



# Impact de la pénurie d'Amoxicilline et d'Amoxicilline-Ac clavulanique sur les sinusites bactériennes de l'adulte

Sandra Devatine

11 juin 2025

# REMERCIEMENTS

Co-auteurs: Clara Maubaret, Florian Chatelet, Anne Lise  
Munier, Benjamin Verillaud, Noémie Leclerc Du Sablon, David  
Lebeaux, Sarah Atallah



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé  
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne  
souhaite  
pas répondre

- **Intervenant** : Devatine Sandra
- **Titre** : Impact de la pénurie d'Amoxicilline et d'Amoxicilline-Ac clavulanique sur les sinusites bactériennes de l'adulte

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

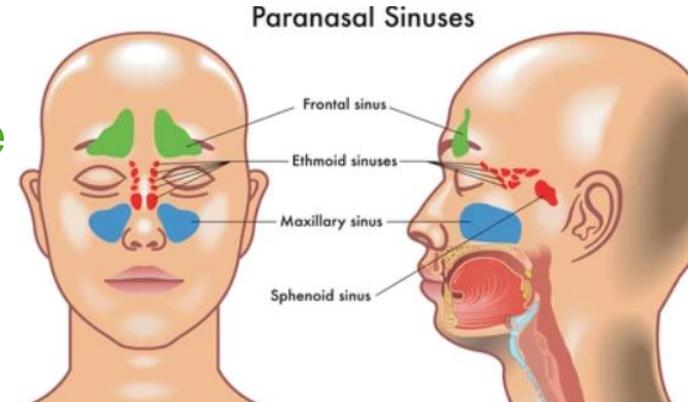
OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

# INTRODUCTION

- ❖ **Sinusite aiguë:** 6000-6500 passages par an au SAU, seulement 1 à 2% de sinusites bactériennes
- ❖ **Plusieurs facteurs peuvent en influencer le pronostic:**
  - sinus touché
  - l'âge
  - les comorbidités
  - mauvaise prise en charge initiale
- ❖ **Evolution défavorable → Extension extra sinusienne**
  - Empyème et abcès cérébral
  - Thrombophlébite cérébrale
  - Cellulite orbitaire



Mise en place d'une antibiothérapie en cas de sinusite bactérienne :

- ❖ Sinusites maxillaires: Amoxicilline
- ❖ Sinusites frontales, ethmoïdales ou sphénoïdales: Amox-Ac clav
- ❖ Si allergie pénicilline: Cefpodoxime proxétil (ORELOX®)
- ❖ Si contre-indication beta-lactamines: Pristinamycine

# INTRODUCTION

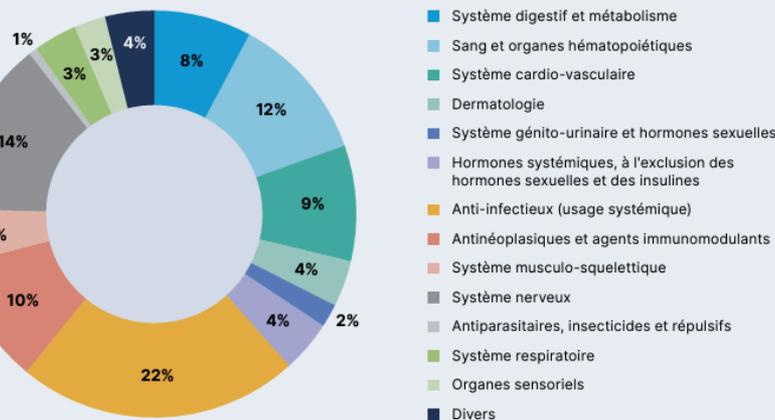


Source : Commission d'enquête, d'après les données publiées par l'ANSM

En 2023, 4 925 signalements de rupture de stock et de risque de rupture; hausse de 128 % par rapport à 2021

Rapport de la Commission d'enquête, Pénurie du médicament, Sénat, 2023

Fig. 3. Ruptures et risques de rupture d'approvisionnement signalés à l'ANSM par classe thérapeutique



ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical. Source: ANSM database.

*Pénuries et disponibilité des antibiotiques utilisés en santé humaine et vétérinaire en France, OMS, 2023*

# INTRODUCTION

## ❖ Alternatives en cas de pénuries proposées par SPILF, SFP, AFPA et GPIP:

- Cefpodoxime proxétil
- Pristinamycine et Lévofoxacine
- Cible une population pédiatrique



## ❖ Evaluation de l'impact de ces pénuries sur l'évolution des sinusites chez l'adulte

# MATERIEL & METHODE

- ❖ Etude monocentrique rétrospective, Hôpital Lariboisière, Paris
- ❖ Inclusion de tous les patients présentant une sinusite répondants aux critères suivants:
  - Age > 15 ans
  - Sinusite bactérienne prouvée par prélèvement microbiologique
  - Pendant nos périodes d'intérêt :
    - Absence de pénurie : 1er décembre 2018 - 28 février 2019 et 1er décembre 2019 - 28 février 2020
    - Pénuries : 1er décembre 2021 - 28 février 2022 et 1er décembre 2022 - 28 février 2023

# MATERIEL & METHODE

- ❖ Objectif principal: Comparaison du taux de sinusites compliquées entre les 2 périodes
- ❖ Objectifs secondaires:
  - Facteurs associés aux sinusites compliquées
  - Comparaison des antibiothérapies préalables en fonction des périodes (Amox/ Amox-Ac clav vs autres)
  - Comparaison des profils microbiologiques en fonction des périodes

## Sinusite compliquée:

Thrombophlébite cérébrale

Empyème cérébral

Abcès ou cellulite orbitaire

Abcès cérébral

# RESULTATS : Description de la population

Variables	N=142 (100%)
<b>Age (years)</b>	
26 - 65	93 (65%)
≤ 25	13 (9%)
> 65	36 (25%)
<b>Men</b>	72 (51%)
<b>Antibiotic shortage period</b>	82 (58%)
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup> (n=101)</b>	
<25	46 (46%)
25-30	34 (34%)
> 30	21 (21%)
<b>Prior antibiotic prescription (n=139)</b>	83 (60%)
<b>Prior Amox-Amox/ac clav antibiotic prescription (n=69)</b>	39 (57%)
<b>Prior other antibiotic* (n=69)</b>	40 (58%)
<b>Prior prescription of both Amox-Amox/ac clav and other antibiotic (n=69)</b>	10 (14%)

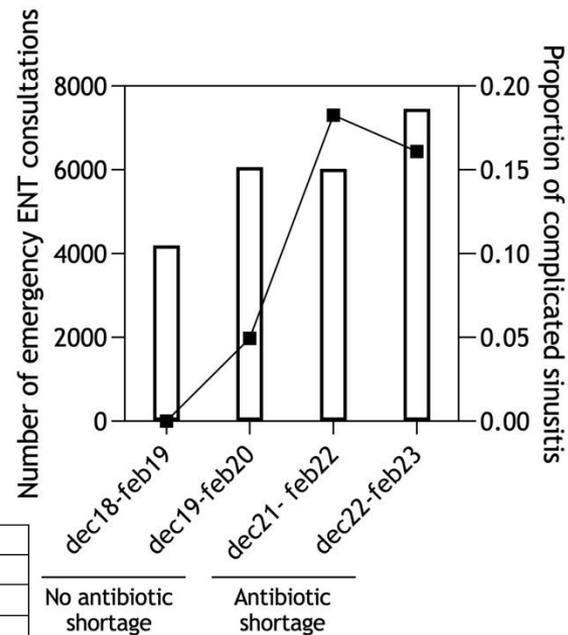
- ❖ **Antibiothérapie préalable:**
  - 60% ont reçu une antibiothérapie
  - 57% Amox/Amox-Ac clav, 58% autre antibiotique, 14% ont reçu plusieurs antibiotiques
- ❖ **Microbiologie:**
  - *S. aureus* le plus fréquemment retrouvé (36/142, 25%)
- ❖ **Sinusites compliquées (N=26) :**
  - 23 pendant la période de pénurie (23/82, 28%)
  - 3 pendant la période hors pénurie (3/60, 5%)

# ACTE TEMOIN

## ❖ **Activité service ORL:**

- Passages SAU ORL en fonction des années
- Nombre d'ethmoïdectomies

Variables	Total	No shortage period (%)	Shortage period (%)
Emergency consultations	23743	10260 (43%)	13483 (57%)*
Ethmoidectomy	192	104 (54%)	88 (46%)
Complicated sinusitis	26	3 (12%)	23 (88%)*



# RESULTATS: Analyse univariée

Variables	N=142 (100%)	Non complicated sinusitis (n=116)	Complicated sinusitis (n=26)	Univariate model		
				Odds ratio (OR)	CI 95%	p value
<b>Antibiotic shortage period</b>	82 (58%)	59	23	7.32	[2.04-40.15]	<b>0.0003</b>
Prior antibiotic prescription (n=139)	83 (60%)	64	19	2.46	[0.86-8.1]	0.08
<b>Prior Amox-Amox/ac clav antibiotic prescription (n=69)</b>	39 (57%)	35	4	0.15	[0.03-0.59]	<b>0.002</b>
<b>Prior other antibiotic* (n=69)</b>	40 (58%)	25	15	7.88	[1.58-77.87]	<b>0.004</b>
Prior prescription of both Amox-Amox/ac clav and other antibiotic (n=69)	10 (14%)	8	2	0.74	[0.07-4.3]	1
<b>Affected sinus</b>						
Maxillary	96 (68%)	82	14	0.49	[0.19-1.28]	0.11
<b>Ethmoid</b>	69 (49%)	51	18	2.85	[1.07-8.21]	<b>0.03</b>
Frontal	46 (32%)	34	12	2.06	[0.78-5.36]	0.11
Sphenoid	42 (30%)	31	11	2	[0.74-5.26]	0.15
<b>Complication</b>						
Orbital cellulitis or abscess	12 (8%)	0	12	inf	[19.5-inf]	<b>&lt;0.0001</b>
Empyema	8 (6%)	0	8	inf	[9.69-inf]	<b>&lt;0.0001</b>
Cerebral venous thrombosis	6 (4%)	0	6	inf	[6.12-inf]	<b>&lt;0.0001</b>
Brain abscess	6 (4%)	0	6	inf	[6.12-inf]	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Microbiological data</b>						
<i>S. aureus</i>	36 (25%)	32	4	0.48	[0.11-1.57]	0.22
<i>H. influenzae</i>	20 (14%)	17	3	0.76	[0.13-2.97]	1
<i>P. aeruginosa</i>	15 (11%)	15	0	inf	[inf-1.78]	0.07
<b>Oral streptococci</b>	17 (12%)	7	10	9.5	[2.82-34.1]	<b>&lt;0.0001</b>

Comparaison des caractéristiques des patients entre sinusites compliquées et non compliquées

# RESULTATS: Analyse multivariée

Variables	N=142 (100%)	Non complicated sinusitis (N= 116)	Complicated sinusitis (N=26)	P value
Men	72 (51%)	54	18	0.36
Shortage period	82 (82%)	59	23	0.003
Prior Amox-Amox/ac clav antibiotic	39 (57%)	35	4	0.14
Prior other antibiotic	40 (58%)	25	15	0.0007
Fever	7 (13%)	3	4	0.03
High C-reactive protein (CRP)** (n=58)	48 (83%)	28	20	0.0007
Affected sinus				
Ethmoid	69 (49%)	51	18	0.36
Sphenoid	42 (30%)	31	11	0.01
Oral streptococci	17 (12%)	7	10	0.0002

*Facteurs associés aux sinusites compliquées en analyse multivariée*

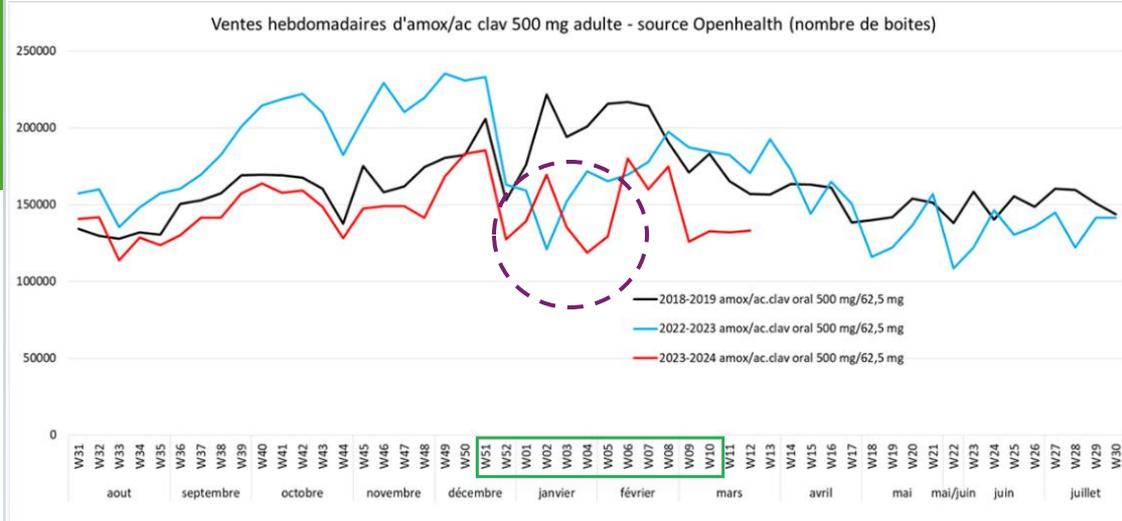
# DISCUSSION

- ❖ **Taux de sinusites compliquées 7 fois plus important** pendant la période de pénurie ( $p= 0,0003$ )
- ❖ **Streptocoques oraux** plus fréquemment retrouvés pendant la période de pénurie
- ❖ **Utilisation d'autres antibiotiques** que l'Amoxicilline et l'Amox/Ac clavulanique associé à un **surrisque de développer une sinusite compliquée** ( $p= 0,004$ )
- ❖ Population comparable entre les 2 périodes

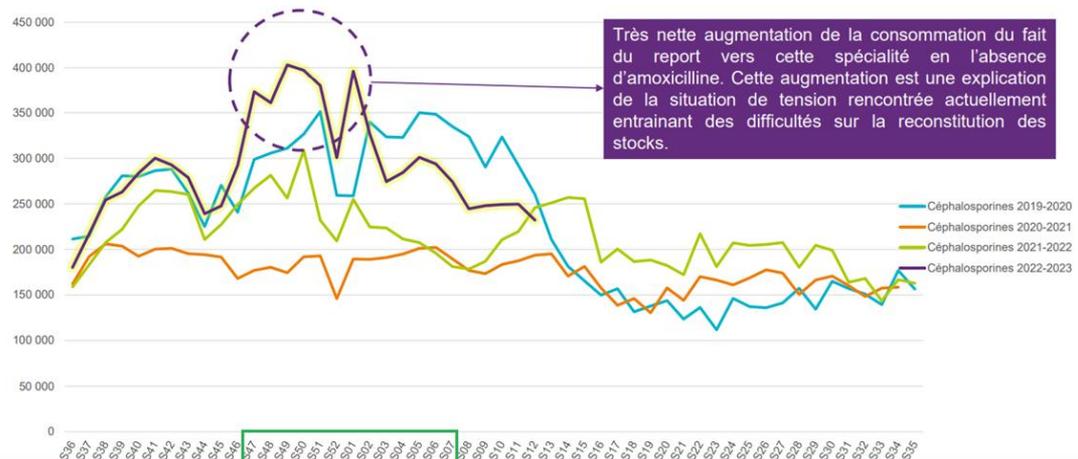
→ **Le type d'antibiothérapie utilisé pourrait avoir un impact sur l'évolution de la sinusite**

# DISCUSSION

- ❖ **Céphalosporines orales** utilisées en ville comme **alternative**
- ❖ **Consommation jusqu'à 9 fois plus importante** pendant cette période
- ❖ **Utilisation des céphalosporines pourrait majorer le risque d'antibiorésistance**



CEPHALOSPORINES|Ventes hebdomadaires en officine (boîtes ou flacons) | saisons hivernales Source Openhealth



Alternative Antibiotic Selections During 2022 Amoxicillin shortage in United States, Ramgopal, JPIDS 2025  
ANSM, avril 2023

# LIMITES

- ❖ Etude monocentrique rétrospective
- ❖ Biais de recrutement
  - Urgences ORL de Paris
  - Sélection uniquement des patients avec prélèvement sinusien positif
  - Mais affecte les 2 périodes d'intérêts
- ❖ Nombreuses données manquantes
  - Etude rétrospective
  - Analyse de sensibilité: groupes homogènes concernant les données manquantes

# CONCLUSION

**Pénurie d'Amoxicilline et d'Amox-Ac clavulanique semble être associée à une augmentation des sinusites compliquées**

- ❖ Identifier des alternatives thérapeutiques adaptées
- ❖ Renforcer les mesures visant à prévenir et anticiper les pénuries lors des prochaines saisons hivernales



MERCI DE VOTRE ATTENTION

*Merci au Dr Sarah Atallah et au Pr David Lebeaux*

# Définitions

- ❖ Rupture de stock = plus de disponibilité chez l'exploitant
- ❖ Pénurie = rupture d'approvisionnement = incapacité à une pharmacie de dispenser le médicament dans les 72h
- ❖ Définition européenne de la rupture de stock (EMA): When supply does not meet demand at a national level
- ❖ Tension d'approvisionnement = risque de rupture = les tensions d'approvisionnement signifient que des stocks de médicaments sont disponibles mais en quantité insuffisante

# Comparaison population entre les 2 périodes

Variables	Values	Total N= 142	%	No shortage	Shortage	Odd ratio	IC 95%	P value
Age	26 - 65 years	93	65%	45	48			
	≤ 25 years	13	9%	3	10	3.1	[0.73-18.6]	0.14
	> 65 years	36	25%	12	24	1.87	[0.79-4.61]	0.17
Sex	woman	70	49%	40	30	3.43	[1.63-7.43]	0.0006*
Complicated sinusitis	oui	26	18%	3	23	7.32	[2.04-40.15]	0.0003*
BMI	<25	46	46%	19	27			
	25-30	34	34%	15	19	0.89	[0.33-2.41]	0.82
	>30	21	21%	6	15	1.74	[0.52-6.54]	0.42
Mellitus diabetes	yes	19	14%	8	11	0.98	[0.33-3.03]	1
Chronic kidney disease	yes	11	8%	5	6	0.85	[0.2-3.71]	1
Active cancer	yes	6	4%	2	4	1.45	[0.2-16.56]	1
ENT cancer	yes	5	4%	2	3	1.1	[0.12-13.28]	1
Malignant hemopathy	yes	12	9%	6	6	0.7	[0.18-2.76]	0.56
Radiotherapy	yes	5	4%	3	2	0.47	[0.04-4.21]	0.65
Immune deficiency	yes	5	4%	3	2	0.47	[0.04-4.21]	0.65
Corticosteroids use	yes	29	21%	11	18	1.22	[0.49-3.15]	0.68
Immunosuppressive treatment	yes	20	14%	10	10	0.68	[0.23-1.97]	0.47
Organ Transplant	yes	7	5%	4	3	0.52	[0.07-3.22]	0.45
Allogenic transplant	yes	8	6%	4	4	0.7	[0.13-3.95]	0.72
Chronic sinus disease	yes	43	31%	16	27	1.34	[0.61-3.03]	0.46
Alcohol	yes	2	29%	1	1	0.73	[0.01-58.33]	1
Tobacco	yes	25	18%	9	16	1.4	[0.53-3.93]	0.51
Antibiotic allergy	yes	12	9%	6	6	0.72	[0.18-2.86]	0.76

# Profil streptocoque

- Streptocoques oraux: *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. anginosus*
- Associé aux sinusites compliquées ( $p < 0,001$ )
- Données du CNR: environ 30% de souches de strepto non beta-hemolytique MLS résistant
- Donc possiblement échec des traitements de première ligne lors des périodes de pénuries

# Médicaments essentiels

J01A - TETRACYCLINES	
J01AA02	DOXYCYCLINE
J01C - BETALACTAMINES	
J01CA04	AMOXICILLINE
J01CE08	BENZATHINE
J01CF02	CLOXACILLINE
J01CR02	AMOXICILLINE
J01CR05	PIPÉRACILLINE
J01D - AUTRES BETALACTAMINES	
J01DB01	CÉFALEXINE
J01DB04	CEFAZOLINE
J01DD01	CÉFOTAXIME
J01DD04	CEFTRIAXONE
J01DD13	CEFPODOXIME PROXÉTIL
J01DD52	CEFTAZIDIME
J01DE01	CÉFÉPIME
J01DF01	AZTRÉONAM
J01DH02	MÉROPÉNÈME
J01DI04	CÉFIDÉROCOL

J01E - SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME	
J01EE01	SULFAMÉTHOAZOLE + TRIMÉTHOPRIME
J01F - MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET STREPTOGRAMINES	
J01FA02	SPIRAMYCINE
J01FA10	AZITHROMYCINE
J01FF01	CLINDAMYCINE
J01G - AMINOSIDES ANTIBACTERIENS	
J01GB06	AMIKACINE
J01M - QUINOLONES ANTIBACTERIENNES	
J01MA02	CIPROFLOXACINE
J01MA12	LÉVOFLOXACINE
J01X - AUTRES ANTIBACTERIENS	
J01XA01	VANCOMYCINE
J01XX01	FOSFOMYCINE
J01XX08	LINÉZOLIDE
J01XX09	DAPTOMYCINE
J02A - ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	
J02AA01	AMPHOTÉRICINE B LIPOSOMAL
J02AC01	FLUCONAZOLE
J02AC03	VORICONAZOLE
J02AC05	ISAVUCONAZOLE
J02AX01	FLUCYTOSINE
J02AX04	CASPOFUNGINE
J04A - ANTITUBERCULEUX	
J04AB02	RIFAMPICINE
J05A - ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE	
J05AB01	ACICLOVIR IV
J05AB06	GANCICLOVIR
J05AB11	VALACICLOVIR
J05AB14	VALGANCICLOVIR
J05AE30	NIRMATRELVIR + RITONAVIR

# Chirurgie et évolution

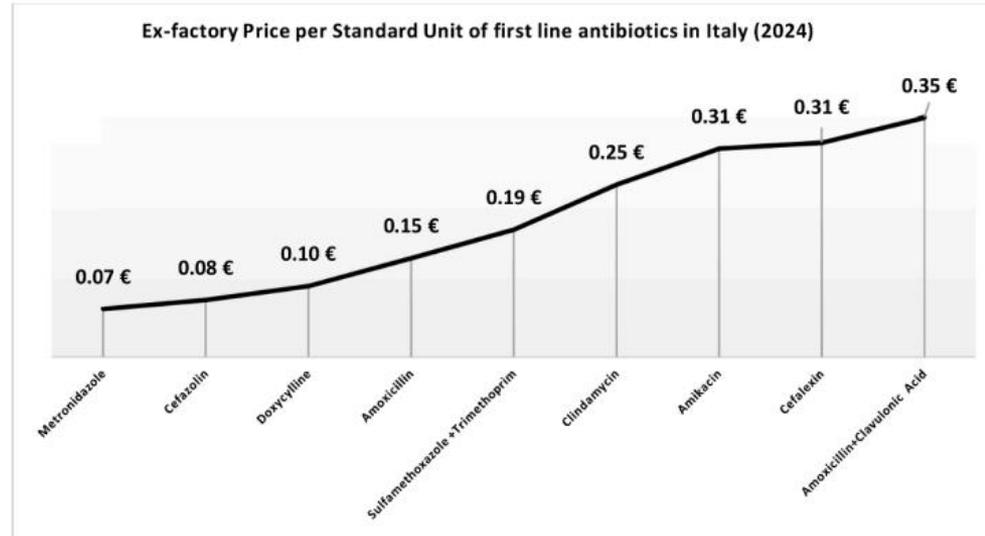
Variable	N total = 142	Non-complicated sinusitis	Complicated sinusitis	Odd Ratio	CI 95%	P value
Neurosurgery (n = 141)	3 (2%)	0	3	inf	[1.91-inf]	0.006*
Orbital drainage (n=141)	9 (6%)	0	9	inf	[11.65-inf]	<0.0001*
Sinus drainage (n=141)	104 (74%)	78	26	inf	[inf-2.88]	0.0002*
External sinus approach (n=141)	11 (8%)	2	9	19.3	[3.56-199.1]	<0.0001*
Endonasal approach (n=141)	104 (74%)	78	26	Inf	[inf-2.88]	0.0002*
Favorable outcome D7 (n= 133)	106 (80%)	90	16	0.3	[0.11-0.89]	0.02*
Surgical revision J7 (n=138)	6 (4%)	0	6	inf	[5.91-inf]	<0.0001*
Favorable outcome M3 (n=126)	93 (74%)	76	17	1	[0.33-3.45]	1
Surgical revision M12 (=128)	6 (5%)	4	2	2.38	[0.2-17.9]	0.29
<b>Number of surgery</b>						
0	36 (25%)	36	0			
1	93 (65%)	76	17	inf	[1.8-inf]	0.003*
≥ 2	13 (9%)	4	9	inf	[11.24-inf]	<0.0001*

**NOTE.** Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated. n=number of data analyzed (when <142)

## Prix fixé par dose d'antibiotique en Italie

Letter to the Editor

European Journal of Internal Medicine 125 (2024) 142–144



**Fig. 1.** Ex-factory Price per Standard Unit of first line antibiotics in Italy (2024).

Sources: Sharland et al., 2018 [6]; AIFA: [www.aifa.gov.it/liste-di-trasparenza](http://www.aifa.gov.it/liste-di-trasparenza).

# Pénurie d'Amox/Ac clav en 2017

- ❖ Rupture de forme injectable 2g/200mg et 500/50mg
- ❖ Tension d'approvisionnement forme 1000/200mg
- ❖ Proposition de la SPILF: utiliser de la forme 1000/200mg + 1000mg d'Amox ou bien alternative de 2<sup>nd</sup> ligne
- ❖ Résultat : Augmentation des ventes de Céfotaxime +67% donc mise en place d'un contingentement de la Céfotaxime

Table S1: Microbiological comparisons between complicated and non-complicated sinusitis.

Variables	Total N=142	%	Non-complicated sinusitis	Complicated sinusitis	Univariate model		
					Odds ratio (OR)	CI 95%	p value
<b>Monomicrobial*</b>	49	35%	41	8	0.81	[0.28-2.18]	0.82
<b>Polymicrobial*</b>	88	62%	72	16	0.98	[0.38-2.64]	1
<b>S. aureus</b>	36	25%	32	4	0.48	[0.11-1.57]	0.22
<b>H. influenzae</b>	20	14%	17	3	0.76	[0.13-2.97]	1
<b>Enterobacterales</b>	27	19%	25	2	0.31	[0.03-1.38]	0.16
<b>OPF**</b>	62	44%	52	10	0.77	[0.29-1.99]	0.66
<b>P. aeruginosa</b>	15	11%	15	0	inf	[inf-1.78]	0.07
<b>S. pneumoniae</b>	9	6%	8	1	0.54	[0.01-4.37]	1
<b>M. catharralis</b>	2	1%	2	0	inf	[inf-24]	1
<b>Oral streptococci</b>	17	12%	7	10	9.5	[2.82-34.1]	<0.001*

Fisher's exact test, probability values < 0.05 were considered statistically significant

\* NA = 5 (samples with a negative culture).

\*\*OPF : oropharyngeal flora

Other bacteria not analysed (consider as contamination): 4 CNS, 2 E. faecium, 1 propionibacter, 1 Acromobacter, 1 Eikinella, 1 Pasteurella, 1 Prevotella