



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



## JOURNEE INTER-RESEAUX DU CCLIN SUD-OUEST Mardi 16 mai 2017 Bordeaux

### ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCES BACTERIENNES

Ruptures de stock d'antibiotiques: quelles réponses  
dans l'urgence?

Bernard Castan  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Unité Fonctionnelle d'Infectiologie  
Régionale  
Ajaccio



# Pénurie d'antibiotiques

Depuis janvier 2016, des sollicitations fréquentes de la SPILF sur saisine de l'ANSM, le plus souvent « dans l'urgence »:

01/2016: Fosfomycine

02/2016 Pénicillines M injectables

01/2017 Amoxicilline-acide clavulanique IV

05/2017 Piperacilline-tazobactam

05/2017 Cefotaxime

Sans oublier les vaccins, Eskazole...

## Challenge:

- Analyser précisément la situation actuelle et les perspectives d'évolution dans le temps
- Proposer des réponses adaptées, pour des problématiques différentes.
- Choisir des alternatives non inférieures, associées à un profil de tolérance équivalent, sans majoration de l'impact sur le microbiote.



## Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en mars 2017 (depuis le 1er février 2015)

Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	45	2 156	2,1%	64
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	1	584	0,2%	53
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	37	3 521	1,1%	39
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	36	604	6,0%	34
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	29	735	3,9%	28
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	14	217	6,5%	25
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	24	1 125	2,1%	45
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	-	445	0,0%	-
MUSCLE ET SQUELETTE	22	610	3,6%	81
SYSTEME NERVEUX	45	2 526	1,8%	21
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	1	72	1,4%	251
SYSTEME RESPIRATOIRE	17	800	2,1%	9
ORGANES SENSORIELS	8	331	2,4%	60
DIVERS	9	852	1,1%	280
pas classe ATC	2	194	1,0%	16
<b>Total général</b>	<b>290</b>	<b>14 772</b>	<b>2,0%</b>	<b>36</b>
*dont Vaccins	14	63	22,2%	39,0

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées à partir du 1er février 2015. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires exploitants

(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire abonné (--> pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)

(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

CIP: Code Identifiant de présentation

# Les 2 temps de la riposte:



Veille et Alerte: ANSM



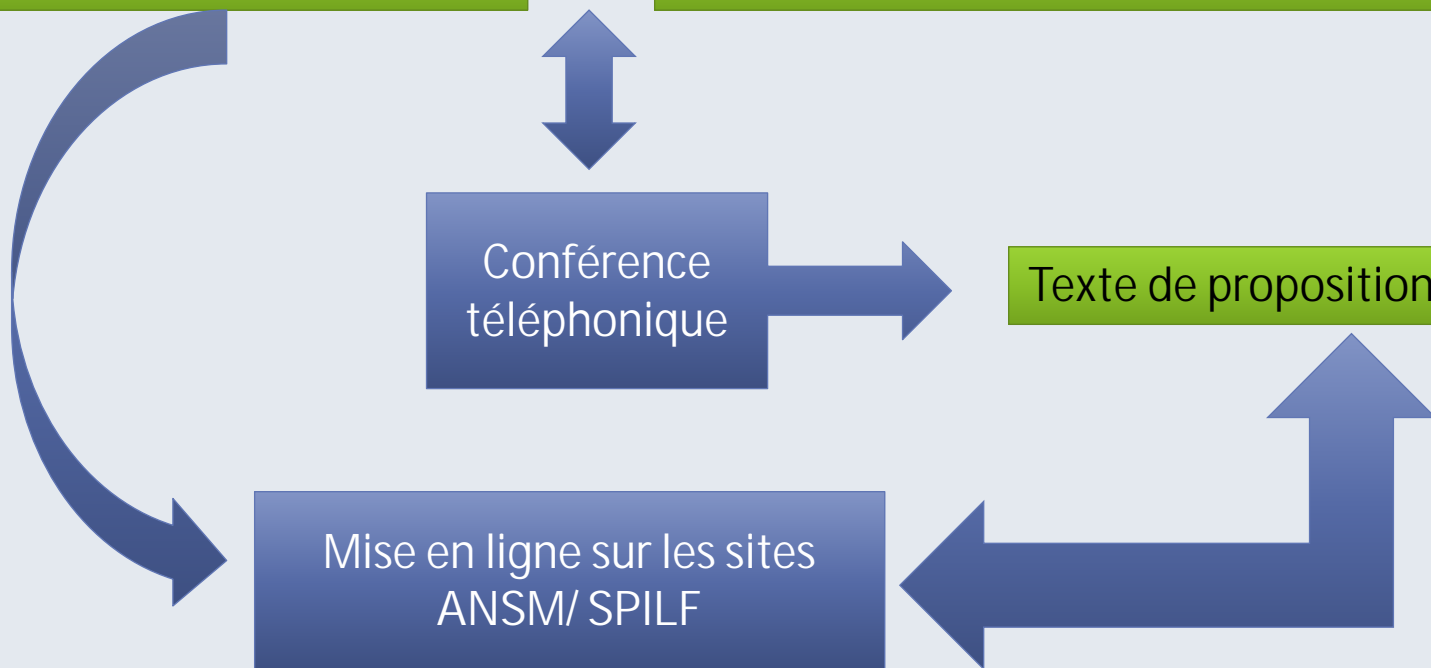
Comité des référentiels de la SPILF et GPIP

de 2 à 8 jours

Conférence  
téléphonique

Texte de propositions

Mise en ligne sur les sites  
ANSM/ SPILF







# LE QUOTIDIEN DU MEDECIN

Pénurie d'antibiotiques

La SPILF et le GPIP sollicités

La rupture de stock d'antibiotiques est un problème récurrent, qui conduit à des situations très hétérogènes demandant des réponses à chaque fois différentes. Un groupe de travail réunissant des experts de l'ANSM, de la SPILF et du GPIP a été constitué afin d'agir le plus possible en amont. Le point avec le Dr Bernard Castan.

**Newsletter du Groupe Bon usage des Anti-infectieux de la SPILF – Avril 2017**

**S Kernéis, X Lescure et V Mondain**



## **Le point sur : Les pénuries d'antibiotiques (par Rémy Gauzit, Cochin, Paris)**

*Fosfomycine, extencilline, pénicillines M, amoxicilline/acide clavulanique, linézolide oral, pipéracilline/tazobactam... et des bruits qui courent sur le céfotaxime. Vrai problème de santé publique. Pourquoi ces ruptures d'approvisionnement, et comment y faire front sans « catastrophisme » ?*

# Fosfomycine Janvier 2016

## Contexte:

Difficultés de production de la matière première  
Contingentement des formes 1g et 4g  
Janvier 2016 Saisine ANSM  
Mars 2016 Mise à disposition de Fosfocine 4g (filtre 0,45 micron)

## Avis SPILF:

Pas de propositions alternatives.

Limitations des indications d'utilisation:

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

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



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

Ces propositions ne devront plus être considérées dès lors que les pénicillines du groupe M parentérales seront à nouveau disponibles  
Mise en ligne : 22 février 2016 – actualisé 29 février 2016

## Contexte:

La SPILF et le GPIP ont été sollicités par l'ANSM à l'occasion d'une rupture de stock de pénicillines M injectables, afin de proposer dans l'urgence, des alternatives à l'oxacilline et à la cloxacilline IV. Ce travail a été élaboré par le groupe des recommandations de la SPILF, le GPIP et L'ONERBA.

Cette mission a été attribuée au groupe le 09 février 2016 et le document finalisé a été transmis le 19 février 2016.

## Avis SPILF:

Propositions d'alternatives aux pénicillines M pour chaque situations cliniques chez l'adulte et l'enfant. Large place à la cefazoline et encadré bon usage  
Synthèse sous forme de tableau.

Ces alternatives sont proposées par défaut dans ce contexte de pénurie. Elles ne remettent pas en cause le positionnement des pénicillines M tel qu'il est défini dans les recommandations et qui restent une classe thérapeutique essentielle et irremplaçable dans l'arsenal thérapeutique antimicrobien.



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

## Contexte:

Ces préconisations sont émises par défaut, dans le contexte de pénurie de l'association amoxicilline/acide clavulanique injectable (AAC). Elles ne remettent pas en cause le positionnement de cette molécule tel qu'il est défini dans les recommandations et qui reste une association essentielle et irremplaçable dans l'arsenal thérapeutique antimicrobien.

## Avis SPILF:

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

## Avis du GPIP:

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



## Piperacilline-Tazobactam, mai 2017

### Contexte:

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

- 2g : à date, 5.5 mois de couverture des besoins. Attente de confirmation d'appro en juillet
- 4g : 2.65 mois de couverture à date. Attente de confirmation des appro en juillet/août.

Conclusion : situation à date ok pour le 2g.

Des tensions d'approvisionnement sur le 4g vont se poursuivre jusqu'en juillet/août. La poursuite du contingentement à 80% est retenue jusqu'à cette période.

Au-delà d'août, la situation tend à s'améliorer.

## Piperacilline-Tazobactam, mai 2017

### Avis SPILF:

- ü Pas de recommandations sur la traitement probabiliste lorsque Pip-Taz est indiqué
- ü Rappeler l'importance des prélèvements microbiologistes préalable dans ces situations
- ü Insister sur des durées de traitements courtes en référence aux propositions du comité des référentiels de la SPILF publié en mars dans MMI.
- ü Réévaluation systématique à 48-72H
- ü Si indication maintenue et antibiogramme disponible: Rappel de l'importance de la désescalade (RBP) ou à défaut choix d'une stratégie thérapeutique équivalente à Pip-Taz mais en évitant le recours aux carbapénèmes.

# Cefotaxime

Mise en place d'une distribution contingentée depuis fin mars 2017 (à hauteur de 80% des commandes sur les dosages à 1g et 2g ; le dosage à 0.5g n'étant pas contingenté jusqu'à présent).

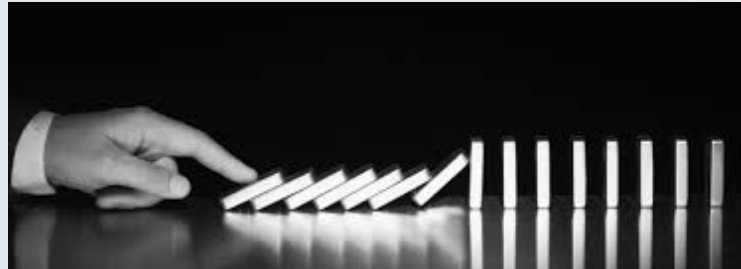
- **0.5g** : ok : à date, 4 mois de stocks avec des prochains appro planifiés en juin et août.
- **1g** : à date, 1.5 mois de stock avec des prochains appro planifiés en juin, juillet et août. Malgré une couverture théorique des besoins jusqu'en août, la situation est tendue ; pas de perspectives d'appro au-delà du mois d'août.
- **2g** : à date, 1 mois de stock ; rupture de stock attendue fin mai.

Conclusion : Renforcement du contingentement quantitatif mis en place de façon à épargner des doses et ainsi limiter les impacts de la rupture sur le 2g: **contingentement à 50% des commandes pour l'ensemble des dosages** (de telle sorte à éviter des reports entre dosages) avec une attention particulière pour le 0.5g pour lequel l'approvisionnement doit être impérativement maintenu pour les nouveau-nés pour lesquels la ceftriaxone est contre-indiquée.

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

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

L'effet Dominos?



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

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

Autre hypothèse: Switch de Ceftriaxone vers cefotaxime?

Une demande des ventes en ceftriaxone sur les deux derniers mois sera formulée aux différents laboratoires concernés afin de connaître la tendance en termes de consommation pour 2017.



## Autres antibiotiques

### **Ceftazidime :**

A date, aucune difficulté d'approvisionnement rapportée, les stocks disponibles permettent d'assurer des couvertures de plusieurs mois pour l'ensemble des dosages.







### **Cefipime :**

A date, aucune difficulté d'approvisionnement rapportée, les stocks disponibles permettent d'assurer des couvertures de plusieurs mois pour l'ensemble des dosages.

### **Ceftriaxone :**

A date, aucune difficulté d'approvisionnement rapportée, les stocks disponibles permettent d'assurer des couvertures de plusieurs mois pour l'ensemble des dosages.

# Perspectives

- § Groupe de travail ANSM/ SPILF-GPIP-ONERBA: Veille/réponse
- § Mise en place d'un tableau de bord pour la surveillance de la disponibilité des Molécules/Vaccins , avec mises à jour régulières, précisant:
  - ✓ Motif de la rupture d'approvisionnement
  - ✓ Etat actuel 3 codes couleurs:
    -  Normal,  tension d'approvisionnement,  rupture de stock.
  - ✓ Perspectives d'évolution: Idem   
  - ✓ Recommandations alternatives? OUI/NON
  - ✓ Suivi des Molécules concernées et alternatives



SPILF séminaire de formation initiale et continue

**Antimicrobial Stewardship : Comment mettre en place un programme de bon usage des antibiotiques dans votre territoire de santé**

Paris  
France  
19-20 octobre 2017



## **Antimicrobial Stewardship : Comment mettre en place un programme de bon usage des antibiotiques dans votre territoire de santé**

### **Organisateur :**

- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
- Groupe Bon Usage des Antibiotiques de la SPILF

### **Coordinateurs du séminaire :**

- Bernard Castan, Ajaccio
- Sylvain Diamantis, Melun
- Solen Kernéis, Paris
- Xavier Lescure, Paris
- Philippe Lesprit, Paris
- Céline Pulcini, Nancy
- Patricia Pavese, Grenoble

### **Objectifs du séminaire :**

Le séminaire a pour buts de :

- Décrire les différents programmes d'antimicrobial stewardship dans le monde et de montrer le rationnel scientifique de l'antimicrobial stewardship
- Connaître les principaux concepts microbiologiques d'impact écologique et de désescalade
- Décrire les approches comportementales de la prescription d'antibiotiques
- Apprendre les bases de la surveillance des consommations antibiotiques
- Apprendre les bases de la surveillance des résistances bactériennes
- Apprendre à valoriser l'activité du référent antibiotique
- Apprendre à conventionner l'activité de référent avec les agences sanitaires et les établissements de santé publics et privés
- Apprendre à déployer un programme de bon usage des antibiotiques à l'hôpital
- Apprendre à mettre en place des actions spécifiques dans certains services de soins (réanimation, gériatrie, hématologie)
- Apprendre à mettre en place un programme de bon usage des antibiotiques en ville

# 12<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



## Programme

**SAINT-MALO** Palais du Grand Large  
mercredi 21 juin 2017

- 9h00 - 9h30** **Accueil et présentation de la journée**  
**Les actus du référent 2016 / 2017**  
France ROBLOT et Bernard CASTAN
- 9h30 - 11h00** **Session plénière**
- 9h30 - 10h00** Bon usage des antibiotiques :  
ressources bibliographiques et best of 2016-2017  
Jean-Pierre BRU
- 10h00 - 10h30** Aspects médico-légaux du conseil en antibiothérapie  
David BARANGER
- 10h30 - 11h00** Le pyocyanique dans tous ces états :  
modalités de traitement selon le site de l'infection  
Yves WELKER

**11h00 - 11h20** pause

- 11h20 - 13h00** **3 ateliers en simultané**
- Atelier 1** Optimisation de l'antibiothérapie  
par voie intraveineuse  
Philippe LESPRIT et Rémy GAUZIT
- Atelier 2** Diminution de la durée des traitements  
antibiotiques  
Eric BONNET et Claire WINTENBERGER
- Atelier 3** Mise en place d'un programme de Stewardship  
en établissement de santé  
Céline PULCINI et Sylvain DIAMANTIS

# 12<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie, Saint-Malo

**13h00 - 14h00** cocktail déjeunatoire

## **14h00 - 15h30** 3 ateliers en simultané

- Atelier 4** Adaptation des posologies d'anti-infectieux  
à la fonction rénale : actualisation du GPR  
Serge ALFANDARI et Vanina MEYSSONNIER
- Atelier 5** Prise en charge des infections d'escarres  
Aurélien DINH et Emmanuel FORESTIER
- Atelier 6** Infections à *Clostridium difficile* :  
prévention, diagnostic et traitement  
Tatiana GALPERINE et Bernard CASTAN

## **15h30 - 17h00** Session plénière

Cas cliniques présentés par des membres  
du comité d'organisation de la journée

**Modérateurs :**  
Bernard Castan, Rémy Gauzit, Philippe Lesprit

**Inscription à la journée uniquement en ligne sur**  
**[www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)**



Merci pour votre attention.

