

Une journée co-organisée par



Dans le cadre de la



JOURNÉE EUROPÉENNE D'INFORMATION SUR LES ANTIBIOTIQUES

#3^{ème} ÉDITION

JOURNÉE RÉGIONALE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Mardi 22 novembre 2022



Circuits d'approvisionnement des antibiotiques en santé humaine et animale

*Dr Florence Lieutier-Colas
Pharmacien hospitalier
Coordinatrice AntibioEst, Strasbourg*

*Avec la collaboration de William Addey, vétérinaire,
VetAgro Sup, Seine Maritime*

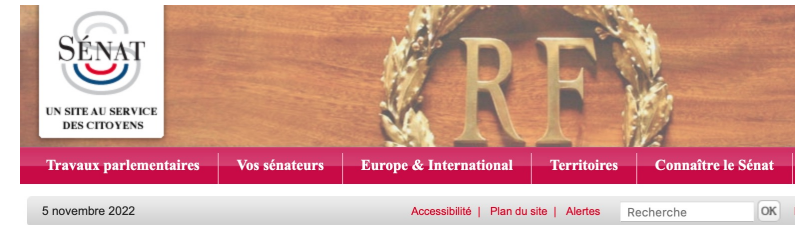


Circuit du médicament en santé humaine

LE CIRCUIT DU MÉDICAMENT

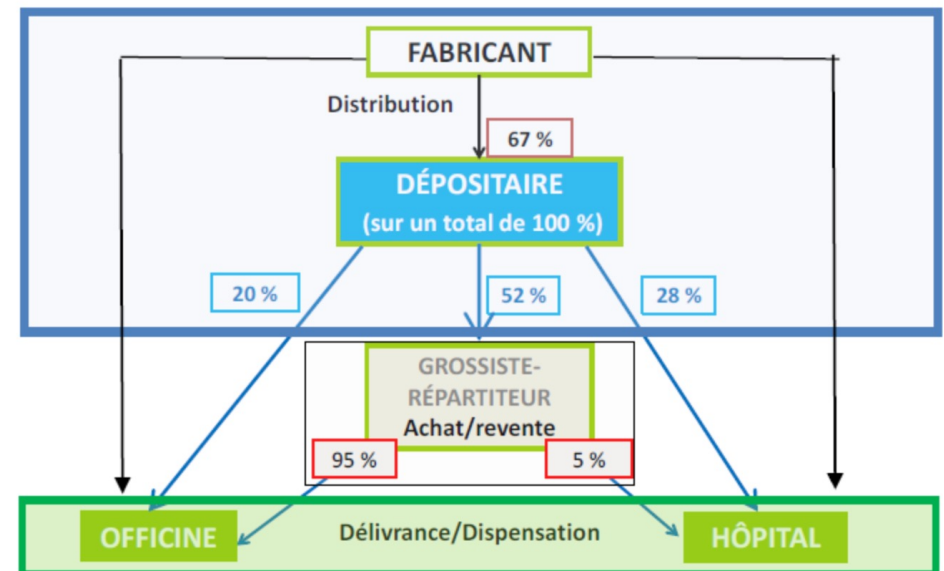


<https://www.leem.org/100-questions/le-circuit-du-medicament-est-il-bien-contrôle>



Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament

Volumes distribués par chacun des maillons de la chaîne de distribution



Source : Graphique fourni par LOG-Santé

<http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-73715.html>

Et si transparence et écotoxicité devenaient des nouveaux critères de prescription et d'achat des antibiotiques ?

BU-28

V. Mondain (1, 2), N. Retur (1), PA. Fontaine (1), P. Carencio (3), K. Risso (1), B. Bertrand (2, 4), F. Lieutier (5)
1 CHU de Nice, 2 RéSO Infectio Paca Est, 3 CHG de Hyères, 4 CHG de Grasse, 5 AntibioEst, CHRU Nancy

- Aucun délégué n'a pu nous fournir les éléments demandés au cours d'une visite classique, ces derniers étant limités par une charte dans la diffusion d'information ou ne disposant pas de ces informations.
- Certains directeurs médicaux nous ont donné des réponses purement déclaratives (4/10 cf. tableau). Nos questions les ont étonnés, embarrassés, encore jamais posées ! Les autres nous ont opposé le secret industriel ou n'ont pas répondu malgré de multiples relances (6/10).

Labo	Connaissez-vous toutes les filiales de votre laboratoire ?	Savez-vous où sont fabriquées vos molécules ?	Y a-t-il un cahier des charges de production concernant des normes de protection environnementale ?	Faites-vous des audits ?	Si vous devez changer de filiale, est-ce déclaré et tracé ?	Pouvez-vous indiquer les API venant de Chine (dans le cadre de l'épidémie COVID) ?	Pensez-vous que la production par l'industrie pharmaceutique des anti-infectieux a un impact sur la résistance bactérienne ?	Cet impact est-il : FAIBLE / MODERE / IMPORTANT / NSP ?	Pensez-vous qu'il y a une toxicité environnementale possible de cette production pour la faune et la flore des effluents ?	Avez-vous mis en place un traitement de l'eau des effluents ?	Connaissez-vous l'indice PBT ?
1	oui	non	possible	?	oui	non	oui	important	nsp	nsp	non
2	oui	incomplet	possible	?	?	non	oui	modéré	oui	nsp	non
3	NA	oui	nsp	?	?	nsp	oui	modéré	nsp	nsp	non
4	oui	oui	oui	?	oui	nsp	oui	nsp	oui	nsp	non

Conclusion et Perspectives

L'externalisation des chaînes de production des ATB en Asie limite fortement la maîtrise de la résistance liée aux effluents industriels contaminés. L'urgence est à l'intégration de critères environnementaux dans la politique d'octroi d'AMM, d'achats publics et de prescription. Face aux enjeux sanitaires, éthiques, moraux et économiques de l'antibiorésistance, une réponse d'ampleur, politique, industrielle et médicale est indispensable. Concrètement, les médecins, pharmaciens, sociétés savantes, doivent sensibiliser sur ces critères lors des appels d'offre et du référencement des molécules, et de leur choix dans l'actualisation des protocoles. Le secteur vétérinaire devra être partie intégrante de cette démarche dans une logique "One Health". Le grand public, le ministère de l'environnement et les associations environnementales, les juristes qui travaillent sur le concept d'écocide, doivent y être associés. La relocalisation de la production en Europe pourrait être un levier majeur, permettant autonomie, lutte contre les pénuries et une plus grande maîtrise de l'impact environnemental.



Traçabilité des antibiotiques en France

Antibiorésistance, impacts environnementaux
et sanitaires d'antibiotiques
en provenance d'Inde

Traçabilité des ATB en France

Importance de l'antibiorésistance
au niveau mondial

Contexte de chaîne
d'approvisionnement globalisée

Problématiques environnementales
autour des sites de production des
pays tiers, sur la base de rapports
sur la pollution chimique, le
développement et la propagation
de bactéries résistantes

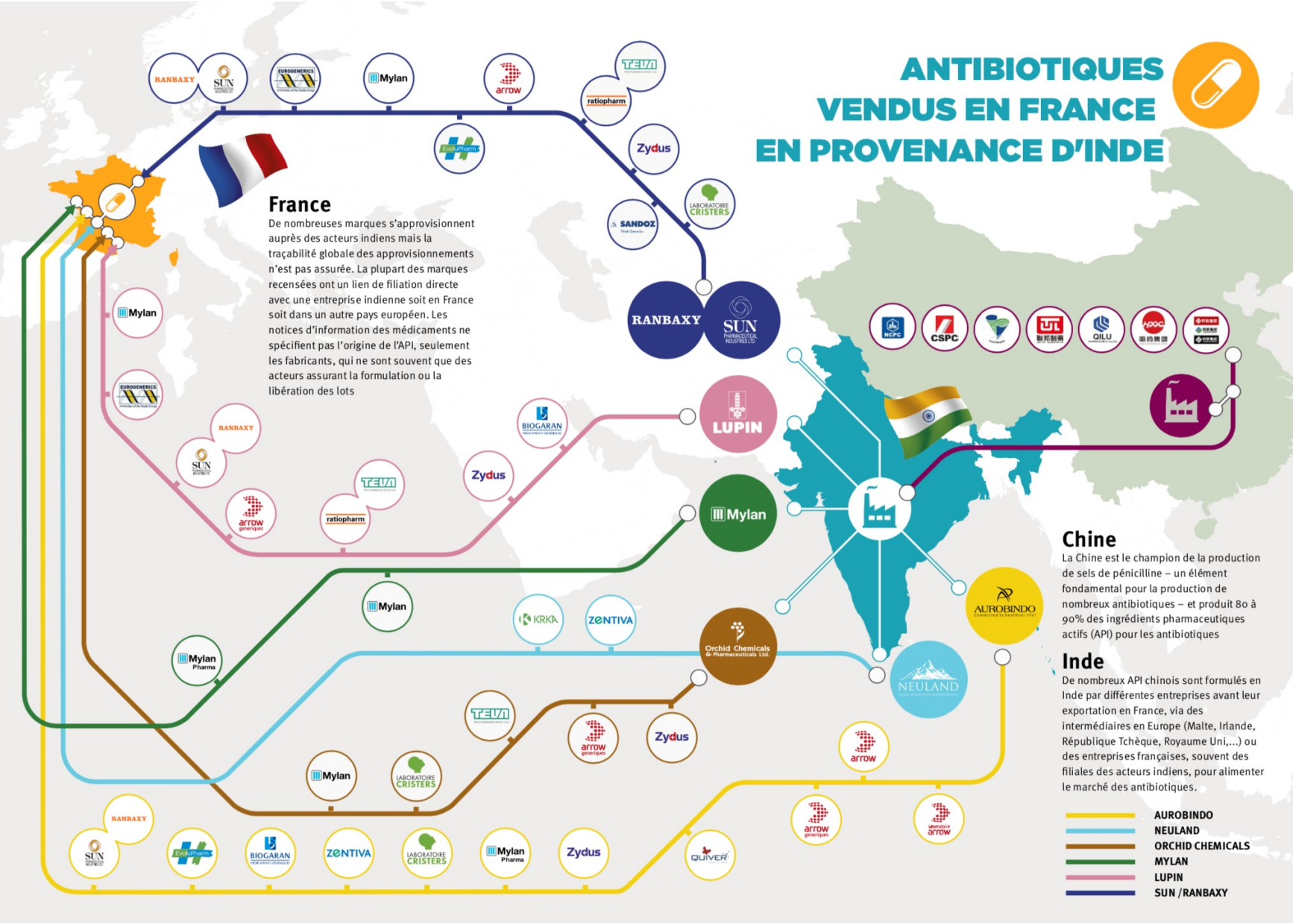
Lien entre sites de production et
produits mis sur le marché français



Guddapatharam, près d'Hyderabad, en Inde. A l'horizon, unité V de production d'antibiotiques d'Aurobindo.

Rédaction par Changing Markets
<https://changingmarkets.org>
Publié en février 2017

Circuit du médicament en santé humaine



f. Mylan (Hyderabad et Visakhapatnam)

Plusieurs unités de production sont sur la zone d'Hyderabad et de Visakhapatnam (1 seule à Mumbai et 1 en Chine, toutes deux ne sont pas accréditées pour le marché européen) et il semble donc logique de penser que Mylan France importe de ses sites à Hyderabad les substances actives ou les médicaments formulés. Les antibiotiques vendus en France sous la marque Mylan et Mylan Pharma sont :

- Amoxicilline
- Amoxicilline/Acide clavulanique
- Céfadroxil
- Céfépime
- Cefpodoxime (sous marque Mylan uniquement)
- Ceftriaxone (aussi fabriquée par Lupin, voir ci-dessus)
- Céfuroxime axetil
- Ciprofloxacine
- Clarithromycin (sous marque Mylan Pharma uniquement)
- Lévofloxacine
- Nifuroxazide
- Norfloxacine
- Ofloxacine (sous marque Mylan uniquement)
- Pipéracilline/Tazobactam
- Roxithromycine
- Spiramycine/Metronidazole
- Vancomycine
- Ceftazidime
- Moxifloxacine
- Céfixime (sous marque Mylan uniquement)

Exemple

Qu'est-ce que CEFTRIAXONE MYLAN 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV, SC) et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament est un antibiotique antibactérien de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de 3^{ème} génération et se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (IV, SC). Boîte de 1,5 ou 10 flacons.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

MYLAN SAS
117, allée des Parcs
69800 SAINT PRIEST

Exploitant

MYLAN SAS
117, allée des Parcs
69800 SAINT PRIEST

Fabricant

LUPIN LABORATORIES LTD
202 NEW INDUSTRIAL AREA N°2, MANDIDEEP 462046
DISTRICT RAISEN, MADHYA PRADESH
INDIA
ou
HIKMA FARMACEUTICA LDA.
ESTRADA NACIONAL N°9, CRUZAMENTO DE VILA VERDE
FERVENCA, 2710 SINTRA
PORTUGAL

*Extrait de la notice
d'un produit de
Mylan à base de
ceftriaxone*

Marchés UNIHA anti infectieux au CHU de Nice en 2019

DCI	Classification ATC	Fournisseur	Bte	FARD	Statut	Imp	PU HT euro	TVA	PU TTC	Code Marché public	N° MA	Type Marche
AMOXICILLINE	J01CA	PANPHARMA	10	200	AMM	S	0,5500	2,1%	0,5616	18,06	190093	UHA TLS
PIPÉRACILLINE+TAZOBACTAM	J01CR	MYLAN SAS	10		AMM	S	1,3900	0,021	1,4192	18,06	170024	UHA TLS
MÉROPÉNÈME	J01DH	ARROW GENERIQUES	10		AMM	S	3,9000	0,021	3,9819	18,06	170014	UHA TLS
CEFAZOLINE	J01DA	MYLAN SAS	1	600	AMM	S	0,4500	2,1%	0,4595	18,06	170024	UHA TLS
CEFAZOLINE	J01DA	MYLAN SAS	1	600	AMM	S	0,8200	2,1%	0,8372	18,06	170024	UHA TLS
CEFTAZIDIME	J01DD	MYLAN SAS	5		AMM	S	0,8500	0,021	0,8679	18,06	170024	UHA TLS
CEFOTAXIME	J01DA	MYLAN SAS	10	600	AMM	S	0,5000	2,1%	0,5105	18,06	170024	UHA TLS
CEFOTAXIME	J01DA	MYLAN SAS	10	200	AMM	S	0,4600	2,1%	0,4697	18,06	170024	UHA TLS
CEFOXITINE	J01DA	PANPHARMA	25	600	AMM	S	10,0000	2,1%	10,2100	18,06	190118	UHA TLS
CEFTAZIDIME	J01DD	MYLAN SAS	5		AMM	S	0,7400	0,021	0,7555	18,06	170024	UHA TLS
CEFUROXIME	J01DA	MYLAN SAS	10	600	AMM	S	0,5500	2,1%	0,5616	18,06	170024	UHA TLS
CEFTAZIDIME	J01DD	MYLAN SAS	5		AMM	S	0,6900	0,021	0,7045	18,06	170024	UHA TLS
CEFUROXIME	J01DA	MYLAN SAS	10	600	AMM	S	0,9000	2,1%	0,9189	18,06	170024	UHA TLS
CEFTRIAXONE	J01DA	MYLAN SAS	10	600	AMM	S	0,4100	2,1%	0,4186	18,06	170024	UHA TLS
CEFTRIAXONE	J01DA	MYLAN SAS	10	0	AMM	S	0,6300	2,1%	0,6432	18,06	170024	UHA TLS
CEFTAZIDIME	J01DD	MYLAN SAS	5		AMM	S	1,2300	0,021	1,2558	18,06	170024	UHA TLS
CEFPODOXIME	J01DA	ARROW GENERIQUES	10	100	AMM	S	0,2100	2,1%	0,2144	18,06	170014	UHA TLS
CEFIXIME	J01DA	MYLAN SAS	8	80	AMM	S	0,1850	2,1%	0,1889	18,06	170024	UHA TLS
CÉFÉPIME	J01DA	MYLAN SAS	1		AMM	S	4,5000	0,021	4,5945	18,06	170024	UHA TLS
IMPÉNÈME CILASTATINE	J01DH	MYLAN SAS	10		AMM	S	2,5100	0,021	2,5627	18,06	170024	UHA TLS
DAPTOMYCINE INJECTABLE 350M	J01XX	ACCORD HEALTHCARE	1		AMM	S	19,4100	0,021	19,8176	18,06	189413	UHA TLS
DAPTOMYCINE INJECTABLE 500M	J01XX	ACCORD HEALTHCARE	1		AMM	S	25,2900	0,021	25,8211	18,06	189413	UHA TLS
DOXYCYCLINE CP	J01AA	ARROW GENERIQUES	30		AMM	S	0,0370	0,021	0,0378	18,06	170118	UHA TLS
CIPROFLOXACINE	J01MA	ARROW GENERIQUES	100	11200	AMM	S	0,0620	2,1%	0,0633	18,06	170014	UHA TLS
OFLOXACINE	J01MA	MYLAN SAS	10	100	AMM	S	0,0650	2,1%	0,0664	18,06	170024	UHA TLS
OFLOXACINE	J01MA	MYLAN SAS	1	50	AMM	S	1,5500	2,1%	1,5826	18,06	170024	UHA TLS
LEVOFLOXACINE	J01MA	ACCORD HEALTHCARE	50		AMM	S	0,1700	2,1%	0,1736	18,06	190085	UHA TLS
TEICOPLANINE INJECTABLE 400 M	J01XA	MYLAN SAS	5		AMM	S	20,5000	0,021	20,9305	18,06	189418	UHA TLS
TEICOPLANINE INJECTABLE 200 M	J01XA	MYLAN SAS	5		AMM	S	11,5000	0,021	11,7415	18,06	189418	UHA TLS
TEICOPLANINE INJECTABLE 100 M	J01XA	MYLAN SAS	5		AMM	S	5,9000	0,021	6,0239	18,06	189418	UHA TLS
LINEZOLIDE CP	J01XX	ARROW GENERIQUES			AMM	S	2,2000	0,021	2,2462	18,06	170014	UHA TLS

- 90% de nos achats en anti infectieux en marchés nationaux UNIHA au CHU de Nice
- Actuellement, ni traçabilité, ni transparence
- Le choix de produits responsables est alors difficile...

Ruptures d'approvisionnements dans la filière médicaments en santé humaine

Depuis 2006, les professionnels de santé de tous les pays, dont la France, notent une hausse importante du nombre de ruptures d'approvisionnement en médicaments. Celles-ci concernent aussi bien les pharmacies d'officine que les établissements de santé et tous les types de spécialités.

Qu'est-ce qu'une rupture d'approvisionnement ?

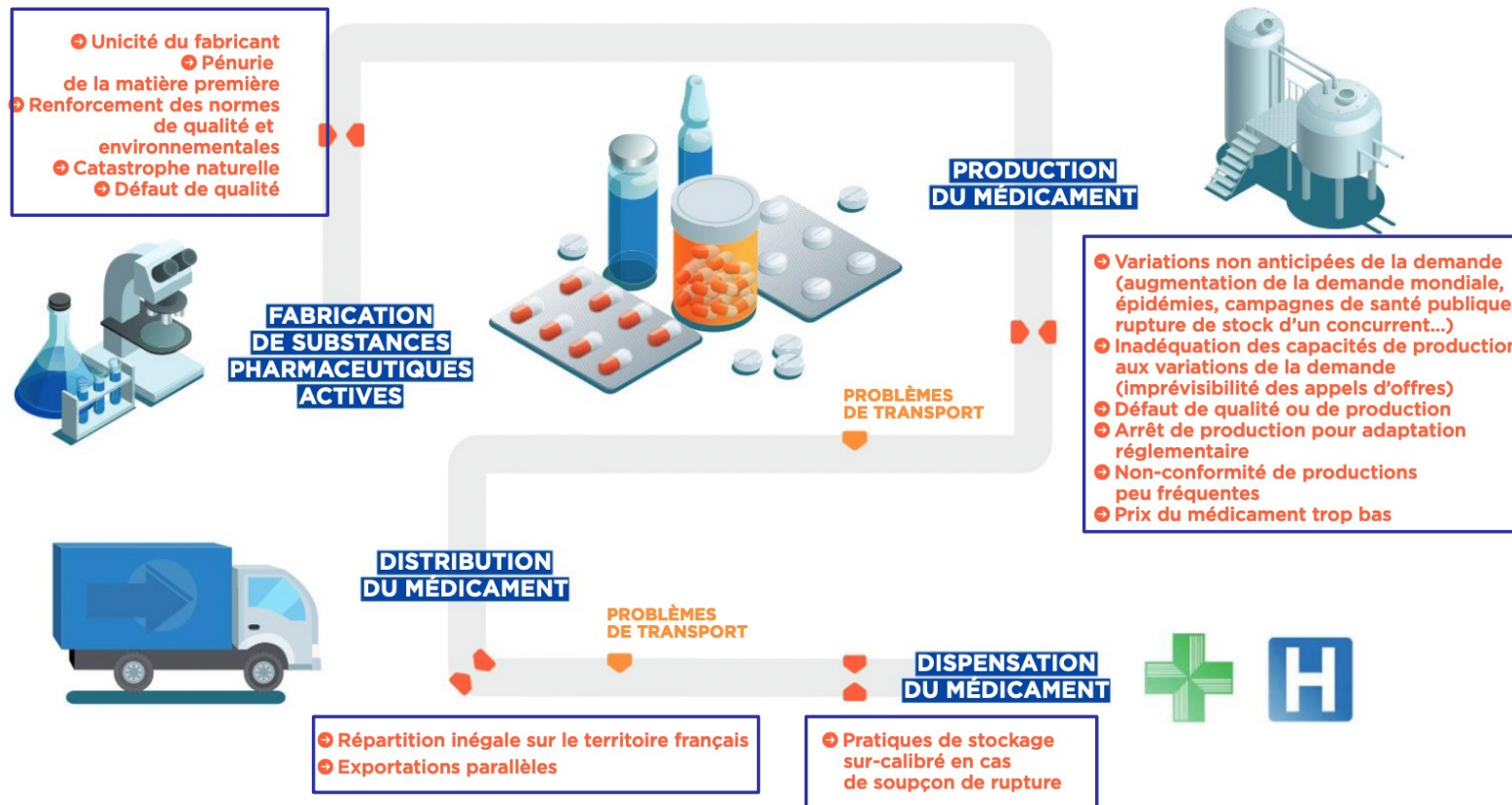
On parle de rupture d'approvisionnement de médicament lorsqu'une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur (PUI) est dans l'incapacité de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures*.

[*décret du 28/09/2012](#)

Ces ruptures sont mondiales,
nationales ou régionales

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique>

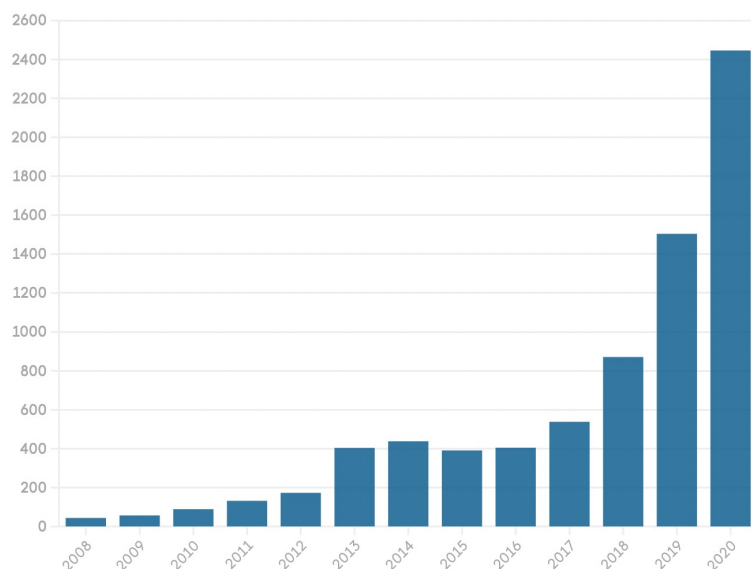
Ruptures possibles à tous les niveaux



- 80 % des usines localisées en Asie du Sud-Est (rentabilité et pollution) contre 20% en 1990
- 1 ou 2 usines fournissant le monde entier

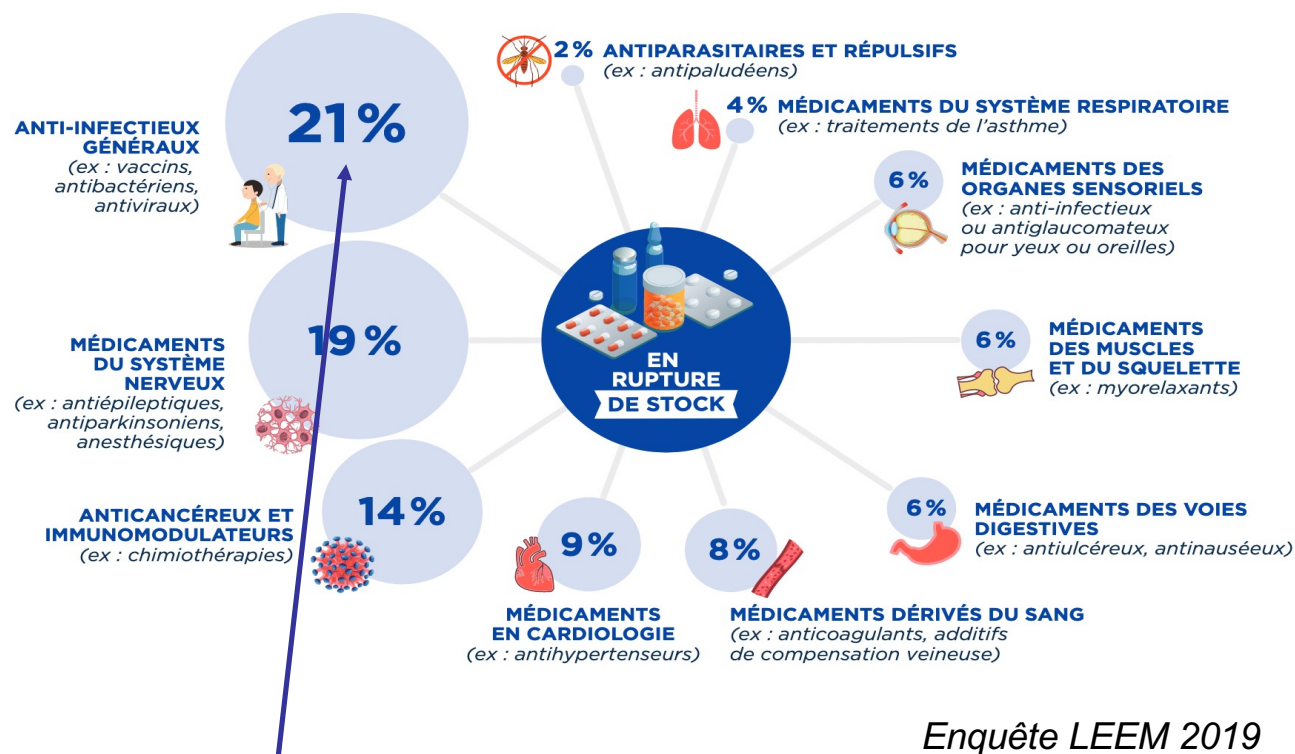
Crédit diapo Rémy Gauzit, CHU Cochin, Paris V

Nombre de signalements pour rupture de stock
Ou risque de rupture de stock, reçus par l'ANSM



x par plus de 45 depuis 2008

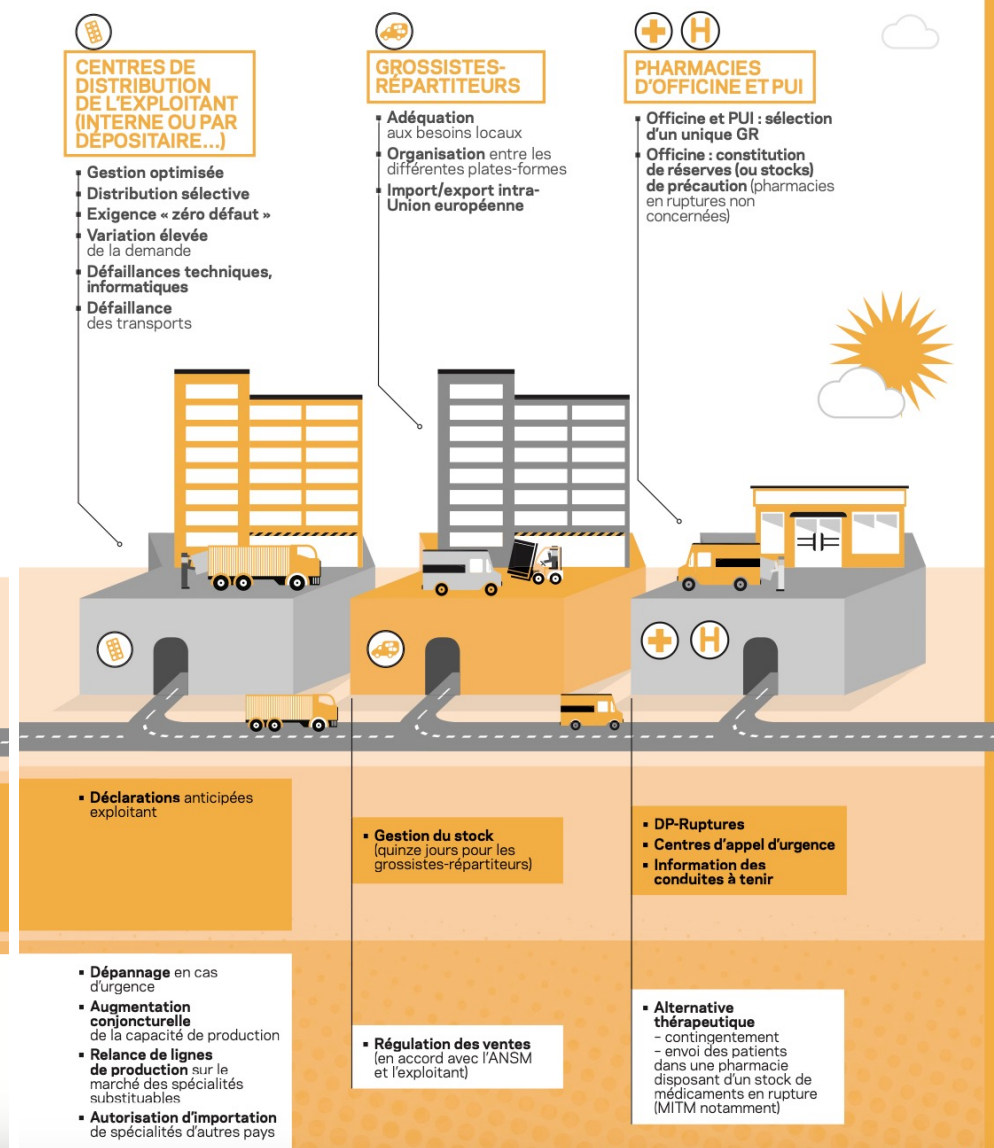
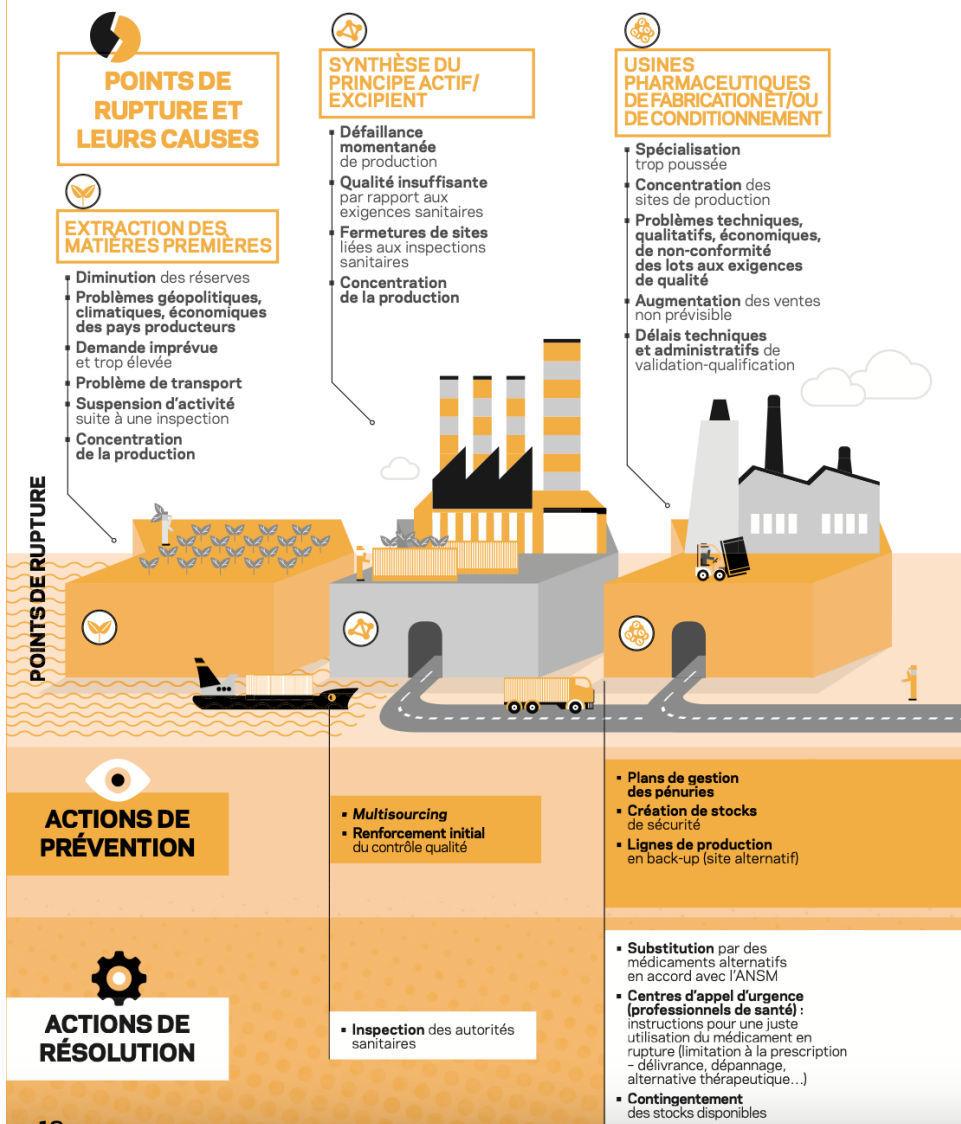
Quels médicaments ?



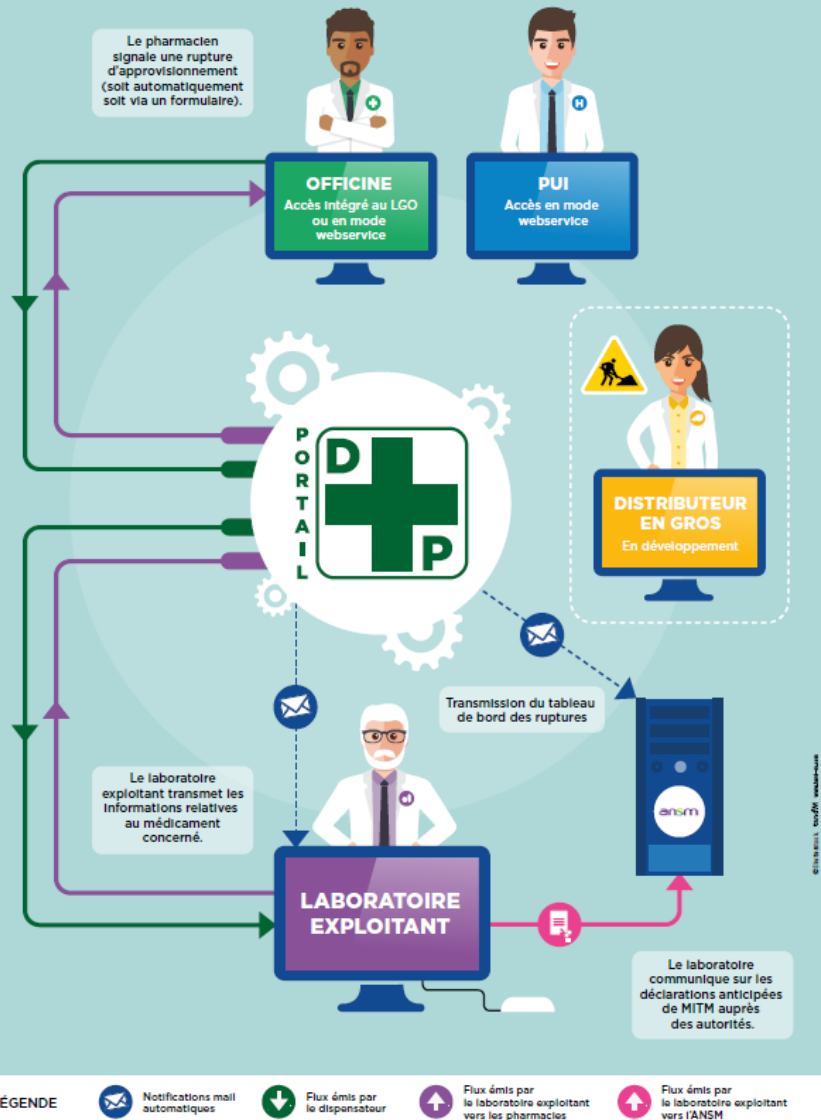
Enquête LEEM 2019

ATB de l'ordre de 12 à 15 %

Ruptures d'approvisionnement : causes, actions de prévention et de résolution



DP-RUPTURES : COMMENT ÇA MARCHE ?



Afin de fluidifier la transmission d'information entre les acteurs du circuit du médicament et améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement, l'Ordre a développé un nouveau dispositif : le DP-Ruptures. Expérimenté depuis mars 2013, cet outil professionnel est actuellement en cours de généralisation dans les pharmacies.

médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)

Dans les faits



Ne marchent vraiment pas bien
et à tous les niveaux



prévenus trop tard

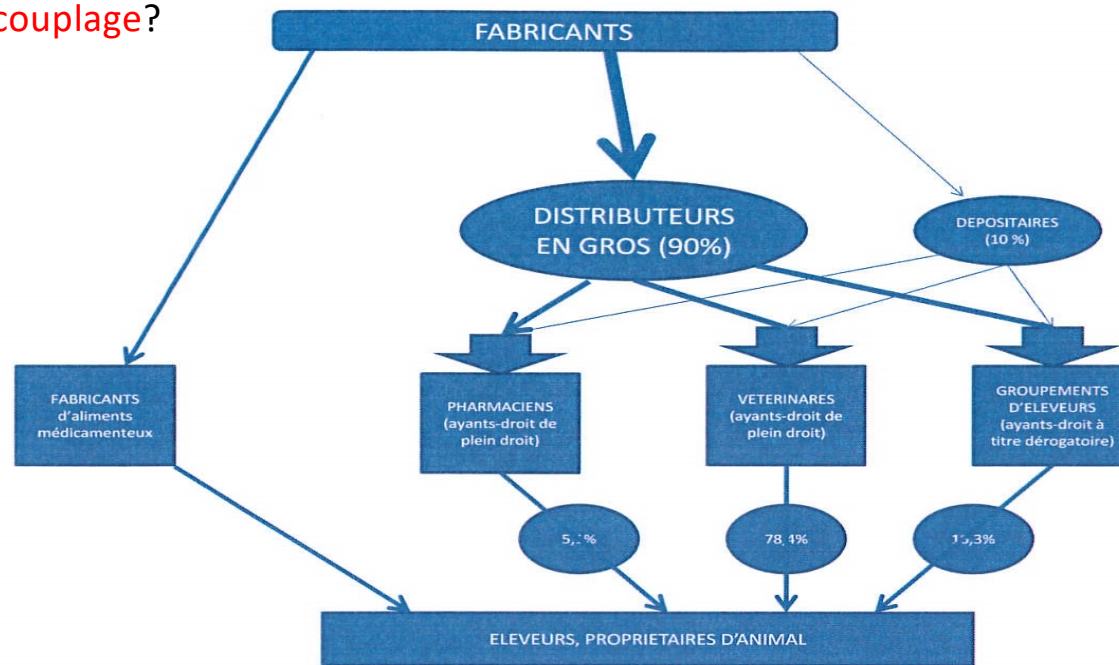
« *Désolé, nous n'avons plus d'amoxicilline ...* »

- Rupture mondiale de la production
- Il semble que certaines officines sont au courant depuis plusieurs semaines
- Première visioconférence avec l'ANSM le 8 novembre 2022 :
 - « *Plus aucun stock pédiatrique d'ici le 1er décembre* »
 - « *Tension d'approvisionnement en forme pédiatrique d'AAC* »
 - « *Stock des formes adultes d'amoxicilline < 2 mois* »

Et en médecine vétérinaire ?

Transport et Logistique

L'industrie Française du médicament vétérinaire est la première en Europe et elle est fortement exportatrice. L'approvisionnement, la détention et la délivrance des médicaments vétérinaires ne peuvent être effectués que par des canaux dûment autorisés. Les vétérinaires prescrivent et vendent : **découplage?**



Pays	avec Mg/PC	Pays	sans Mg / PCU
découplage	U	découplage	
Danemark	47	Autriche	63
Finlande	25	Belgique	180
Italie	NR	Bulgarie	NR
Norvège	11	République tchèque	94
Portugal	166	France	132
Espagne	241	Allemagne	NR
Suède	15	Grèce	NR
		Hongrie	268
		Irlande	52
		Lithuanie	46
		Luxembourg	NR
		Pays Bas	146
		Pologne	NR
		Slovaquie	NR
		Slovénie	46
		Royaume-Uni	75

Diapo William Addey, VetAgro Sup

Les centrales vétérinaires ont acquis un rôle clé pour la disponibilité du médicament vétérinaire

PRIX

- Négociés et identiques pour chaque adhérent
- Sécurisation des prix des produits «sensibles» par les volumes d'achat
- Franco de port

SERVICES

- 1 fournisseur – 1 commande – 1 facture
- Allègement du stock
- Livraisons régulières
- Peu de ruptures
- Mise à jour des tarifs, Chiffrage inventaires...
- Support, suivi, etc.

INDÉPENDANCE

- Approvisionnement tous laboratoires confondus
- Choix : 2500 médicaments • 8000 matériels • 1000 aliments • 1000 autres...
- Adaptation à la capacité de stockage
- Pas de minimum de commande
- Indépendance de la prescription, détachées des enjeux financiers : **accès dans de bonnes conditions à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique**

COMMUNAUTÉ

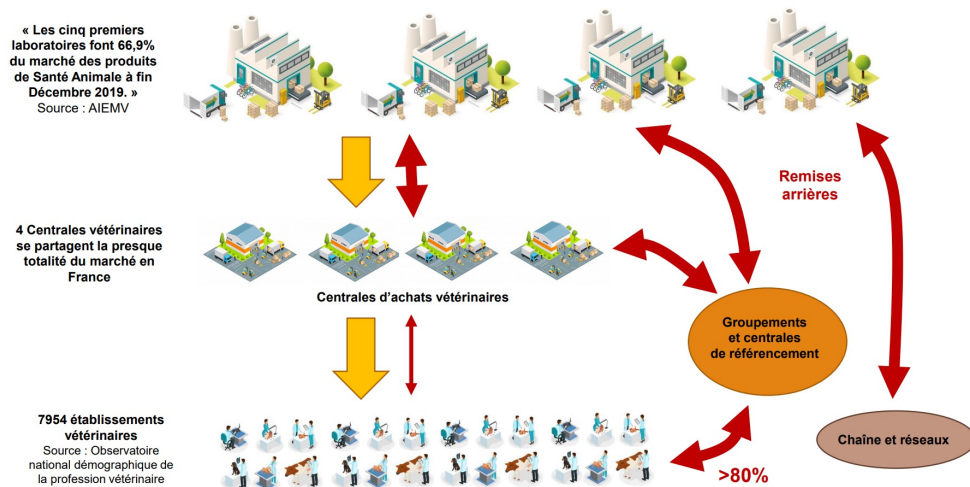
- Veille, relais d'informations, échanges...



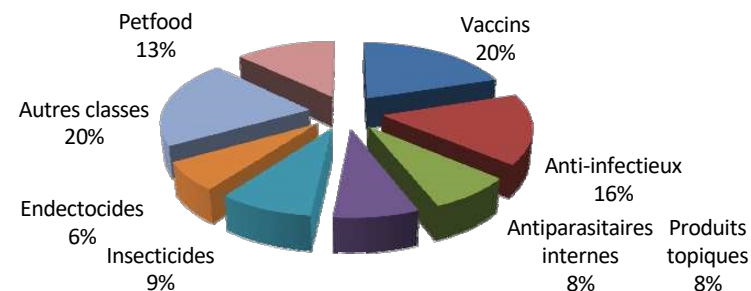
Article R. 5142-51 du CSP
Arrêté du 21 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments vétérinaires

Enjeux financiers

La vente du médicament vétérinaire en France représente un chiffre d'affaires de plus de 2 Mds€, le médicament antibiotique représente un peu plus de 15 % de ce chiffre.



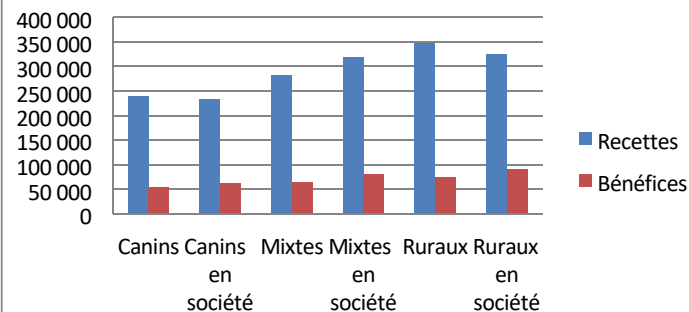
Marché 2011 par classe de produits de santé



Répartition du CA des vétérinaires	Médecine et chirurgie animale	Délivrance de médicaments	Vente d'aliments et d'accessoires
	55 %	30 %	15 %

Prix triple net : C'est le prix réellement payé par le distributeur après remise sur la facture d'achat (remise avant), la remise de ristournes différées (remise arrière) et de la coopération commerciale (services non liés à l'achat des produits ; on parle également de « ristournes »).

Vétérinaires (résultat en euros)

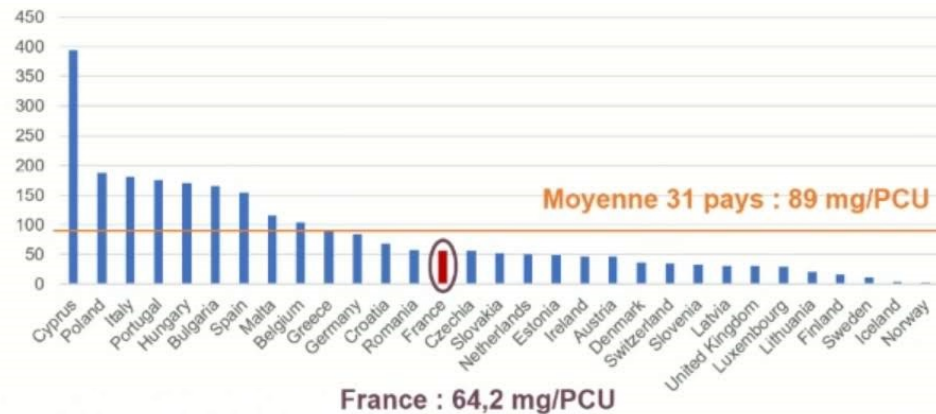


Et en médecine vétérinaire ?

Depuis Ecoantibio1 : plus d'autorisation Remise (avant – arrière) Rabais Ristourne sur antibiotique (en 2014 pic stockage puis chute)

C3G/C4G Quinolones seulement One shot par vétérinaire ou antibiogramme

Source (Anses Resapath)



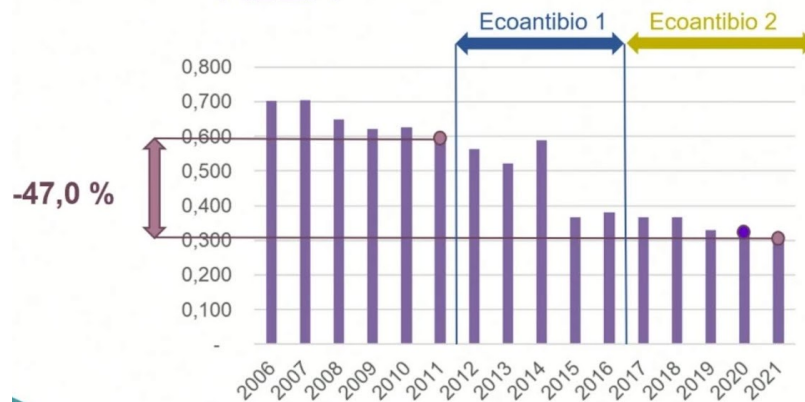
Fluoroquinolones

ALEA toutes espèces

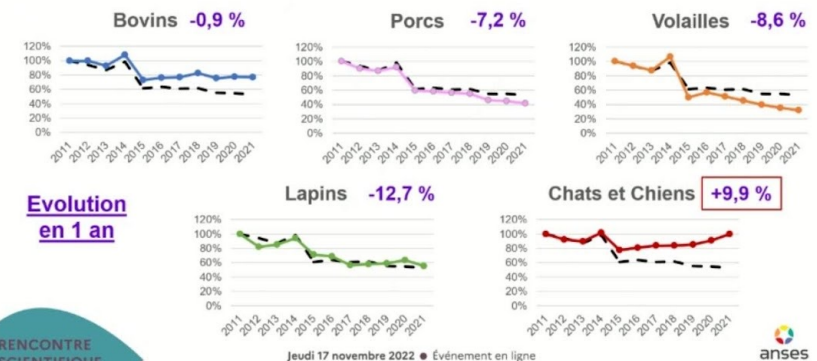
Par rapport à 2013 : - 87,7 %



ALEA



Evolution de l'exposition par espèce



Surveillance des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2020

Rapport annuel

Octobre 2021

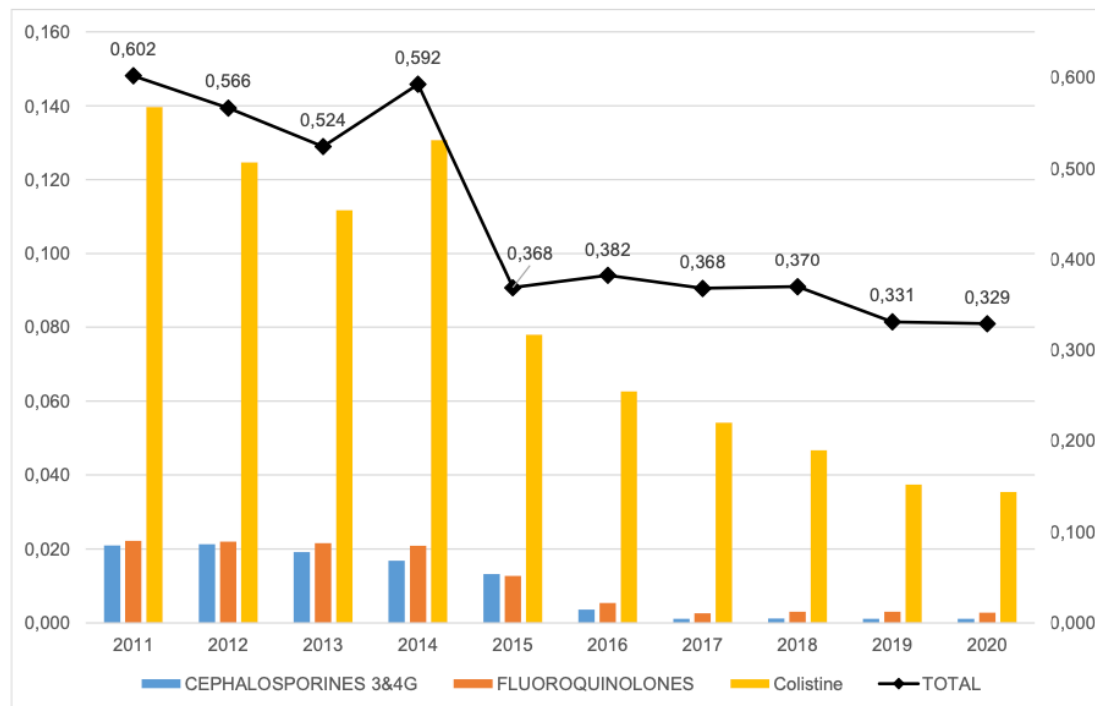
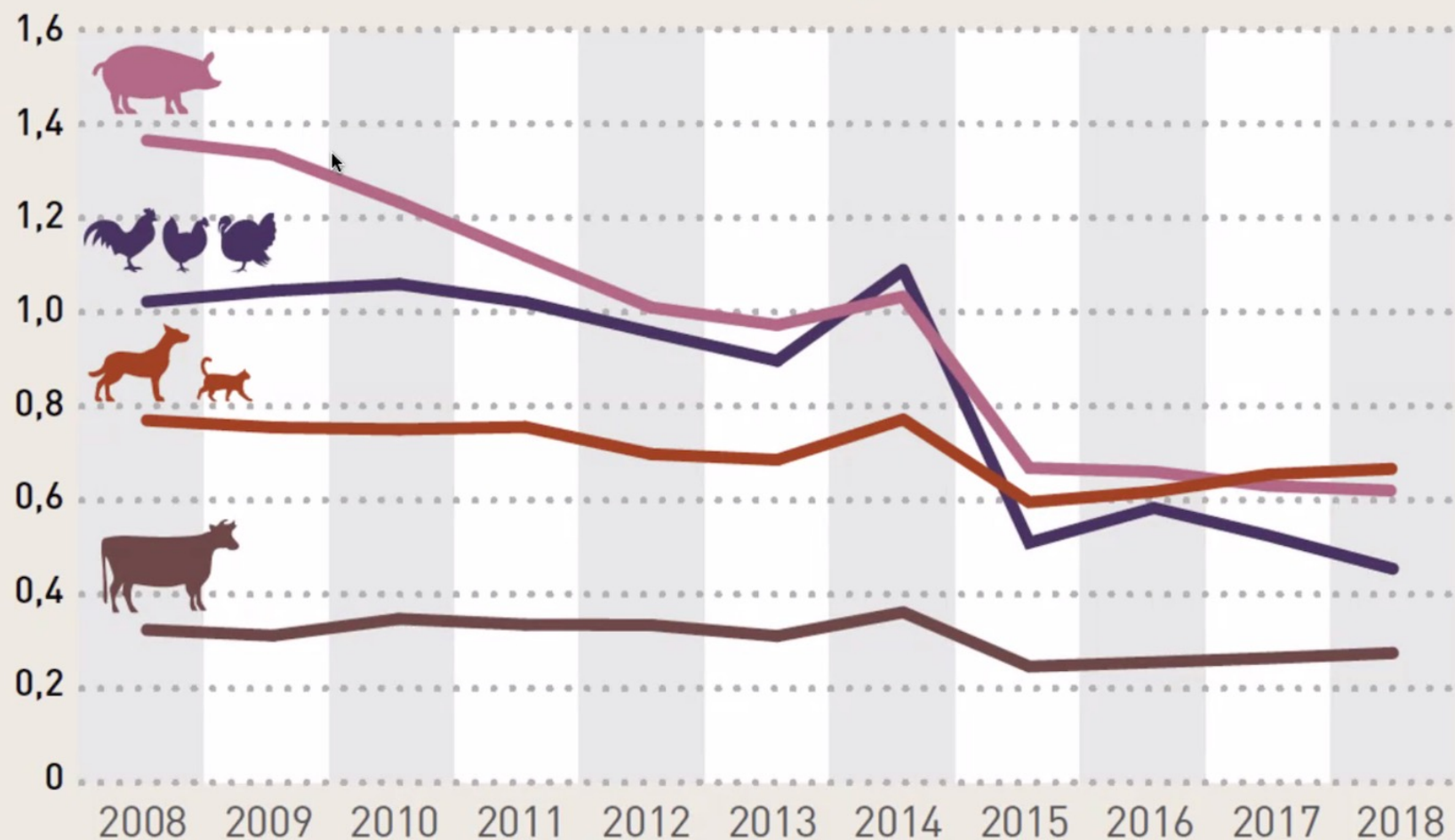


Figure 35 : Evolution de l'exposition aux Céphalosporines de dernières générations, aux Fluoroquinolones et à la colistine et de l'exposition globale depuis 2011

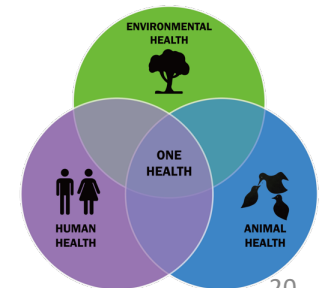
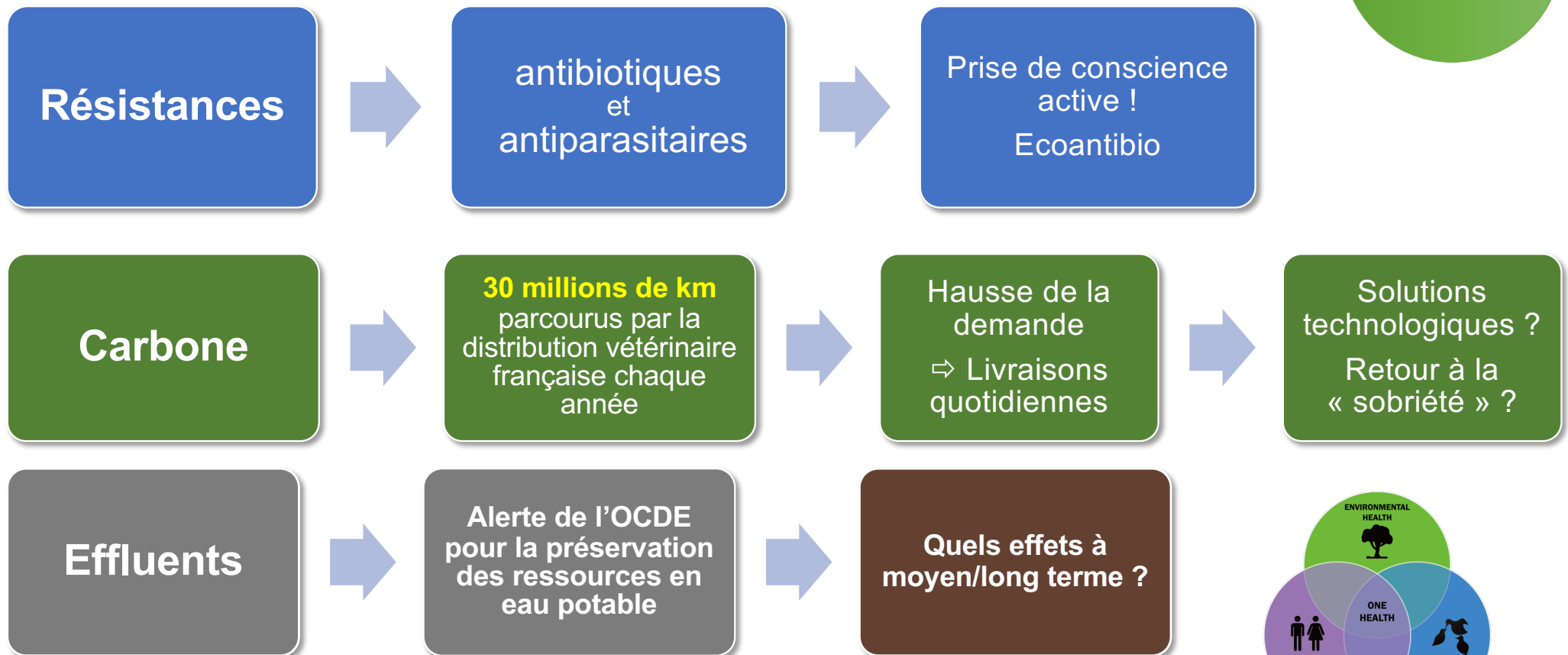
Entre 2011 et 2020, l'exposition globale des animaux a diminué de 45,4 % (Figure 35). Sur cette période, de fortes baisses d'exposition ont été observées pour les Céphalosporines de dernières générations (-94,8 %), les Fluoroquinolones (-87,6 %) et la colistine (-74,6 %).

Estimation du nombre de traitements par animal (ALEA¹)



Enjeux environnementaux

ÉCOLOGIQUE





Entre impacts écologiques et ruptures de stock, quels choix pour l'antibiothérapie de demain ?

Lundi 14 novembre 2022 - PARIS



- 13h30 Accueil des participants
- 14h00 Introduction

Session 1 : Antibiotiques : entre impact écologique et ruptures de stock

- 14h15 Quel impact écologique de l'utilisation des antibiotiques ?
- 14h30 Quel impact écologique de la production des antibiotiques ?
- 14h45 Les ruptures de stock d'antibiotiques en médecine humaine

Discussion : concernant l'impact écologique, quelle antibiothérapie pour demain ?

Session 2 : quels sont les freins et les leviers pour choisir et/ou produire des antibiotiques à faible impact en France et en Europe ?

- 15h30 Le point de vue du prescripteur en médecine humaine
- 15h45 Le point de vue du prescripteur vétérinaire
- 16h00 Le point de vue économique : exemple des centrales d'achat
- 16h15 Le point de vue juridique droit européen, normes internationales
- 16h30 Table ronde entre les orateurs et la salle

Pause-café

Session 3 : construire l'antibiothérapie de demain

- 17h15 Comment accélérer l'accès aux antibiotiques dans les pays qui en ont besoin ?
- 17h30 Sensibilisation des étudiants en Médecine
- 17h45 Construire une souveraineté en antibiothérapie sur le sol européen
- 18h05 Des critères environnementaux pour la production, la distribution et la prescription d'antibiotiques : discussion et propositions concrètes avec des représentants des pouvoirs publics, ministères de la santé, de la transition écologique et de l'agriculture, l'ANSM, SPF, le LEEM, le SIMV et des prescripteurs
- 19h00 Conclusion, fin de la journée

Cocktail dînatoire





SURLEFRONT

MÉDICAMENTS : LA BOMBE À RETARDEMENT

Lundi 14 Novembre 2022



<https://www.france.tv/france-5/sur-le-front/4269463-medicaments-la-bombe-a-retardement.html>

Pour conclure

On attend des antibiotiques efficaces, peu coûteux, toujours disponibles...

Mais peut-être vaut-il mieux un antibiotique un peu plus cher, mais efficace, sans contrefaçon, sans risque de pénurie, sans risque environnemental ?

La politique du « moins disant » a un coût, un coût en perte d'efficacité, en apparition de résistances bactériennes, de mauvaise gestion des effluents industriels, en impact environnemental, de diffusion des résistances bactériennes au niveau mondial dans notre environnement...

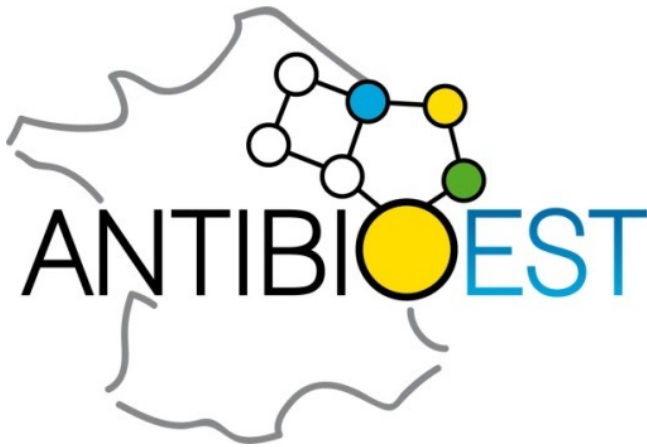
Nous sommes tous responsables de ces/nos choix en tant que prescripteurs, pharmaciens, microbiologistes, vétérinaires, patients, citoyens ...



A nous de réagir...
Avant de se prendre le mur...



Merci pour votre attention



<https://www.antibioest.org/>
<https://www.cpias-grand-est.fr>

florence.colas@chru-strasbourg.fr
f.lieutier@chru-nancy.fr