bien remuer jusqu'à ce que le mélange soit homogène
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Prendre la seringue doseuse pour administration orale qui a été remise avec ce médicament ◆ Prélever la totalité du mélange contenu dans le verre avec la seringue doseuse

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Asseoir l'enfant ◆ Mettre la seringue doseuse dans la bouche de l'enfant, en positionnant son extrémité vers l'intérieur de la joue de l'enfant ◆ Appuyer lentement sur le piston, en laissant à l'enfant le temps d'avaler. Ne pas appuyer trop fort, ne pas faire gicler le liquide au fond de la gorge de l'enfant pour éviter une fausse route ◆ Administrer à l'enfant la totalité de la dose de médicament contenue dans la seringue ◆ Laver la seringue soigneusement, à l'eau potable et à la main. Laisser sécher complètement avant toute nouvelle utilisation ◆ Ne pas utiliser la seringue pour l'administration d'un autre médicament
--	--

◆ **Instructions concernant la préparation et l'administration du médicament si plusieurs prises par jour sont nécessaires :**

Répéter les étapes décrites ci-dessus plusieurs fois dans la journée si nécessaire, selon la prescription médicale. Par exemple, pour deux prises par jour d'une dose de 500 mg, préparer l'administration d'une dose avec une gélule le matin et l'administration d'une autre dose avec une autre gélule le soir.

4. Quelles sont les conditions de conservation et la durée de péremption de ce médicament ?

Avant ouverture des gélules

- ◆ **Conditions de conservation :**
 - Conserver à température ambiante (15°C à 25°C)
 - Conserver dans un endroit sec et à l'abri de la lumière
 - Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

- ◆ **Date de péremption :**

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur le pot/la boîte après la mention {EXP}.

Après ouverture des gélules

Après préparation du médicament dissout dans un liquide ou mélangé à un aliment, administrer immédiatement à l'enfant. Ne jamais garder une préparation qui n'aurait pas été administrée immédiatement.

POUR TOUTE QUESTION, CONTACTEZ VOTRE PHARMACIEN OU VOTRE MEDECIN

Déclaration des effets indésirables

Si votre enfant présente un effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance ou directement via le système national de déclaration : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>



En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

➔ Pour déclarer tout effet indésirable : www.signalement-sante.gouv.fr

➔ Pour vous informer sur les médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Annexe n°3 : Questions associées du questionnaire “Thèse sur les pénuries d'antibiotiques”

1. Quel est votre statut au sein de l'officine ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Préparateur en pharmacie
- Etudiant

2. Dans quel département se trouve votre officine ? *

3. Faites vous parti d'un groupement de pharmacies ?

Plusieurs réponses possibles.

- OUI
- NON

4. La pénurie d'antibiotiques a t elle impacté votre officine ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Pas du tout
- Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis
- Moyen : il a fallu vous adapter
- Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques

5. **Quels sont les antibiotiques les plus touchés par la pénurie dans votre officine ? ***

Plusieurs réponses possibles.

- Amoxicilline
- Amoxicilline/Acide clavulanique
- Céphalosporine : Ceftriaxone, Cefixime, etc.
- Pristinamycine (PYOSTACINE)
- Spiramycine/Métronidazole (BIRODOGIL)
- Autre : _____

6. **Comment vous êtes vous adapté ? ***

Plusieurs réponses possibles.

- Renvoi vers une autre pharmacie
- Entretien avec le médecin pour un switch
- Adaptation de posologie avec les formes adultes pour les formes pédiatriques
- Préparation magistrale à la pharmacie ou en sous-traitant
- Autre : _____

7. **Connaissez vous des outils mis à disposition par l'ANSM, HAS,etc. ?**

Une seule réponse possible.

- OUI
- NON

8. **Si oui, lesquels ?**

9. Quelle amélioration de la prise en charge lors de pénurie d'antibiotiques pouvez vous proposer ?

10. Etes vous favorable à la mise en place d'une délivrance unitaire des antibiotiques pour chaque patient ? *

Plusieurs réponses possibles.

- OUI
- NON
- Sans avis

11. Si non, pour quelle(s) raison(s) ?

12. Pensez vous qu'un schéma pour les patients avec le détail de prise serait utile (ex : adaptation forme adulte vers forme pédiatrique) ?

Plusieurs réponses possibles.

- OUI
- NON

13. Avez vous d'autres remarques ?

Annexe n°4 : Réponses associées du questionnaire “Thèse sur les pénuries d'antibiotiques”

Hospitalier	Quel est votre statut au sein de l'ED ? Dans quel département se situe votre part d'un gyn ? La pénurie d'antibiotiques a-t-elle impacté votre officine ?	Quels sont les antibiotiques les plus touchés par la pénurie dans votre officine ?
26/11/2023 15:41:00	Préparateur en pharmacie	31 OUI
26/11/2023 21:07:01	Préparateur en pharmacie	31 OUI
03/01/2024 12:45:46	Etudiant	Moyen : il a fallu vous adapter
03/01/2024 13:37:08	Préparateur en pharmacie	Moyen : il a fallu vous adapter
03/01/2024 14:37:38	Préparateur en pharmacie	Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis
03/01/2024 17:29:38	Pharmacien adjoint	Moyen : il a fallu vous adapter
03/01/2024 17:29:38	Pharmacien adjoint	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
04/01/2024 11:32:22	Préparateur en pharmacie	Moyen : il a fallu vous adapter
04/01/2024 22:39:02	Préparateur en pharmacie	Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis
05/01/2024 10:05:11	Pharmacien adjoint	Moyen : il a fallu vous adapter
05/01/2024 21:24:29	Préparateur en pharmacie	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
06/01/2024 23:41:38	Pharmacien adjoint	Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis
10/01/2024 12:44:27	Etudiant	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 12:45:02	Pharmacien adjoint	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 12:48:16	Etudiant	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 12:48:56	Etudiant	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 13:08:33	Pharmacien adjoint	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 13:15:47	Pharmacien adjoint	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 13:20:14	Etudiant	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 13:22:38	Etudiant	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 13:30:31	Pharmacien adjoint	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 13:48:54	Pharmacien adjoint	Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis
10/01/2024 14:07:53	Préparateur en pharmacie	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 14:20:08	Pharmacien adjoint	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 14:58:04	Pharmacien adjoint	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 15:50:33	Pharmacien adjoint	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 16:23:03	Pharmacien titulaire	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 16:24:23	Pharmacien titulaire	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 16:27:20	Pharmacien titulaire	Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis
10/01/2024 16:40:48	Pharmacien titulaire	Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis
10/01/2024 17:03:51	Pharmacien titulaire	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 17:39:04	Pharmacien adjoint	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 17:39:24	Pharmacien titulaire	Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis
10/01/2024 17:50:04	Préparateur en pharmacie	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 18:07:28	Pharmacien titulaire	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 18:07:27	Pharmacien titulaire	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 18:28:13	Pharmacien titulaire	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 18:30:00	Pharmacien titulaire	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 18:34:46	Pharmacien adjoint	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 18:43:57	Etudiant	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 20:05:24	Pharmacien titulaire	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 20:10:20	Préparateur en pharmacie	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 20:28:07	Préparateur en pharmacie	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 20:30:38	Pharmacien titulaire	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 20:46:38	Pharmacien titulaire	Beaucoup : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques
10/01/2024 21:03:17	Préparateur en pharmacie	Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis
10/01/2024 21:11:23	Pharmacien titulaire	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 21:17:37	Pharmacien adjoint	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 21:32:30	Pharmacien titulaire	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 21:48:14	Pharmacien adjoint	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 22:00:45	Préparateur en pharmacie	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 22:03:07	Pharmacien titulaire	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 22:13:45	Préparateur en pharmacie	Moyen : il a fallu vous adapter
10/01/2024 22:32:56	Pharmacien titulaire	Moyen : il a fallu vous adapter

Hondatuer	Quel est votre statut au sein de l'Ordre Dans quel département et Quelles sont les villes touchées par la pénurie dans votre officine ?	Quels sont les antibiotiques les plus touchés par la pénurie dans votre officine ?
16/01/2024 22:52:16	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline, Pristinamycine (PYOSTACINE) Amoxicilline/Acide clavulanique, Céphalosporine : Ceftriaxone, Cefixime, etc., Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL), Colirys dont aztyer
16/01/2024 22:05:33	Pharmacie titulaire Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE) Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL), Métronidazole, Iungzone, azty
16/01/2024 20:45:23	Préparateur en Pharmacie Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique
11/01/2024 08:13:30	Etudiant Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline/Acide clavulanique, Céphalosporine : Ceftriaxone, Cefixime, etc., Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
11/01/2024 08:48:46	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline/Acide clavulanique, Céphalosporine : Ceftriaxone, Cefixime, etc., Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
11/01/2024 11:43:33	Pharmacie titulaire Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
11/01/2024 15:13:30	Préparateur en Pharmacie Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE)
11/01/2024 19:37:28	Etudiant Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Céphalosporine : Ceftriaxone, Cefixime, etc., Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
11/01/2024 20:44:22	Préparateur en Pharmacie Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Céphalosporine : Ceftriaxone, Cefixime, etc., Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
11/01/2024 21:41:19	Pharmacie titulaire Moyen : il a fallu vous adapter	Pristinamycine (PYOSTACINE)
11/01/2024 21:59:18	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
12/01/2024 04:20:41	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL), Josamycine, Clarithromycine
12/01/2024 18:25:57	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL), Flagyl, cefpodoxime, enfant, zithr
12/01/2024 16:42:58	Etudiant Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique
12/01/2024 22:47:04	Etudiant Pas du tout	Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
13/01/2024 08:43:19	Préparateur en Pharmacie Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
13/01/2024 09:28:12	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
13/01/2024 13:38:41	Préparateur en Pharmacie Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL), Dulacine
13/01/2024 22:58:04	Pharmacie titulaire Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE)
14/01/2024 10:38:42	Pharmacie adjoint Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
15/01/2024 16:42:19	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL), Métronidazole seul
16/01/2024 06:48:29	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
17/01/2024 07:44:58	Pharmacie titulaire Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
17/01/2024 14:44:30	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
22/01/2024 18:58:01	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
29/01/2024 21:05:42	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique
29/01/2024 23:56:50	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques	Amoxicilline/Acide clavulanique, Zithromax, sol. buv., clarithromycine sol. buv., cefpodoxime sol. buv., ...
30/01/2024 08:04:00	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Céphalosporine : Ceftriaxone, Cefixime, etc., Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
03/02/2024 13:02:32	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique
03/02/2024 17:04:00	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique
26/02/2024 15:43:28	Pharmacie titulaire Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
26/02/2024 19:16:58	Etudiant Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique
26/02/2024 19:17:48	Pharmacie adjoint Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
26/02/2024 19:28:45	Préparateur en Pharmacie Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
26/02/2024 20:53:42	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
26/02/2024 21:10:22	Etudiant Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE)
26/02/2024 21:27:02	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE)
26/02/2024 21:48:34	Etudiant Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
26/02/2024 22:11:23	Pharmacie titulaire Beaucou : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
26/02/2024 22:19:14	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
26/02/2024 23:48:21	Pharmacie adjoint Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique
27/02/2024 00:08:04	Pharmacie titulaire Un peu : Quelques difficultés mais la prise en charge a pu être effectuée sans soucis Moyen : il a fallu vous adapter	Céphalosporine : Ceftriaxone, Cefixime, etc., Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
27/02/2024 07:08:12	Préparateur en Pharmacie Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)
27/02/2024 08:51:32	Etudiant Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Pristinamycine (PYOSTACINE)
27/02/2024 20:23:57	Pharmacie titulaire Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Pristinamycine (PYOSTACINE), Métronidazole
27/02/2024 20:42:21	Pharmacie adjoint Nouvelle Aquitaine	Amoxicilline/Acide clavulanique
27/02/2024 23:04:13	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL), Flagyl
27/02/2024 23:38:39	Pharmacie adjoint Beaucou : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique
28/02/2024 23:15:41	Pharmacie titulaire Beaucou : il a été impossible pour vous de délivrer des antibiotiques Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline/Acide clavulanique, Clarithromycine suspension buvable
02/03/2024 15:13:50	Préparateur en Pharmacie Moyen : il a fallu vous adapter	Amoxicilline, Amoxicilline/Acide clavulanique, Céphalosporine : Ceftriaxone, Cefixime, etc., Pristinamycine (PYOSTACINE), Spiramycine/Métronidazole (BIRDOGIL)

Connaissez vous des outi Si oui, lesquels ?	Quelle amélioration de la prise en charge lors de pénurie	Etes vous favorable à la r	Si non, pour quelle(s) raison(s) ?	Pensez vous qu'un schém
NON		OUI		OUI
NON		OUI		OUI
OUI	Arbre decisionnels pour les lignes therapeutiques	OUI		NON
NON		OUI		OUI
NON		OUI		OUI
NON	Switch possible sans médecin	NON	Problème de logistique	OUI
OUI	Ansm Délivrance à l'unité	OUI		OUI
NON	Mieux informer les médecins sur les ruptures et avoir une	OUI		OUI
NON		OUI		NON
NON		OUI		OUI
NON		NON	Difficulté de mise en place	NON
NON		OUI		OUI
NON		OUI	Eviter le gaspillage et pouvoir delivrerles médicaments à plus de	OUI
NON	Discuter de la prescription des antibiotiques avec les médi	OUI		NON
NON	délivrance à l'unité	OUI		OUI
NON	Que le gouvernement négocie les prix des médicaments. :	OUI	Mais mitigée car beaucoup de travail. Et on nous en demande tr	NON
OUI		NON	Trop chronophage	OUI
NON		OUI		OUI
NON		OUI		OUI
NON		NON	Trop contraignant pas de notice aux patients pb de lots..	OUI
NON		NON	Administratif trop compliqué pour la delivrance à l'unité, trop de	NON
OUI	Le tableau d'adaptation d	Délivrance à l'unité, respect des reco, augmentation des p	OUI	OUI
OUI	Les liens sur le net		NON	OUI
OUI		Procédure de switch officielle pour ne pas avoir à appeler	OUI	Complicé quand robot
NON		Sachant que nous sommes en pénurie, les médecins poui	NON	On n'a pas le temps pour ça.
NON			NON	Il faut gérer la cause
NON			NON	Trop chronophage
NON			OUI	NON
NON			OUI	OUI
OUI	Adaptation des forme adu	Vigirupture	NON	Perte de la serialisation et d'identification du médicament
NON		Manque de facilité pour joindre les médecins. Il faudrait qu	OUI	
NON		des prescriptions en adéquation avec les conditionnement	NON	ne resoudra pas le problème
NON		Des prescriptions à choix multiples avec les bonnes posol	OUI	Souvent les posologies ne sont pas en adéquation avec le noml
OUI		Ok pour la fabrication des gélules mais avec un tarif de rei	NON	conditionnements déjà adaptés à la pathologie normalement...
NON		Je ne vois pas ..	NON	Trop chronophage avec des équipes qui diminuent , où alors il f
NON			NON	Perte de temps
OUI	Fiches d'équivalence de c	Limitation de la disponibilité en officine des antibiotiques s	NON	Problème du respect de la traçabilité. Temps nécessaire à la rée
NON	Switch forme adulte à for	Réduction du temps de prise.	NON	Trop onéreux, trop de perte de temps pour peu de gain.
NON			OUI	OUI
NON			NON	Pas le temps, quid de la serialisstion que l'on rend obligatoire et OUI

Connaissez vous des outi Si oui, lesquels ?	Quelle amélioration de la prise en charge lors de pénurie	Etes vous favorable à la r	Si non, pour quelle(s) raison(s) ?	Pensez vous qu'un schém
NON		OUI		OUI
OUI	Les passages de formes adultes pour les enfants.	NON	Trop chronophage. On est de plus en plus en sous effectif en p	OUI
NON		OUI		OUI
NON		NON	Pas le temps ni l'espace pour le faire.	NON
NON		OUI		OUI
OUI	Déconditionnement+ pré	Changement de molécule en restant dans la même famille	OUI	OUI
			OUI	OUI
NON		NON	Trop de traçabilité	OUI
NON	Vigirupture, mais je ne sai	Meilleure communication avec les prescripteurs sur les pé	OUI	OUI
OUI	Vigirupture	Plusieurs propositions du médecin	NON	Trop de contraintes pour la traçabilité , chronophage
OUI			OUI	
NON			OUI	OUI
NON		Une délivrance au comprimé près obligatoire, le respect d	OUI	OUI
NON		Augmentation du prix des Abonnements et délivrance à l'u	OUI	NON

Connaissez vous des out	Si oui, lesquels ?	Quelle amélioration de la prise en charge lors de pénurie	Etes vous favorable à la r	Si non, pour quelle(s) raison(s) ?	Pensez vous qu'un schém
NON		Disponibilité des molécules !	OUI		NON
OUI	Dilutions des formes adult	Délivrances fractionnées	OUI		OUI
NON			OUI		OUI
OUI	Comment préparer la dos	Nouveau référentiel avec arbres décisionnels en fonction	OUI	On se heurte à des blisters qui ne se découpent pas, perte d'élé	OUI
NON		Que le médecin puisse avoir une visibilité sur les disponib	OUI		OUI
OUI	Vigirupture		NON	Chronophage	OUI
NON		Que les médecins prescrivent systématique 2/3 possibilité	Sans avis	Actuellement plutôt non parce que c'est encore compliqué : on c	OUI
OUI	Vigirupture	On fait déjà notre possible...	NON	Trop complexe et chronophage / traçabilité / sérialisation	OUI
OUI	has		OUI		OUI
OUI	Recommandations HAS	Meilleure communication avec les médecins pour qu'ils pre	OUI		OUI
OUI	Equivalence, possibilités	Pas d'améliorations. Fin des quotas et libérations de lots!	OUI		OUI
NON		Adequation entre le nombre de comprimés par boîte et les	NON	Cela prend du temps, les notices ne seront plus fournies system	NON
NON		Appel de confrère	OUI		OUI
NON			OUI		NON
NON		changement poso , adaptation forme (sachet cp sirop)	OUI		OUI
NON		La possibilité pour le pharmacien de modifier la prescripti	OUI		OUI
NON			OUI		OUI
NON			OUI		OUI
NON			NON	Trop chronophage, plus problème de stockage lorsqu'on a un ro	OUI
NON			OUI		OUI
NON		Augmenter les prix pour que les industriels préfèrent le ms	Sans avis		OUI
OUI	Antibiotic	Trod angine avant délivrance AB	NON	Trop coûteux en temps	OUI
NON			OUI		OUI
NON		Meilleure communication entre pharmaciens et médecins		La délivrance à l'unité ne me semble pas encore possible à être	OUI
NON		Prescription de la posologie exacte qui correspond normal	NON	Mais si des solutions sont mises en place pour la faciliter je serr	OUI
NON		Meilleure répartition des livraisons pour que chaque pharm	OUI		OUI
NON			OUI		NON
NON		Précision de la pathologie sur l'ordonnance et d'alternative	OUI		NON
NON		Production en plus grande quantité pour la france	NON	Trop de risque d'erreur	NON
NON			Sans avis		NON
NON			NON	Trop chronophage et coûteux : photocopie des notices, fournisu	OUI
NON			Sans avis		OUI
NON			OUI		OUI
NON			OUI		OUI
NON			Sans avis		OUI
NON		ordonnance avec prescription plusieurs antibio en cascat	NON	Sérialisation impossible, sécurité médiocre, temps de réalisati	OUI
NON			OUI		OUI
NON			OUI		OUI, NON

Connaissez vous des out	Si oui, lesquels ?	Quelle amélioration de la prise en charge lors de pénurie	Etes vous favorable à la r	Si non, pour quelle(s) raison(s) ?	Pensez vous qu'un schém
NON		Il faudrait que les médecins prescrivent plusieurs antibioti	OUI		OUI
NON		??	Sans avis		OUI
NON		Déconditionnement	OUI		OUI
NON			OUI		OUI
OUI	Vigirupture	Une meilleure communication médecin - pharmacien, pou	OUI		OUI
NON		Que le médecin note une autre alternative sur l'ordonnanc	NON	Temps passé , chrono phage . Adaptation des quantités par boi	OUI
OUI	Fiche de reconstitution de	Information des médecins pour proposer d'emblée des alti	NON	Nous le faisons déjà pour l'amox et amox-clav, c'est fastidieux e	OUI
NON			OUI		OUI
NON			NON	Pas le temps. A quoi servait de nous faire chier avec la serialisa	OUI
NON		Essayer de penser aux anciens antibiotiques moins utilisé	OUI		NON
NON			OUI		OUI
NON		Permettre aux médecins de prescrire autre chose que des	OUI		OUI
NON		Délivrer la quantité exacte d'antibiotiques	OUI		NON
NON		Substitution possible sans avis medecin,			
NON		Obligation du medecin en periode de penurie de proposer			
NON		Distribution des antibio par grossiste exclusivement (tres	NON	Chronophage pas rentable, conditionnement inadapté, si respec	NON
NON			OUI		OUI
OUI	Fiche conversion amoxicil	Prescription d'une spécialité de "switch" par le médecin.	NON	Pas de sérialisation, mélange des lots, conservation des cp rest	OUI
NON			OUI	Pour éviter les comprimés en trop	OUI

AUTEUR : MONTEIL MARINA

TITRE : PÉNURIES D'ANTIBIOTIQUES : QUEL EST LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ?

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr CHAGNEAU Camille

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 11 Juillet 2024 à la Faculté des Sciences pharmaceutiques (35, chemin des maraîchers, 31062 Toulouse Cedex 09)

Résumé en français : Cette thèse explore l'état des lieux, les causes, conséquences et solutions possibles aux pénuries d'antibiotiques, avec un focus particulier sur le rôle crucial du pharmacien d'officine via un questionnaire auprès d'officine. Les pénuries d'antibiotiques ont pris de l'ampleur ces derniers mois et résultent de facteurs variés. Le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans la gestion de ces pénuries. Il est responsable de la continuité des soins, de la gestion des stocks et de l'information des patients. Il doit également collaborer avec les médecins pour trouver des alternatives thérapeutiques appropriées et optimiser l'utilisation des antibiotiques disponibles. Ce travail a abouti sur la réalisation d'une fiche réflexe pour aider le pharmacien lors de la délivrance d'antibiotiques en contexte de pénurie.

Titre et résumé en anglais : ANTIBIOTIC SHORTAGES: WHAT IS THE ROLE OF THE DISPENSING PHARMACIST ?

This thesis explores the current state of play, the causes, consequences and possible solutions to antibiotic shortages, with a particular focus on the crucial role of the dispensing pharmacist via a survey of dispensing pharmacies. Antibiotic shortages have been on the increase in recent months, due to a variety of factors. The dispensing pharmacist plays an essential role in managing these shortages. They are responsible for continuity of care, stock management and patient information. They must also work with doctors to find appropriate therapeutic alternatives and optimize the use of available antibiotics. As a result of this work, a reflex sheet has been produced to help pharmacists when dispensing antibiotics during shortages.

Mots-clés : Pénurie - Antibiotiques - Tensions d'approvisionnements - Rupture de stock

Discipline administrative : Pharmacie

Faculté des Sciences pharmaceutiques - 35, chemin des maraîchers - 31062 Toulouse Cedex 09