

DATE:12/12/2022

RÉFÉRENCE: DGS-URGENT N°2022_82 REPLY (HORS COVID 19)

TITRE : REPLY - TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT EN AMOXICILLINE : RECOMMANDATIONS

Professionnels ciblés

Tous les professionnels

Professionnels ciblés (cf. liste ci-dessous)

Chirurgien-dentiste

Audioprothésiste

Podo-Orthésiste

Ergothérapeute

Autre professionnel de santé

Sage-femme

Manipulateur ERM

Orthopédiste-Orthésiste

Diététicien

Médecin-autre spécialiste

Pédicure-Podologue

Pharmacien

Infirmier

Opticien-Lunetier

Psychomotricien

Masseur Kinésithérapeute

Orthoptiste

Orthoprothésiste

Médecin généraliste

Orthophoniste

Technicien de laboratoire médical

Zone géographique

National

Territorial (cf. liste ci-dessous)

Mesdames, Messieurs,

Les **difficultés d'approvisionnements en amoxicilline**, seule ou en association à l'acide clavulanique, persistent.

Dans ce contexte, il est rappelé que **la prescription comme l'utilisation à bon escient des antibiotiques sont essentielles**.

Afin de sécuriser au mieux la situation et garantir la couverture des besoins des patients, vous pourrez trouver :

- en première partie de ce message, une information pratique sur la **Dispensation à l'Unité (DAU)** qui doit être favorisée dans le contexte actuel (cf. *annexe-1*);
- en seconde partie, des propositions du Groupe de Pathologie Infectieuse de la Société Française de Pédiatrie, de l'Association Française de Pédiatrie ambulatoire et de la Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française face aux fortes tensions d'approvisionnement des formes pédiatriques orales d'amoxicilline et d'amoxicilline-acide clavulanique, **ces propositions s'intégrant dans le contexte particulier de tensions d'approvisionnement de ces présentations** (cf. *annexe-2*).

Par ailleurs, dans les suites du message DGS-Urgent n°2022_83 du 6 décembre 2022, il est rappelé que le streptocoque du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) est un pathogène strictement humain qui se transmet principalement par gouttelettes respiratoires, et parfois par contact direct avec une plaie infectée. **Il est le plus souvent responsable d'infections non invasives bénignes**, comme les angines érythémateuses ou érythémato-pultacées, ou l'impétigo. **Il est important de rappeler que plus de 80 % des angines sont d'origine virale et que l'antibiothérapie (amoxicilline en 1^{ère} intention) n'est recommandée qu'en cas de TROD angine positif.**

Dans de plus rares cas, le streptococoque du groupe A (SGA) est responsable d'infections invasives (IISGA) potentiellement graves (bactériémies, infections cutanées nécrosantes, arthrites...), dont certaines peuvent se compliquer d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS), dû à la production d'une toxine. La létalité des IISGA est estimée à 20% toutes pathologies confondues (plus élevée pour les formes sévères comme les SCTS). **Ces infections invasives (IISGA) justifient une mise sous antibiothérapie.**

Les données du réseau de laboratoires hospitaliers « EPIBAC » montrent que les IISGA sont en constante augmentation depuis près de 20 ans, passant de 1,2 cas/100 000 habitants en 2000 à 4,4 cas/100 000 habitants en 2019 (soit environ 2500 cas tous âges confondus).

Nous vous remercions de votre mobilisation.

Dr Grégory EMERY
Directeur Général adjoint de la Santé

Signé

Annexe – 1 La Dispensation à l'unité des antibiotiques en pratique

Le ministère de la Santé et de la Prévention a œuvré pour l'entrée en vigueur du dispositif de la dispensation à l'unité des antibiotiques applicable depuis la publication de trois mesures législative et réglementaires.¹

Depuis mars 2022, les pharmaciens d'officine peuvent ainsi dispenser à l'unité un traitement antibiotique par voie orale présenté en blister ou sachet-dose.

Le décret relatif à la délivrance à l'unité de certains médicaments en pharmacie d'officine précité définit les modalités particulières de conditionnement, d'étiquetage, d'information du patient et de traçabilité des médicaments délivrés à l'unité en pharmacie d'officine.

En pratique, le pharmacien remet au patient le nombre exact d'unités prescrites qu'il délivre dans un conditionnement approprié de son choix permettant d'en assurer le transport et la conservation. Une étiquette est apposée sur ce conditionnement, elle reprend l'ensemble des informations nécessaires au patient, listées dans le décret précité.

En complément, le pharmacien peut photocopier la notice et la remettre au patient.

Après dispensation, les unités restantes dans la boîte seront conservées à la pharmacie de façon à être utilisées lors d'une dispensation ultérieure.

La facturation des unités délivrées par le pharmacien se fait à l'unité comme c'est le cas pour les stupéfiants.

Les pharmaciens sont rémunérés à hauteur de 1€ par délivrance à l'unité dans la limite de 500€ par an comme convenu dans la convention nationale entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.

L'étiquette doit porter les mentions suivantes :

- 1° Le nom de la spécialité pharmaceutique, le dosage et la forme pharmaceutique ;
- 2° Le cas échéant, la mention du destinataire (« nourrisson », enfant » ou « adulte ») ;
- 3° La ou les dénominations communes lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives ;
- 4° Le cas échéant, les précautions particulières de conservation ;
- 5° La date de péremption en clair ;
- 6° Le numéro de lot de fabrication ;
- 7° Les nom et prénom du patient ;
- 8° La posologie, et la durée du traitement ;
- 9° La date de délivrance ;
- 10° Le nombre d'unités délivrées au patient.

¹Loi n° 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire, notamment son article 40 :

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041553759>

Décret n° 2022-100 du 31 janvier 2022 relatif à la délivrance à l'unité de certains médicaments en pharmacie d'officine

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045100197>

Arrêté du 1er mars 2022 portant création de la liste des spécialités pouvant être soumises à une délivrance à l'unité en application de l'article R. 5132-42-2 du code de la santé publique

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045316943>



Annexe –2 Propositions du Groupe de Pathologie Infectieuse de la Société Française de Pédiatrie, de l'Association Française de Pédiatrie ambulatoire et de la Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française face aux fortes tensions d'approvisionnement des formes pédiatriques orales d'amoxicilline et d'amoxicilline-acide clavulanique

Les fortes tensions d'approvisionnement des formes pédiatriques d'amoxicilline et d'amoxicilline-acide clavulanique **retentissent sur la disponibilité de l'ensemble des formes orales d'antibiotiques**. En effet, ces deux antibiotiques représentaient, avant la pénurie, 60 à 75 % des prescriptions. Les stocks disponibles limités des autres antibiotiques et les reports des prescriptions déjà observés (effet domino) font que l'insuffisance s'est propagée à de très nombreuses formes pédiatriques d'autres antibiotiques. De plus, les faibles parts de marché occupées par ces derniers avant la crise, vont vraisemblablement étendre la pénurie à l'ensemble des formes pédiatriques (incluant pénicilline V, et macrolides : azithromycine, clarithromycine), avec un impact sur **des pathologies ne nécessitant pas de traitement par amoxicilline** : infections urinaires, relais oraux d'infections graves traitées initialement par des formes parentérales...

Le premier message est de **limiter strictement les prescriptions** aux **indications des recommandations officielles chez l'enfant comme chez l'adulte**. En effet, les situations cliniques ne justifiant pas d'antibiotique représentent la majorité des prescriptions en France : bronchites, rhinopharyngites, laryngites, bronchiolites, angines sans TDR positif (TDR négatif ou non fait), otites congestives, otites séreuses, suspicions d'otites non confirmées par l'otoscopie, syndromes grippaux ou COVID-19, fièvre sans point d'appel (hors pathologie chronique), impétigos non étendus, furoncles, quasi-totalité des infections digestives... **En période de pénurie, ces prescriptions inutiles ne sont plus admissibles**.

Le second message est le **raccourcissement des durées de traitement** pour toutes les pathologies fréquentes : cela doit devenir la règle en période de difficultés d'approvisionnement

Les choix d'antibiotiques proposés **tiennent compte de l'information mise à disposition par l'ANSM sur les stocks disponibles et prévisions d'approvisionnement au niveau national dans les semaines à venir : lorsque les formes pédiatriques des antibiotiques ne sont pas disponibles**, dans la majorité des situations où elles s'avèrent nécessaires, **ce sont les formes adultes qui doivent être prescrites en adaptant approximativement les doses au poids** et à l'âge de l'enfant, et en économisant au maximum les ressources à disposition. Cette pratique est relativement aisée pour certains antibiotiques (comprimé dispersible ou forme sachet), plus difficile pour d'autres, nécessitant des préparations avant administration. Du fait des stocks limités de la quasi-totalité des formes pédiatriques des autres antibiotiques, le report sur ces molécules peut représenter un risque majeur pour des patients souffrant de pathologie chronique grave. A titre d'exemple, la pénicilline V est utilisée aujourd'hui essentiellement pour prévenir les infections graves notamment à pneumocoque chez les drépanocytaires et aspléniques. Prescrire cette molécule pour les angines risque de retentir gravement sur la prise en charge de ces patients.

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.

<p>Angine (en 1ère intention)</p>	<p>Les angines représentaient avant la pénurie 10 à 20 % des prescriptions d'antibiotiques considérées comme justifiées selon les recommandations officielles en France</p>	<p>Amoxicilline suspension buvable 50 mg/kg/j (max 2g/jour) en 2 prises/ j pour 6 jours</p>	<p>Cefpodoxime suspension buvable 8 mg/kg/jour (max 200 mg/j) en 2 prises pour 5 jours</p>	<p>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</p>	<p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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 H. influenzae) 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.
<p>Sinusite aiguë (en 1ère intention)</p>	<p>Les sinusites représentaient moins de 10 % des prescriptions d'antibiotiques considérées comme justifiées selon les recommandations officielles</p>	<p>Amoxicilline suspension buvable 80 à 100 mg/kg/j (max 3 g/jour) en 2 prises/ j pour 10 jours</p>	<p>Cefpodoxime suspension buvable 8 mg/kg/ jour (max 400 mg/j) en 2 prises pour 10 jours</p>	<p>Amoxicilline adulte cp 1 g dispersible En 2 prises par jour toutes les 12 heures. Lien 2 5 jours de traitement</p>	<p>Cefpodoxime suspension toutes les 12 heures, ou à défaut cp adulte écrasé de 100 mg 5 jours de traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
<p>Pneumonie (en 1ère intention)</p>	<p>Les pneumonies représentaient moins de 5 % des prescriptions d'antibiotiques considérées comme justifiées selon les recommandations officielles en France</p>	<p>Amoxicilline suspension buvable 80 à 100 mg/kg/j (max 3 g/j) en 3 prises pour 5 jours</p>	<p>Ceftriaxone 50 mg/kg/j 1 IVL/j</p>	<p>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</p>	<p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> -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.

<p>Pyélonéphrite (en 1ère intention)</p>	<p>Les pyélonéphrites représentaient moins de 5 % des prescriptions d'antibiotiques considérées comme justifiées selon les recommandations officielles en France</p>	<p><i>Traitement initial (2 à 3 jours)</i> Amikacine 20 mg/kg/j en 1 IVL/j Ceftriaxone 50 mg/kg/j 1 IVL/j ou 1 IM/j Céfixime suspension : 8 mg/kg/j (max 400 mg/j) en 2 prises par jour (toutes les 12 heures)</p> <p><i>Relais oral</i> (f° 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)</p>	<p><i>Traitement initial</i> Amikacine IV Ceftriaxone IV ou IM</p> <p><i>Relais oral 2 à 3 jours après</i> (f° 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</p>	<p>- 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</p>
---	--	---	---	--

- Les ordonnances de dilution type d'amoxicilline et d'amoxicilline acide clavulanique ont été réalisées par l'équipe de pédiatres et de pharmacie de l'hôpital Trousseau (APHP) et validées par le GPIIP, la Société Française de Pharmacie Clinique Pédiatrique et par l'Académie Nationale de Pharmacie.
- Pour des traitements antibiotiques d'une durée supérieure à 5 jours, le plus souvent effectués en relais d'une antibiothérapie IV débutée à l'hôpital (infections cervicales profondes, ethmoïdite, infections ostéo-articulaires, pleuro-pneumopathies...), il est possible d'effectuer des préparations magistrales.

Message DGS-URGENT N°2022_82 REPLY (HORS COVID 19) diffusé le 21/11/2022

Mesdames, Messieurs,

L'amoxicilline, seule ou en association à l'acide clavulanique, fait l'objet de fortes tensions d'approvisionnement en France. Les formes de ces antibiotiques les plus impactées sont principalement les suspensions buvables en flacon, qui sont majoritairement prescrites en ville chez les enfants.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met tout en œuvre pour sécuriser au mieux la situation et garantir la couverture des besoins des patients, en lien avec les associations de patients et les professionnels de santé.

Dans ce contexte, la prescription comme l'utilisation à bon escient de ces antibiotiques sont essentielles. Nous rappelons que les antibiotiques n'ont aucune efficacité contre les infections virales, dont les bronchiolites, la grippe, le Covid-19, les rhinopharyngites et la grande majorité des angines et des otites.

Ces tensions concernent toute l'Europe, ainsi que d'autres marchés internationaux. Les formes les plus concernées sont :

- Clamoxyl (amoxicilline) et génériques (dosages 125 mg/5ml, 250 mg/5 ml et 500 mg/5 ml) ;
- Augmentin (amoxicilline/acide clavulanique) et génériques (dosage 100 mg/12,5 mg/ml).

Ce sont les antibiotiques les plus prescrits chez l'enfant. D'autres formes orales, plutôt destinées à l'adulte (comprimés, gélules, etc.), font également l'objet de tensions.

Les laboratoires expliquent ces tensions en amoxicilline par l'augmentation très importante de la consommation en antibiotiques couplée à des difficultés sur les lignes de production industrielle. Lors de la pandémie de Covid-19, la demande en amoxicilline avait très fortement diminué, conduisant à une réduction voire un arrêt de certaines lignes de production, qui n'ont pas retrouvé leur capacité de production d'avant la pandémie.

L'ANSM a demandé aux laboratoires d'augmenter leur capacité de production. Des investigations sont également en cours pour identifier des pistes d'importation de ces antibiotiques depuis l'étranger.

Recommandations pour les médecins

Ces recommandations ont été élaborées en lien avec le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie (SFP), l'Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA), et la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

1. Nous rappelons que les antibiotiques ne doivent pas être prescrits dans des situations qui ne le nécessitent pas (infections dont l'origine est très majoritairement virale), à savoir :

- Rhinopharyngite, laryngite ;
- Otite congestive, otite séreuse et otite de diagnostic incertain ;
- Bronchiolite, bronchite aiguë ;
- Angine aiguë chez l'adulte :
 - Sauf si vous avez réalisé un [test rapide d'orientation diagnostique](#) (TroD) à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (sga), et que le résultat est positif ;
 - Si le TroD ne peut pas être réalisé lors de la consultation, vous pouvez recourir à une ordonnance de dispensation conditionnelle pour les antibiotiques : inscrivez sur l'ordonnance « Si TroD angine positif, sous x jours calendaires ». Ainsi, le pharmacien ne délivrera l'antibiotique que si le résultat du TroD réalisé à l'officine est positif ;
- Angine aiguë chez un enfant âgé de moins de 3 ans ;
- Grippe et Covid-19 ;
- Crise d'asthme fébrile ;
- Suspicion de pneumonie sans examen de confirmation (radiographie ou échographie, dosage de la CRP sérique) ;
- Infections cutanées superficielles (impétigo) et dermatoses impétiginisées ;
- Fièvre non expliquée.

Si votre patient présente une infection virale, ne nécessitant pas d'antibiotiques, remettez-lui une [ordonnance de non-prescription](#).

2. Si un antibiotique est nécessaire, suivez les [recommandations de bonne pratique](#) élaborées par la Haute Autorité de santé en considérant ces adaptations :

- **Limitez à 5 jours** la durée d'un traitement par antibiotiques oraux dans la plupart des pathologies infectieuses courantes (angines bactériennes, otites, pneumonies...);
- **En cas d'otite moyenne aiguë purulente du nourrisson et de l'enfant**, vous pouvez initier une antibiothérapie :
 - d'emblée, chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois ; ou si otite compliquée (fièvre élevée, otalgie intense et otorrhée) ;
 - si absence d'amélioration en 36-48 heures sous antipyrétique, chez le nourrisson de plus de 6 mois et l'enfant.

Recommandations pour les pharmaciens

Un contingentement quantitatif est déjà mis en place en ville et à l'hôpital pour gérer au mieux les stocks disponibles.

Dans ce contexte de fortes tensions en amoxicilline et amoxicilline-acide clavulanique par voie orale, vous devez tenir compte :

- **Prise en charge des angines aiguës**
 - Devant toute prescription d'amoxicilline, vérifiez la présence du résultat du Trod. En cas de doute, contactez le médecin ; vous pouvez si nécessaire effectuer vous-même le Trod (à partir de 10 ans) ;
 - Si un patient se présente à vous avec les symptômes d'une angine et sans consultation médicale préalable, effectuez un [Trod angine](#) ;
- **Dispensation des antibiotiques**
 - **Dispensez autant que possible ces antibiotiques dans des conditionnements adaptés à une durée de traitement de 5 jours** recommandée dans la plupart des pathologies infectieuses courantes (angines bactériennes, otites, pneumonies...);
 - Priorisez [la dispensation à l'unité des spécialités](#) dès que cela est possible.

Toutes ces recommandations sont également disponibles sur le lien suivant : <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>. Et seront complétées dans les semaines à venir au fur et à mesure de l'avancée des travaux avec nos parties prenantes.

Dr Grégory EMERY

Directeur Général adjoint de la Santé

Signé