

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

S Kernéis, X Lescure et V Mondain

Nous sommes très heureux de profiter de cette deuxième newsletter pour vous annoncer la tenue les 19 et 20 octobre 2017 du **premier séminaire SPILF sur les programmes de bon usage des antibiotiques**, à destination des référents. Ce séminaire aura pour objectifs de donner aux acteurs de terrain toutes les clefs pour implémenter efficacement un programme de bon usage sur leurs territoires de santé. Volontairement très interactif et pratique, il sera l'occasion d'échanges d'expérience entre les participants et les membres du groupe bon usage. Toutes les modalités sont détaillées ci-après, ne tardez pas à vous y inscrire.

Nous vous rappelons également que la « **toolbox** » créée par le groupe est accessible librement sur le site infectiologie.com et met à votre disposition différents outils utiles à votre pratique, des diaporamas pour la formation des prescripteurs et un argumentaire pour la création de postes de référents en infectiologie. Cette boîte à outils est destinée à être alimentée et partagée, n'hésitez pas à nous envoyer à l'adresse toolbox@infectiologie.com tous les documents que vous avez élaborés et que vous jugez utiles, après avoir consulté et accepté la charte téléchargeable sur le site.

Un grand merci à tous pour votre participation à cette démarche collaborative et bonne lecture !

Séminaire « Mettre en place un programme de Bon Usage des Anti-infectieux »

Objectifs

Devenir un référent capable de mettre en place un programme de bon usage des anti-infectieux dans son territoire de santé. Le programme abordera les différentes stratégies utilisées dans les programmes de bon usage, leur impact en termes de consommations d'antibiotiques et d'antibiorésistance et les outils utiles au référent (surveillance des consommations et de la résistance, outils informatiques de partage et valorisation de l'activité transversale). Un travail en ateliers permettra de favoriser l'interactivité entre les participants et les intervenants.

Modalité d'inscription et tarifs

Le séminaire est organisé et financé par la SPILF. Les frais pris en charge par la SPILF sont les frais d'inscription, 1 nuit d'hôtel à Paris dans le quartier République, le repas du midi des deux journées. Le transport aller et retour, et le dîner du 19 octobre restent à la charge du participant.

Sélection des participants

Sélection par ordre de réception des candidatures **répondant aux critères suivants** :

- Etre référent antibiotique d'un établissement de santé non universitaire
- OU être jeune infectiologue inscrit au DESC de MIT, avec comme projet de devenir référent antibiotique
- ET être membre de la SPILF et à jour de sa cotisation
- ET s'engager à fournir un retour d'expérience dans l'année suivant le séminaire concernant la contribution de la formation sur votre pratique.

Comment candidater

Adresser **avant fin juin 2017** par mail à Christèle Chéneau (c.cheneau@infectiologie.com) une lettre de candidature précisant vos motivations pour assister à ce séminaire, votre fonction, spécialité et type d'activité au sein de votre établissement, ainsi qu'une description brève de la structure (en place ou prévue) et des moyens humains dédiés au programme de bon usage des antibiotiques dans votre établissement (ainsi que l'année de démarrage du programme).

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 » ?

Tout d'abord, il faut savoir, qu'en France, tous les jours 5 % des médicaments commandés sont en rupture, une fois sur deux pendant plus de 5 jours... seules celles qui se prolongent attirent notre attention et peuvent avoir des conséquences en santé publique.

Schématiquement les grandes causes de rupture mondiale d'approvisionnement en médicaments sont liées à la fourniture en matières actives pharmaceutiques et/ou au système de production.

Toujours de façon schématique, dans le premier cas, il s'agit le plus souvent d'un défaut de qualité des matières premières importées, ou d'un abandon de production non rentable. Dans ce contexte, il faut savoir que pour des raisons de rentabilité, mais également d'écologie, 70 à 80 % des matières premières sont fabriquées en Inde et en Asie (contre 20 % dans les années 80-90) et que le plus souvent seules 1 ou 2 usines fournissent le monde entier. En cas de difficultés de fabrication (fermeture d'usine ne répondant plus aux normes, décision de rénovation d'une usine, ce qui entraîne une fermeture pendant 1 ou 2 ans...), la rupture d'approvisionnement peut devenir mondiale. Mais pas toujours. Elle peut rester régionale voire uniquement locale. Les plus gros acheteurs restant prioritaires... les laboratoires pharmaceutiques ne distribuant que sur le marché européen ne sont pas les premiers servis, et encore moins ceux limités au seul marché français.

Dans le cas du système de production et de commercialisation, les principales origines des ruptures sont :

- un « abandon » de formes pharmaceutiques non-rentables (comme par exemple actuellement pour ticarcilline/ac. clavulanique et la question s'était également posée pour la colistine dans la fin des années 90, avant l'explosion de l'émergence des BGN toto ou pan-résistants)
- un manque de fluidité du système de production. En effet, une production à flux tendu comporte des risques plus élevés de désorganisation en cas de modifications brutales de marché, par exemple par l'augmentation ou diminution brutale des prix liés au principe des regroupements d'achats.

Les conséquences de ces ruptures de stock sont multiples et difficiles à anticiper. Si on prend l'exemple de la rupture des pénicillines M, le choix de positionner la céfazoline comme la principale alternative posait la question du risque d'aboutir à une rupture d'approvisionnement de cette dernière. En effet, sa production était calibrée pour une utilisation essentiellement en prophylaxie chirurgicale alors qu'au même moment, le céfamandole, autre céphalosporine utilisée en prophylaxie, était elle-même en rupture de stock. De même, si la pénurie de pipéracilline/tazobactam se prolonge et si celle du céfotaxime devient une réalité... beaucoup des principes du bon usage des antibiotiques ne seront plus applicables, avec le risque de voir exploser la consommation des carbapénèmes.

Pour les industriels, les conséquences sont également importantes. Le marché hospitalier est soumis aux règles de la commande publique. En pratique, dans la plupart des cas d'achats de médicaments, un fournisseur unique est désigné pour la totalité d'un lot. Les règles de la commande publique prévoient des sanctions en cas de retard de livraison ou de non-livraison. En cas de rupture du fournisseur, l'ANSM se fait livrer le produit manquant par un concurrent qui le cède alors à un prix nettement supérieur, surtout si le produit doit être importé. La différence de prix est à la charge du laboratoire qui avait remporté l'appel d'offre, ce qui peut conduire à des pénalités exorbitantes, sans commune mesure avec le prix de départ. C'est ce qui s'est passé avec la fosfomycine importée d'Espagne, alors que le laboratoire fournisseur n'était pas responsable de la rupture d'approvisionnement (défaut de matières premières ne passant pas les contrôles de qualité). En plus, la fosfomycine espagnole utilisée pendant plusieurs mois, n'aurait pas passé avec succès les critères de qualité de l'ANSM (les normes de qualité sont différentes en Espagne) et n'aurait, en dehors d'un contexte de pénurie, jamais eu d'autorisation d'AMM en France !

Les pénuries affectent tous les médicaments. Il s'agit d'un problème global et complexe pour lequel les réponses doivent impérativement se situer à l'échelle internationale, par exemple en mettant en place un système de 'joint procurement' (approvisionnement groupé) entre les pays de l'Union Européenne.

http://ec.europa.eu/health/newsletter/132/focus_newsletter_en.htm

Vu dans la littérature

Parce qu'il a bien fallu choisir, trois articles récemment publiés ont plus particulièrement attiré notre attention :

Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? Clin Infect Dis 2017;64:537–43.

Dans cette étude prospective quasi-expérimentale menée par une équipe de Johns Hopkins aux USA, les auteurs ont comparé deux stratégies d'antibiotic stewardship (AS) dans un service de médecine interne composé de 4 ailes. La première consistait à contraindre les cliniciens à obtenir l'accord de l'équipe d'AS (entre 8h et 22h) pour prescrire certaines molécules considérées comme sensibles (« pré-prescription »). Dans la deuxième, les cliniciens étaient libres de leurs prescriptions initiales mais toutes les prescriptions d'antibiotiques étaient revues et discutées avec l'équipe d'AS dans les 48-72 heures (« post-prescription »). Chacune des ailes a été successivement soumise aux deux stratégies pendant 2 mois avec une période de wash-out de 1 mois. Alors que la consommation d'antibiotiques est restée stable dans les périodes utilisant la stratégie « pré-prescription », celle-ci a diminué de façon significative dans toutes les périodes utilisant la 2^{ème} stratégie (« post-prescription »). Cette diminution était d'autant plus marquée dans la deuxième partie de l'étude, illustrant probablement un phénomène d'apprentissage et d'amélioration globale du bon usage des antibiotiques. La mortalité et l'incidence des colites à *C difficile* étaient stables pendant l'étude. Cette étude est importante car elle montre un effet direct de l'intervention d'une équipe d'AS sur les consommations d'antibiotiques. Elle suggère également que la réévaluation systématique de toutes les prescriptions d'antibiotiques serait plus efficace que le contrôle « pré-prescription ». Il est à noter que ces deux stratégies sont très consommatrices de ressources humaines. Le message est que dans les structures où il n'est pas possible d'implémenter simultanément ces deux stratégies, la réévaluation post-prescription est probablement à privilégier.

Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD003543.

Cette revue Cochrane de la littérature fait un état des lieux des données sur l'impact des stratégies de bon usage des antibiotiques. Le document est très dense mais c'est un peu la « bible » sur la question. En résumé (et c'est une bonne nouvelle), les différentes stratégies permettent d'augmenter significativement le pourcentage de patients traités selon les recommandations, et de diminuer la durée des antibiothérapies de 2 jours en moyenne. Les auteurs pointent le manque de données sur leur impact en termes d'antibiorésistance et d'incidence des colites à *C. difficile*.

WHO | WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed.

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/> (accessed April 6, 2017).

L'OMS a récemment publié cette liste des « superbugs », bactéries multi-résistantes qui posent une menace importante pour la santé humaine, et qui devaient être prioritaires pour le développement de nouvelles molécules antimicrobiennes. Sans grande surprise, les bacilles gram négatifs occupent les 3 premières marches du podium avec l'*Acinetobacter baumannii* résistant aux pénèmes, le *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux pénèmes et les Entérobactéries BLSE et résistantes aux carbapénèmes.