الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

People's Democratic Republic of Algeria

The Minister of Higher Education and Scientific Research

ⵜⴰⴳⴰⵍⵜ ⵏ ⵜⵣⵔⴼⵜ ⴷ ⵜⵙⵙⵏⵜⵉⵡⵉⵏ ⵏ ⵜⵣⵣⵓⵖⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY TLEMCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT

جامعة أبوبكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب قسم الصيدلة

MEMOIRE DE FIN D'ÉTUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

pénurie des antibiotiques en Algérie, impact, les causes et les solutions

Présenté par :

HAMOUN MOUAD

GHAZI NADIR MOUAD

Soutenu le

15 JUIN 2025

Jury

Président :

Dr BENATTA DALILA MCB en pharmacie galénique

Membres :

Dr BOUKLI HACEN MOHAMED NASSIM MCB en pharmacie clinique

DR.BOUHMAMA LOUBNA MCB en gynécologie obstétrique

Dr.BOUKLI HACEN BASSIM pharmacien d'officine ; enseignant au département de pharmacie de Tlemcen ; membre élus à la SORP région Tlemcen ; ancien président du SNAPO bureau Tlemcen

Encadrant :

Dr BENSSOUINA FATIMA ZAHRA MCB en pharmacie clinique

Année universitaire : 2024-2025

Remerciement :

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire. Leur soutien, leurs conseils et leur disponibilité ont été des piliers essentiels tout au long de ce projet de recherche.

À notre chère encadrante, Dr. Benssouina Fatima Zahra :

Nos plus sincères remerciements vont à notre directrice de mémoire, le Dr. Benssouina, pour son encadrement inestimable et sa guidance experte. Sa rigueur scientifique, sa capacité à susciter la réflexion critique et ses conseils méthodologiques précis ont été déterminants pour l'orientation et l'approfondissement de ce travail. Nous avons particulièrement apprécié sa disponibilité constante, sa patience face à nos interrogations et la confiance qu'elle nous a accordée. C'est avec une immense fierté que nous voyons nos noms associés au vôtre dans le cadre de ce travail. Les mots nous manquent pour exprimer toute la gratitude et l'appréciation que nous ressentons envers vous. Nous sommes plus que ravis d'avoir eu l'opportunité d'être sous votre tutelle. Votre dévouement envers vos étudiants, et en particulier envers nous, ne passe pas inaperçu. Nous vous exprimons notre respect le plus profond pour tout ce que vous incarnez en tant qu'enseignante.

Nous espérons être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

À notre président de jury DR. BENATTA DALILA : Nous tenons à vous remercier chaleureusement pour l'honneur que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de notre projet de fin d'études. Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect envers vous.

Nous remercions également les membres du jury :**_Dr.BOUKLI HACEN MOHAMED NASSIM ; DR.BOUHMAMA LOUBNA ; Dr.BOUKLI HACEN BASSIM**, pour avoir accepté de consacrer leur temps précieux à l'évaluation de ce travail. Leurs futures remarques et suggestions constructives seront d'une grande valeur pour améliorer notre compréhension du sujet et pour notre future carrière.

Les personnelles de service chirurgie A de CHU Tlemcen :

Nos remerciements les plus chaleureux s'adressent aussi à l'ensemble du personnel du service de Chirurgie A de Chu Tlemcen, surtout les résidents, pour leur disponibilité et leur aide dans la collecte des données. Nous les remercions d'avoir partagé leur temps et leur expertise, malgré les contraintes de leur quotidien.

Nous n'oublions pas d'exprimer notre gratitude envers l'ensemble de nos enseignants du département de Pharmacie qui nous ont transmis les connaissances fondamentales et les compétences méthodologiques nécessaires à la bonne conduite de cette recherche et à notre parcours universitaire. Leur enseignement a jeté les bases de cette étude.

Enfin, nous souhaitons exprimer notre plus profonde gratitude à notre famille, nos proches et nos amis. Leur soutien inconditionnel, leurs encouragements constants et leur patience sans faille ont été d'une aide précieuse pour traverser les moments de doute, maintenir notre motivation et alléger la pression inhérente à la rédaction d'un mémoire. Merci d'avoir été là, à chaque étape de ce parcours.

Table des matières

Introduction 1

Chapitre 1 : 5

L'ampleur de la pénurie des antibiotiques 5

1) Définition des pénuries des antibiotiques : 6

1-1.Définition des antibiotiques : 7

Classification : 8

1-2.Types d'agents antimicrobiens : 9

1-3.Mécanismes d'action des différentes molécules : 9

1-4.L'ampleur de marché pharmaceutique mondial : 10

1-5.Définition de la pénurie de médicaments : 11

a) Absence de définition normalisée : 11

b) Définitions couramment utilisées : 13

1-6.Définition de la pénurie des antibiotiques en Algérie : 14

1-7.Les antibiotiques commercialisés en Algérie : 14

2) Données statistiques sur la pénurie des médicaments : 15

3) Données statistiques sur la pénurie des antibiotiques : 17

4) Conséquence de la pénurie des antibiotiques : 19

4-1. sure la santé personnelle et public : 19

4-2. Conséquences économiques : 24

4-3. L'impact de la pénurie sur la santé mentale des patients et les professionnels de santé : 26

Chapitre 2 : 28

Les Causes des pénuries des antibiotiques 28

A) Problèmes d'approvisionnement : 29

a) La chaîne d'approvisionnement des médicaments : 29

b) Le pharmacien dans la chaîne d'approvisionnement des médicaments : 31

1) Problèmes de fabrication : 33

1-1. Problèmes de qualité : 33

1-2. Priorités concurrentes : 34

2) Indisponibilité de matières premières : 35

3) Problèmes économiques : 36

3-1. Faibles rendements et marché limité : 36

3-2. Modèles d'approvisionnement basés sur le prix le plus bas : 37

3-3. la spéculation et les stratégies commerciales : 38

3-4. Les difficultés pour les nouveaux antibiotiques : 38

3-5. Coûts de conformité réglementaire : 39
B) Problèmes de demande : 39
1) Augmentation de la demande : 39
1-1.Croissance régulière et saisonnalité : 39
1-2.Événements imprévus : 40
2) Le système d'inventaire « juste-à-temps » : 40
Solutions pour atténuer la pénurie d'antibiotiques 42
A-Solutions à court terme : Gestion des pénuries actuelles de médicaments : 43
1) Amélioration de l'utilisation des stocks actuels : 43
2) Utilisation de produits présentant des défauts mineurs : 44
3) Redistribution des stocks disponibles : 44
4) Substitution du traitement antimicrobien : 45
5) Développement d'une plateforme d'experts médicaux : 46
B-Solutions à long terme : 47
1] Communication : 47
1-1.Système de déclaration et de suivi des pénuries de médicaments : 48
1-2. Système de notification anticipée : 48
1-3.Directives nationales et internationales : 48
2] Amélioration de la chaîne d'approvisionnement des médicaments : 48
2-1.Améliorer l'accès aux IPA (ingrédients pharmaceutiques actifs) : 48
2-2.Augmenter le nombre de fabricants de génériques : 49
2-3.Rendre le marché des antibiotiques plus rentable : 49
2-4.Système de qualité amélioré : 49
2-5.Examen accéléré des médicaments : 50
3] Développement de nouveaux antibiotiques et de thérapies non conventionnelles : 50
Partie 1 : 54
1. objectif principal : 54
Objectifs secondaires : 54
2. Présentation de l'étude : 54
2.1.1 Type et durée de l'étude : 54
2.1.2 Déroulement de l'étude : 54
2. 1.3. Méthode d'étude : 55
1- les professions des participants et le type d'établissement : 57
2 les pourcentages des participants par région : 58
3 La fréquence des pénuries : 58
4 -les formes galéniques des antibiotiques les plus touchées : 59

5- les familles d'antibiotiques les plus touchées par la pénurie : 60
6-les causes des pénuries : 61
7- la fréquence des molécules en pénurie : 62
8- pourcentages des complications ou des échecs thérapeutiques liés à l'utilisation d'antibiotiques de substitution : 63
9-les conséquences directes des pénuries sur les patients : 64
10-les solutions suggérées : 65
11-le rôle des pharmaciens : 65
L'interprétation des données de questionnaire après traitement par spss : 66
A] Les familles des antibiotiques et les formes galéniques : 66
1- Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et la famille des glycopeptides : 66
2- Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et la famille des céphalosporines : .. 67
3- Relation entre les pénuries des préparations solides (comprimés, gélules, poudres et autres) et la famille des bêta-lactamines :..... 68
4- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des bêta-lactamines :. 69
5- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des Quinolones et les pénuries des pommades et collyres ophtalmiques :..... 70
6- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des macrolides : 70
7- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des céphalosporines : 71
B] Les formes galéniques et les causes des pénuries : 72
1- Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et l'augmentation de la demande : .. 72
2- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et le problème de production :..... 73
3- Relation entre les pénuries des antibiotiques de forme injectable et le problème de production : 73
4- Relation entre les pénuries des préparations solides (comprimés, gélules, poudres et autres) et l'augmentation de la demande :..... 74
5- Relation entre les pénuries des préparations pédiatrique (sirop et autres formes) et l'augmentation de la demande :..... 75
C] Les familles des antibiotiques et les causes des pénuries : 76
1- Relation entre les pénuries la famille des quinolones et le problème de production :..... 76
2- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des aminosides et le problème d'importation :..... 77
3- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des macrolides et le problème de production :..... 78
4- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et le problème de production :..... 78
D] Les formes galéniques et les conséquences des pénuries : 79

1- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et le risque de complication des infections : 79
2- Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et l'allongement de la durée de la maladie : 80
3- Relation entre les pénuries des préparations pédiatriques (sirop et autres formes) et le risque de résistance aux antibiotiques : 80
E] Les familles des antibiotiques et les conséquences des pénuries : 82
1- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines et l'échec de traitement : 82
2- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des céphalosporines et l'augmentation des coûts :..... 83
3- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des céphalosporines et le risque de complications : 83
4- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des quinolones et l'échec de traitement : 84
5- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et l'échec de traitement : 85
6- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et l'augmentation des coûts : 85
Résumés des relations trouvées : 87
Discussion : 92
1. Profil des Participants 92
2. Répartition géographique 92
3. Fréquence des Pénuries : 92
4. les conséquences des pénuries : 94
5. les causes des pénuries : 96
Conclusion et perspectives : 97
Limite de l'Étude : 98
Suggestions pour de Futures Recherches : 98
Partie 2 : 100
1 objectif principal : 100
Objectifs secondaires : 100
2. Présentation de l'étude : 100
2.1.1 Type et durée de l'étude :..... 100
2.1.2 Déroulement de l'étude :..... 100
2. 1.3. Méthode d'étude : 101
Résultats : 102
1- le sexe des patients : 102

2- l'âge des patients : 102
3- la provenance des patients : 103
4- la durée de séjour dans le service de chirurgie : 103
5- l'indice de masse corporel(IMC) des patients : 104
6 -Les types d'association : 105
Limite : 112
Discussion : 114
A. Données sociodémographiques : 114
B. Les diagnostics retenus : 114
C. Prescription des antibiotiques : 115
D. Durée de séjour hospitalier : 117
E. Evolution : 117
F-Conclusion : 117
Conclusion générale : 118

Liste d’abréviations :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

ARN : Acide Ribonucléique

AS : Antimicrobial Stewardship (Programme de gestion des antimicrobiens)

ASHP : American Society of Health-System Pharmacists (Société Américaine des Pharmaciens Hospitaliers)

API : Principe Actif Pharmaceutique (Active Pharmaceutical Ingrédient)

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CDC : U.S. Centre for Disease Control (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis)

CHU : Centres Hospitalo-Universitaires

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

DPCO : Drug Price Control Order (Ordonnance sur le contrôle des prix des médicaments)

EAHP : European Association of Hospital Pharmacists (Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers)

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

EML : Essential Medicines List (Liste des Médicaments Essentiels)

EMVS : European Medicines Verification System

EPH : Établissements Publics Hospitaliers

EPSP : Établissement Public de Santé de Proximité

FDA : Food and Drug Administration (des États-Unis)

FIP : Fédération Internationale Pharmaceutique

GARDP: Global Antibiotic Research and Development Partnership

GMP: Good Manufacturing Practices (equivalent anglais de BPF)

HMA : Chefs des Agences des Médicaments (Heads of Medicines Agencies)

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance (High Performance Liquid Chromatography)

ICD : Infections à Clostridium Difficile

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISO : Infection du Site Opératoire

ISPE : International Society of Pharmaceutical Engineering

JIT : Juste-à-Temps (Just-In-Time)

LPPA : Liste des Agents Pathogènes Bactériens Prioritaires

OMA : Otite Moyenne Aiguë

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PIB : Produit Intérieur Brut

PRFI : pays à revenu faible et intermédiaire

RAM : Résistance aux Antimicrobiens

R&D : Recherche et Développement

UE : Union Européenne

UI : Unités Internationales

USA : United States of America (États-Unis d'Amérique)

USD : United States Dollar

USI : Unité de Soins Intensifs

USPO : Union de Syndicats de Pharmaciens d'Officine

UUDIS: Utah University Drug Information Service (Utah Center for Innovative Design and Instruction).

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Table des figures

Figure 1 : points d'impact des antibiotiques sur les bactéries(11)..... 10
Figure 2: Le marché mondial des médicaments prédominance de l'Amérique de nord et l'Europe et l'Asie du sud.(12)..... 11
Figure 3: Pénuries nationales de médicaments : janvier 2001 à juin 2024 - service d'information sur les médicaments de l'université de l'Utah-(31).. 16
Figure 4: Pénuries nationales de médicaments : janvier 2001 à juin 2024 - service d'information sur les médicaments de l'université de l'Utah-(31)..... 16
Figure 5: Pourcentage de participants à l'enquête qui ont identifié ce domaine de la médecine comme étant fréquemment touché par la pénurie(32)..... 17
Figure 6 : les étapes de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et les différentes causes correspondantes dans la pénurie des médicaments (62) 30
Figure 7: Sites de production de substances actives pharmaceutiques pour les médicaments commercialisés dans l'espace économique européen(62) 32
Figure 8 **:** la variation de prix d'un médicament aux cours de leur cycle de vie. 34
Figure 9 : les professions des participants et le type d'établissement :..... 57
Figure 10: les pourcentages des participants par région. 58
Figure 11: la fréquence des pénuries des antibiotiques 58
Figure 12: les formes galéniques les plus touchées par des pénuries. 59
Figure 13: les familles d'antibiotiques les plus touchées par des pénuries. 60
Figure 14: les principales causes des pénuries des antibiotiques. 61
Figure 15: les molécules d'antibiotiques les plus touchés par les pénuries. 62
Figure 16: pourcentages des complications ou des échecs thérapeutiques liés à l'utilisation d'antibiotiques de substitution..... 63
Figure 17: les conséquences de la pénurie des antibiotiques 64
Figure 18: les solutions de la pénurie des antibiotiques. 65
Figure 19: le sexe des patients 102
Figure 20: l'âge des patients 102
Figure 21: le lieu de provenance des patients. 103
Figure 22: la durée de séjour dans le service de chirurgie 103
Figure 23: l'indice de masse corporel(IMC). 104
Figure 24: le type d'association des traitements..... 105
Figure 25: les germes isolés sur les prélèvements réalisés dans le service. 109

List des tableaux

Tableau I: Les antibiotique commercialisé en Algérie (29) 14
Tableau II: Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et la famille des glycopeptides. 66
Tableau III: Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et la famille des céphalosporines. 67
Tableau IV: Relation entre les pénuries des préparations solides (comprimés,gélules ,poudres et autres) et la famille des bêta-lactamines 68
Tableau V: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des bêta-lactamines 69
Tableau VI: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des Quinolones et les pénuries des pommades et collyres ophtalmiques 70
Tableau VII: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des macrolides. 70
Tableau VIII: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des céphalosporines. 71
Tableau IX: Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et l'augmentation de la demande. 72
Tableau X: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et le problème de production. 73
Tableau XI: Relation entre les pénuries des antibiotiques de forme injectable et le problème de production. 73
Tableau XII: Relation entre les pénuries des préparations solides (comprimés, gélules, poudres et autres) et l'augmentation de la demande 74
Tableau XIII: Relation entre les pénuries des préparations pédiatriques (sirop et autres formes) et l'augmentation de la demande 75
Tableau XIV: Relation entre les pénuries de la famille des quinolones et le problème de production.76
Tableau XV: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des aminosides et le problème d'importation 77
Tableau XVI: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des macrolides et le problème de production. 78
Tableau XVII: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et le problème de production. 78
Tableau XVIII: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et le risque de complication des infections. 79
Tableau XIX: Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et l'allongement de la durée de la maladie 80
Tableau XX: Relation entre les pénuries des préparations pédiatriques (sirop et autres formes) et le risque de résistance aux antibiotiques 80
Tableau XXI: les résultats des tests statistique de la Relation entre les pénuries des préparations pédiatriques (sirop et autres formes) et le risque de résistance aux antibiotiques. 81
Tableau XXII Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines et l'échec de traitement. 82
Tableau XXIII: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des céphalosporines et l'augmentation des coûts. 83
Tableau XXIV: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des céphalosporines et le risque de complications. 83
Tableau XXV: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des quinolones et l'échec de traitement. 84

Tableau XXVI: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et l'échec de traitement. 85
Tableau XXVII: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et l'augmentation des coûts. 85
Tableau XXVIII: les relations entre les familles des antibiotiques et les formes galéniques. 87
Tableau XXIX: Relation entre les formes galéniques et les causes des pénuries 88
Tableau XXX: les Relations entre les formes galéniques et les conséquences des pénuries. 88
Tableau XXXI: Relation entre les formes galéniques et les conséquences des pénuries..... 89
Tableau XXXII: Relation entre les familles des antibiotiques et les conséquences des pénuries. 90
Tableau XXXIII : le type d'antibiothérapie appliqué aux patients, L'antibioprophylaxie était prescrite chez 83 % des malades**.** 105
Tableau XXXIV: la température de l'entrée des patients 106
Tableau XXXV: l'évolution des patients. 106
Tableau XXXVI: les diagnostics retenu. 107
Tableau XXXVII: les prélèvements demandés. 108
Tableau XXXVIII: le type des prélèvements réalisés 109
Tableau XXXIX: Différentes posologies des antibiotiques utilisés dans le en service de chirurgie A du CHU Tlemcen et leur fréquence. 110
Tableau XL: les familles d'antibiotiques utilisées dans le service 111
Tableau XLI: les associations d'antibiotiques utilisées dans le service 111

Introduction

Depuis que les civilisations antiques comme l'Égypte, la Chine, la Grèce et Rome ont découvert les applications du pain moisi pour traiter les infections, l'humanité a toujours voulu découvrir plus de substances pour traiter les infections plus graves, en effet la première utilisation clinique d'un antibiotique remonte aux années 1890. Emmerich et Löw ont alors utilisé un extrait de *Pseudomonas aeruginosa* (initialement appelé *Bacillus pyocyaneus*) pour traiter plusieurs centaines de patients. Cet extrait, nommé pyocyanase, était censé agir comme une enzyme et a été utilisé jusqu'en 1910. Bien qu'active contre divers agents pathogènes, la pyocyanase s'est avérée être moins efficace et plus toxique que ce que l'on croyait initialement(1).

Après la découverte de petites créatures vivantes par Antonie van Leeuwenhoek en 1676 à l'aide d'un microscope qu'il a conçu, l'étude de la bactériologie a commencé ; mais ce n'est que lorsque Paul Ehrlich (1854-1915) a commencé à travailler sur les effets antibactériens des colorants que l'ère moderne de la chimiothérapie antimicrobienne a vraiment commencé.

Ehrlich s'est d'abord intéressé au développement de colorants pour l'examen histologique des tissus, en particulier à la base de la coloration de Ziehl-Neelson pour la tuberculose et de la coloration de Gram. Il a remarqué que certaines colorations étaient toxiques pour les bactéries et a commencé à rechercher la « magic bullet » du folklore allemand (conçue à l'origine pour tuer les loups-garous) qui est Le salvarsan, un produit chimique à base d'arsenic découvert par Ehrlich et son équipe en 1909-1910 ; à cette époque, la syphilis, la tuberculose et la typhoïde font des ravages, s'est avérée un traitement efficace contre la syphilis et a probablement été le premier agent antimicrobien véritablement moderne et qui devient le traitement antisyphilitique de référence jusqu'à l'avènement de la pénicilline; et ainsi la recherche s'est poursuivie jusqu'à ce que Ernest Duchesne (1874-1912) observa des écuyers arabes utilisant de la moisissure prélevée sur leurs selles pour traiter les plaies causées par la selle. Il a pris cette moisissure, confirmée comme étant Penicillium notatum, et l'a utilisée pour traiter avec succès la typhoïde induite chez les cobayes (2).

Et ainsi de suite en 1927, Alexander Fleming (1881-1955), bactériologiste britannique. En rentrant de vacances, il observe qu'une colonie de champignons (Penicillium *notatum*) s'est développée par hasard dans une culture de staphylocoques dont elle a bloqué la croissance. Cette constatation n'est pas totalement nouvelle, mais il n'arrive pas à extraire la substance responsable de cet effet. C'est en 1940 que Howard Florey et Ernst Boris Chain, qui ont saisi l'intérêt de la découverte de Fleming, ont réussi à purifient la première pénicilline, la pénicilline G en 1942, mais celle-ci ne devint disponible à grande échelle en dehors de l'armée alliée qu'en 1945 Cela marqua le début de l'ère des antibiotiques; Cette ère des antibiotiques fut témoin de la découverte de nombreux nouveaux antibiotiques, et la période entre les années 1950 et 1970

fut appelée l'âge d'or de la découverte de nouveaux antibiotiques, grâce à leurs travaux sur la pénicilline, Fleming, Florey et Chain ont reçu le prix Nobel de médecine en 1945(3) (4); Après ce coup d'envoi les 20 années suivantes sont devenues « l'âge d'or » de la découverte des antibiotiques après que la streptomycine a été isolée en 1944 à partir de *Streptomyces griseus* (un organisme présent dans le sol) (2) une recherche mondiale a commencé.

L'ère des antibiotiques a révolutionné le traitement des maladies infectieuses dans le monde entier, avec toutefois beaucoup de succès dans les pays développés. Avant le début du XXe siècle, les maladies infectieuses étaient responsables d'une morbidité et d'une mortalité élevées dans le monde entier. L'espérance de vie moyenne à la naissance était de 47 ans (46 et 48 ans pour les hommes et les femmes respectivement), même dans le monde industrialisé, Les maladies infectieuses telles que la variole, le choléra, la diphtérie, la pneumonie, la fièvre typhoïde, la plaque, la tuberculose, le typhus, la syphilis, etc. étaient endémiques Aujourd'hui aux États-Unis par exemple, les principales causes de décès sont passées des maladies transmissibles aux maladies non transmissibles (maladies cardiovasculaires, cancer et accident vasculaire cérébral), l'espérance de vie moyenne à la naissance est passée à 78,8 ans et la part des personnes âgées est passée de 4 % à 13 % de la population américaine totale(3).Les maladies infectieuses sont désormais le problème des personnes âgées, des cancéreux, des patients transplantés, des patients opérés, des patients sous immunosuppresseurs et d'autres groupes à risque dans les pays développés. Bien que les pays en développement aient également enregistré une nette amélioration du taux de morbidité et de mortalité(3), le taux de baisse de la mortalité par maladies infectieuses le plus élevé aux États-Unis a été enregistré sur une période de 15 ans, de 1938 à 1952, lorsque le taux de mortalité annuel dû aux maladies infectieuses a rapidement diminué, de 8,2 % par an ,Cet déclins correspondent à l'introduction dans la pratique clinique d'un certain nombre des médicaments comme les sulfamides en 1935, de la pénicilline en 1941 et de la streptomycine en 1943, ainsi que d'un certain nombre d'autres médicaments combinés(5).

Au début du 21e siècle. Au Danemark, un aperçu de la morbidité révèle qu'au cours de la période 1876-1880, les maladies transmissibles étaient la cause de près des 3/4 (72 %) de la mortalité, au cours de la période 1900-1903 de près de la moitié des décès (42 %), en 1920 d'environ 1/7 (15 %), en 1945 de seulement 4 % et en 2013 de seulement 0,5 %. La chute brutale du taux de mortalité des infections transmissibles a été causée par l'assainissement, l'amélioration du niveau de vie et l'introduction de médicaments efficaces(6); Cette corrélation indique clairement l'importance des antimicrobiens dans le contrôle des maladies infectieuses; Les statistiques récentes témoignent également de notre succès dans la lutte contre les maladies

infectieuses, qui entraînent désormais beaucoup moins de mortalité que de nombreuses autres maladies de nature non infectieuse.

Les résultats ont montré sans équivoque l'impact positif de ces traitements sur l'espérance de vie et la qualité de vie. Ces médicaments ont révolutionné la médecine au cours des dernières décennies grâce à leur capacité à cibler spécifiquement les cellules bactériennes, contribuant ainsi à une diminution significative des maladies infectieuses causées par tous agents pathogènes(7).

Les antibiotiques, piliers de notre arsenal thérapeutique contre les maladies infectieuses, sont aujourd'hui confrontés à une pénurie inquiétante, outre la résistance aux antibiotiques. Ce problème majeur représente un véritable défi pour la santé publique, avec des conséquences importantes tant pour les individus que pour les systèmes de soins. Face à l'urgence de cette situation, il est impératif de comprendre les mécanismes à l'origine de ces pénuries et d'identifier des solutions durables pour garantir la disponibilité continue de ces médicaments indispensables. Alors, quel est ce phénomène ? Quel est son impact sur le système de santé ? Quelles sont les causes de ces pénuries ? Et quelles solutions et interventions devrions-nous adopter pour prévenir ce problème de l'ère moderne ? Telles sont les questions auxquelles ce travail tentera d'apporter des éléments de réponse, dans l'espoir de contribuer à réduire la prévalence de ce problème majeur de notre époque.

Chapitre 1 :

L'ampleur de la pénurie des antibiotiques

1) Définition des pénuries des antibiotiques :

Les médicaments constituent un élément essentiel de la société humaine. Ils sont utilisés pour traiter et prévenir les maladies qui représentent un réel danger pour la santé humaine. Parmi les principales classes de médicaments, les antibiotiques occupent une place centrale. Cependant, au cours des dernières décennies, une pénurie importante, due à diverses causes, a limité l'accès aux médicaments en général et aux antibiotiques en particulier. Pour bien comprendre ce qu'est réellement une « pénurie d'antibiotiques », il convient tout d'abord de définir ce qu'est un médicament.

Selon le journal officiel algérienne N° 46 Correspondant au 29 juillet 2018 Dimanche 16 Dhou El Kaâda 1439 l'article 208 un médicament est défini comme : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques(8). Selon le journal officiel algérienne N° 46 Correspondant au 29 juillet 2018 Dimanche 16 Dhou El Kaâda 1439 l'article 210 (8), le médicament comprend tout :

—**spécialité pharmaceutique :** tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ;

— spécialité générique d'une spécialité de référence :

Tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation ;

— produit bio thérapeutique : tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique où en est extraite ;

— produit bio thérapeutique similaire : tout médicament similaire sur le plan qualité, sécurité et efficacité à un produit bio thérapeutique de référence. Un produit bio thérapeutique ne peut être qualifié de produit bio thérapeutique de référence que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et Suffisantes à elles seules pour son évaluation ;

— préparation magistrale : tout médicament préparé extemporanément en exécution d'une prescription médicale en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée ;

— préparation hospitalière : tout médicament préparé selon les indications d'une pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, dans la pharmacie d'un établissement de santé et destiné à être dispensée, sur prescription médicale, à un ou plusieurs patients ;

— préparation officinale de médicament : tout médicament préparé en officine selon les indications de la pharmacopée ou du formulaire national des médicaments et destiné à être dispensé directement au patient ;

— produit officinal divisé : toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable indiquée dans la pharmacopée, préparée à l'avance par un établissement pharmaceutique divisé soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par la pharmacie d'un établissement de santé ;

— médicament immunologique, tout médicament consistant en :

1. Allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;

2. Vaccin, toxine ou sérum, destinés à être administrés à l'homme en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;

— médicament radiopharmaceutique : tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à être administré à l'homme à des fins médicales, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides ;

— générateur : tout système contenant un radionucléide parent, servant à la production d'un radionucléide de filiation utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;

— trousse : toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;

— précurseur : tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;

— médicament à base de plante : tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ;

— médicament expérimental : tout médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique.

1-1.Définition des antibiotiques :

Avant d'aborder spécifiquement la pénurie d'antibiotiques, il est important de définir ce que sont les antibiotiques:Un antibiotique est une substance chimique, produite par des

microorganismes (ou récemment, par des voies synthétiques) qui a la capacité d'inhiber la croissance d'autres microorganismes/agents bactériens. La terminologie des antibiotiques dérive du terme latin "antibiosis" et le nom "antibiotique" a été inventé par le professeur Waksman en 1942. Considérés comme une classe thérapeutique unique, les antibiotiques sont l'un des groupes d'agents médicinaux les plus diversifiés. Ils peuvent être regroupés en plusieurs sous-classes selon leur source, leur structure et leur activité. Ce sont les céphalosporines, les pénicillines, les quinolones, les streptomyces et les tétracyclines. En plus de ces agents, les sulfamides et d'autres composés divers sont également inclus en raison de leur activité antibactérienne(9)

Classification :

La pharmacologie des antibiotiques repose sur la destruction de la cellule bactérienne, soit en empêchant sa reproduction, soit en altérant une fonction ou un processus cellulaire essentiel. Les agents antimicrobiens sont classiquement regroupés en deux grandes catégories selon leur effet in vitro sur les bactéries : bactéricide et bactériostatique. L'enseignement traditionnel explique souvent que les antibiotiques bactéricides "tuent" les bactéries et que les antibiotiques bactériostatiques "empêchent la croissance" des bactéries.

La définition réelle n'est pas aussi simple. Pour définir précisément chaque catégorie, il faut comprendre la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale bactéricide (CMB).

La concentration la plus faible qui inhibe la croissance bactérienne visible à 24 heures est la CMI. La CMB est la concentration d'un antibiotique qui réduit la densité bactérienne de 1000 fois à 24 heures.

L'activité bactériostatique est définie par un rapport CMB/CMI supérieur à 4, tandis qu'un rapport CMB/CMI inférieur ou égal à 4 est bactéricide.

Les implications cliniques de l'efficacité des antibiotiques dépendent fortement de nombreux facteurs : les principes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la bactérie en question, la charge bactérienne et le site de l'infection.

Certains antibiotiques bactériostatiques peuvent présenter une activité bactéricide contre certaines bactéries. Par conséquent, les antibiotiques bactériostatiques tuent également les bactéries, mais la définition de laboratoire donne l'impression qu'ils ne le font pas. Par exemple, un antibiotique bactériostatique tel que la linézolide peut être bactéricide contre Streptococcus pneumoniae. Ce concept fonctionne à l'inverse, et les antimicrobiens bactéricides peuvent également être bactériostatiques contre certaines souches et conditions bactériennes. Des

données contradictoires existent quant à la nécessité d'antibiotiques bactéricides pour les patients gravement malades ou immunodéprimés.(10)

1-2.Types d'agents antimicrobiens :

Bactériostatique :

- Glycylcyclines : Tigecycline
- Tétracyclines : Doxycycline, Minocycline
- Lincosamides : Clindamycine
- Macrolides : Azithromycin, Clarithromycin , Erythromycin
- Oxazolidinones : Linézolide
- Sulfamides : Sulfaméthoxazole

Bactéricide :

- Aminoglycosides : Tobramycine, Gentamicine, Amikacine
- Bêta-lactames (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) : Amoxicilline, Céfazoline, Méropénème
- Fluoroquinolones : Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Loxifloxacine
- Glycopeptides : Vancomycine
- Lipopeptides cycliques : Daptomycine
- Nitroimidazoles : Métronidazole(10)

1-3.Mécanismes d’action des différentes molécules :

Par définition, le mécanisme de l’action antibiotique implique une ou plusieurs cibles moléculaires spécifiques au monde bactérien. Cela confère à cette classe de médicaments une marge de sécurité relativement large. On distingue très classiquement les quatre points d’impact suivants :

- (1) Paroi bactérienne : ß-lactamines, glycopeptides, fosfomycine, cyclosérine, bacitracine perturbent la biosynthèse du peptidoglycane, une glycoprotéine complexe de la paroi.Cela entraîne la perte de la viabilité cellulaire, voire la lyse bactérienne. Les antituberculeux (l’isoniazide, l’éthambutol et le pyrazinamide) ciblent également la paroi de Mycobacterium tuberculosis impliquant le métabolisme des acides mycoliques (11).
- (2) Synthèse protéique : le ribosome bactérien est la cible supramoléculaire de nombreux antibiotiques, provoquant l’arrêt plus ou moins brutal de la synthèse protéique. Parmis ces mécanismes, on peut citer :

L’inhibition des liaisons peptidiques par les phénicolés ; l’inhibition de l’élongation protéique par les aminosides et les tétracyclines ; l’inhibition de la translocation par les macrolides et apparentés (lincosamides, streptogramines ou synergistines, kétolides), ainsi que par le linézolide et les everninomycines ; enfin l’inhibition des étapes post-translocation par l’acide fusidique(11).

- (3) Génome bactérien : de nombreuses erreurs dans la synthèse de l’ADN bactérien peuvent être induites par l’action des antibiotiques ciblant différents processus. Les rifamycines inhibent l’ARN-polymérase, tandis que les fluoroquinolones bloquent l’ADN-gyrase. De plus, la synthèse des purines est inhibée par les sulfamides et le cotrimoxazole. Enfin, les nitro-imidazolés et nitrofuranes agissent également sur le génome bactérien, bien que leurs mécanismes soient encore partiellement élucidés.

- (4) Membrane interne : en dénaturant les phospholipides de la membrane interne, les agents polycationiques (polymyxines, colistine) ou polyéniques (nystatine, amphotéricine B) provoquent la fuite fatale de composés intracellulaires par rupture de la perméabilité cellulaire.(11)

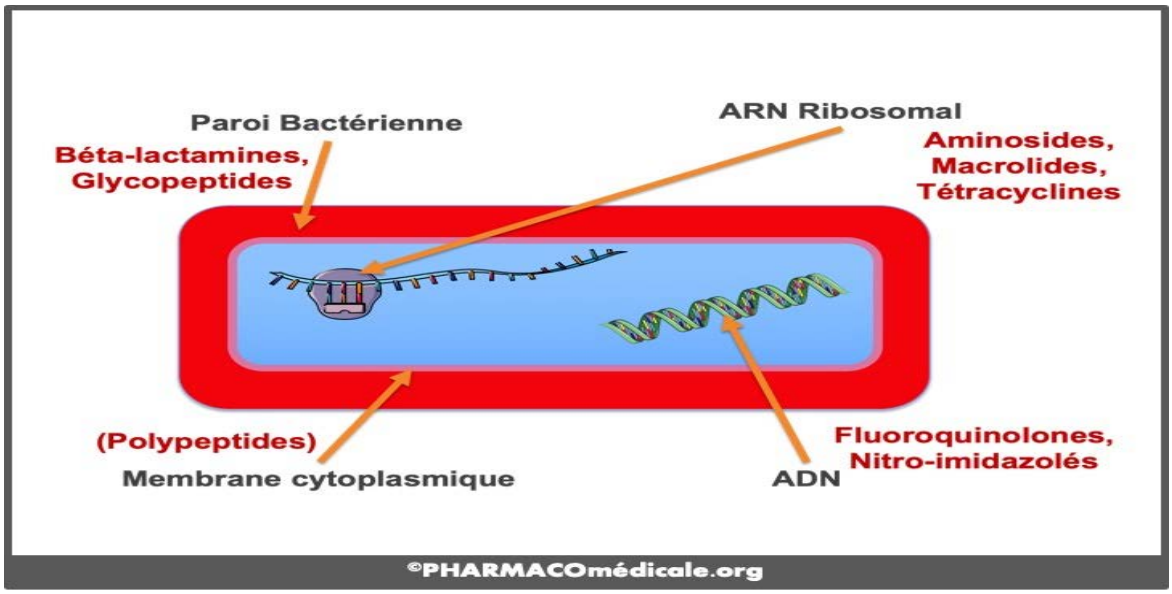

Figure 1 : points d'impact des antibiotiques sur les bactéries(11)

1-4.L’ampleur de marché pharmaceutique mondial :

Le marché pharmaceutique mondial a atteint 1 106 milliards de dollars en 2019 et devrait dépasser 1 400 milliards de dollars en 2021. Ce marché est largement dominé par l’Amérique du Nord, notamment les États-Unis, qui représentent 49 % de la part de marché mondiale.

En revanche, les principaux marchés européens, comprenant la France, l'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni et l'Espagne, ne totalisent que 21,8 %. Suivis par la région Asie-Pacifique, avec environ 21,7 %, incluant des pays comme le Japon.

L’Amérique Latine, avec le Brésil en tête, représente 4,6 % du marché mondial, tandis que la Turquie et le Moyen-Orient comptent pour 2,2 %.

L’Afrique, quant à elle, ne représente que 0,7 % du marché pharmaceutique mondial. Cette région est fortement influencée par les entreprises asiatiques et les grands groupes pharmaceutiques, et plus de 80 % des médicaments utilisés en Afrique sont importés(12).

Cependant, des efforts notables de production sont en cours. Entre 2010 et 2020, la production de médicaments en Afrique a enregistré un taux de croissance annuel moyen de 10 %. Le marché africain est dynamique et possède un fort potentiel de croissance, avec l'Afrique du Sud et l'Afrique du Nord (Algérie, Égypte, Tunisie, Maroc) comme principaux pôles de l'industrie pharmaceutique sur le continent(12).

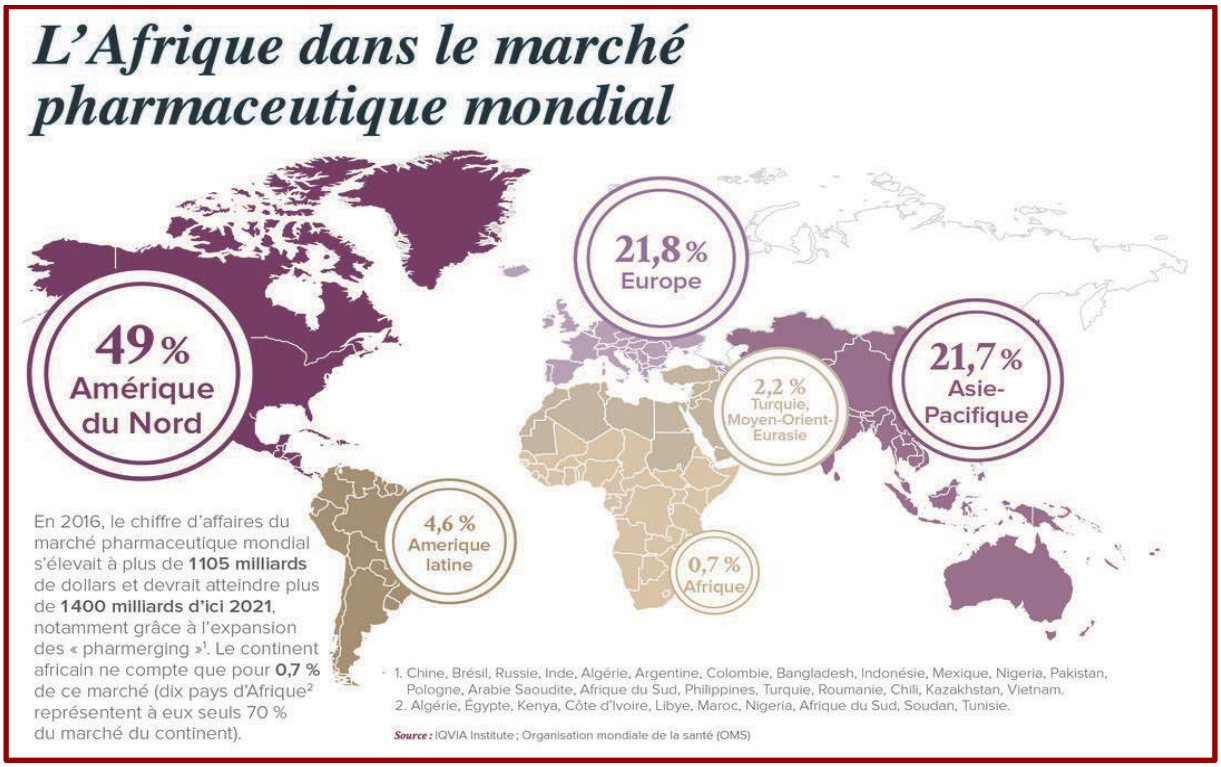

Figure 2: Le marché *mondial des médicaments prédominance de l’Amérique de nord et l’Europe et l’Asie du sud.(12)*

1-5.Définition de la pénurie de médicaments :

a) Absence de définition normalisée :

Il n'existe pas de définition standardisée des pénuries de médicaments à l'échelle mondiale. La manière dont ces pénuries sont définies varie d'une autorité réglementaire à l'autre. Certaines autorités abordent la pénurie sous l'angle de l'offre, tandis que d'autres la définissent du côté de la demande. Certaines la situent selon leur place dans la chaîne d'approvisionnement des médicaments (par exemple, une offre insuffisante ou une demande accrue), tandis que d'autres la lient à des critères temporels, comme l'incapacité de fournir un médicament à un patient dans

un délai spécifique (13). Une étude menée dans l'UE a recensé 26 définitions uniques, et l'OMS a trouvé 56 définitions différentes dans le monde. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette diversité. Tout d'abord, les différentes autorités, représentant divers acteurs du secteur, définissent les pénuries selon des critères variés. Ensuite, il y a un manque de recherches scientifiques de qualité sur les pénuries de médicaments, ce qui empêche de parvenir à une définition largement acceptée (14)(15). Enfin, l'absence de données quantitatives transparentes complique l'élaboration d'une définition mondiale uniforme(16) (17) Cette absence de définition standardisée est problématique, car elle rend difficile l'évaluation et l'analyse des pénuries à l'échelle internationale (14)(18).

Cependant, l'OMS et l'UE travaillent activement sur cette question. En 2016, l'OMS a organisé une consultation informelle d'experts pour développer des définitions techniques des pénuries et ruptures de stock de médicaments et de vaccins. Lors de cette réunion, les 56 définitions identifiées ont été analysées. Les termes ont été classés en fonction des différentes étapes de la chaîne d'approvisionnement, de la fabrication à la distribution aux patients, puis regroupés selon qu'ils concernaient l'offre ou la demande. Deux définitions préliminaires ont émergé, l'une du côté de l'offre et l'autre du côté de la demande, après un consensus entre les experts, accompagnées de notes pour affiner ces définitions à l'avenir (19).

Selon l'OMS, une pénurie **du côté de l'offre** survient « lorsque l'approvisionnement en médicaments, produits de santé et vaccins identifiés comme essentiels par le système de santé est insuffisant pour répondre aux besoins de santé publique et des patients ». **Du côté de la demande**, une pénurie se produit « lorsque la demande dépasse l'offre à un point quelconque de la chaîne d'approvisionnement, ce qui peut entraîner une rupture de stock au moment de la fourniture des services appropriés au patient si la cause de la pénurie ne peut être résolue rapidement en fonction des besoins cliniques du patient ». En général, une pénurie du côté de la demande peut ne pas se traduire par une pénurie du côté de l'offre, mais une pénurie de l'offre finira par provoquer une pénurie du côté de la demande. En 2019, la force de travail conjointe de l'EMA (Agence européenne des médicaments) et de la HMA (chefs d'agences des médicaments) a publié la première définition harmonisée de la « pénurie » pour tous les pays de l'UE, formulée comme suit : « une pénurie d'un produit médicamenteux pour usage humain et vétérinaire survient lorsque l'offre ne répond pas à la demande à l'échelle nationale »(20). Comparée à d'autres définitions, celle de l'UE facilite les comparaisons internationales, tandis que les deux définitions proposées par l'OMS offrent aux parties prenantes des références claires pour gérer les pénuries, que ce soit du côté de l'offre ou de la demande.(18)

b) Définitions couramment utilisées :

Plusieurs définitions sont largement utilisées par les chercheurs, dont celles fournies par :

- le Service d'information sur les médicaments de l'Université de l'Utah (Utah center for innovative design and instruction UUDIS), la Société américaine des pharmaciens hospitaliers (ASHP) (21)(22) la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis (23) Santé Canada (24) l'International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE), la Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (EFPIA) (25) la Fédération internationale pharmaceutique (FIP).

L'UUDIS et l'ASHP définissent la pénurie de médicaments comme « un problème d'approvisionnement qui affecte la manière dont la pharmacie prépare ou distribue un médicament, ou qui influence les soins aux patients lorsque les prescripteurs doivent recourir à un agent alternatif » (21)(23).

La FDA des États-Unis propose trois définitions. La première définit la pénurie du côté de l'offre comme « une période où la demande ou la demande prévue pour un médicament dépasse l'offre de ce médicament » (23). La deuxième la définit du côté de la demande comme « une pénurie qui survient lorsque la demande dépasse l'offre à un point quelconque de la chaîne d'approvisionnement, ce qui peut finalement entraîner une rupture de stock au moment de la fourniture du service approprié au patient si la cause de la pénurie ne peut être résolue rapidement en fonction des besoins cliniques des patients » (26).la troisième définition:une situation dans laquelle l'offre totale de toutes les versions cliniquement interchangeables d'un produit pharmaceutique réglementé par la FDA est insuffisante pour répondre à la demande prévue au niveau de l'utilisateur(27). Santé Canada définit une pénurie comme « lorsque le fabricant ou l'importateur prévoit qu'il ne pourra pas fournir un médicament pour répondre à la demande projetée » (24).

L'ISPE définit une pénurie comme « une situation où l'approvisionnement total d'un médicament approuvé est insuffisant pour répondre à la demande actuelle projetée au niveau de l'utilisateur ». L'EFPIA parle de pénurie de médicaments comme d'une « situation de crise causée par l'incapacité d'un détenteur d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de fournir un médicament avec un principe actif spécifique pendant une période prolongée, entraînant l'indisponibilité de ce médicament pour les patients » (21).

Enfin, la Fédération internationale pharmaceutique (FIP) définit les pénuries de médicaments comme « un problème d'approvisionnement qui nécessite un changement, impacte les soins aux patients et entraîne l'utilisation d'agents alternatifs » FIP, 14 septembre 2020.(28).(18)

1-6.Définition de la pénurie des antibiotiques en Algérie :

Dans notre étude et après avoir traité notamment avec des pharmaciens des pharmacies privées on a défini la pénurie des antibiotiques comme « la rupture de stock de médicament concerné et tous ses versions interchangeables commercialisé à l'échelle nationale pendant une période de temps ».

1-7.Les antibiotiques commercialisés en Algérie :

Le tableau suivant regroupe les déférents antibiotiques commercialise en Algérie(29)

Tableau I: Les antibiotiques commercialisés en Algérie (29)

Macrolides	**Azithromycine ; Clarithromycine ; Erytromycine ; Josamycine ; Roxithromycine ; ; Spiramycine (souvent en association avec le Metronidazole) ; Telithromycine**
penicillines	**Amoxicilline ; Ampicilline ; Benzathine Benzylpenicilline ; Benzylepenicilline Sodique ; Cloxacilline ; Oxacilline ; Phenoxymethylpenicilline**
Cephalosporines	**Cefadroxil ; Cefalexine ; Cefazoline ; Cefotaxime ; Cefoxitine ; Cefpodoxime ; Ceftazidime ; Ceftriaxone**
Tetracyclines	**Chlortetracycline ; Doxycycline ; Lymecycline ; Oxytetracycline ; Tigecycline**
Aminosides	**Amikacine ;Framycetine ; Gentamicine ; Neomycine ; Netilmicine ; Tobramycine**
Nitrofuranes	**Furazolidone ; Nitrofurantoine.**
Fluoroquinolones	**Ciprofloxacine ; Levofloxacine ; Moxifloxacine ; Norfloxacine ; Ofloxacine ; Pefloxacine.**

Sulfamides	**Sulfamethoxazole (souvent en association avec le Trimethoprime).**
Carbapenemes	**Meropeneme**
Glycopeptides	**Voncomycine**
Autre familles	**Metronidazole ; Minocycline ; Mupirocine. ; Clindamycine ; Colistine ; Cotrimoxazole (association des sulfamethoxazole et trimethoprime) ; Polymyxine B (souvent en association avec la Neomycine) ; Pyostacine (pristinamycine une streptogramine) ; Rifampicine ; Secnidazole ; Streptogramine ; Thiamphenicole; Trimethoprime ; Linezolide ; Fosfomycine ; Daptomycine ; Acide Fusidique ; Acide Clavulanique (souvent en association avec l'Amoxicilline)**

2) Données statistiques sur la pénurie des médicaments :

La pénurie de médicaments est restée un problème tout au long de l'histoire, elle demeure d'actualité. La première pénurie de médicaments documentée remonte à la pénurie d'insuline au début des années 1920(30). Depuis lors, la pénurie de médicaments est plus fréquente dans le monde entier. Pour appréhender pleinement l'étendue de la pénurie des médicaments, il est nécessaire d'étudier en profondeur les données statistiques disponibles.

Dans une étude transversale menée par l'université de Utah(USA) montre que l'année 2011 la plus touchée par les pénuries des médicaments, suivis par 2010, 2012, 2018, 2014 respectivement. L'année 2024 marquée par un diminution significative des nouvelles pénuries déclarées (figure 3), et parmi les médicaments impliqués dans ces pénuries les médicaments de système nerveux central, les antibiotiques, les hormones, les anticancéreux respectivement (figure 4) (31) .

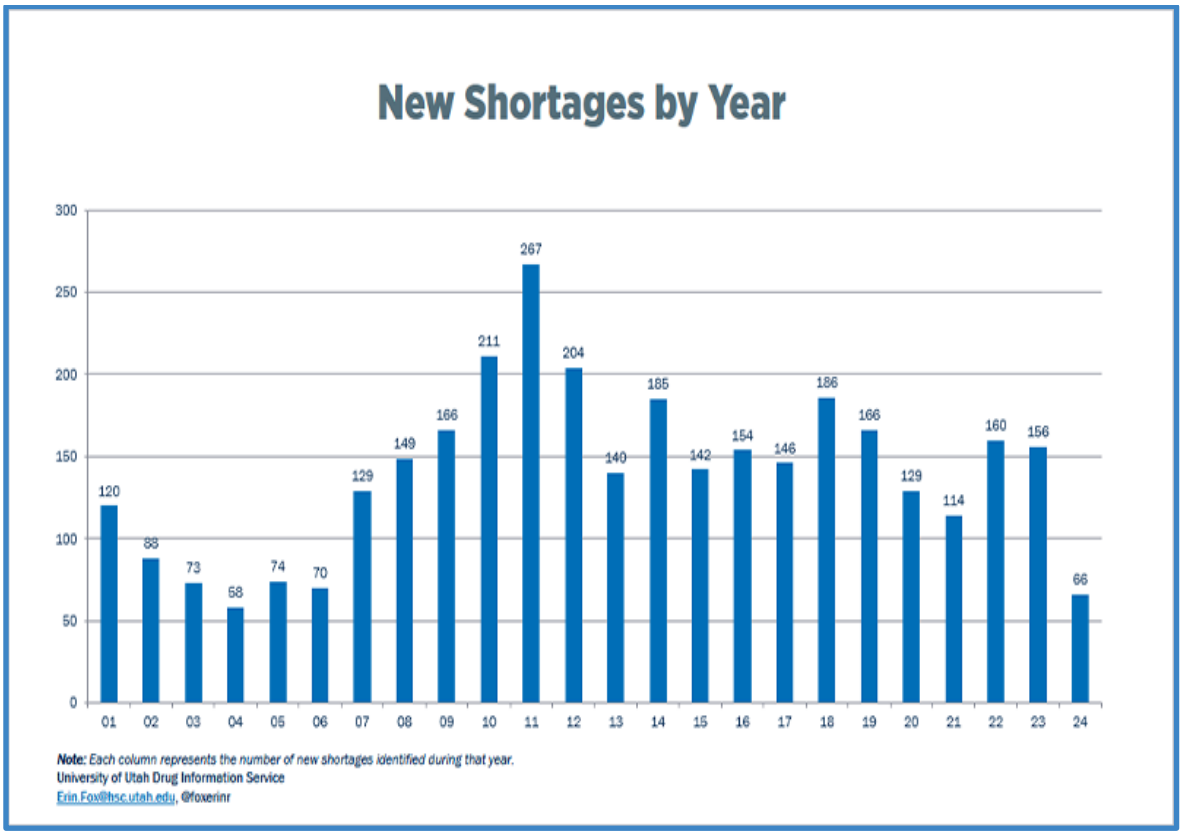

Figure 3: Pénuries nationales de médicaments : janvier 2001 à juin 2024 - service d'information sur les médicaments de l'université de l'Utah-(31).

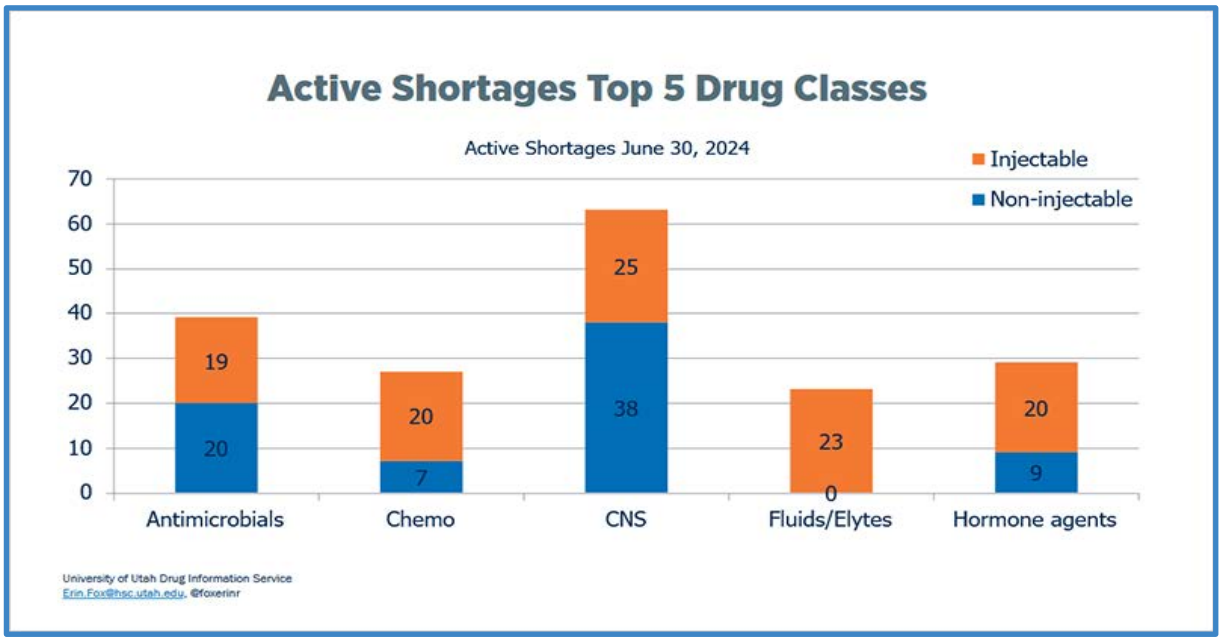

Figure 4: Pénuries nationales de médicaments : janvier 2001 à juin 2024 - service d'information sur les médicaments de l'université de l'Utah-(31)

Dans une autre étude menée par l'université de keele (united kingdome) dans la région de l'union européenne(32), Selon les données 90% des réponses signalent que la pénurie des médicaments

est un problème actuel. Par ailleurs 63 % des pharmaciens hospitaliers déclarent que ces pénuries se manifestent de fréquence quotidienne et hebdomadaire.

Les pénuries les plus fréquentes concernent les antibiotiques (77% en 2018 contre 57% en 2014), suivi des médicaments d'anesthésie (39% en 2018 contre 27% en 2014), et les médicaments préventifs (43% en 2018 contre 20% en 2014) comme illustré dans la figure 5) (32). De plus, 51% des antibiotiques en pénurie font l'objet d'un suivi par l'OMS(32).

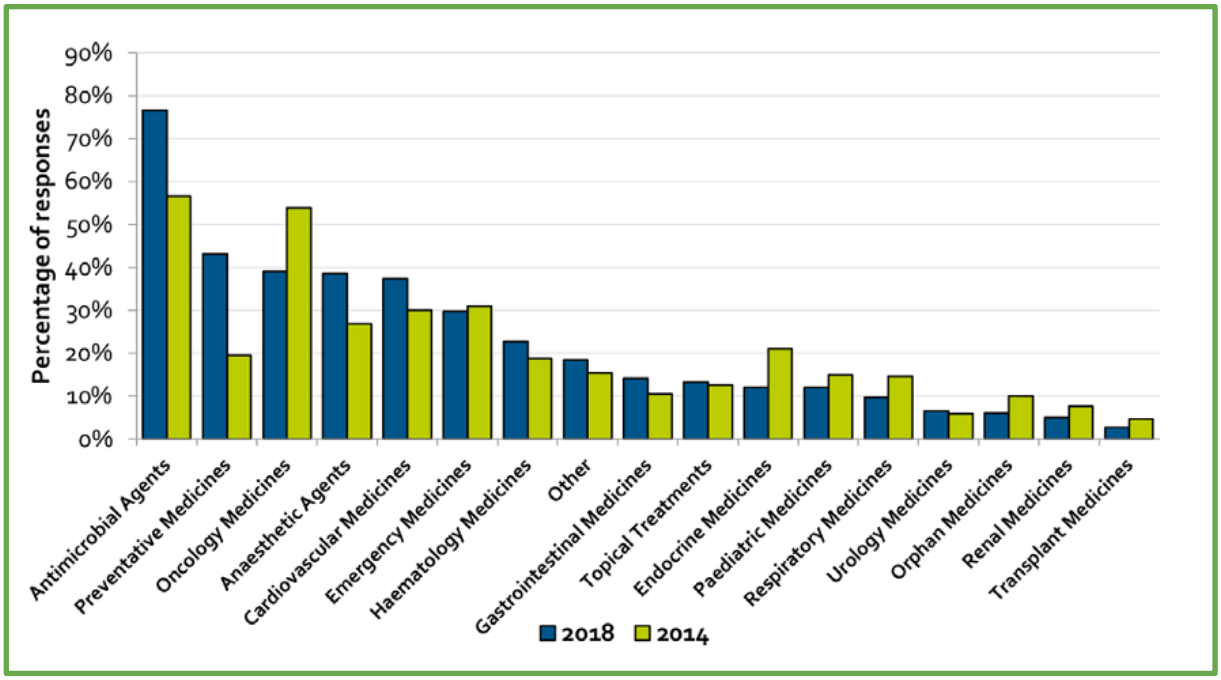

Figure 5: Pourcentage de participants à l'enquête qui ont identifié ce domaine de la médecine comme étant fréquemment touché par la pénurie(32).

3) Données statistiques sur la pénurie des antibiotiques :

Les médicaments les plus touchés par les pénuries aux États-Unis en 2016 étaient les antibiotiques, suivis des électrolytes, des médicaments de chimiothérapie et des agents du système nerveux central (33). En 2019, une enquête de l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (EAHP) a révélé que les antibiotiques se maintenaient en tête des pénuries, suivis des médicaments oncologiques et des agents anesthésiques (34). Ces données soulignent le caractère récurrent des pénuries d'antibiotiques, notamment dans les pays développés.

D'après l'Université de Utah (USA), plusieurs antimicrobiens sont fréquemment signalés comme étant en pénurie, parmi lesquels la pipéracilline-tazobactam , l'ampicilline-sulbactam , le méropénème , le céfotaxime et le céfépime (35).

La situation mondiale des pénuries d'antibiotiques est très alarmante selon l'OMS. Les pénuries d'antibiotiques sont un problème dans toute l'Europe et l'Amérique du Nord, ce qui a conduit à

leur reconnaissance comme une préoccupation critique par les autorités de santé publique nationales et supranationales(36).

De nombreux pays, tels que le Brésil, l'Afrique du Sud et des pays d'Europe, ont récemment connu de graves pénuries d'antibiotiques, largement dues à des perturbations de la chaîne d'approvisionnement mondiale. Un exemple est la pénurie d'amoxicilline en Europe et de benzathine pénicilline G en Afrique du Sud depuis 2015, Des pénuries ont été également observées au Canada et en Inde pour l'amoxicilline, en Inde et au Japon pour la céfazoline, au Canada et dans l'UE pour le ceftolozane-tazobactam, au Canada, dans l'UE, en Inde et aux États-Unis pour la cloxacilline, et une pénurie de cotrimoxazole dans toute l'Afrique(36).

De nombreux pays à travers le monde ont connu des pénuries d'antibiotiques ces dernières années, par exemple :

- **Malaisie :** La Malaisie a connu une pénurie de six antibiotiques en 2022, en raison de perturbations de la chaîne d'approvisionnement mondiale, y compris l'amoxicilline et l'ampicilline-sulbactam.
- **Rwanda :** Le Rwanda a été confronté à des pénuries de plusieurs antibiotiques et autres médicaments, une situation exacerbée par la COVID-19, où des pénuries, en particulier de doses spécifiques d'amoxicilline, sont survenues dans le secteur public.
- **États-Unis d'Amérique :** Depuis le début de la pandémie de COVID-19, les États-Unis ont connu des pénuries dans diverses classes de médicaments, y compris des antibiotiques tels que l'amoxicilline, la rifapentine, l'azithromycine, la doxycycline et la tobramycine.
- **Kenya :** Le Kenya a également signalé des cas de pénuries d'antibiotiques, comme celle de la ceftriaxone en 2023, due à des problèmes sur le site de fabrication.
- **Sénégal :** Le Sénégal a été confronté à des pénuries de céphalosporines de troisième génération, et à une pénurie notable de pipéracilline-tazobactam.
- **Burkina Faso :** Ce pays a également été confronté à des pénuries d'antibiotiques de réserve, en raison d'un manque d'enregistrement de molécules spécifiques, attribué à la petite taille du marché et aux défis d'enregistrement pour les fabricants. De plus, des ruptures de stock infranationales ont été observées, résultant de défis de prévision rencontrés par l'agence nationale d'approvisionnement.
- **Région Européenne :** Depuis 2021, l'Union européenne a connu une pénurie significative d'antibiotiques, attribuée à une demande accrue pendant la pandémie de COVID-19, à des perturbations de la chaîne d'approvisionnement et à une fabrication

limitée. Des antibiotiques critiques, y compris ceux pour le traitement des infections graves et des bactéries résistantes ont été en pénurie.

- **Danemark :** Comme dans la plupart des pays européens, le Danemark a connu de graves pénuries de médicaments, y compris d'antibiotiques, avec une pénurie notable de différentes doses de pénicilline.
- **Allemagne :** L'Allemagne a également connu de graves pénuries de médicaments, y compris d'antibiotiques, surtout depuis la forte augmentation des infections post-pandémie COVID-19. Par exemple, à l'hiver 2022-2023, l'Allemagne a connu des pénuries de pénicilline et d'antibiotiques pédiatriques.
- **Suède :** La Suède a récemment connu des pénuries d'antibiotiques et de formulations pédiatriques, en raison de procédures de prescription relativement restrictives, aussi certains produits n'étaient pas disponibles sur le marché suédois en raison de potentiel de marché perçu comme faible(36).

4) Conséquence de la pénurie des antibiotiques :

4-1. sure la santé personnelle et public :

Les pénuries médicamenteuses, en particulier celles d'antibiotiques, ont des répercussions directes sur la qualité des soins. Des enquêtes menées par (EAHP) et l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) montrent qu' en 2018 les pharmaciens hospitaliers déclare que, les pénuries entraînent fréquemment des retards de traitement (jusqu'à 58%des pharmaciens), des annulations de soins (31%des pharmaciens), des erreurs médicamenteuses (25%), des traitements sous-optimaux (25%), des allongements de séjour (20%) et même des réadmissions (5%). En 2019, 42 % des pharmaciens hospitaliers ont observé des retards de prise en charge, 27 % des annulations de prise en charge, 28 % des traitements sous-optimaux et 18 % des durées de séjour prolongées. Ces données mettent en évidence l'ampleur du problème et les risques encourus pour les patients(37).

Les pénuries d'antimicrobiens engendrent une cascade de problèmes de santé publique :

En premier lieu, elles compromettent la qualité des soins en entraînant des échecs thérapeutiques. Lorsque les traitements de première intention ne sont plus disponibles, les professionnels de santé sont contraints de recourir à des alternatives moins efficaces, plus toxiques ou plus coûteuses. Une étude menée auprès de professionnels de la santé sur la perception des pénuries d'antimicrobiens aux États-Unis a révélé que plus de 50 % des professionnels estiment que ces pénuries conduisent à l'utilisation d'antibiotiques coûteux, moins efficaces et moins sûrs(38).

De plus, ces pénuries accélèrent l'émergence et la propagation de bactéries résistantes aux antimicrobiens. En effet, l'utilisation généralisée d'antibiotiques à large spectre, souvent employés en remplacement des molécules déficitaires, favorise la sélection de souches bactériennes multirésistantes. Cette situation représente une menace croissante pour la santé publique mondiale.

Le phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques est aussi ancien que la découverte des premiers antibiotiques. Une espèce bactérienne est dite résistante à un antibiotique si les concentrations minimales inhibitrices vis-à-vis de la majorité de ces souches sont supérieures aux concentrations moyennes atteintes dans le milieu d'infestation(39)

Le cas de la céfazoline au Japon illustre parfaitement ces enjeux : En janvier 2019, la plus grande usine pharmaceutique produisant de la céfazoline au Japon a rencontré des difficultés de fabrication. La céfazoline est le représentant des céphalosporines de première génération et figure sur la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS dans la catégorie "accès" (médicaments que les pays doivent maintenir disponibles à tout moment et en toute situation). Elle est fréquemment utilisée pour le traitement des infections à Staphylococcus aureus sensibles à la méthicilline et pour de nombreux types de prophylaxie chirurgicale(40).

Au Japon, la céfazoline est couramment recommandée comme agent antibiotique pour prévenir les infections du site opératoire (ISO) en chirurgie orthopédique en raison de son spectre d'activité contre les espèces de Staphylococcus, un pathogène majeur lié aux infections après chirurgie orthopédique., la prophylaxie antibiotique pour la chirurgie orthopédique est importante. L'agent antibiotique le plus recommandé est la céfazoline, une céphalosporine de première génération.

En mars 2019, la céfazoline était en pénurie en raison de perturbations de production dans les principaux fabricants de médicaments génériques au Japon. Environ 60 % des hôpitaux japonais ne pouvaient pas utiliser la céfazoline, et ils avaient été contraints d'utiliser la ceftriaxone à la place de la céfazoline dans les hôpitaux pendant 26 mois jusqu'à ce que l'approvisionnement en céfazoline soit redevenu stable,dans cette étude rétrospective monocentrique menée au Japon a porté sur 2493 chirurgies des membres supérieurs(41)

Cette étude a indiqué que l'utilisation de la ceftriaxone au lieu de la céfazoline après une chirurgie des membres supérieurs augmente le risque d'ISO. Les ISO constituent l'une des complications de la chirurgie orthopédique, entraînant une augmentation des coûts due à la prolongation de l'hospitalisation et à des interventions chirurgicales supplémentaires. De plus, les ISO diminuent la qualité de vie en provoquant une non-union de fracture et une raideur (41)

Afin de mieux comprendre l'impact de la pénurie de céfazoline sur les ISO après chirurgie de la colonne vertébrale au Japon, une autre étude rétrospective utilisant des données collectées prospectivement a été réalisée. Cette étude visait à étudier l'effet des agents prophylactiques antimicrobiens alternatifs sur (ISO) après chirurgie de la colonne vertébrale. Après mars 2019, les institutions ont utilisé des agents bêta-lactamines à large spectre comme alternative en raison d'une pénurie de céfazoline au Japon. Le risque de réintervention pour ISO profonde dans les 30 jours suivant la chirurgie de la colonne vertébrale était significativement plus élevé dans le groupe des agents prophylactiques antimicrobiens alternatifs .donc les agents prophylactiques antimicrobiens alternatifs ont augmenté le risque de réintervention pour ISO après chirurgie de la colonne vertébrale par rapport à la céfazoline(42).

Une autre situation qui explique davantage les conséquences de la pénurie d'antibiotiques surtout sur les pratiques des cliniciens est la pénurie d'amoxicilline à haute dose :
L'amoxicilline à haute dose est le traitement de première intention de l'otite moyenne aiguë (OMA), l'indication la plus fréquente d'antibiotiques chez les enfants. Le 28 octobre 2022, la (FDA) américaine a annoncé une pénurie nationale de suspension liquide d'amoxicilline. Une étude rétrospective a analysé les consultations pédiatriques (< 18 ans) diagnostiquées d'OMA entre le 15 mai 2022 et le 14 avril 2023 dans un système hospitalier pédiatrique indépendant urbain et un centre de santé communautaire affilié ; Cette étude montre que la pénurie d'amoxicilline de 2022 à 2023 a eu des impacts importants et immédiats sur le choix des antibiotiques pour l'OMA. Alors que la prescription d'amoxicilline diminuait, l'utilisation d'agents alternatifs comme l'amoxicilline-clavulanate et la cefdinir augmentait fortement. Cette étude illustre un impact direct et auparavant sous-exploré : la façon dont la pratique clinique réagit radicalement aux perturbations du marché. Bien que l'amoxicilline-clavulanate et la cefdinir aient une efficacité comparable à celle de l'amoxicilline pour l'OMA, elles sont moins rentables, présentent des profils d'effets secondaires pires et ont une activité à spectre plus large, ce qui soulève des inquiétudes quant aux impacts économiques et à la résistance antimicrobienne à long terme(43)
L’utilisation d’antibiotiques sous-optimaux pourrait provoquer des infections résistantes aux médicaments et accroître l’antibiorésistance. En effet, le U.S. Centre for Disease Control (CDC) estime que l’utilisation inutile et sous-optimale d’antibiotiques pourrait représenter jusqu’à 50 % de l’utilisation d’antibiotiques en ambulatoire avec 28 % des prescriptions étant totalement inutiles(44).

Alors le choix d'antibiotiques sous-optimaux, notamment ceux à large spectre, peut également favoriser l'émergence des infections ISO résistantes aux médicaments et contribuer au fardeau de la résistance aux antimicrobiens (RAM). La RAM est reconnue comme un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale, avec une mortalité annuelle estimée à 700 000 décès attribués à la RAM. On estime que la RAM bactérienne a été directement responsable de 1,27 million de décès dans le monde en 2019 et a contribué à 4,95 millions de décès. Outre son impact humain, la RAM entraîne des coûts économiques considérables. La Banque mondiale estime que la RAM pourrait entraîner des coûts de santé supplémentaires de 1 000 milliards de dollars d'ici 2050 et des pertes de produit intérieur brut (PIB) de 1 000 à 3 400 milliards de dollars par an d'ici 2030. La RAM est un obstacle à la réalisation des objectifs de développement durable ; une action insuffisante risquant de plonger 24 millions de personnes supplémentaires dans l'extrême pauvreté d'ici 2030(45).

Les exemples suivant illustrent mieux l'impact des pénuries des antibiotiques sur le système de santé dans le monde entier :

Ceftolozane-tazobactam : En 2021, une pénurie a été observée dans l'Union européenne et au Canada en raison de problèmes de conformité aux bonnes pratiques de fabrication. Cet antibiotique est essentiel pour le traitement des infections intra-abdominales, urinaires et autres infections nosocomiales compliquées. Sa pénurie peut nécessiter l'utilisation de carbapénèmes, ce qui augmente la résistance à ces derniers(46).

Cloxacilline : En 2017, des pénuries ont été signalées aux États-Unis, en Europe, au Canada et en Inde en raison de perturbations de la fabrication liées à la baisse des rendements du marché. La cloxacilline est un médicament important pour les infections à Staphylococcus aureus sensibles à la méthicilline. Sa pénurie oblige à utiliser des agents alternatifs tels que l'amoxicilline-acide clavulanique ou la vancomycine, ce qui entraîne de pires résultats(46).

Cotrimoxazole : À partir de 2018, des pénuries ont été observées en Afrique et en Australie en raison de la suspension de la production par les entreprises pharmaceutiques. Le cotrimoxazole est un médicament important pour les infections communautaires et certaines infections nosocomiales. Il est également un médicament important pour la prophylaxie et le traitement des infections opportunistes chez les personnes immunodéprimées, telles que les infections à VIH. Cette pénurie d'antibiotiques a engendré une crise sanitaire majeure dans ce pays et elle a considérablement perturbé le fonctionnement du système de santé de ce pays(46).

Pénicilline G : Depuis 2015, des pénuries persistent dans 39 pays. Cela limite les options de traitement de la syphilis et de la cardiopathie rhumatismale, affections touchant de manière disproportionnée les pays à faible et moyen revenu. Cela augmente également le risque de transmission materno-fœtale de la syphilis et entraîne des coûts de traitement plus élevés en raison du recours à des thérapies de substitution plus coûteuses(46).

Pipéracilline-tazobactam : En 2017, une pénurie mondiale a été causée par une explosion dans l'unique usine chinoise fournissant le principe actif pharmaceutique. Cela a conduit à l'utilisation d'agents à large spectre tels que les carbapénèmes, augmentant ainsi l'utilisation des céphalosporines et le risque d'infection à Clostridium difficile(46).

Dapsone : En 2017, une pénurie de matière première et une hausse des coûts ont affecté la Corée du Sud. Cela a compromis la prise en charge de la lèpre et de plusieurs autres affections dermatologiques pour lesquelles la dapsone est souvent utilisée(46).

Médicaments antituberculeux : En 2011, des pénuries ont été observées au Royaume-Uni, en Afrique du Sud et en Inde, interrompant les schémas thérapeutiques de la tuberculose, y compris pour la tuberculose multirésistante. Cela a nécessité l'utilisation de suspensions non autorisées, de force variable et non autorisées pour la posologie pédiatrique.(46)

Parfois, même la pénurie de la formulation appropriée, la dose ou la forme galénique peut entraîner des conséquences dramatiques, en particulier pour les patients souffrant de maladies chroniques nécessitant des observations optimales et un plan thérapeutique spécifique, comme dans le cas de la pénurie d'antituberculeux en Espagne :
Entre décembre 2018 et mai 2019, les médicaments utilisés dans les associations à dose fixe étaient en pénurie en Espagne, en particulier les préparations contenant l'isoniazide, la rifampicine et la pyrazinamide, ainsi que la rifampicine et l'isoniazide. L'indisponibilité de l'association rifampicine et isoniazide implique que les médicaments doivent être prescrits séparément, ce qui entraîne un risque de monothérapie si le patient arrête de prendre l'un des médicaments tout en continuant à prendre l'autre. Dans ce cas, le bacille tuberculeux peut développer une résistance permanente et irréversible(47).
Une enquête portant sur l'influence des pénuries d'associations d'antituberculeux montre que 54,6 % des patients ont été affectés par ces pénuries. Parmi eux, 28,4 % n'ont pas pu commencer

la thérapie combinée, 9,9 % avaient commencé la phase de traitement intensif par une thérapie combinée mais n'ont pas pu la terminer, et 24,6 % ont dû interrompre la thérapie combinée après l'avoir commencé. Ces résultats illustrent l'impact important des pénuries de ces combinaisons médicamenteuses nécessaires pour traiter ce type d'infection, qui requiert une prise en charge particulièrement stricte(47)

Une autre partie de l'enquête portait sur l'influence de la pénurie de l'association rifampicine plus isoniazide, utilisée dans la prophylaxie de l'infection tuberculeuse. Les répondants ont signalé 220 personnes infectées ayant rencontré des problèmes dans leur traitement : 77 (35 %) n'ont pas pu commencer le traitement habituel de l'infection, 116 (53 %) ont changé leur traitement initial pour un traitement alternatif, 9 (4 %) ont arrêté le traitement et le problème n'a pas été spécifié pour 18 patients (8 %)(47).

Cela montre que l'absence de la préparation désirée conduit à de multiples conséquences néfastes, notamment des échecs thérapeutiques, une mauvaise observance du traitement, des interruptions et un risque accru de développer des résistances.

4-2. Conséquences économiques :

En général, lorsque des médicaments sont en pénurie, leurs prix peuvent augmenter, ce qui impose une charge financière aux patients, aux prestataires de soins et aux payeurs. En outre, les médicaments utilisés comme substituts peuvent être plus coûteux ou ne pas optimiser le traitement clinique par rapport au médicament de choix initial. Les pénuries de médicaments essentiels et la hausse consécutive des prix des médicaments affectent les soins aux patients et mettent à rude épreuve les budgets et le fonctionnement des hôpitaux, selon un rapport publié en 2019 par l'American Hospital Association, la Fédération of American Hospitals et l'American Society of Health-System Pharmacists. Selon ce rapport, près de 80 % des hôpitaux ont déclaré que les pénuries de médicaments entraînent une augmentation des dépenses en médicaments dans une mesure modérée ou importante(48)

La pénurie d'antimicrobiens essentiels réduit le nombre d'options thérapeutiques. Simultanément, elle peut entraîner une multitude d'autres conséquences préoccupantes. Le passage à des agents antimicrobiens alternatifs en raison d'une pénurie du médicament de première intention peut avoir un impact négatif sur les soins aux patients. Bien que les agents alternatifs puissent être actifs contre le pathogène ciblé, s'ils constituent un choix sous-optimal en tant qu'agent prophylactique ou thérapeutique, leur utilisation peut entraîner des résultats inférieurs pour les patients. Une autre conséquence non intentionnelle est la pénurie potentielle d'autres antimicrobiens utilisés en substitution. L'exemple typique est la pénurie de cefazoline. Alors que la pénurie de céfazoline s'est généralisée au Japon, l'approvisionnement en

antimicrobiens alternatifs, notamment les autres céphalosporines et les pénicillines plus anciennes, a commencé à se raréfier. En effet, plusieurs communiqués de presse de fabricants d'antibiotiques génériques au Japon ont signalé une pénurie d'agents alternatifs due à une demande accrue. Ainsi, l'instabilité de l'approvisionnement en antimicrobiens pourrait contribuer à une pénurie mondiale de plusieurs médicaments de substitution.(40)

Les pénuries d'antimicrobiens contribuent également à l'augmentation des coûts de santé. Le coût accru pour un système de santé d'une seule instance de pénurie d'antimicrobiens est estimé entre 20 et 30 millions d'euros(49).

Les pénuries des médicaments entraînent généralement des coûts supplémentaires ou budgétaires pour différentes parties prenantes, en particulier les patients, à tous les niveaux économiques.

Dans les pays à revenu élevé, les parties prenantes sont conscientes des pénuries de médicaments et les fournisseurs doivent gérer l'indisponibilité des matières premières par le biais d'opérations supplémentaires. Les détaillants doivent acheter de nombreux médicaments en pénurie à des prix plus élevés ou acheter des marques alternatives coûteuses, commencé à composer ou à modifier la logistique. Les hôpitaux doivent engager des coûts supplémentaires pour gérer la pénurie, tels que l'achat de marques coûteuses, des stocks excédentaires et des programmes de sensibilisation pour former le personnel.(18)

Les coûts associés aux pénuries de médicaments, notamment les mesures visant à accéder au produit, les pertes de revenus dues à l'annulation des perfusions, la préparation aux futures pénuries, les dépenses supplémentaires en personnel et les heures supplémentaires du personnel, augmentent également. Un rapport a révélé que le coût supplémentaire estimé de l'achat d'un médicament alternatif plus coûteux dépassait 200 millions de dollars Une enquête réalisée auprès de systèmes de santé américains a également estimé que les coûts de main-d'œuvre annuels dans les hôpitaux américains pour gérer les pénuries de médicaments atteignent 359 millions de dollars (50),(51)

Le coût direct des patients a augmenté également, car ils doivent acheter des marques coûteuses, des alternatives chères, des médicaments composés coûteux, payer plus longtemps pour une durée de traitement prolongée, un séjour hospitalier plus long et un traitement compromis(52).

Les pénuries de médicaments entraînent également des achats en ligne auprès de vendeurs illégitimes, difficiles à différencier pour les consommateurs. De plus, ces achats ont accru le fardeau financier des patients, car ils sont disponibles à des prix plus élevés que dans les pharmacies(53)

De plus, l'importation de médicaments en cas de pénurie nationale entraîne de graves impacts économiques qui pèsent sur le gouvernement. Dans l'UE, les critères d'importation/exportation ne sont pas harmonisés, et différents pays ont des politiques différentes pour autoriser l'importation et l'exportation de médicaments en pénurie. L'absence d'harmonisation et l'importation parallèle en provenance de l'UE ou de pays extra-UE peuvent menacer la disponibilité des médicaments dans un pays, le mouvement incontrôlé des médicaments pourrait être aggravé, entraînant de graves conséquences économiques(54).

4-3. L'impact de la pénurie sur la santé mentale des patients et les professionnels de santé :

La pénurie d'antibiotiques engendre des difficultés considérables, affectant tant que les professionnels de santé et les patients, à plusieurs niveaux :

Le temps supplémentaire consacré à la gestion et à la résolution des pénuries de médicaments consomme des ressources, telles que le temps du personnel, qui pourraient autrement être utilisées pour traiter les patients. Aussi les besoins en personnel peuvent augmenter lorsque les employés doivent passer du temps à gérer les pénuries, notamment en priorisant les procédures en raison de la disponibilité limitée des médicaments et en rationnant les médicaments pour les cas prioritaires. Les pharmaciens doivent aussi effectuer des recherches coûteuses et longues pour trouver le médicament en question ou ses alternatives. Les équipes d'intervention d'urgence doivent reconfigurer les procédures et recycler les intervenants lorsque les médicaments couramment utilisés en cas d'urgence ne sont pas disponibles et que des substitutions sont nécessaires(48).

Les hôpitaux, les cliniques et autres établissements de soins peuvent devoir modifier leurs systèmes informatiques pour tenir compte des changements dans les médicaments disponibles et s'assurer que l'administration et la distribution des substituts sont exactes. Ils peuvent également devoir trouver d'autres fournisseurs, négocier des contrats, retarder des investissements d'infrastructure et entreprendre d'autres processus longs et coûteux(48).

Des études menées au Royaume-Uni, au Canada et aux États-Unis ont montré que les pénuries entraînent généralement des plaintes, de la frustration, de la colère, de l'insatisfaction, une diminution de l'observance et des effets psychologiques chez les patients. Les patients se plaignent également d'anxiété liée aux voyages pour se procurer d'autres médicaments, et font face à des retards d'intervention chirurgicale(55),(52)

La situation de pénurie de médicaments rend les médecins mécontents, stressés et exaspérés. Elle entraîne également une perte de confiance de la part des patients.

Plusieurs études ont montré que les professionnels de santé sont confrontés à une augmentation de la frustration, des menaces, de la violence et à des conditions de travail dégradées. Ils doivent consacrer un temps et des efforts supplémentaires pour gérer ces pénuries. Les patients, quant à eux, ont perdu confiance dans les hôpitaux et s'inquiètent des effets secondaires potentiels des traitements alternatifs(18),(52).

Chapitre 2 :

Les Causes des pénuries des antibiotiques

A) Problèmes d'approvisionnement :

Les problèmes d'approvisionnement signifient que les fabricants ne sont pas disposés ou incapables de produire suffisamment de médicaments pour satisfaire la demande. Ils peuvent être classés en problèmes de fabrication, indisponibilité de matières premières, raisons économiques (faible marge bénéficiaire, faible taille du marché, augmentation du coût des matières premières, contraintes de capacité) et problèmes logistiques (problèmes de chaîne d'approvisionnement).(18)

a) La chaîne d'approvisionnement des médicaments :

Composée de plusieurs étapes, la première phase, c'est la Recherche et Développement (R&D), est fondamentale, débute par l'identification de cibles thérapeutiques, c'est-à-dire des mécanismes biologiques impliqués dans les maladies. Les chercheurs s'attachent ensuite à découvrir de nouvelles molécules capables d'agir sur ces cibles, en utilisant diverses approches : criblage de molécules existantes, synthèse chimique, biotechnologies, etc. Viennent ensuite les études précliniques, menées *in vitro* (en laboratoire) et *in vivo* (sur des animaux), qui permettent d'évaluer l'activité pharmacologique de la molécule, sa toxicité et son devenir dans l'organisme (pharmacocinétique). Si les résultats précliniques sont prometteurs, le médicament entre en phase d'essais cliniques sur des volontaires humains, divisés en trois phases : la phase I évalue la tolérance et la sécurité du médicament, la phase II évalue son efficacité et recherche la dose optimale, et la phase III, une étude comparative à grande échelle, confirme l'efficacité et la sécurité par rapport à un traitement de référence(56) .

La phase suivante est la fabrication (production), qui comprend plusieurs étapes. La production du principe actif (API), soit extrait à partir des sources naturel ou par synthèse chimique ou par semi-synthèse, Le principe actif est ensuite associé à des excipients (substances inactives) pour former le médicament final (comprimés, gélules, solutions injectables, etc.). Cette étape, c'est la formulation, elle est influence la stabilité, la biodisponibilité et l'administration du médicament.(57)

Enfin, le médicament est conditionné dans des emballages primaires (contact direct avec le médicament) et secondaires (boîte, notice), assurant sa protection et fournissant les informations nécessaires à son utilisation(58).

Le Contrôle Qualité est une étape transversale et essentielle. Des contrôles rigoureux sont effectués à chaque étape de la fabrication, de la matière première au produit fini, pour garantir la qualité, la sécurité et la conformité aux spécifications. Des analyses physico-chimiques,

microbiologiques et biologiques sont réalisées pour vérifier l'identité, la pureté, la concentration et la stabilité du médicament. Seuls les lots ayant satisfait à tous ces contrôles sont libérés pour la distribution et le responsable pour cette étape c'est le pharmacien(59) .

La Distribution assure l'acheminement des médicaments dans un circuit complexe implique les laboratoires pharmaceutiques, qui distribuent les médicaments aux grossistes-répartiteurs, lesquels les acheminent ensuite vers les pharmacies d'officine et les établissements de santé. Un système de traçabilité est mis en place pour suivre le médicament tout au long de la chaîne, de sa fabrication à sa dispensation, ce qui est crucial en cas de rappel de lot(60).

{Les pénuries sont les symptômes de chaînes d'approvisionnement fragiles}. En effet, comme il y a peu d'acteurs à différents stades de la chaîne, l'échec ou le retrait d'une seule usine, d'un seul fabricant ou d'un seul intermédiaire peut entraîner l'effondrement de l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement (61)

La figure 6, montre les différents points de vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement de la fabrication jusqu'à la distribution et dis que la plupart des causes de pénurie des médicaments est souvent liée à la production ainsi que la non disponibilité des matières premières.

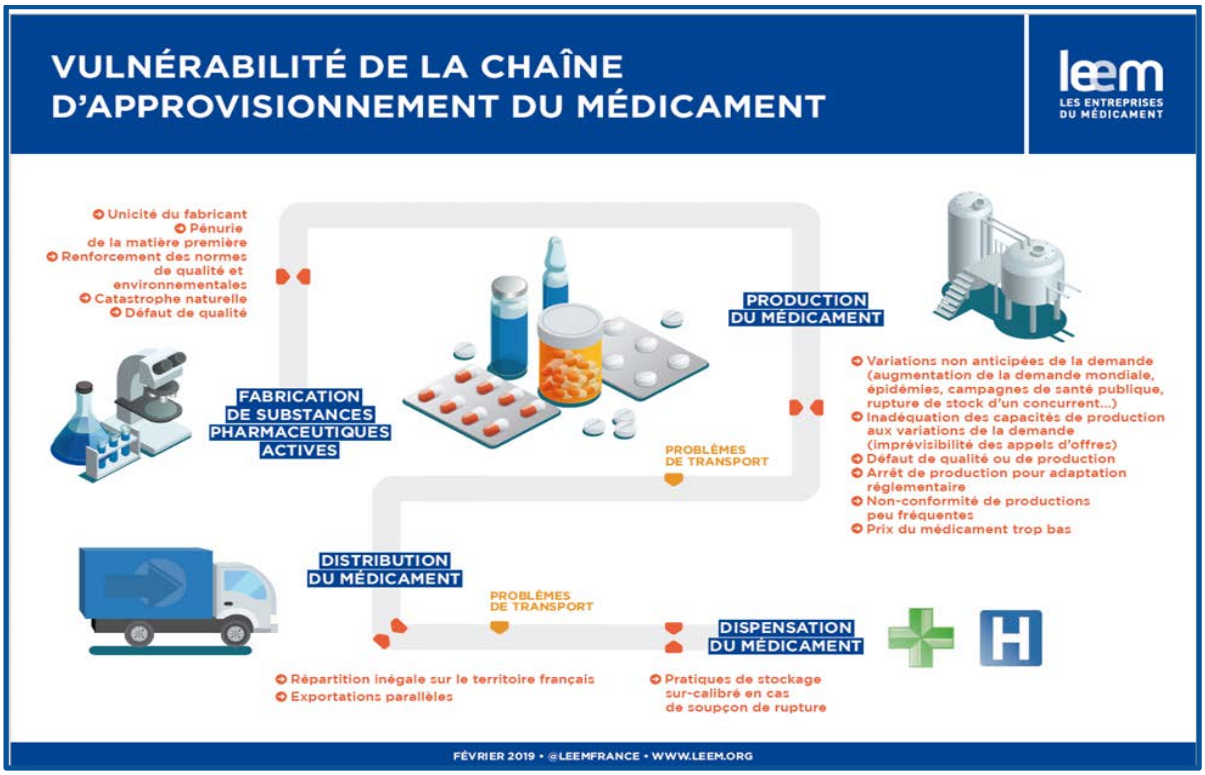

Figure 6 : les étapes de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et les différentes causes correspondantes dans la pénurie des médicaments (62) .

b) Le pharmacien dans la chaîne d’approvisionnement des médicaments :

Le pharmacien occupe une place centrale et exclusive dans le circuit du médicament destiné à l'usage humain. Un lien contractuel l'unit à l'État, justifiant ses compétences et engageant sa responsabilité dans chaque étape, de la conception à l'administration du médicament au patient, incluant la pharmacovigilance. Cette responsabilité se traduit par son implication continue dans l'ensemble de la chaîne du médicament(62).

La préparation des médicaments, leur vente en gros et au détail, ainsi que leur dispensation au public, sont des activités strictement réservées aux pharmaciens. Cette exclusivité découle de leur expertise et de leur engagement envers la santé publique. Ils doivent ainsi assurer une présence et un contrôle constants à tous les niveaux : fabrication, contrôle qualité, dispensation, suivi de l'administration et surveillance des effets indésirables (pharmacovigilance) (63).

La fabrication, l'importation et la distribution des médicaments sont quant à elles réservées aux établissements pharmaceutiques. L'ouverture de ces établissements et la mise sur le marché de nouveaux produits sont soumises à l'autorisation de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP). Cette dernière effectue un contrôle rigoureux des dossiers techniques et réglementaires, qui doivent être en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'ANPP assure également un suivi continu par des audits réguliers des établissements pharmaceutiques(64).

La fabrication des principes actifs (API) est soumise au respect des BPF ou GMP (Good Manufacturing Practices). Pour des raisons de stratégie industrielle et de réduction des coûts, une part importante de la production des matières premières, incluant les API et les excipients, est sous-traitée par les firmes pharmaceutiques. Cette sous-traitance se concentre majoritairement en Chine et en Inde (figure 7), où la main-d'œuvre est plus abordable et où les réglementations environnementales et sanitaires sont souvent moins strictes et moins contrôlées qu'en Europe(62).

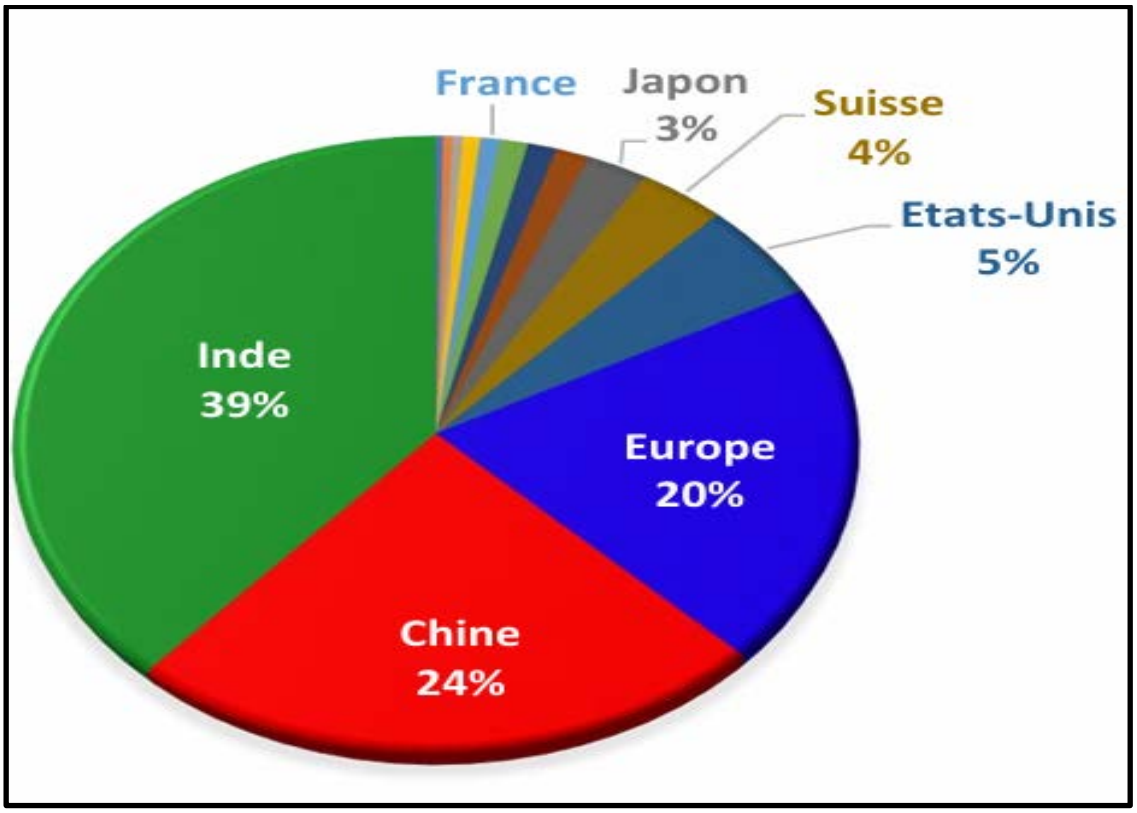

Figure 7: Sites de production de substances actives pharmaceutiques pour les médicaments commercialisés dans l'espace économique européen(62)

Cependant, un contrôle rigoureux des substances actives importées, qu'elles proviennent d'Asie ou d'autres lieux de production, est obligatoire et constitue une étape clé du processus d'assurance qualité et pour l'obtention de décision d'enregistrement. Ce contrôle permet de garantir la qualité des matières premières utilisées dans la fabrication des médicaments(64).

Enfin, les fabricants de produits finis doivent justifier la qualité de l'ensemble des composants de production : les principes actifs, les excipients, les articles de conditionnements, ainsi que la qualification des matériels de production comme les mélangeurs, les comprimeuses, les appareils de granulation ….etc., aussi la validation des méthodes de contrôle et la qualification des appareil d'analyse pharmaceutique comme les appareils HPLC ,les spectrophotomètre les balances analytiques…. etc. (65).

Un double contrôle est mis en place pour chaque lot : le premier contrôle est effectué par la firme pharmaceutique elle-même, puis des échantillons sont envoyés à l'ANPP pour un second contrôle indépendant de premier. Cette double vérification renforce la sécurité et la qualité des médicaments mis à disposition des patients(64).

Selon l'UUDIS (un système de suivi des pénuries de médicaments aux États-Unis), les retards liés à la qualité et les problèmes de capacité étaient les plus importants aux États-Unis en 2012, suivis par les problèmes de qualité de fabrication et les arrêts de commercialisation. En revanche, en 2020, un pourcentage plus important de raisons étaient inconnues, suivies par les problèmes commerciaux et les problèmes d'offre et de demande. De plus, l'enquête de l'EAHP (Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers) de 2019 a révélé que la pénurie mondiale d'API, les problèmes de fabrication et les problèmes de chaîne d'approvisionnement étaient les causes les plus fréquentes(18)

1) Problèmes de fabrication :

Les problèmes de fabrication comprennent les problèmes de qualité et les priorités concurrentes. :

1-1. Problèmes de qualité :

Tout le système et les normes qualité de l'industrie pharmaceutique ont pour but de protéger le patient en assurant que le produit délivré corresponde bien au profil de qualité et de sécurité requis, au vu du dossier d'AMM, des bonnes pratiques de fabrication, de la pharmacopée et du code de la santé publique. Si un problème est détecté et que l'on soupçonne la présence de médicament de qualité insuffisante sur le marché, l'agence du médicament peut exiger le retrait de lots. Cette situation peut entraîner une rupture temporaire, qui peut se prolonger dans le temps, suivant la nature de la non-conformité détectée.(66)

Les problèmes de qualité sont la raison la plus fréquente des pénuries de médicaments, identifiés lors des contrôles qualité quotidiens et des inspections post-fabrication, même après la mise sur le marché. Ces problèmes peuvent conduire à un rappel volontaire des produits en cas de contamination microbienne (bactéries/champignons), d'endotoxines, de désintégration des comprimés, de particules (verre, métal, fibres, matières étrangères) dans les flacons, de formation de précipités ou de réactions inattendues entre les produits et les contenants. Le non-respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) peut également être considéré comme un problème de qualité, car ces violations peuvent entraîner des défauts de qualité et, par conséquent, des pénuries.(18)

C'est le cas de la céfazoline au Japon. Outre une pénurie de matières premières, la cause essentielle était la présence d'inclusions d'objets étrangers ayant contaminé la préparation.(67)

Depuis fin 2018, des substances étrangères ont été détectées dans les principes actifs pharmaceutiques achetés à la société italienne Aroute. Le nombre de lots contaminés a

rapidement augmenté, rendant la fabrication impossible. Par conséquent, le produit a été déclaré en rupture de stock en mars 2019(68)

1-2. Priorités concurrentes :

Lorsqu'un fabricant produit plusieurs produits, ces derniers entrent en concurrence pour les matières premières, les lignes de production et les marchés. Par conséquent, les fabricants sont moins motivés à investir ou à produire des médicaments peu rentables, tels que les génériques et les produits injectables, qui nécessitent un environnement de qualité plus strict pour leur fabrication que les médicaments plus rentables.(18)

La principale raison de la vulnérabilité de l'approvisionnement en antibiotiques est que le marché offre des faibles rendements et/ou une taille limitée, et qu'il y a peu d'acteurs dans la chaîne de production et d'approvisionnement (voir la figure ci-dessous).

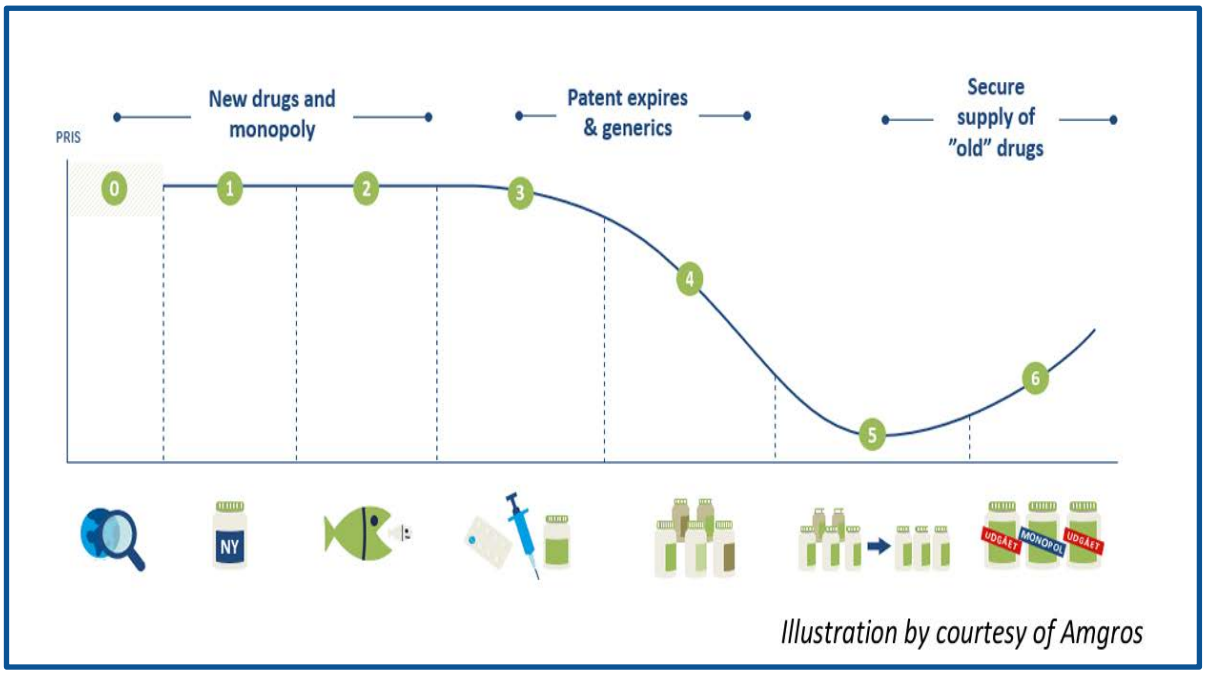

Figure 8 : la variation de prix d'un médicament aux cours de leur cycle de vie.

Le cycle de vie typique d'un médicament, influencé par la concurrence et les brevets, a des implications sur l'approvisionnement. Initialement, la phase de la recherche et le développement est coûteuse, suivie du lancement du médicament avec un prix élevé, protégé par un brevet. Le monopole permet de maintenir ces prix, mais la concurrence ultérieure les réduit progressivement avec l'arrivée de médicaments similaires et de génériques et biosimilaires. Cependant, la baisse drastique des prix peut compromettre la rentabilité, menant à des pénuries d'approvisionnement. Paradoxalement, même avec des génériques, un monopole résiduel peut réapparaître, créant à nouveau des risques d'approvisionnement critique. Ce cycle souligne la

tension entre l'innovation pharmaceutique, l'accessibilité des médicaments et la sécurité de l'approvisionnement.(69).

Cette illustration (figure 8) permet de comprendre comment la dynamique du marché, notamment l'arrivée des génériques et la pression sur les prix, peut affecter l'approvisionnement en antibiotiques. Lorsque les prix des antibiotiques deviennent très bas en raison de la concurrence, les fabricants peuvent être tentés d'arrêter la production de certains médicaments, ce qui peut entraîner des pénuries(69).

2) Indisponibilité de matières premières :

Les pénuries de médicaments peuvent survenir en cas de problème d'approvisionnement en matières premières, notamment les principes actifs pharmaceutiques (API), les excipients ou les matériaux d'emballage. L'Inde et la Chine sont d'importants fournisseurs de principes actifs pharmaceutiques pour presque tous les niveaux économiques. L'indisponibilité des matières premières peut être liée à des troubles politiques, des conflits armés, des épidémies animales, des différends commerciaux, des conditions environnementales défavorables, une dégradation pendant le transport ou un faible rendement des plantes sources(18)

L'Inde et la Chine sont les principaux fournisseurs de principes actifs pharmaceutiques (API) pour les antimicrobiens, tandis que les fabricants sont plus largement répartis. Une perturbation à n'importe quel point de la chaîne d'approvisionnement des API peut interrompre l'ensemble du processus de production.(46)

Selon un rapport de l'OMS, 10 des antibiotiques les plus couramment utilisés sont produits par seulement deux fabricants d'API (70)Par conséquent, une défaillance chez un seul fabricant d'API peut entraîner des pénuries pouvant durer des mois, voire des années. À titre d'exemple, En 2016 une explosion dans une usine chinoise a entraîné une pénurie mondiale prolongée de pipéracilline-tazobactam, car il s'agissait du seul producteur de l'API nécessaire(71)

En outre, comme un nouvel antibiotique est systématiquement utilisé avec parcimonie afin de limiter son impact sur la résistance aux antimicrobiens (RAM), il y a peu d'incitations à l'innovation et à l'investissement en R&D pour développer de nouveaux antibiotiques ; et si un nombre croissant de sociétés pharmaceutiques quittent le marché des antimicrobiens, les fabricants d'API sont également susceptibles de s’en retirer.(71)

La fragilité des chaînes d'approvisionnement mondiales est exacerbée par la faiblesse des systèmes de prévision. Bien que l'importance des systèmes de prévision dans le maintien des chaînes d'approvisionnement d'antibiotiques ait été soulignée, les systèmes de prévision de la

demande restent imprécis. Plus important encore, dans les pays en développement, les systèmes de prévision rares et mal fonctionnants contribuent au problème des perturbations des chaînes d'approvisionnement.(72)

En outre, la concentration de la production d'API en Inde et en Chine, motivée par la recherche de coûts plus faibles, a créé une forte dépendance. Par exemple, une inspection dans une usine indienne produisant un API essentiel peut entraîner des perturbations importantes de l'approvisionnement mondial. De plus, la nécessité de produire à grande échelle pour rentabiliser la production d'API peut engendrer des problèmes de gestion des stocks et des difficultés à adapter la production à la demande réelle. Si la demande pour un antibiotique spécifique est faible, les fabricants peuvent hésiter à produire de nouveaux lots, ce qui peut conduire à des pénuries.(70)

Pendant la pandémie de COVID-19, des pénuries de principes actifs pharmaceutiques (API), d'excipients et de médicaments se sont produites dans le monde entier. Par conséquent, certains pays producteurs d'API comme l'Inde, Chine, États-Unis ont cessé de fournir certains API à d'autres pays, ce qui a entraîné une pénurie mondiale de nombreux médicaments. De plus, de nombreux autres défis, notamment la pénurie de matériel d'emballage, les perturbations du transport, les retards d'expédition, les retards de dédouanement, les restrictions d'import-export d'API et de médicaments dans le monde entier, ont été observés. De plus, pendant la pandémie de COVID-19, des pénuries d'API ont également été constatées aux États-Unis. Lorsqu'un seul fournisseur fournit les API et les excipients d'un produit, tout problème avec ce fournisseur peut entraîner une pénurie de médicaments. Par conséquent, un produit avec au moins trois fournisseurs de matières est généralement considéré comme souhaitable. L'indisponibilité des matières premières a été une raison importante des pénuries de médicaments en Arabie Saoudite, au Canada et au Pakistan.(18)

3) Problèmes économiques :

Les problèmes économiques comprennent des facteurs tels que la faible marge bénéficiaire, la petite taille du marché, la consolidation, l'absence de maintenance et une faible capacité d'approvisionnement.

3-1. Faibles rendements et marché limité :

Étant donné que les antimicrobiens sont moins rentables que d'autres médicaments (en raison de leurs prix bas et leurs administration sur de courtes durées), le marché des antimicrobiens a été progressivement abandonné par de nombreuses sociétés pharmaceutiques, y compris les plus grandes, cela a conduit à une dépendance vis-à-vis d'un nombre restreint de fabricants.(73)

Les antimicrobiens, qu'ils soient brevetés ou non, sont affectés par le financement et l'environnement des prix des médicaments. Pour les sociétés pharmaceutiques, le coût d'opportunité d'investir dans les antimicrobiens et la valeur actuelle nette comparée à d'autres domaines thérapeutiques tels que le cancer et les maladies cardiovasculaires chroniques découragent les investissements en recherche et développement commercial; La fabrication et la décision d'une entreprise de maintenir un approvisionnement adéquat dépendent souvent du prix du produit; Les prix bas des antimicrobiens peuvent être une cause directe de pénurie. Par exemple, en Inde, la disponibilité de certains antimicrobiens a été négativement affectée lorsque les antimicrobiens figurants sur la liste nationale des médicaments essentiels (EML) ont été placés sous l'égide de l'Ordonnance sur les médicaments et le contrôle des prix (DPCO) de 2013, plafonnant le prix maximum du marché pour les médicaments de l'EML nationale. Les EML, initialement produites par l'OMS, sont censées constituer une liste minimale de médicaments répondant aux besoins de base d'un système de santé. Depuis la première EML publiée par l'OMS, les pays ont élaboré des EML nationales reflétant les besoins de santé de leur population. L'objectif de la DPCO était de plafonner le prix maximum du marché pour les médicaments figurant sur l'EML et de garantir l'accessibilité des médicaments essentiels à tous. Cependant, une conséquence non intentionnelle a été que la fabrication et la disponibilité de certains médicaments ont été menacées, les sociétés pharmaceutiques ayant peut-être jugé que la rentabilité était insuffisante pour soutenir la fabrication.(74)

La benzylpénicilline, traitement de première intention de la prévention de la transmission mère-enfant de la syphilis ainsi que de la prise en charge de la cardiopathie rhumatismale, est un exemple d'antimicrobien médicalement essentiel mais économiquement non viable. La fabrication de la forme injectable nécessite des conditions stériles, ce qui implique un investissement dans les infrastructures de production. Cependant, le produit fini a un prix de marché très bas (0,11 à 0,2 USD par unité de dose, selon le dosage). Dans le monde entier, seules quatre entreprises fabriquent l'API pour la pénicilline, et en raison de faibles marges bénéficiaires, la fabrication est désormais réduite au minimum.(74)

3-2. Modèles d'approvisionnement basés sur le prix le plus bas :

Les appels d'offres publics qui privilégient uniquement le prix le plus bas exercent une pression constante sur les marges des fabricants de génériques. Cette "course au moins disant" peut conduire à l'abandon de la production de certains antibiotiques, car ils ne sont plus rentables.(70)

En plus, lorsqu'on analyse les pénuries d'un point de vue économique, une étude a montré qu'une diminution du remboursement était associée à une augmentation des pénuries, car le fabricant doit baisser ses prix et manque donc d'incitation à investir dans la capacité de production (75).
Il n'est également pas surprenant que des études aient montré que les médicaments les plus touchés par les pénuries sont les médicaments les plus anciens et les médicaments génériques, qui offrent des marges bénéficiaires faibles (61).
Étant donné que les antimicrobiens sont des médicaments offrant une faible marge bénéficiaire, les investissements innovants dans ce domaine sont limités, ce qui signifie que de nombreux médicaments sont hors brevet et sujets à des pénuries, créant ainsi un cercle vicieux conduisant à des investissements de plus en plus faibles.(71)

3-3. la spéculation et les stratégies commerciales :

D'après Gilles Bonnefond, président de l'Union de syndicats de pharmaciens d'officine (USPO) de 2011 à 2021 :
Il pointe surtout la responsabilité de certains laboratoires, qui pousseraient des pharmaciens à surstocker. Il donne l'exemple d'un laboratoire qui aurait, durant l'hiver 2023, proposé des boîtes d'amoxicilline à une pharmacie adhérente de son syndicat, à condition d'acheter par ailleurs un certain volume d'autres médicaments de son catalogue : "Ce document est une proposition commerciale d'un générique qui dit clairement : si vous commandez pour 2 000 euros de médicaments génériques de différentes molécules, vous aurez droit à 80 boîtes d'amoxicilline. Si vous commandez 4 000 euros de marchandises, vous aurez droit à 160 boîtes d'amoxicilline. Donc on appâte le pharmacien. Et le laboratoire, avec cette méthode, essaie de faire du chiffre d'affaires en demandant aux pharmaciens de commander leurs produits et des produits dont ils n'avaient pas besoin(76). Tout ça pour avoir de l'amoxicilline !
Donc ils créent des pénuries pour augmenter les ventes des pratiques déloyales. Pour Gilles Bonnefond, la "vente forcée», une pratique qu'il ne trouve pas "très loyale" : "Au moment où vous êtes en rupture d'amoxicilline, en faire un objet d'appel pour faire du chiffre d'affaires pour un laboratoire, c'est immoral." D'après lui, il ne s'agirait pas d'un exemple isolé. Certains laboratoires profiteraient donc de cette pénurie, liée à un manque de production, pour faire de bonnes affaires(77).

3-4. Les difficultés pour les nouveaux antibiotiques :

D'un point de vue économique classique, les antibiotiques ne parviennent pas à rivaliser avec la rentabilité des médicaments à fort potentiel commercial. La rentabilité du marché, plus large, des antibiotiques est limitée par la large disponibilité de composés génériques bon marché (« effet d'éviction » des médicaments plus récents et plus coûteux), par le traitement de « courte

durée » offert par la « chirurgie chimique » rapide des antibiotiques et par les pratiques actuelles de remboursement. La taille potentielle du marché pour les nouveaux composés est en outre limitée par les préoccupations liées à la gestion des résistances et la rentabilité est encore réduite par le coût du respect des exigences réglementaires et par les prix bas des antibiotiques actuellement commercialisés. Il en résulte un retour économique significativement retardé sur l'investissement ayant permis la création du médicament, ce qui, dans de nombreux cas, détruit l'incitation économique traditionnelle au développement de médicaments. Cette situation est communément appelée « problème de l'extincteur », faisant référence à un objet important à posséder, mais pas à utiliser(78)

3-5. Coûts de conformité réglementaire :

Les exigences réglementaires, notamment les mises à jour des dossiers d'AMM, les inspections des sites de production et les normes de qualité (en particulier pour les formes injectables), représentent un coût important, surtout pour les antibiotiques anciens et peu rentables. Ces coûts peuvent dissuader les entreprises de maintenir la production de ces médicaments. L'exemple de la céfazoline en Roumanie, avec des pénuries liées à des difficultés de production et des coûts de mise aux normes, illustre ce problème (66)

B) Problèmes de demande :

1) Augmentation de la demande :

1-1.Croissance régulière et saisonnalité :

Les défis anticipés. Une augmentation progressive de la demande, tout comme les variations saisonnières, nécessitent une planification rigoureuse. Si la production et la distribution ne sont pas ajustées en conséquence, les capacités peuvent être dépassées, conduisant à des pénuries.(18)

Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, l'utilisation irrationnelle des médicaments, associée à un faible niveau d'éducation des patients et à une mauvaise observance des traitements, entraîne un gaspillage médicamenteux, une dégradation des résultats thérapeutiques et une augmentation de la demande(79) . Cette surconsommation est un facteur contribuant aux pénuries d'antibiotiques. Aux États-Unis, les Centers for Disease Control (CDC) estiment qu'au moins 30 % des prescriptions d'antibiotiques en ambulatoire sont inutiles, notamment pour des infections virales des voies respiratoires. D'autres pratiques inappropriées incluent l'utilisation d'antibiotiques de deuxième intention ou à large spectre lorsque des alternatives plus ciblées seraient suffisantes (80).

1-2.Événements imprévus :

Des chocs pour la chaîne d'approvisionnement. Les crises sanitaires, les catastrophes naturelles ou d'autres événements perturbateurs peuvent provoquer des pics de demande soudains et importants. Ces chocs peuvent mettre à genoux les systèmes d'approvisionnement, même les plus robustes, et entraîner des pénuries de médicaments essentiels(18)

L'azithromycine, pendant la pandémie de COVID-19, est un exemple typique. Ne sachant pas quand ni où la prochaine vague de COVID-19 pourrait survenir, tous les acteurs de la santé se préparent. Les pharmacies gèrent leurs stocks de médicaments essentiels pour répondre aux besoins des patients. Dès l'apparition de preuves suggérant un traitement potentiel, la demande pour ces médicaments, comme l'azithromycine, a explosé. L'azithromycine a été envisagée comme traitement d'appoint pour son potentiel antibactérien, immunomodulateur et anti-inflammatoire dans certaines infections respiratoires virales, notamment la COVID-19. De nombreux essais cliniques ont étudié l'association de l'azithromycine avec l'hydroxychloroquine. Cette demande accrue a rapidement entraîné une pénurie d'azithromycine, comme l'a signalé la FDA le 14 avril 2020.(80)

Le développement des résistances augmente encore l'approvisionnement en antibiotiques le fait que la consommation mondiale d'antibiotiques a augmenté de 65 % entre 2000 et 2015(81), alors que les projections suggèrent une augmentation de 200 % entre 2015 et 2030(71). Ceci est le résultat à la fois d'une RAM croissante et d'une mise en œuvre limitée des politiques de gestion des antimicrobiens. L'augmentation de la RAM entraîne une augmentation de la consommation d'antimicrobiens à large spectre, ce qui créera certainement des tensions sur le marché des antimicrobiens entre les pays à revenu élevé (qui négocient l'accès au marché) et les PRFI [pays à revenu faible et intermédiaire] (qui ont une demande énorme et où sont situés les fabricants).(71);(82)

2) Le système d'inventaire « juste-à-temps » :

Le système d'inventaire « juste-à-temps » (JIT) est une stratégie de gestion qui aligne les commandes de matières premières/médicaments auprès des fournisseurs directement sur les besoins prévus. Lorsque le budget est limité, les acteurs achètent une quantité fixe de stock pour une durée déterminée, ne couvrant que les besoins immédiats de la pharmacie ou de l'institution, sans aucune réserve. Cette stratégie largement répandue vise à minimiser les coûts, mais elle comporte un risque accru de pénurie de médicaments en l'absence de stock tampon, comme cela a été observé dans les pays à revenu élevé(18). Le marché des médicaments suit des pratiques commerciales standard visant à générer des profits. Un stock excédentaire en entrepôt représente un risque financier. Stocker et entretenir des produits en prévision des ventes et des

bénéfices entraîne des coûts. Par conséquent, les entreprises peuvent adopter un modèle « juste-à-temps » en commandant le produit au moment où il est nécessaire, afin de réduire les coûts. Sans réserve disponible, toute perturbation de l'approvisionnement ou toute augmentation de la demande peut entraîner une pénurie (80).

Chapitre 3 :

Solutions pour atténuer la pénurie d'antibiotiques

Considérant que l'on ne peut ni améliorer ni même gérer ce que l'on ne peut mesurer, la première étape vers l'amélioration consiste à réaliser une évaluation précise de la pénurie de médicaments antimicrobiens. Cela implique non seulement de mener des enquêtes auprès des pharmaciens ou des médecins, mais aussi de quantifier de manière exhaustive les ruptures de stock et les pénuries, leurs causes et leur impact sur le système de santé et les patients(83).

Différentes stratégies sont proposées dans la plupart des pays à revenu élevé et certains pays à revenu intermédiaire pour faire face aux pénuries de médicaments. Les organisations internationales et nationales, notamment l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la Fédération internationale pharmaceutique (FIP), l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) et l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (EAHP), sont fortement impliquées dans la prise d'initiatives, la fourniture d'informations et de directives pour atténuer la situation de pénurie de médicaments(84). Simultanément, de nombreuses approches ont été proposées par les États-Unis, les pays européens, le Canada, l'Australie, la Chine, etc. Cependant, ce problème persiste et a été ignoré dans la plupart des pays à revenu faible et intermédiaire, il est donc nécessaire d'avoir des versions toujours plus nombreuses, universelles et actualisées des stratégies pour maîtriser ce problème au niveau international(84).

Avant toute chose, une définition uniforme est essentielle : La pénurie de médicaments est un événement mondial. Et elle nécessite une échelle uniforme pour l'appliquer au niveau international, couvrir toutes les parties prenantes et surmonter les impacts humanitaires, économiques et cliniques. La définition uniforme permettra de mieux illustrer la gravité de ce problème en mesurant avec des échelles standard et une meilleure stratégie pour le gérer(84).

A-Solutions à court terme : Gestion des pénuries actuelles de médicaments :

1) Amélioration de l'utilisation des stocks actuels :

Pour optimiser l'utilisation des médicaments, des restrictions sur les stocks disponibles sont nécessaires. Lorsqu'un établissement de santé dispose de stocks limités d'un médicament et qu'il n'y a pas d'approvisionnement prévu pour une durée indéterminée, il doit réserver ces stocks à des patients spécifiques. Des méthodes de modélisation ou des mécanismes de priorisation peuvent être utilisés pour sélectionner les patients (84).

Afin de garantir une utilisation restreinte des antibiotiques essentiels, il est impératif de considérer ces médicaments comme des biens critiques, dont l'impact dépasse largement le cadre individuel. À cet égard, la liste des médicaments essentiels de l'OMS, qui classe les antibiotiques en trois catégories (Accès, Surveillance, Réserve), offre un cadre pertinent :

- **Accès :** Antibiotiques de première et deuxième intention, tels que l'amoxicilline, qui doivent être largement disponibles. Les vaccins pourraient également être intégrés à cette catégorie.
- **Surveillance :** Antibiotiques de deuxième intention, comme les fluoroquinolones, réservés à des indications spécifiques en raison du risque élevé de résistance.
- **Réserve :** Antibiotiques de troisième intention, tels que la colistine ou l'aztreonam, utilisés en dernier recours pour les cas graves, afin de limiter la résistance(85).

Il est préoccupant de constater que les antimicrobiens du groupe Accès, souvent des médicaments plus anciens et abordables, sont fréquemment en rupture de stock. Pour remédier à cette situation, Ces catégories pourraient servir de modèle pour adapter les stratégies en fonction de l'importance accordée à un médicament spécifique une collaboration étroite entre les gouvernements et les industries pharmaceutiques est essentielle, afin de renforcer les chaînes d'approvisionnement et de prévenir les pénuries, en particulier pour les antibiotiques des groupes Accès et Surveillance.

Concernant les antibiotiques de réserve, l'OMS recommande une utilisation restreinte aux situations où toutes les autres options ont échoué. Cela implique une gestion rigoureuse, tant au niveau de la prescription (pour éviter une utilisation excessive) qu'au niveau de la production (pour assurer un approvisionnement continu)(83)

2) Utilisation de produits présentant des défauts mineurs :

Les produits présentant des défauts mineurs peuvent être utilisés après une manipulation appropriée en cas de pénurie. La FDA des États-Unis a adopté cette stratégie, autorisant l'utilisation de médicaments avec un emballage inapproprié, des défauts d'étiquetage, des particules de verre dans un injectable (filtrer avant utilisation) et des médicaments non enregistrés après évaluation des risques ou manipulation appropriée pour surmonter la pénurie(84).

3) Redistribution des stocks disponibles :

Face à une pénurie de médicaments, la responsabilité de redistribuer les stocks disponibles de manière cohérente et éthique incombe au fabricant, en collaboration étroite avec les autorités de santé(86) . Cette redistribution doit s'effectuer en tenant compte des besoins prioritaires des différentes régions et institutions, afin de garantir un accès équitable aux médicaments essentiels. Une communication transparente et efficace, ainsi qu'un système de suivi rigoureux, sont indispensables pour assurer une redistribution optimale et équitable des médicaments critiques en situation de pénurie(87)

L'expérience de la première vague de COVID-19 en France a illustré l'importance d'une redistribution efficace des médicaments. Grâce à une coordination nationale et à la mise en place de circuits de distribution spécifiques, il a été possible d'atténuer les pénuries et d'assurer la disponibilité des traitements nécessaires(88) Cependant, cette situation a également mis en évidence les limites des systèmes de gestion des stocks et la nécessité de renforcer la collaboration entre les différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement(88).

Afin d'optimiser la redistribution des stocks, il est crucial de mettre en place des outils de suivi en temps réel, permettant de connaître précisément les stocks disponibles et les besoins des différentes régions. Cette approche a été démontrée efficace en Afrique du Sud, où la redistribution des médicaments a été identifiée comme une stratégie clé pour atténuer les ruptures de stock (89). En plus, il est essentiel de renforcer la collaboration entre les fabricants, les grossistes-répartiteurs et les établissements de santé, afin d'anticiper les pénuries et de coordonner les actions de redistribution(86).

4) Substitution du traitement antimicrobien :

La substitution par des alternatives existantes est une bonne solution, mais {Antimicrobial stewardship} programmes pour la gestion des antimicrobiens et les pharmaciens formés sont également essentiels(90). Les programmes de{Antimicrobial stewardship} (AS) sont des activités coordonnées visant à développer et à mesurer une utilisation optimale des antibiotiques, en aidant les professionnels de la santé à utiliser le bon agent, à la bonne dose, au bon moment et de la bonne manière(91)(92). Ces programmes incluent, par exemple, l'utilisation rationnelle des antibiotiques, en particulier l'évitement de l'utilisation excessive ou fréquente d'antibiotiques à large spectre. Cela peut également aider à réduire les pénuries tout en limitant le développement de mécanismes de résistance(90).

L'effet des programmes de gestion des antimicrobiens (AS) dans l'atténuation de la substitution d'antibiotiques a été démontré dans de nombreuses études(93).

L'enquête d'EAHP a révélé que plus de 80 % des pharmaciens hospitaliers ont eu recours à la substitution pour gérer les pénuries d'antibiotiques en 2014 2018 En revanche, en 2019 et 2020, ce taux était de 40 % selon les patients et de 42 % selon les pharmaciens hospitaliers. La majorité de ces derniers ont déclaré avoir informé un prescripteur des pénuries et proposé un traitement de substitution afin d'atténuer leur impact. Dans le cas d'une substitution générique, il n'est pas toujours nécessaire d'en informer le prescripteur. Cependant, lorsqu'il existe une différence dans la formulation du médicament, la biodisponibilité, les excipients et le coût, le prescripteur est généralement consulté(94).

L'enquête EAHP menée en 2020 pendant la pandémie de COVID-19 a montré que les pharmaciens hospitaliers continuaient de de faire face à des pénuries d'antibiotiques. La majorité des personnes interrogées ont confirmé que la substitution demeurait le moyen le plus fréquemment utilisé pour surmonter ces situations(99);(95).

L'EAHP a constamment travaillé à sensibiliser les professionnels de la santé à l'importance de {Antimicrobial stewardship} programmes dans les établissements de santé européens(94).

L'équipe AS doit être dirigée ou supervisée par un médecin, avec le soutien d'une équipe interprofessionnelle multidisciplinaire. Elle doit inclure un ou plusieurs membres ayant reçu une formation spécifique en gestion des antimicrobiens. En fonction de la taille et de la complexité de l'établissement concerné, la composition de l'équipe de gestion des antimicrobiens doit inclure, sans s'y limiter :

- Un médecin spécialisé en maladies infectieuses et capable de fournir un jugement clinique lors de consultations entre pairs concernant la prescription de traitements antimicrobiens.
- Un pharmacien ayant une formation en maladies infectieuses.
- Un microbiologiste clinicien.
- Un spécialiste en prévention et contrôle des infections(92).

La collaboration multidisciplinaire au sein des équipes AS, réunissant des pharmaciens hospitaliers, des microbiologistes et des spécialistes des maladies infectieuses, est essentielle tout au long du processus de sélection du traitement antimicrobien approprié, de sa voie d'administration, de son schéma posologique et de sa durée(94)

Une utilisation rationnelle des antimicrobiens doit être activement encouragée, car les efforts de {Antimicrobial stewardship} peuvent contribuer à désamorcer une crise due à une pénurie d'antimicrobiens. A cet égard Infectious Diseases Society of America a mis en place un programme de formation en ligne structuré sur la gestion des antimicrobiens(96);(97) destiné aux spécialistes des maladies infectieuses du monde entier Ce programme aborde notamment les stratégies d'atténuation des pénuries d'antibiotiques en temps réel, représentant une ressource précieuse en matière de connaissances et de stratégies pertinentes pour les pénuries d'antimicrobiens(98).

5) Développement d'une plateforme d'experts médicaux :

Une plateforme d'experts médicaux au niveau de l'institution aidera à gérer les pénuries de médicaments de manière proactive. L'équipe d'experts devrait comprendre des pharmaciens, des médecins et des infirmières. La plateforme devrait fournir des informations sur les pénuries

futures, gérer les pénuries actuelles, aborder et examiner les traitements alternatifs, les alternatives de stock et les directives de restriction de l'utilisation des médicaments grâce à une communication améliorée au sein de l'institution et avec d'autres institutions (84).

B-Solutions à long terme :

1] Communication :

Pour une gestion efficace des pénuries de médicaments, il est crucial de disposer rapidement d'informations et d'outils adaptés. Des registres ont été mis en place dans de nombreux pays pour permettre aux entreprises pharmaceutiques de signaler les pénuries imminentes. Cependant, ces registres sont souvent imparfaits, car les pénuries sont fréquemment signalées trop tardivement. Pour améliorer la situation, il est nécessaire de mettre en place des outils de communication plus performants, de recueillir des données de qualité et de réaliser des évaluations rapides et précises des pénuries. La communication doit être bidirectionnelle, en fournissant des informations fiables sur la consommation de médicaments. L'intégration d'enquêtes standardisées dans les programmes de surveillance de l'OMS et l'utilisation de la prescription électronique avec un système d'aide à la décision informatisé pourraient également contribuer à une meilleure gestion des pénuries(83) Un gain de temps jusqu'à 25% concernant la gestion des pénuries peut être accompli simplement par la simplification informatique et le développement d'un système informatique(99) ; La collecte et le partage de données sur l'épidémiologie des maladies infectieuses, la consommation d'antimicrobiens et les ruptures de stock imminentes devraient aider à prévoir la demande et, par conséquent, à assurer la disponibilité des médicaments. Ces étapes peuvent être réalisées relativement facilement sans négociations difficiles entre les parties prenantes, en particulier les entreprises pharmaceutiques(83).

L'augmentation de la communication entre les autorités réglementaires et les parties prenantes aux niveaux national et international est essentielle pour gérer les communications sur les pénuries de médicaments. Ces communications permettent des actions proactives susceptibles de limiter le problème avec un minimum de pertes. Elles devraient être accompagnées d'une harmonisation et d'une transparence entre toutes les parties prenantes(98). En 2015, Santé Canada a mis en place un Règlement sur les aliments et drogues, instaurant un système de déclaration des pénuries des médicaments, qui a contribué à leur prévention et leur gestion en améliorant la communication sur le marché canadien(84).

La communication sur les pénuries de médicaments peut être réalisée par :

1-1.Système de déclaration et de suivi des pénuries de médicaments :

Un système de déclaration et de suivi peut signaler tous les aspects liés à une pénurie de médicaments, y compris sa période, les médicaments concernés, la fréquence, la durée, les causes, les impacts, les stratégies de gestion et prédire les pénuries futures. Un tel système devrait être présent dans chaque institution pour cette raison que l'European Medicine Verification System (EMVS) peut servir comme un modèle pour développer des systèmes de notification pour fournir des renseignements supplémentaires dans le suivi des pénuries(100) .

1-2. Système de notification anticipée :

De nombreux pays ont adopté un système de notification anticipé comme la France (2004), la Belgique (2006), l'Espagne (2010), la Suisse (2015) et le Canada (2017), où il est imposé aux fabricants de donner un préavis aux autorités réglementaires en cas de perturbation. La FDA des États-Unis a évité 170 pénuries en 2013 grâce au système de notification anticipée(84).

1-3.Directives nationales et internationales :

Les organisations internationales ont travaillé en collaboration et ont présenté des directives pour l'atténuation des pénuries de médicaments. L'OMS a donné des directives d'atténuation mondiale ainsi que d'autres approches proposées par la FDA, l'ASHP et l'EMA, qui servent de base à d'autres pays pour élaborer des directives nationales(84).

2] Amélioration de la chaîne d'approvisionnement des médicaments :

2-1.Améliorer l'accès aux IPA (ingrédients pharmaceutiques actifs) :

Afin de renforcer la résilience de la chaîne d'approvisionnement, il est crucial de diversifier les sources d'approvisionnement à tous les niveaux de production, en particulier aux points critiques. Ainsi, les fabricants devraient s'assurer de collaborer avec plusieurs fournisseurs pour chaque matière première, garantissant une concurrence saine et une redondance essentielle en cas de perturbation(98).

Pour améliorer l'approvisionnement en antibiotiques existants, les processus d'appel d'offres de médicaments devraient attribuer des contrats à plusieurs fournisseurs, avec des récompenses supplémentaires pour ceux qui ont des chaînes d'approvisionnement indépendantes ; Certains pays européens ont commencé à attribuer des contrats à plusieurs fournisseurs. Cependant, pour renforcer véritablement une base d'approvisionnement diversifiée, davantage de pays doivent se joindre à eux, ce qui contribuerait à la consolidation de chaînes d'approvisionnement mondiales plus robustes, au bénéfice de tous(101).

2-2.Augmenter le nombre de fabricants de génériques :

Certains médicaments présentent un risque plus élevé de pénurie, tels que les injectables et les génériques. Les coûts élevés causés par les protocoles stricts de BPF (bonnes pratiques de fabrication) pour les médicaments injectables et les prix bas pour les génériques entraînent un petit nombre de fabricants et une chaîne d'approvisionnement vulnérable. Le mécanisme de tarification incitative est nécessaire pour inciter davantage de fabricants à produire ces médicaments(84). Par conséquent, les autorités réglementaires devraient concevoir une politique de tarification viable en tenant compte de toutes les parties prenantes. Il devrait y avoir des critères équitables pour que les fabricants de génériques à bas prix obtiennent des bénéfices appropriés. Une politique de tarification viable aide les pays en développement, maintient les stocks à leur niveau et contrôle la fausse pénurie (pour augmenter les prix) (84).

2-3.Rendre le marché des antibiotiques plus rentable :

Pour assurer un accès fiable aux antibiotiques essentiels à petit marché, la mise en œuvre de mécanismes « pull » est urgente. Les incitations « pull » sont des incitations économiques qui augmentent les revenus des antibiotiques importants commercialisés. Quatre pays européens ont mis en œuvre des initiatives où les nouveaux antibiotiques peuvent obtenir des récompenses plus élevées. La France et l'Allemagne autorisent des prix unitaires plus élevés. La Suède et le Royaume-Uni testent des incitations « pull » dissociées, où la valeur de la récompense n'est pas liée aux unités vendues. Les résultats préliminaires montrent que la Suède et le Royaume-Uni ont désormais accès à plus d'antibiotiques nouvellement commercialisés que tout autre pays, à l'exception des États-Unis. Dans le cas suédois, son incitation « pull » a démontré avec succès qu'elle améliore l'accès aux antibiotiques prioritaires. Cependant, pour stimuler l'innovation et améliorer l'accès, davantage de pays doivent mettre en œuvre des mécanismes « pull »(101).

2-4.Système de qualité amélioré :

La qualité d'un médicament est vitale pour son efficacité optimale, et elle peut être compromise pendant sa fabrication, son stockage, son transport et jusqu'au moment de l'administration. Les pénuries de médicaments résultant de rappels dus à une qualité compromise peuvent être évitées grâce aux services d'assurance qualité et de contrôle qualité. Les autorités réglementaires devraient mettre en œuvre des protocoles stricts pour que les fabricants se conforment à la qualité et récompenser les fabricants dotés d'un système de qualité solide afin d'encourager davantage de fabricants à valoriser le système de qualité(84).

Afin de garantir la qualité et la disponibilité des médicaments, la FDA recommande la mise en place d'un système de notation incitant les fabricants à investir dans l'amélioration de leurs systèmes de gestion de la qualité(102).

En effet, le marché actuel ne valorise pas suffisamment les entreprises dotées d'une gestion de la qualité solide. Un système de notation basé sur des indicateurs objectifs permettrait d'évaluer la maturité des systèmes de gestion de la qualité des sites de production. Cette notation, rendue publique, informera les acheteurs de la fiabilité de la production, créant ainsi une transparence et offrant un avantage concurrentiel aux fabricants les plus performants. Cela encouragerait l'adoption de normes de qualité plus élevées dans l'ensemble de l'industrie pharmaceutique (102).

Ce système de notation doit trouver un équilibre : il doit être suffisamment rigoureux pour réduire les risques de pénuries, sans toutefois imposer des exigences excessives qui forcerait les fabricants à quitter le marché ou entraîneraient une hausse prohibitive des coûts. Les acheteurs devraient ensuite déterminer leur volonté de payer une prime pour des médicaments provenant de sites de production ayant démontré une gestion de la qualité robuste, garantissant ainsi un approvisionnement fiable en médicaments sûrs et efficaces (102).

2-5.Examen accéléré des médicaments :

Chaque autorité réglementaire d'un pays examine les produits médicaux pour vérifier s'ils sont conformes aux normes et lance de nouveaux produits à temps. Le processus long et coûteux retarde automatiquement la production et provoque une pénurie de médicaments. Par conséquent, l'une des étapes cruciales entreprises par la FDA américaine en 2012 et 2013 pour prévenir les pénuries a été d'accélérer les examens de médicaments afin de rétablir la production et d'introduire de nouveaux produits. Certains chercheurs suggèrent également que la FDA américaine pourrait accélérer le processus d'examen des demandes abrégées de nouveaux médicaments génériques et exclure les frais d'utilisation pour certains médicaments ou l'évaluation des fabricants afin de stimuler les nouvelles entrées sur le marché(84)].

3] Développement de nouveaux antibiotiques et de thérapies non conventionnelles :

Pour assurer un approvisionnement constant de nouveaux antibiotiques répondant aux besoins de santé publique non satisfaits, les pays doivent continuer à soutenir les subventions de recherche et développement ciblant la liste des agents pathogènes prioritaires de l'OMS. Ces dernières années, le financement public et philanthropique de l'innovation en matière d'antibiotiques a considérablement augmenté, avec plus d'un milliard d'euros investis au cours de cette période (101).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié son dernier rapport sur les agents antibactériens, y compris les antibiotiques, en développement clinique et préclinique dans le monde entier. Bien que le nombre d'agents antibactériens en développement clinique soit passé de 80 en 2021 à 97 en 2023, un besoin urgent subsiste en nouveaux agents innovants capables de traiter les infections graves et remplacer ceux devenus inefficaces en raison de leur utilisation répandue(103).

Non seulement le pipeline clinique reste insuffisant, compte tenu de la durée nécessaire pour la R&D ainsi que le taux élevé d'échec, mais il manque également d'innovation. Sur les 32 antibiotiques en développement pour traiter les infections de la LPPA (liste des agents pathogènes bactériens prioritaires), seuls 12 peuvent être considérés comme innovants. De plus, seulement 4 de ces 12 sont actifs contre au moins un agent pathogène « critique » de l'OMS, « critique » étant la catégorie de risque la plus élevée de la LPPA, au-dessus des priorités « élevée » et « moyenne ». Il existe des lacunes dans l'ensemble du pipeline, y compris dans les produits pédiatriques, les formulations orales plus pratiques pour les patients ambulatoires et les agents pour lutter contre la résistance croissante aux médicaments(103).

En ce qui concerne les antibactériens nouvellement approuvés, depuis le 1er juillet 2017, 13 nouveaux antibiotiques ont obtenu une autorisation de mise sur le marché Toutefois, seulement deux d'entre eux appartiennent à une nouvelle classe chimique et peuvent être qualifiés d'innovants, soulignant les défis scientifiques et techniques liés à la découverte de nouveaux agents antibactériens à la fois efficaces contre les bactéries et sûrs pour les humains(103).

Bien que le pipeline préclinique soit prometteur, l'OMS a évalué le pipeline clinique actuel des antibiotiques comme « insuffisant ». À court terme, il peut être nécessaire de réorienter les médicaments existants pour traiter les infections émergentes résistantes aux médicaments, de développer de nouvelles formulations ou de réduire les effets secondaires. Par exemple, le Partenariat mondial pour la recherche et le développement d'antibiotiques (GARDP), en plus de son développement de nouveaux antibiotiques, modifie les antibiotiques existants. Comme les médicaments réorientés sont généralement plus anciens et non brevetables, les entreprises ne sont pas incitées à entreprendre ces essais. Le financement public par subventions est essentiel pour soutenir ce travail, comme dans le cas de l'évaluation des médicaments existants pour traiter le COVID-19 (103).

De manière encourageante, les agents biologiques non traditionnels, tels que les bactériophages, les anticorps, les agents anti-virulence, les agents immunomodulateurs et les agents modulateurs du microbiome, sont de plus en plus explorés comme compléments et alternatives

aux antibiotiques. Cependant, l'étude et la réglementation des agents non traditionnels ne sont pas simples(104),(105). Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour faciliter les études cliniques et les évaluations de ces produits, afin d'aider à déterminer quand et comment utiliser ces agents cliniquement(106). Le pipeline préclinique est actif et innovant, avec de nombreuses approches non traditionnelles, dans le cadre d'un nombre stable de candidats précliniques au cours des 4 dernières années. Il reste axé sur les agents pathogènes Gram-négatifs, qui sont résistants aux antibiotiques de dernier recours(103).

De plus, 3 agents non traditionnels ont été autorisés, tous étant des produits à base de matières fécales pour restaurer le microbiote intestinal, afin de prévenir les infections récurrentes à *Clostridium difficile* (ICD) après un traitement antibiotique chez les adultes(103).

La partie pratique

Partie 1 :

1. objectif principal :

Étudiée l'ampleur et les caractéristiques de la pénurie d'antibiotiques en Algérie, ainsi que ses causes et ses conséquences.

Objectifs secondaires :

Identifier les principaux facteurs contribuant à la pénurie d'antibiotiques en Algérie, en analysant les perspectives des professionnels de santé et des acteurs concernés.

Déterminer les conséquences de la pénurie d'antibiotiques sur la pratique clinique, la prise en charge des patients et la santé publique en Algérie.

Identifier des solutions potentielles pour améliorer la disponibilité et l'accès à ces médicaments essentiels.

2. Présentation de l'étude :

2.1.1 Type et durée de l'étude :

2.1.1.1 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive avec une approche analytique.

2.1.1.2 Durée de l'étude :

Six mois allant de septembre 2024 au février 2025

2.1.1.3 Population de l'étude :

98 personnes sont des professionnels de santé de différentes spécialités.

2.1.2 Déroulement de l'étude :

Un questionnaire a été structuré en sections thématiques, abordant les causes, les conséquences et les solutions de la pénurie d'antibiotiques (voir annexe 1).

Les questions ont été formulées de manière claire et concise, en utilisant un langage adapté aux professionnels de santé.

Le questionnaire comprenait des questions à choix multiples, des questions ouvertes

Le questionnaire a été créé et diffusé en ligne via les plateforme des réseaux sociales en ciblant les groupes et les page Facebook des pharmaciens et ainsi les groupes des étudiants en pharmacie et en médecine de différent faculté, aussi on a partagé le questionnaire via les emails des établissements de santé telle que les eph et même CHU Tlemcen et les emails des pharmacie

privée aussi une version de questionnaire imprimé a été distribué dans l'industrie pharmaceutique de SOPHAL à Oran.

2. 1.3. Méthode d'étude :

2.1.3.1 Population cible:

Pharmaciens d'officine
Pharmaciens hospitaliers
Médecins généralistes et spécialistes
Autres professionnels de santé (infirmiers, biologistes, etc.)
Acteurs de l'industrie pharmaceutique et des autorités de santé.

2.1.3.2. Collecte des données :

Les réponses au questionnaire ont été collectées de manière anonyme et sécurisée via la plateforme de sondage en ligne.
Les données ont été exportées dans un format compatible avec les logiciels d'analyse statistique (SPSS),
Les comparaisons des pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test de Khi-deux de Pearson.
Les résultats ont été exprimés en pourcentage,
Les graphes ont été réalisés grâce au Microsoft Office Excel version 2019.

2.1.3.3. Analyse des données :

Les données quantitatives (questions à choix multiples, échelles d'évaluation) ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives (fréquences, pourcentages, moyennes, écarts types).
Les données qualitatives (questions ouvertes) ont été analysées par une analyse thématique, afin d'identifier les principaux thèmes et les opinions exprimées par les répondants.
Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux, de graphiques et de figures pour faciliter leur interprétation,
Dans tous les tests statistiques utilisés, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Résultat

1- les professions des participants et le type d'établissement :

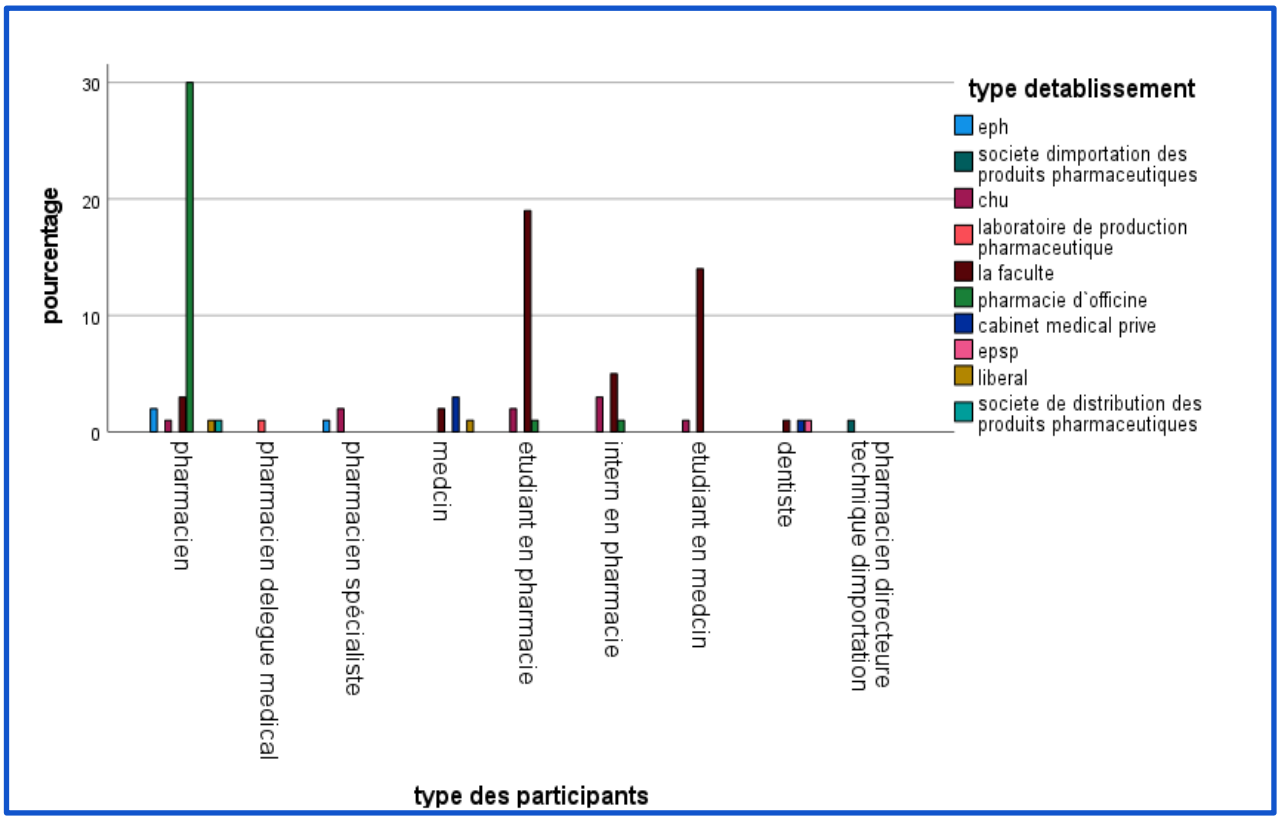

Figure 9 : les professions des participants et le type d'établissement :

30% des répondants sont des pharmaciens, suivis de 18 %d'étudiants en pharmacie ayant déjà travaillé ou effectué un stage en officine. Les étudiants en médecine, principalement présents en milieu hospitalier, représentent 15% de l'échantillon, tandis que les internes en pharmacie comptent pour 6 %. La proportion des médecins, dentistes et des pharmaciens spécialistes varie entre 3% et 6%. Enfin une minorité est composée de pharmaciens délégués médicaux et de pharmaciens directeurs techniques, représentant chacun environ 1% de la population interrogée.

2 les pourcentages des participants par région :

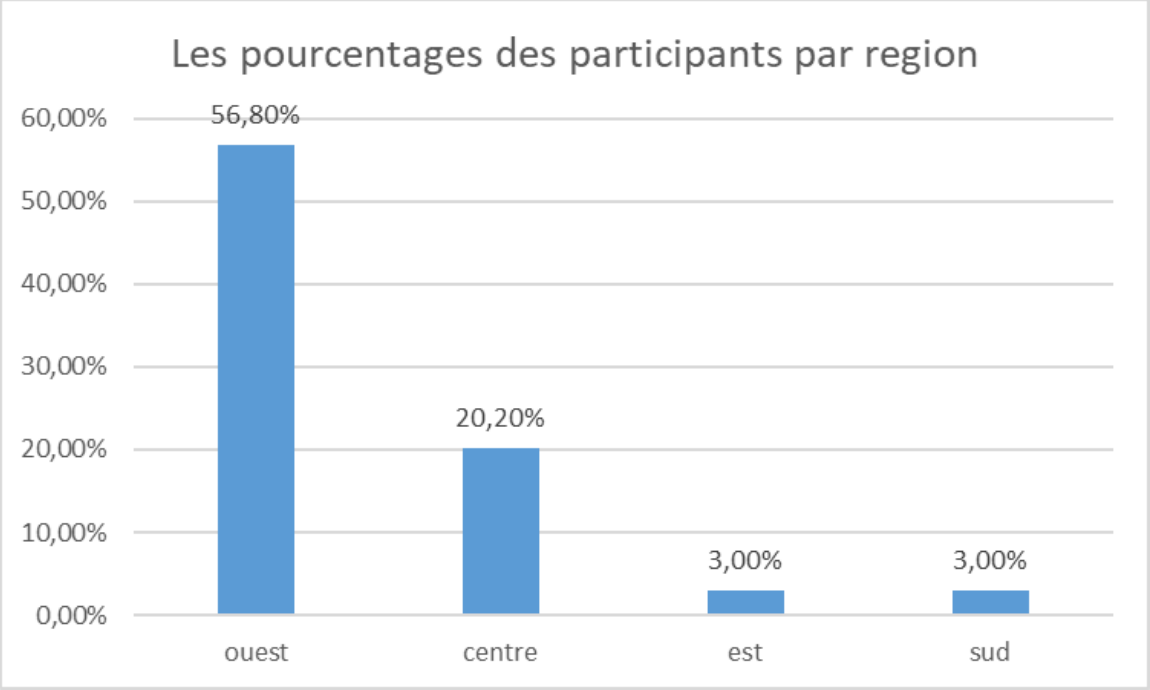

Figure 10: les pourcentages des participants par région.

Le graphique à barres illustre une répartition très hétérogène des participants selon leur région géographique, où l'on observe une nette prédominance de la région "ouest" qui concentre plus de la moitié des participants (56,80%), tandis que la région "centre" arrive en deuxième position avec un cinquième des participants (20,20%), et les régions "est" et "sud" présentent une représentation marginale et égale, chacune ne regroupant que 3,00% du total des participants.

3 La fréquence des pénuries :

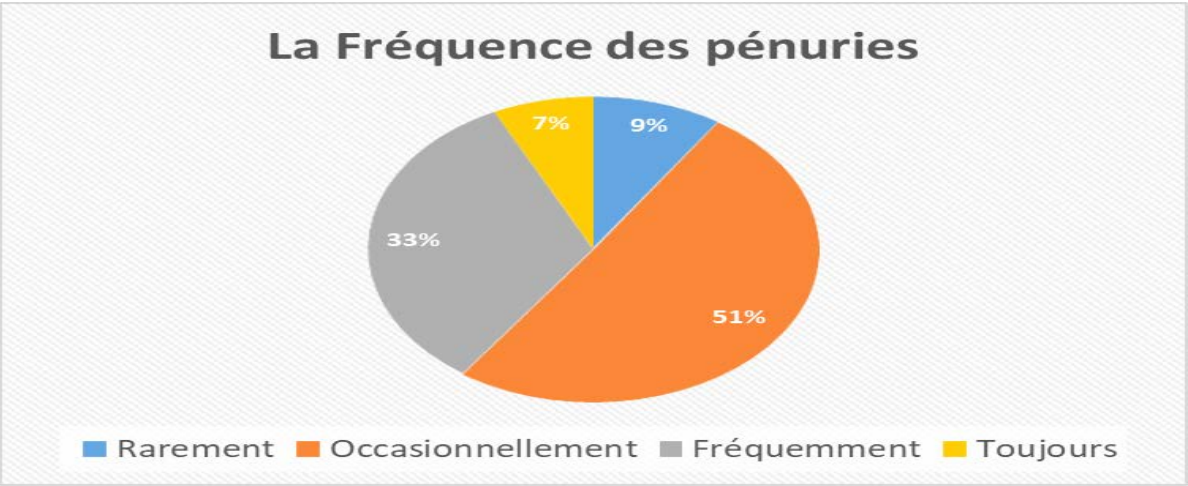

Figure 11: la fréquence des pénuries des antibiotiques

Plus de la moitié des participants déclarent des pénuries de manière occasionnelle. Environ 33% affirment y être confrontés fréquemment, tandis que 9%disent ne les rencontrer que rarement. Les 7% restants déclarent faire face à des pénuries de manière constante.

4 -les formes galéniques des antibiotiques les plus touchées :

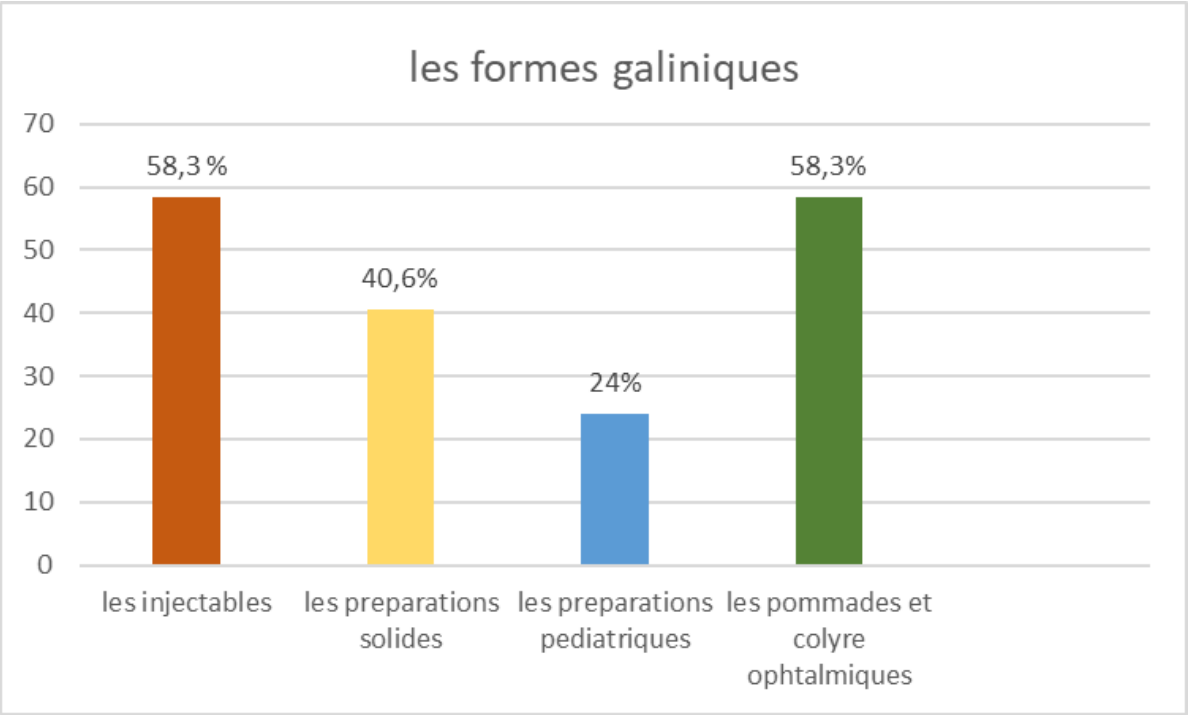

Figure 12: les formes galéniques les plus touchées par des pénuries.

Dans notre étude on observe que les antibiotique injectables et les antibiotiques sous forme de pommades et collyres ophtalmiques sont les plus touchés par les pénuries avec un pourcentage de 58,3% ; en suit c'est les préparations solides par 40,6%, au final c'est les préparations pédiatriques (sirop, suspension buvable…) par 24%.

5- les familles d'antibiotiques les plus touchées par la pénurie :

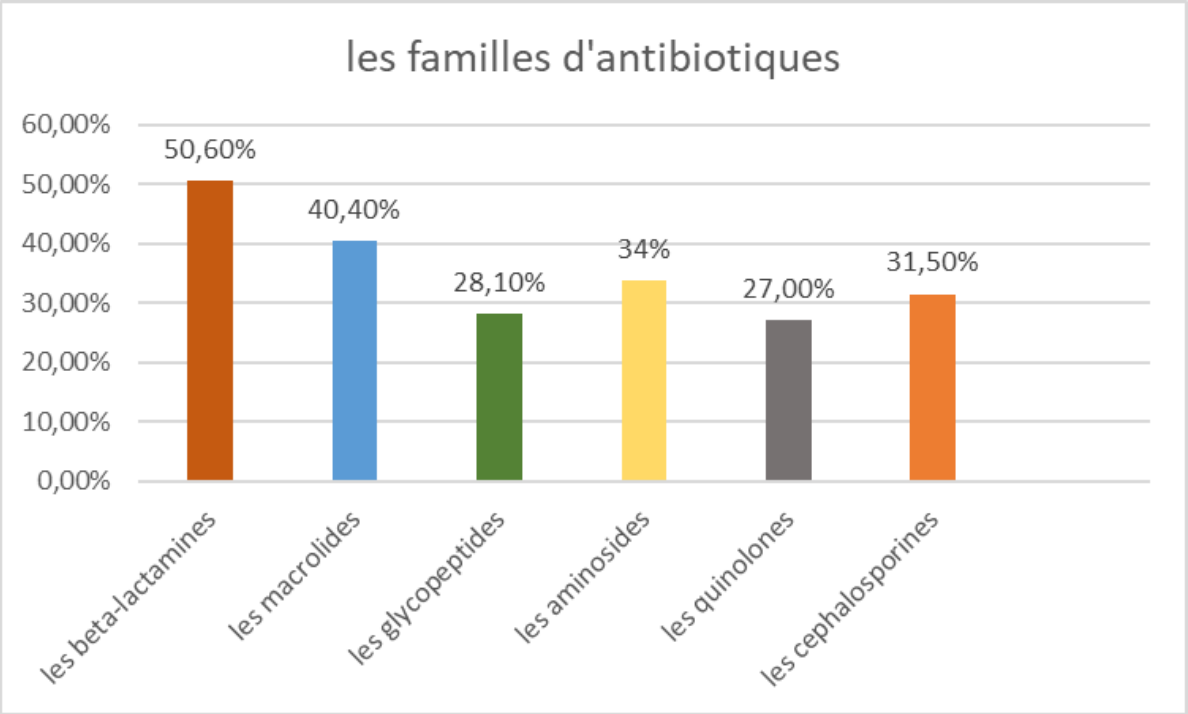

Figure 13: les familles d'antibiotiques les plus touchées par des pénuries.

On observe que la famille des bêta-lactamines sont le plus signalé pour des cas des pénuries avec un pourcentage de 50,6% ; en suit c'est la famille des macrolides avec un pourcentage de 40,4% ; en suit c'est les aminosides par pourcentage de 34%, cependant 31.5 % ont rencontré des pénuries avec les céphalosporines et 28,10% avec les glycopeptides, en fin 27% de la population signalent des pénuries avec les quinolones.

6-les causes des pénuries :

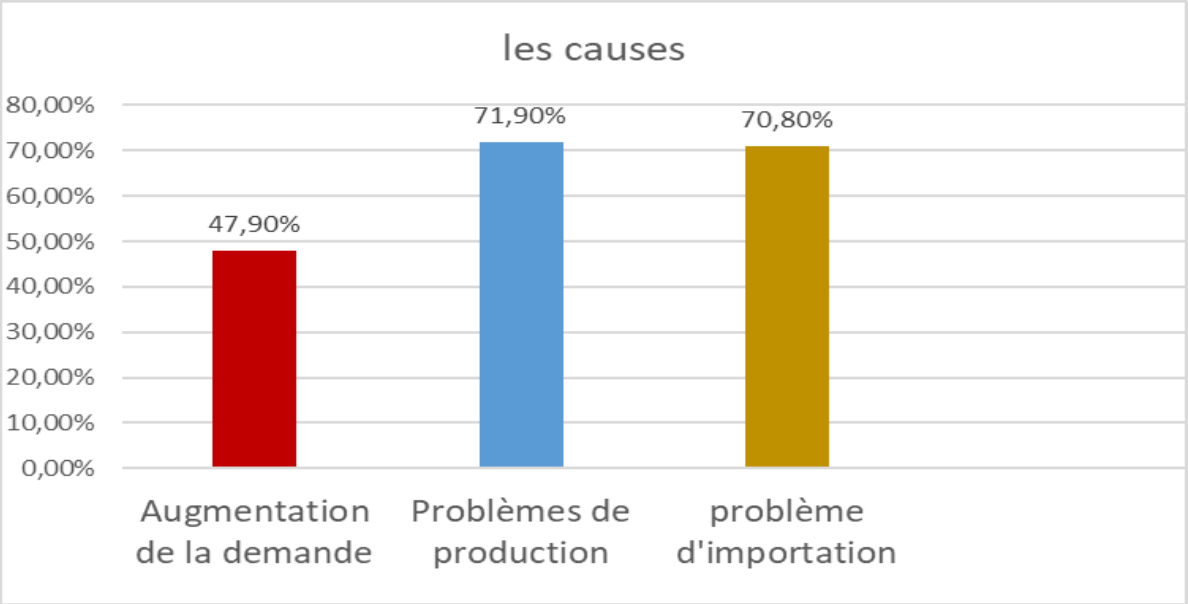

Figure 14: les principales causes des pénuries des antibiotiques.

Plus de 70% de la population considèrent que les problèmes liés aux productions et l'importation des antibiotiques sont les principales causes des pénuries .Ensuite, c'est l'augmentation de la demande des antibiotiques est citée avec un pourcentage de 47,90%.

7- la fréquence des molécules en pénurie :

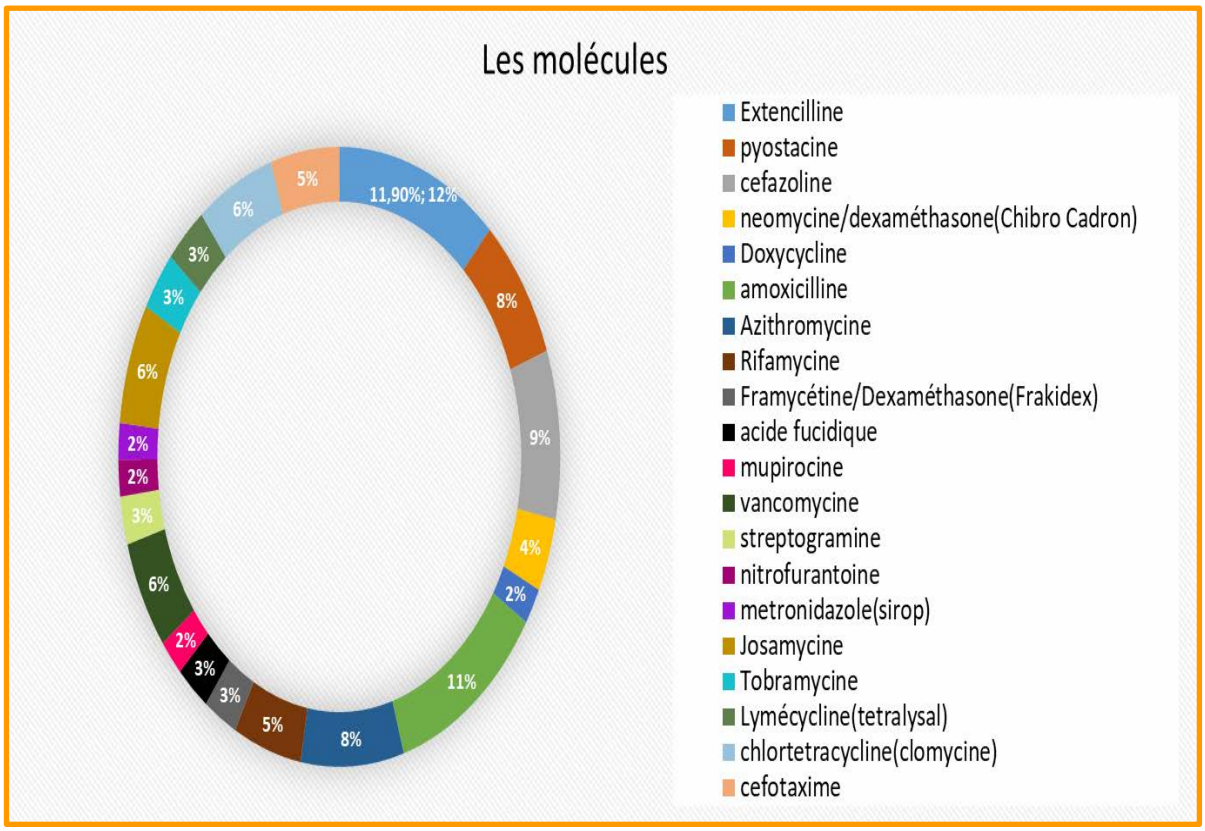

Figure 15: les molécules d'antibiotiques les plus touchés par les pénuries.

Les molécules d'antibiotiques les plus touchées par les pénuries dans notre étude sont les suivantes : les participants signalent que l'Extencilline a été la plus concernée par les pénuries avec 11,9%, suive de l'Amoxicilline a 11% et de le Cefazoline a 9% . D'autres antibiotiques comme l'Azithromycine et la pyostacine sont également mentionnés avec un pourcentage de 8%. Ensuite, viennent la vancomycine et la josacine,la Cholrtétracyclines, la Céfotaxime, la Rifampicine,la Néomycine avec des pourcentages variant entre 4 à 6%. Enfin des molécules telles que l'Acide fusidique et Framycétine et la streptogramine, la Tobramycine et la lymécyclines aussi la Nitrofurantoïne et la Mupirocine sont signalées avec des pourcentages compris entre 2 à 3%.

8- pourcentages des complications ou des échecs thérapeutiques liés à l'utilisation d'antibiotiques de substitution :

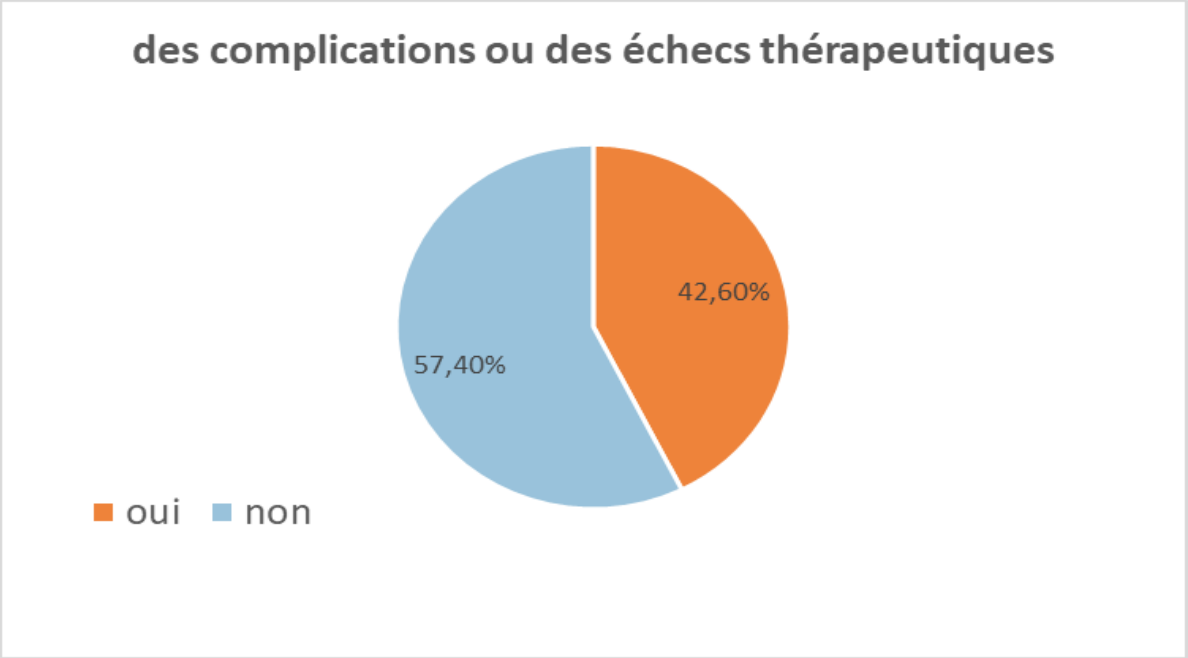

Figure 16: pourcentages des complications ou des échecs thérapeutiques liés à l'utilisation d'antibiotiques de substitution

Les données de notre étude montrent que plus de 42% des participants ont observé une augmentation des complications ou des échecs thérapeutiques liés à l'utilisation d'antibiotiques de substitution, tandis que 57,40% n'ont pas observé de tels problèmes.

9-les conséquences directes des pénuries sur les patients :

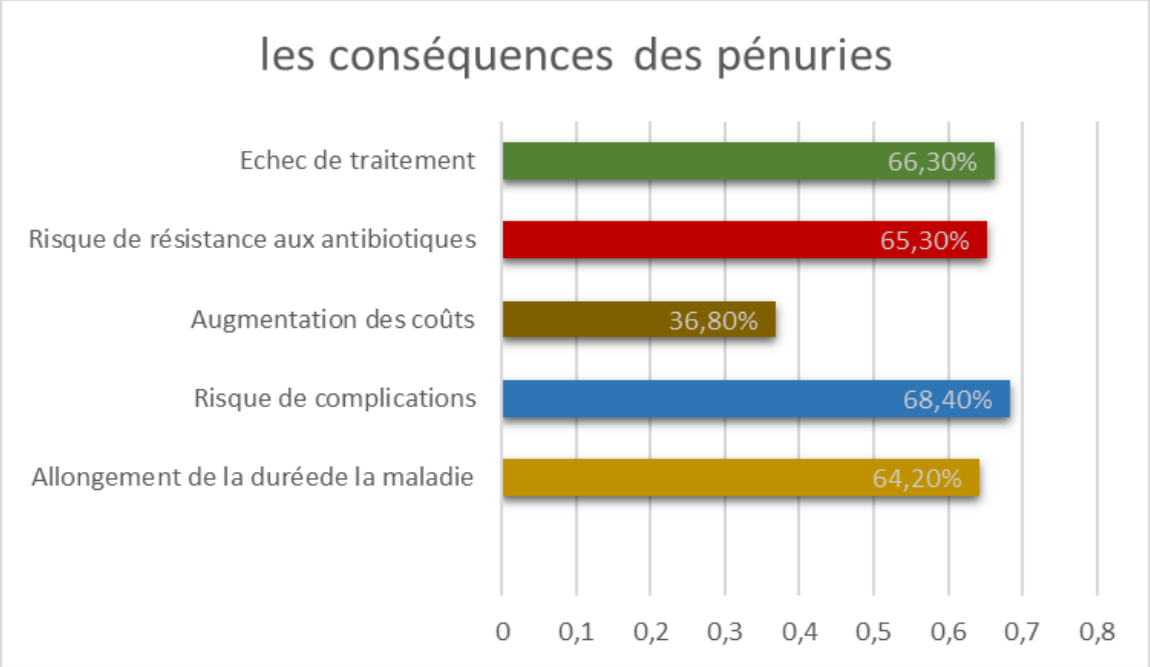

Figure 17: les conséquences de la pénurie des antibiotiques

Les résultats de notre étude mettent en évidence l'impact significatif des pénuries d'antibiotiques, où le risque de complications s'avère le plus élevé (68,40%), suivi de près par l'échec du traitement (66,30%) et l'augmentation de la résistance aux antibiotiques (65,30%). L'allongement de la durée des maladies (64,20%) constitue également une conséquence majeure. Bien que l'augmentation des coûts soit observée (36,80%), elle apparaît comme un impact moins prédominant comparativement aux risques cliniques directs induits par ces pénuries.

10-les solutions suggérées :

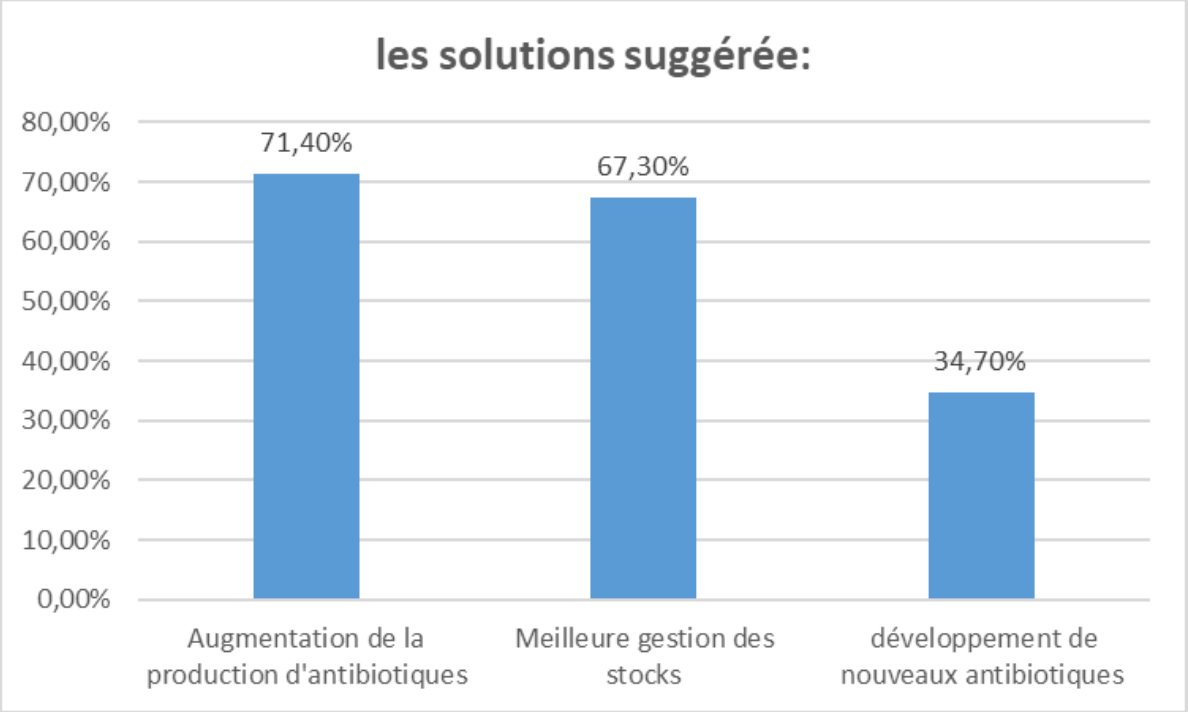

Figure 18: les solutions de la pénurie des antibiotiques.

Dans notre étude 71.4% des participantes propose comme solution l'augmentation de la production, 67.3% propose comme solution la meilleure gestion des stocks et 34.7% propose le développement des nouveaux antibiotiques comme solution pour atténuer les pénuries.

11-le rôle des pharmaciens :

Les pharmaciens d'officine ont défini la pénurie des antibiotiques comme : la rupture de stock du médicament concerne et de toutes ses versions interchangeables.

Face à cette situation, les pharmaciens ont recours à plusieurs actions :

- Informer les cliniciens des médicaments en pénurie.
- Appeler les prescripteurs pour changer les médicaments en pénurie.
- Assurer le bon usage des antibiotiques par les patients.
- Gérer efficacement les stocks et limite la délivrance des médicaments en pénurie en priorisant la délivrance uniquement aux patients muni d'une prescription et en limitant la vente libre.
- Essaye de se procurer les médicaments touches par la pénurie auprès d'autre pays, par des vois non officielles/informelles comme la « vente cabas »

L'interprétation des données de questionnaire après traitement par spss :

A] Les familles des antibiotiques et les formes galéniques :

1- Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et la famille des glycopeptides :

Tableau II: Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et la famille des glycopeptides.

		les Glycopeptides		
		oui	non	Total
les injectables	non	5	37	42
	oui	20	36	56
Total		25	73	98

5 professionnels de santé ont signalé une pénurie de glycopeptides et une pénurie de formes injectables. 37 professionnels de santé ont signalé une pénurie de glycopeptides sans pénurie de formes injectables. 20 professionnels de santé n'ont signalé aucune pénurie de glycopeptides avec une pénurie de formes injectables. 36 professionnels de santé n'ont signalé aucune pénurie de glycopeptides sans pénurie de formes injectables.

Le teste de khi-deux indique une association statistiquement significative **(P=0.0074)** entre les pénuries de glycopeptides et les pénuries de formes injectables. En d'autres termes, les pénuries de glycopeptides semblent être liées aux pénuries de formes injectables.

2- Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et la famille des céphalosporines :

Tableau III: Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et la famille des céphalosporines.

		les céphalosporines		
		oui	non	Total
les injectables	non	7	35	42
	oui	21	35	56
Total		28	70	98

7 professionnels de santé ont signalé une pénurie de céphalosporines et de formes injectables. 35 professionnels de santé ont signalé une pénurie de céphalosporines mais pas de formes injectables. 21 professionnels de santé ont signalé une pénurie de formes injectables mais pas de céphalosporines. 35 professionnels de santé n'ont signalé de pénurie ni de formes injectables ni de céphalosporines.

La valeur **(p=0,024)** pour tous les tests du Chi-deux est inférieure à 0,05 Cela signifie qu'il existe une relation statistiquement significative entre les pénuries de céphalosporines et les pénuries de formes injectables.

En d'autres termes, établissements qui signalent une pénurie de céphalosporines sont plus susceptibles de signaler également une pénurie de formes injectables, et l'inverse est également observé.

3- Relation entre les pénuries des préparations solides (comprimés, gélules, poudres et autres) et la famille des bêta-lactamines :

Tableau IV: Relation entre les pénuries des préparations solides (comprimés,gélules ,poudres et autres) et la famille des bêta-lactamines

Effectif

		Bêta-lactamines		
		oui	non	Total
les préparation solide (comprimé gélule poudre et autres)	non	22	37	59
	oui	23	16	39
Total		45	53	98

22 professionnels de santé ont signalé une pénurie de préparations solides des antibiotiques mais pas de la famille des bêta-lactamines. 37 professionnels de santé n'ont rapporté aucune pénurie ni en préparations solides ni en bêta-lactamines. 23 professionnels de santé ont signalé une pénurie de bêta-lactamines et de préparations solides. 16 professionnels de santé ont signalé une pénurie de bêta-lactamines mais pas de préparations solides.

La valeur de p **(p=0,035)** pour le Chi-deux de Pearson est inférieure à 0,05. Cela indique qu'il existe une relation statistiquement significative entre les pénuries de bêta-lactamines et les pénuries de préparations solides. établissements qui signalent une pénurie de bêta-lactamines sont plus susceptibles de signaler également une pénurie de préparations solides, et l'inverse est également observé.

4- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des bêta-lactamines :

Tableau V: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des bêta-lactamines

		Bêta-lactamines		
		oui	non	Total
les préparation pédiatrique (sirop et autres formes)	oui	16	7	23
	non	29	46	75
Total		45	53	98

16 professionnels de santé ont signalé une pénurie de préparations pédiatriques et de bêta-lactamines. 7 professionnels de santé ont signalé une pénurie de préparations pédiatriques mais pas de bêta-lactamines. 29 professionnels de santé ont signalé une pénurie de bêta-lactamines mais pas de préparations pédiatriques. 46 professionnels de santé n'ont signalé aucune pénurie ni de préparations pédiatriques ni de bêta-lactamines.

La valeur de p **(p=0,009)** pour le test du Chi-deux est inférieure à 0,05, cela signifie qu'il existe une relation statistiquement significative entre les pénuries de préparations pédiatriques et les pénuries de bêta-lactamines. En d'autres termes, les pénuries de ces deux types de médicaments ne sont pas indépendantes l'une de l'autre.

5- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des Quinolones et les pénuries des pommades et collyres ophtalmiques :

Tableau VI: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des Quinolones et les pénuries des pommades et collyres ophtalmiques

		les Quinolones		
		oui	non	Total
les pommade et collyres ophtalmique	oui	17	39	56
	non	7	35	42
Total		24	74	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 17 ont signalé une pénurie de quinolones et des antibiotiques en forme de pommade et de collyre ophtalmique. 07 professionnels de santé ont signalé une pénurie de quinolones mais pas des pommades et collyres ophtalmiques tandis que 39 ont rapporté des pénuries des pommades et collyres ophtalmiques mais pas de pénurie de quinolones. Enfin, 35 professionnels de santé n'ont signalé aucune pénurie de quinolones ni des pommades et collyres ophtalmiques

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0,119)** indiquent qu'il n'existe pas une relation statistiquement significative entre les pénuries de quinolones et les pommades et collyres ophtalmiques .

6- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des macrolides :

Tableau VII: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des macrolides.

		les macrolides		
		oui	non	Total
les préparation pédiatrique (sirop et autres formes)	oui	13	10	23
	non	23	52	75
Total		36	62	98

Parmi les professionnels de santé interrogés, 13 ont signalé des pénuries pour les antibiotiques

pédiatriques et les macrolides, tandis que 10 ont rapporté seulement des pénuries de préparations pédiatriques, et 23 pour les macrolides seuls. De plus, 52 n'ont signalé aucune pénurie.

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0,024)** indiquent qu'il existe une relation statistiquement significative et une corrélation significative entre les pénuries de préparations pédiatriques et de macrolides

Ces données suggèrent que les professionnels confrontés à une pénurie de préparations pédiatriques sont plus susceptibles de rencontrer également des difficultés d'approvisionnement en macrolides, indiquant une possible interdépendance dans les chaînes d'approvisionnement de ces médicaments.

7- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des céphalosporines :

Tableau VIII: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et la famille des céphalosporines.

		les céphalosporines		
		oui	non	Total
les préparation pédiatrique (sirop et autres formes)	oui	10	13	23
	non	18	57	75
Total		28	70	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 10 professionnels de santé ont signalé une pénurie de préparations pédiatriques et de céphalosporines. 13 professionnels de santé ont signalé une pénurie de préparations pédiatriques mais pas de céphalosporines .18 professionnels de santé ont signalé une pénurie de céphalosporines mais pas de préparations pédiatriques. 57 professionnels de santé n'ont signalé de pénurie ni de préparations pédiatriques ni de céphalosporines

La valeur de p **(p=0,07)** pour le test du Chi-deux est supérieure à 0,05, cela signifie qu'il n'existe pas une relation statistiquement significative entre les pénuries de préparations pédiatriques et les pénuries de céphalosporines

B] Les formes galéniques et les causes des pénuries :

1- Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et l'augmentation de la demande :

Tableau IX: Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et l'augmentation de la demande.

		Augmentation de la demande		
		oui	non	Total
les injectables	non	25	17	42
	oui	21	35	56
Total		46	52	98

Sur l'ensemble des professionnels de santé interrogés, 25 ont reporté simultanément une hausse de la demande et une pénurie de formes injectables, tandis que 17 ont constaté une pénurie sans augmentation de la demande. A l'inverse, 21 ont observé une augmentation de la demande sans signaler de pénurie, et 35 n'ont révélé ni l'un ni l'autre.

L'analyse statistique met en évidence une association significative entre l'augmentation de la demande et la survenue de pénuries en formes injectables **(p=0.031).**

Ces résultats suggèrent que les établissements confrontés à une pression croissante de la demande sont plus exposés au risque de rupture d'approvisionnement en forme injectable, ce qui renforce l'hypothèse d'un lien entre ces deux variables.

2- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et le problème de production :

Tableau X: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et le problème de production.

		Problèmes de production		
		oui	non	Total
les préparation pédiatrique (sirop et autres formes)	oui	20	3	23
	non	49	26	75
Total		69	29	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 20 ont déclaré avoir été confrontés à la fois à une pénurie de préparations pédiatriques et des problèmes de production. Trois ont signalé une pénurie de préparations pédiatriques mais pas de problèmes de production, tandis que 49 ont rapporté des problèmes de production mais pas de pénurie de préparations pédiatriques. Enfin, 26 professionnels de santé n'ont signalé ni pénurie de préparations pédiatriques ni problèmes de production.

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0,047)** indiquent qu'il existe une relation statistiquement significative entre les pénuries de préparations pédiatriques et les problèmes de production. Les difficultés de production semblent augmenter la probabilité de survenue de pénurie en antibiotiques destinés aux usages pédiatriques.

3- Relation entre les pénuries des antibiotiques de forme injectable et le problème de production :

Tableau XI: Relation entre les pénuries des antibiotiques de forme injectable et le problème de production.

		Problèmes de production		
		oui	non	Total
les injectables	non	26	16	42
	oui	43	13	56
Total		69	29	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 43 ont déclaré avoir été confrontés à la fois à une pénurie de préparations injectables et des problèmes de production. 13 ont signalé une pénurie de préparations injectables mais pas de problèmes de production, tandis que 26 ont rapporté des problèmes de production mais pas de pénurie de préparations injectables. Enfin, 16 professionnels de santé n'ont signalé ni pénurie de préparations injectables ni problèmes de production.

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0,11)** indiquent qu'il n'existe pas une relation statistiquement significative entre les pénuries de préparations injectables et les problèmes de production.

4- Relation entre les pénuries des préparations solides (comprimés, gélules, poudres et autres) et l'augmentation de la demande :

Tableau XII: Relation entre les pénuries des préparations solides (comprimés, gélules, poudres et autres) et l'augmentation de la demande

		Augmentation de la demande		
		oui	non	Total
les préparation solide (comprimé gélule poudre et autres)	non	23	36	59
	oui	23	16	39
Total		46	52	98

Sur l'ensemble des professionnels de santé interrogés, 23 ont reporté simultanément une hausse de la demande et une pénurie des préparations solides tandis que 16 ont constaté une pénurie des préparations solides sans augmentation de la demande. A l'inverse, 23 ont observé une augmentation de la demande sans signaler de pénurie des préparations solides, et 36 n'ont révélé ni l'un ni l'autre.

Le Khi-deux de Pearson et le Rapport de vraisemblance suggèrent une possible association, avec des valeurs de (**p=0.052**) ce qui est juste au-dessus du seuil

Il y a une indication plus forte ici que l'augmentation de la demande pourrait jouer un rôle dans la survenue de pénuries de préparations solides, bien que la preuve statistique ne soit pas complètement convaincante selon le critère habituel.

5- Relation entre les pénuries des préparations pédiatrique (sirop et autres formes) et l'augmentation de la demande :

Tableau XIII: Relation entre les pénuries des préparations pédiatriques (sirop et autres formes) et l'augmentation de la demande

		Augmentation de la demande		
		oui	non	Total
les préparation pédiatrique (sirop et autres formes)	oui	10	13	23
	non	36	39	75
Total		46	52	98

Sur l'ensemble des professionnels de santé interrogés, 10 ont reporté simultanément une hausse de la demande et une pénurie des préparations pédiatriques tandis que 13 ont constaté une pénurie des préparations pédiatriques sans augmentation de la demande. A l'inverse, 36 ont observé une augmentation de la demande sans signaler de pénurie des préparations pédiatriques, et 39 n'ont révélé ni l'un ni l'autre.

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0,704)** indiquent qu'il n'existe pas une relation statistiquement significative entre les pénuries des préparations pédiatriques (sirop et autres formes) et l'augmentation de la demande

C] Les familles des antibiotiques et les causes des pénuries :

1- Relation entre les pénuries la famille des quinolones et le problème de production :

Tableau XIV: Relation entre les pénuries de la famille des quinolones et le problème de production.

		Problèmes de production		
		oui	non	Total
les Quinolones	oui	21	3	24
	non	48	26	74
Total		69	29	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 21 ont signalé une pénurie de quinolones et des problèmes de production. Trois professionnels de santé ont signalé une pénurie de quinolones mais pas de problèmes de production, tandis que 48 ont rapporté des problèmes de production mais pas de pénurie de quinolones. Enfin, 26 professionnels de santé n'ont signalé ni pénurie de quinolones ni problèmes de production.

Les résultats de test du Chi-deux (p=0,035) indiquent qu'il existe une relation statistiquement significative entre les pénuries de quinolones et les problèmes de production. En d'autres termes, les professionnels de santé qui signalent des une pénurie de quinolones sont souvent liés à des problèmes de production.

2- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des aminosides et le problème d'importation :

Tableau XV: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des aminosides et le problème d'importation

		problème d'importation		
		oui	non	Total
les Aminosides	oui	25	5	30
	non	43	25	68
Total		68	30	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 25 professionnels de santé ont signalé une pénurie d'aminosides et des problèmes d'importation. Cinque professionnels de santé ont signalé une pénurie d'aminosides mais pas de problèmes d'importation. 43 professionnels de santé ont signalé des problèmes d'importation mais pas de pénurie d'aminosides. 25 professionnels de santé n'ont signalé ni pénurie d'aminosides ni problèmes d'importation.

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0,047)** indiquent qu'il existe une relation statistiquement significative entre les pénuries d'aminosides et les problèmes d'importation. En d'autres termes, les professionnels de santé signalent que les pénuries d'aminosides sont souvent liées à des problèmes d'importation

3- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des macrolides et le problème de production :

Tableau XVI: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des macrolides et le problème de production.

		Problèmes de production		
		oui	non	Total
les macrolides	oui	30	6	36
	non	39	23	62
Total		69	29	98

Parmi les professionnels de santé interrogés, 30 ont signalé à la fois des pénuries de macrolides et des difficultés de production, tandis que six ont rapporté des pénuries de macrolides sans problèmes de production, et 39 ont signalé des problèmes de production sans pénurie de macrolides. Enfin, 23 n'ont signalé ni pénurie ni problèmes de production.

Les résultats de test du Khi-deux révèlent une corrélation significative **(p = 0,033)** entre les pénuries de macrolides et les problèmes de production.

Ces données suggèrent que les pénuries de macrolides sont fréquemment associées à des problèmes de production.

4- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et le problème de production :

Tableau XVII: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et le problème de production.

		Problèmes de production		
		oui	non	Total
les Glycopeptides	oui	21	4	25
	non	48	25	73
Total		69	29	98

Parmi les professionnels de santé interrogés, 21 ont signalé à la fois des pénuries des

glycopeptides et des difficultés de production, tandis que 04 ont rapporté des pénuries de glycopeptides sans problèmes de production, et 48 ont signalé des problèmes de production sans pénurie de glycopeptides. Enfin, 25 n'ont signalé ni pénurie de glycopeptides ni problèmes de production.

Les résultats de test du Khi-deux **(p = 0,085)** révèlent qu'il n'existe pas une corrélation significative entre les pénuries de glycopeptides et les problèmes de production.

D] Les formes galéniques et les conséquences des pénuries :

1- Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et le risque de complication des infections :

Tableau XVIII: Relation entre les pénuries des antibiotiques pédiatriques et le risque de complication des infections.

		risque de complications		
		oui	non	Total
les préparation pédiatrique (sirop et autres formes)	oui	20	3	23
	non	48	27	75
Total		68	30	98

Sur les professionnels de santé interrogés. 20 professionnels de santé ont déclaré à la fois des pénuries de préparations pédiatriques et un risque accru de complications, tandis que 3 ont rapporté des pénuries de préparations pédiatriques sans risque de complications, et 48 ont déclaré un risque de complications sans pénurie de préparations pédiatriques. Enfin, 27 n'ont signalé ni pénurie ni risque de complications.

Les résultats de tests de khi-deux révèle une corrélation statistiquement significative **(p = 0,037)** entre les pénuries de préparations pédiatriques et le risque de complications des infections bactériennes chez les enfants.

Ces résultats suggèrent que les établissements confrontés à des pénuries de préparations pédiatriques sont plus susceptibles de rencontrer des complications infectieuses chez les enfants.

2- Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et l'allongement de la durée de la maladie :

Tableau XIX: Relation entre les pénuries des antibiotiques injectables et l'allongement de la durée de la maladie

		allongement de la durée de la maladie		
		oui	non	Total
les injectables	non	22	20	42
	oui	39	17	56
Total		61	37	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 39 ont rapporté à la fois une pénurie d'injectables et un allongement de la durée de la maladie.17 ont eu une pénurie d'injectables mais n'ont pas signalé d'allongement de la durée de la maladie 22 n'ont pas eu de pénurie d'injectables mais ont signalé un allongement de la durée de la maladie, enfin, 20 participantes n'ont signalé ni l'un ni l'autre

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0,081)** indiquent qu'il n'existe pas une relation statistiquement significative entre les pénuries des antibiotiques injectables et l'allongement de la durée de la maladie

3- Relation entre les pénuries des préparations pédiatriques (sirop et autres formes) et le risque de résistance aux antibiotiques :

Tableau XX: Relation entre les pénuries des préparations pédiatriques (sirop et autres formes) et le risque de résistance aux antibiotiques

		risque de résistance aux antibiotiques		
		oui	non	Total
les préparation pédiatrique (sirop et autres formes)	oui	18	5	23
	non	42	33	75
Total		60	38	98

Tableau XXI: les résultats des tests statistique de la Relation entre les pénuries des préparations pédiatriques (sirop et autres formes) et le risque de résistance aux antibiotiques.

	Valeur	df	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	3,674[a]	1	,055		
Correction pour continuité[b]	2,796	1	,094		
Rapport de vraisemblance	3,901	1	,048		
Test exact de Fisher				,086	,045
Association linéaire par linéaire	3,637	1	,057		
N d'observations valides	98				

Sur les professionnels de santé interrogés, 18 ont rapporté à la fois une pénurie de préparations pédiatriques et un risque de résistance aux antibiotiques.5 ont eu une pénurie de préparations pédiatriques mais n'ont pas signalé de risque de résistance.42 n'ont pas eu de pénurie de préparations pédiatriques mais ont signalé un risque de résistance, enfin, 33 établissements n'ont signalé ni l'un ni l'autre.

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0.055)** Ce résultat indique une tendance à l'association entre la pénurie des préparations pédiatriques et le risque accru de résistance aux antibiotiques. Cependant cette association n'est pas statistiquement significative, la robustesse de ce test confirmé par le test Fisher avec un **p=0.086** confirme l'existence d'une tendance non significative, ce qui pourrait justifier une exploration plus approfondie avec un échantillon plus large.

E] Les familles des antibiotiques et les conséquences des pénuries :

1- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines et l'échec de traitement :

Tableau XXII Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines et l'échec de traitement.

		échec de traitement		
		oui	non	Total
Bêta-lactamines	oui	35	10	45
	non	30	23	53
Total		65	33	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 35 professionnels de santé ont signalé une pénurie de bêta-lactamines et des échecs de traitement. 10 professionnels de santé ont signalé une pénurie de bêta-lactamines mais pas d'échecs de traitement. 30 professionnels de santé ont signalé des échecs de traitement mais pas de pénurie de bêta-lactamines. Enfin, 23 professionnels de santé n'ont signalé ni pénurie de bêta-lactamines ni échecs de traitement.

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0,027)** indiquent qu'il existe une relation statistiquement significative entre les pénuries de bêta-lactamines et les échecs de traitement.

En d'autres termes, les pénuries de bêta-lactamines sont plus susceptibles de causer des échecs de traitement.

2- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des céphalosporines et l'augmentation des coûts :

Tableau XXIII: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des céphalosporines et l'augmentation des coûts.

		Augmentation des coûts		
		oui	non	Total
les céphalosporines	oui	14	14	28
	non	20	50	70
Total		34	64	98

Parmi les professionnels de santé interrogés, 14 ont signalé à la fois des pénuries de céphalosporines et une hausse des coûts, tandis que 14 ont rapporté des pénuries de céphalosporines sans augmentation des coûts, et 20 ont signalé une augmentation des coûts sans pénurie de céphalosporines. Enfin, 50 n'ont signalé ni pénurie ni augmentation des coûts.

Les résultats de test du Chi-deux **(p = 0,044)** entre les pénuries de céphalosporines et l'augmentation des coûts révèlent une corrélation significative.

Ces données suggèrent que les cas de difficulté d'approvisionnement en céphalosporines sont plus susceptibles de causer des augmentations des coûts.

3- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des céphalosporines et le risque de complications :

Tableau XXIV: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des céphalosporines et le risque de complications.

		risque de complications		
		oui	non	Total
les céphalosporines	oui	23	5	28
	non	45	25	70
Total		68	30	98

Parmi les professionnels de santé interrogés, 23 ont rapporté à la fois une pénurie de céphalosporines et un risque de complications, tandis que 5 ont eu une pénurie de céphalosporines mais n'ont pas signalé de risque de complications. 45 n'ont pas eu de pénurie de céphalosporine mais ont signalé un risque de complications. Enfin 25 participants n'ont signalé ni l'un ni l'autre.

Les résultats de test du Khi-deux **(p = 0,083)** révèlent qu'il n'existe pas une corrélation significative entre les pénuries des antibiotiques de la famille des céphalosporines et le risque de complications

4- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des quinolones et l'échec de traitement :

Tableau XXV: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des quinolones et l'échec de traitement.

		échec de traitement		
		oui	non	Total
les Quinolones	oui	20	4	24
	non	45	29	74
Total		65	33	98

Parmi les professionnels de santé interrogés ; Vingt professionnels de santé ont rapporté une pénurie de quinolones ainsi que des échecs de traitement. Quatre autres ont signalé une pénurie de quinolones sans évoquer d'échecs de traitement. Quarante-cinq professionnels ont observé des échecs de traitement, mais sans pénurie de quinolones. Enfin, vingt-neuf professionnels n'ont fait état ni de pénurie de quinolones ni d'échecs de traitement.

Les résultats du test du Chi-deux **(p = 0,042)** montrent une relation statistiquement significative entre les pénuries de quinolones et les échecs de traitement. Autrement dit, les professionnels de santé qui constatent une pénurie de quinolones sont davantage susceptibles de rapporter également des échecs de traitement.

5- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et l'échec de traitement :

Tableau XXVI: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et l'échec de traitement.

		échec de traitement		
		oui	non	Total
les Glycopeptides	oui	21	4	25
	non	44	29	73
Total		65	33	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 21 professionnels de santé ont indiqué à la fois une pénurie de glycopeptides et des échecs de traitement. Quatre professionnels ont rapporté une pénurie de glycopeptides sans mentionner d'échecs de traitement. 44 professionnels ont signalé des échecs de traitement, mais sans pénurie de glycopeptides. Enfin, 29 professionnels n'ont observé ni pénurie de glycopeptides ni échecs de traitement.

Les résultats du test du Chi-deux **(p = 0,030)** révèlent une relation statistiquement significative entre les pénuries de glycopeptides et les échecs de traitement.

Cela signifie que les pénuries de glycopeptides sont plus susceptibles de causer des échecs de traitement.

6- Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et l'augmentation des coûts :

Tableau XXVII: Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et l'augmentation des coûts.

		Augmentation des coûts		
		oui	non	Total
les Glycopeptides	oui	13	12	25
	non	21	52	73
Total		34	64	98

Sur les professionnels de santé interrogés, 13 professionnels de santé ont déclaré une pénurie de glycopeptides et une augmentation des coûts. 12 professionnels de santé ont signalé une pénurie des glycopeptides sans augmentation des coûts. 21 professionnels de santé ont signalé une augmentation des coûts sans pénurie des glycopeptides. Enfin, 52 professionnels de santé n'ont signalé ni pénurie de glycopeptides ni augmentation des coûts.

Les résultats de test du Chi-deux **(p=0,035)** indiquent qu'il existe une relation statistiquement significative entre les pénuries de glycopeptides et l'augmentation des coûts.

Ces données suggèrent que les pénuries de glycopeptides sont plus susceptibles de provoquer des augmentations des coûts.

Résumés des relations trouvées :

A] Relation entre les familles des antibiotiques et les formes galénique :

Tableau XXVIII: les relations entre les familles des antibiotiques et les formes galéniques.

Relation Testée	Test	Valeur de p (p)	Signification (α<0,05)	Interprétation Détaillée
Pénuries des glycopeptides vs injectables	Chi-deux	0,0074	Oui	Les pénuries de glycopeptides sont significativement liées aux pénuries de formes injectables.
Pénuries des céphalosporines vs injectables	Chi-deux	0,024	Oui	Les pénuries de céphalosporines sont significativement liées aux pénuries de formes injectables.
Pénuries des bêta-lactamines vs préparations solides	Chi-deux	0,035	Oui	Les pénuries de bêta-lactamines sont significativement liées aux pénuries de préparations solides.
Pénuries des bêta-lactamines vs préparations pédiatriques	Chi-deux	0,009	Oui	Les pénuries de bêta-lactamines. sont significativement liées aux pénuries de préparations pédiatriques
Pénuries des quinolones vs pommades/collyres ophtalmiques	Chi-deux	0,119	Non	Aucune relation significative n'est trouvée.
Pénuries des macrolides vs préparations pédiatriques	Chi-deux	0,024	Oui	Les pénuries de macrolides sont significativement liées aux pénuries de préparations pédiatriques
Pénuries des céphalosporines vs préparations pédiatriques	Chi-deux	0,07	Non	Aucune relation significative n'est trouvée.

B] Relation entre les formes galénique et les causes des pénuries :

Tableau XXIX: Relation entre les formes galéniques et les causes des pénuries

Relation Testée	Test	Valeur de p (p)	Signification (α< 0,05)	Interprétation Détaillée
Pénuries d'injectables vs augmentation de la demande	Chi-deux	0,031	Oui	Les pénuries de formes injectables sont significativement liées à l'augmentation de la demande.
Pénuries de préparations pédiatriques vs problèmes de production	Chi-deux	0,047	Oui	Les pénuries de préparations pédiatriques sont significativement liées aux problèmes de production.
Pénuries de formes injectables vs problèmes de production	Chi-deux	0,110	Non	Aucune relation significative n'est trouvée.
Pénuries de préparations solides vs l'augmentation de la demande	Chi-deux	0,052	Non	Aucune relation significative n'est trouvée.
Pénuries de préparations pédiatriques vs augmentation de la demande	Chi-deux	0,704	Non	Aucune relation significative n'est trouvée.

C] Relation entre les formes galénique et les conséquences des pénuries :

Tableau XXX: les Relations entre les formes galéniques et les conséquences des pénuries.

Relation Testée	Test	Valeur de p (p)	Signification (α< 0,05)	Interprétation Détaillée
Pénuries de	Chi-deux	0,037	Oui	Les pénuries de préparations

préparations pédiatriques vs. risque de complications				pédiatriques sont significativement liées à un risque accru de complications infectieuses chez les enfants.
Pénuries d'injectables vs. allongement de la durée de la maladie	Chi-deux	0,081	Non	Aucune relation significative n'est trouvée.
Pénuries de préparations pédiatriques vs. résistance aux antibiotiques	Chi-deux	0,055	Oui	Il existe une tendance de relation entre les pénuries de préparations pédiatriques et le risque accru de résistance aux antibiotiques.

D] Relation entre Les familles des antibiotiques et les causes des pénuries des pénuries :

Tableau XXXI: Relation entre les formes galéniques et les conséquences des pénuries.

Relation Testée	Test	Valeur de p (p)	Signification (α< 0,05)	Interprétation Détaillée
Relation entre les pénuries la famille des quinolones et le problème de production	Chi-deux	0,035	Oui	Les pénuries des quinolones sont significativement liées aux problèmes de production
Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des macrolides et le problème de production	Chi-deux	0,033	Oui	Les pénuries des macrolides sont significativement liées aux problèmes de production
Relation entre les	Chi-deux	0,085	non	pas de corrélation significative

pénuries des antibiotiques de la famille des glycopeptides et le problème de production				entre les pénuries de glycopeptides et les problèmes de production
Relation entre les pénuries des antibiotiques de la famille des aminosides et le problème d'importation	Chi-deux	0,047	oui	il existe une relation statistiquement significative entre les pénuries d'aminosides et les problèmes d'importation

E] Relation entre les familles des antibiotiques et les conséquences des pénuries :

Tableau XXXII: Relation entre les familles des antibiotiques et les conséquences des pénuries.

Relation Testée	Test	Valeur de p (p)	Signification (α <0,05)	Interprétation Détaillée
Pénuries de bêta-lactamines vs. échec de traitement	Chi-deux	0,027	Oui	Les pénuries de bêta-lactamines sont significativement liées aux échecs de traitement.
Pénuries de céphalosporines vs. augmentation des coûts	Chi-deux	0,044	Oui	Les pénuries de céphalosporines sont significativement liées à l'augmentation des coûts.
Pénuries de céphalosporines vs. risque de complications	Chi-deux	0,083	Non	Aucune relation significative n'est trouvée.
Pénuries de quinolones	Chi-deux	0,042	Oui	Les pénuries de quinolones sont

vs. échec de traitement				significativement liées aux échecs de traitement.
Pénuries de glycopeptides vs. échec de traitement	Chi-deux	0,030	Oui	Les pénuries de glycopeptides sont significativement liées aux échecs de traitement.
Pénuries de glycopeptides vs. augmentation des coûts	Chi-deux	0,035	Oui	Les pénuries de glycopeptides sont significativement liées à l'augmentation des coûts.

Discussion :

Notre étude a été menée dans le but d'évaluer de manière approfondie l'ampleur, les caractéristiques, les causes et les conséquences de la pénurie d'antibiotiques en Algérie. Cette problématique représente un défi majeur pour le système de santé, affectant potentiellement la qualité des soins, la prise en charge des patients et la santé publique dans son ensemble. L'identification précise des facteurs contribuant à ces pénuries et l'analyse de leurs répercussions sont essentielles pour élaborer des stratégies efficaces visant à améliorer la disponibilité et l'accès à ces médicaments essentiels.

1. Profil des Participants

La majorité des participants dans notre étude sont des pharmaciens et des étudiants et des internes en pharmacie (30% et 24% respectivement) cela peut être expliqué par l'implication des pharmaciens dans la gestion de cette classe médicamenteuse. Cette forte représentation est en faveur de notre étude pour mieux comprendre la perception et l'impact des pénuries dans les pharmacies de ville, on note également la présence des participants issus des chu (9.2 %) et des eph et des cabinets médicaux privés (entre 3 % et 4 %) ce qui permet d'évaluer l'impact de ces pénuries dans les établissements de santé, publics et / ou privés.

Cependant, la faible représentation des professionnels travaillant dans les établissements de production et de distribution limite la compréhension des pénuries des antibiotiques du point de vue de l'industrie et de la chaîne de distribution pharmaceutique.

2. Répartition géographique

L'analyse de la répartition géographique des participants révèle une concentration significative dans la région Ouest de l'Algérie (56,8%), avec une prédominance de la wilaya de Tlemcen (39,8%). Cela suggère que les résultats de notre étude pourraient être plus représentatifs de la situation dans cette région. Bien que des participants d'autres wilayas du Centre (20,2%), de l'Est et du Sud (3% chacune) aient été inclus, leur faible proportion relative souligne la nécessité d'élargir la portée géographique des futures recherches pour obtenir une vision plus complète de la situation nationale.

3. Fréquence des Pénuries :

En Algérie, plus de la moitié des participants (51%) ont déclaré être confrontés à des pénuries des antibiotiques de manière occasionnelle et 33% des participants ont affirmé rencontrer des pénuries fréquemment, ce qui souligne l'impact significatif de ces pénuries sur la continuité des soins et la perturbation régulière de la pratique clinique.

Si l'on compare ces chiffres à l'étude de Lambert et al en Australie(107) qui a rapporté que des pénuries ont été signalées pour 18 des 21 (86 %) principes actifs antibiotiques oraux répertoriés dans le système national de remboursement au cours de la période d'étude; avec 182 produits disponibles pour ces 18 principes actifs, dont 108 (59%) étaient touchés par des pénuries(107). à l'étude de **Chigome et al** en Afrique de sud qui a rapporté un taux de pénurie de 83.3% en 6 mois(108), la situation en Algérie semble plus rassurante.

Néanmoins ces chiffres mettent en évidence la nécessité urgente de mettre en place des stratégies efficaces pour anticiper, gérer et atténuer les pénuries d'antibiotiques.

Notre étude révèle aussi que certaines formes galéniques sont plus touchées par les pénuries. Les injectables et les préparations ophtalmiques (pommades et collyres) ont été signalées comme étant les plus concernées, les préparations solides sont également touchées (40.6%), de même que pour les préparations pédiatriques (24 %).

L'indisponibilité constatée de ces formes d'antibiotiques est une source d'inquiétude majeure. Au sein des établissements de santé, le manque de formes injectables compromet directement la capacité à prendre en charge les infections graves et à assurer la prophylaxie des infections du site opératoire (ISO)(41),(42) Parallèlement, la pénurie des préparations orale et pédiatrique limite fortement les options de traitement pour les infections communautaires ,Cette situation pousse souvent les professionnels de santé à utiliser des antibiotiques moins optimaux, ce qui conduire à l'utilisation des alternatives moins efficace et ainsi l'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques(43),(109).

Notre étude a permis aussi d'identifier les familles d'antibiotiques les plus fréquemment concernées par les pénuries. Les bêta-lactamine ont été les plus touchées (50,6%), résultat similaire à celui de l'étude de **Chigome et al** (108). Cette situation est préoccupante en raison du rôle crucial dans le traitement des infections bactériennes.

En plus la pénurie des bêta-lactamines est significativement associée à celle des préparations solides et des préparations pédiatriques aussi on note que les macrolides (40,4%) sont aussi liés significativement à la pénurie des préparations pédiatriques, soulignant la vulnérabilité de l'approvisionnement en antibiotiques pour la population infantile .

Les pénuries de ces familles d'antibiotiques peuvent avoir des conséquences importantes sur le traitement des infections. Selon notre étude la pénurie des céphalosporines (31,5%) et les glycopeptides(28,1%) sont significativement lié à la pénurie de formes injectables (p=0.0074

et p=0.024 respectivement), et les quinolones (27%) étaient également concernées par des pénuries, mais dans une moindre mesure.
Aux États-Unis, sur la base des données de l'UUDIS , il y a eu 148 pénuries de médicaments antibiotiques signalées au cours d'une période d'étude de 13 ans (2001–2013) avec une augmentation marquée des pénuries depuis 2007(110).

Dans notre enquête, la Pénicilline G benzathine (Extencilline) et l'Amoxicilline et la céfazoline ont été identifiées comme les antibiotiques les plus fréquemment touchés par les pénuries. Ces résultats sont en cohérence avec les observations faites à l'échelle européenne et mondiale.

Des études, notamment l'enquête de l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) et de l'ECDC fait par **Reuland et al,** ont montré que les antibiotiques à large spectre comme l'Amoxicilline orale étaient fréquemment touchés par des pénuries en Lituanie, aux Pays-Bas et en Italie. L'Amoxicilline/acide clavulanique était également en rupture de stock en Suisse, en Autriche, au Portugal, en Belgique et en Espagne(111).

Concernant la Pénicilline G benzathine (Extencilline), sa pénurie est un problème mondial et persistant depuis 2015. Un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2017 a révélé que 41% (39 sur 95) des pays interrogés ont signalé une pénurie de cet antibiotique entre 2014 et 2016. Ce rapport attribue ces pénuries au faible prix du médicament (décourageant la production), au petit nombre de fabricants mondiaux d'ingrédients actifs, et aux exigences strictes de fabrication stérile. Il souligne également que, bien que la capacité de production existe, des contraintes comme les quantités minimales de commande peuvent poser des défis, en particulier pour les pays de petite taille(112).

Les céphalosporines, dont la Céfazoline fait partie, sont également largement utilisées et leurs pénuries représentent une préoccupation mondiale. Selon l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), plus de sept spécialités de Céfazoline, notamment les formes injectables, sont actuellement ou ont été touchées par des pénuries, soulignant la vulnérabilité de cet antibiotique essentiel(113).

4. les conséquences des pénuries :

Notre étude a révélé que les pénuries d'antibiotiques peuvent avoir des conséquences néfastes sur la pratique clinique. Plus de 42% des participants ont observé une augmentation des complications ou des échecs thérapeutiques liés à l'utilisation d'antibiotiques de substitution. L'indispensable des agents de première intention peut forcer les cliniciens a utilisé des agents

à spectre plus large comme l'a démontré l'étude de **Nagano et al**(114) qui a mis en évidence une relation significative entre la pénurie de céfazoline et le recours à ces agents. L'étude de **Magendie et al**(115)confirme cette association(avec des résultats alarmant indiqué que (66 %) des pénuries de préparations pédiatriques mettent en danger la santé des enfants et (76 %) indiquent que les pénuries des médicaments pour cette population peuvent entraîner des substitutions de médicaments moins appropriées

Ce résultat souligne l'importance de la disponibilité des antibiotiques de première intention ainsi que les risques potentiels associés à l'utilisation d'alternatives moins efficaces ou moins bien tolérées.

Selon les enquêtes menées par (EAHP) montrent qu' en 2018 la pénuries des antibiotiques entraînent fréquemment des retards de traitement (jusqu'à 58%), des annulations de soins (31%), des erreurs médicamenteuses (25%), des traitements sous-optimaux (25%), des allongements de séjour (20%) et même des réadmissions (5%). En 2019, 42 % des pharmaciens hospitaliers ont observé des retards de prise en charge, 27 % des annulations de prise en charge, 28 % des traitements sous-optimaux et 18 % des durées de séjour prolongées à cause des pénuries. Ces données mettent en évidence l'ampleur du problème et les risques pour les patients(37).

Les données de notre étude indiquent aussi que les pénuries d'antibiotiques ont des conséquences directes et significatives sur la santé des patients; telle que l'augmentation du risque de complications (68,4%), l'échec du traitement (66,3%), le risque de résistance aux antibiotiques (65,3%) et l'allongement de la durée de la maladie (64,2%),Ces observations sont fortement étayées par l'étude norvégienne de **van Oorschot et al**. (2021). Bien que menée dans un contexte de système de santé différent, cette étude a révélé que les pénuries obligent à des retards de traitement, des modifications de schémas posologiques et le recours à des alternatives, des pratiques qui sont les causes sous-jacentes des conséquences que nous avons quantifiées(116).

La convergence de ces constats — utilisation d'alternatives, risques pour la sécurité et l'efficacité, et impact sur la durée de la maladie — confirme que les conséquences négatives des pénuries d'antibiotiques sont une réalité universelle,

On ajoute que la pénurie de céphalosporine en particulier peut avoir des conséquence néfaste sur les intervention chirurgicales ce qui est démontré dans l'étude de **Na karai et al**(42) sur l'impact de la pénurie de céfazoline sur les infection de site chirurgicale après une chirurgie de

la colonne vertébrale au japon où il a trouvé un lien significatif entre l'usage des agente alternative et le risque de réopéré dans les 30 joueurs suivants l'opération(p=0.014)(42). Ces chiffres soulignent l'impact négatif des pénuries sur la qualité des soins et la morbidité associée aux infections bactériennes.

L'augmentation des coûts (36,8%) est également l'un des impacts notables observés importante , bien que moins prédominante que les impacts cliniques directs, elle peut néanmoins avoir des répercussions négatives sur la situation budgétaire des établissements de santé.de Selon l'étude de **Loukil et al**(117) durant la période des fluctuations de stock de la vancomycine en Tunisie, ils ont noté une augmentation du coût de consommation des alternatives, le surcoût engendré par la dispensation de l'alternative thérapeutique a été évalué à environ 10 000 dinars tunisiens (équivalent à 3125 euros)(117). ,ces résultats montre clairement l'impact des pénuries sur la qualité des soins ainsi les conséquences économiques énorme .

5. les causes des pénuries :

Notre étude révèle que plus de 70% des répondants identifient les problèmes de production et d'importation comme les principales causes des pénuries d'antibiotiques, tandis que l'augmentation de la demande est citée par 47,9% d'entre eux. Cette perception locale est fortement corroborée par les tendances mondiales analysées dans la littérature scientifique.

1. Problèmes de Production :

Notre analyse lie les pénuries de quinolones, macrolides et préparations pédiatriques aux problèmes de production. Cela s'aligne avec l'étude de **Baraldi et al**(118) qui cite les problèmes de fabrication et de qualité comme des causes majeures des pénuries d'antibiotiques.

Concernant les préparations pédiatriques, l'étude de **Tujo et Gurmu** (119)soulignent la faible disponibilité des médicaments essentiels pour enfants, souvent due à des problèmes d'approvisionnement liés à leur production spécifique. Ces formes, nécessitant des excipients particuliers (ex : sans alcool, sans colorant) et ayant parfois des volumes de production moins rentables, sont particulièrement vulnérables aux ruptures.

2. Problèmes d'Importation :

Notre constat reliant la pénurie d'aminosides aux problèmes d'importation est renforcé par **Baraldi et al**(118) Cette étude met en évidence les problèmes de chaîne d'approvisionnement

et la dépendance vis-à-vis d'un nombre limité de fabricants d'ingrédients actifs (API) comme des causes cruciales des pénuries mondiales, ce qui impacte directement les pays importateurs.

3. **Augmentation de la Demande** :

Notre identification de l'augmentation de la demande comme cause, particulièrement liée aux pénuries de formes injectables, est pertinente. L'étude de **Lambert et al** (120) , bien que centrée sur l'utilisation des antibiotiques en communauté, met en lumière la nature croissante des pénuries des formes injectables.

Baraldi et al(118) appuie cela en décrivant le déséquilibre offre-demande comme un type de pénurie, où la demande dépasse une offre souvent contrainte, notamment pour les injectables à production complexe et coûteuse.

Conclusion et perspectives :

Notre étude révèle que les pénuries d'antibiotiques constituent un problème complexe et majeur en Algérie, avec des conséquences significatives sur la pratique clinique et la santé des patients et même économique. Les résultats soulignent la nécessité d'une approche multidisciplinaire et des actions urgente et concertée de tous les acteurs concernés, y compris les professionnels de santé, les autorités de santé, l'industrie pharmaceutique et les décideurs politiques, pour mettre en place des stratégies efficaces visant à prévenir, gérer et atténuer ces pénuries. Les implications de nos résultats sont multiples :

- **Pour la pratique clinique :**

Les professionnels de santé doivent être sensibilisés à l'ampleur et aux conséquences des pénuries d'antibiotiques. Des protocoles de gestion des pénuries doivent être mis en place dans les établissements de santé pour garantir une utilisation optimale des antibiotiques disponibles (alternative)et minimiser l'impact de la pénurie sur les patients (90),(94),(121),(93).

- **Pour la politique de santé :**

Les autorités de santé doivent mettre en œuvre des politiques visant à renforcer la chaîne d'approvisionnement en antibiotiques, à promouvoir l'utilisation rationnelle de ces médicaments et à améliorer la surveillance et l'anticipation des pénuries(100),(18).

- **Pour l'industrie pharmaceutique :**

Les fabricants et les distributeurs de médicaments doivent prendre des mesures pour assurer un approvisionnement stable et régulier en antibiotiques, en diversifiant leurs sources d'approvisionnement , en améliorant leurs capacités de production et en optimisant leur système d'assurance qualité et la gestion des stocks.

Limite de l'Étude :

La taille de notre échantillon est (98 participants) ce qui limite la généralisation des résultats à l'ensemble de la population algérienne. De plus, la concentration des participants dans la région Ouest du pays pourraient également introduire des biais.

Suggestions pour de Futures Recherches :

De futures recherches pourraient s'orienter vers :

- Des études avec des échantillons plus larges et plus représentatifs, incluant une plus grande diversité de professionnels de santé et de régions géographiques.
- Des études qualitatives visant à explorer en profondeur les expériences, les perceptions et les opinions des professionnels de santé concernant les pénuries d'antibiotiques.
- Des études d'intervention évaluant l'efficacité de différentes stratégies de gestion des pénuries (par exemple, la mise en place de systèmes de signalement des pénuries, l'élaboration de protocoles de substitution, la formation des professionnels de santé à l'utilisation rationnelle des antibiotiques).

Les résultats de notre première partie ont mis en lumière l'ampleur ainsi les causes des pénuries des antibiotiques à l'échelle nationale. ; Dans la continuité de notre travail la partie suivante vise à explorer mieux les causes ainsi les conséquences de ces pénurie sur la pratique des cliniciennes et surtout sur la prise en charge des patients dans les blocs opératoire dans les situations des pénuries des antibiotiques. ; Cette 2ème partie sera complémentaire à la première pour répondre aux questions suivantes :

-Quelles sont les causes et les conséquences des pénuries des antibiotiques sur la prise en charge des patientes dans le service de chirurgie A de CHU Tlemcen ?

-Quelles sont les solutions à envisager face à ces pénuries de cette classe des médicaments ?

Partie 2 :

1 objectif principal :

-Étudiée la prescription des antibiotiques au Bloc opératoire du CHU Tlemcen.

Objectifs secondaires :

-Déterminée l'impact de la pénurie d'antibiotiques sur la pratique clinique et la prise en charge des patients au bloc opératoire de CHU Tlemcen.

-Identifiée les principaux facteurs contribuant à la pénurie d'antibiotiques au bloc opératoire de CHU Tlemcen.

2. Présentation de l'étude :

2.1.1 Type et durée de l'étude :

2.1.1.1 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, analytique transversale.

2.1.1.2 Durée de l'étude :

Quatre mois allant de décembre 2024 au mars 2025

2.1.2 Déroulement de l'étude :

Un questionnaire a été structuré en sections thématiques, abordant les données des patients, les traitements reçus ainsi que l'évolution de leur état' (voir annexe).

Les questions ont été formulées de manière claire et concise, en utilisant un langage adapté aux professionnels de santé.

Le questionnaire comprenait des questions ouvertes, des champs à remplir ainsi que des tableaux facilitant la saisie structurée des informations.

Le questionnaire a été distribué aux internes en médecine ainsi qu'aux résidents du service de chirurgie A ; nous étions présents dans le service tous les deux jours afin de recueillir les informations auprès les internes en médecine et les résidents du service de chirurgie A.

2. 1.3. Méthode d’étude :

2.1.3.1 Population cible :

Les patients admis au CHU de Tlemcen, au niveau du service de chirurgie A.

75 patients ont participé à l’enquête, dont 53 ont été acceptés.

22 patients ont été exclus en raison du manque de données telles que la durée de séjour, le type de traitement, la provenance, l’évolution ….

Critère d’inclusion : tous les patients ayant reçu un traitement antibiotique pendant leur séjour au niveau du service de chirurgie A

2.1.3.2. Collecte des données :

Les réponses au questionnaire ont été collectées de manière sécurisée

Les données ont été exportées dans un format compatible avec les logiciels d'analyse statistique (SPSS),

Les résultats ont été exprimés en pourcentages,

Les graphes ont été réalisés grâce au Microsoft Office Excel version 2019.

2.1.3.3. Analyse des données :

Les données quantitatives ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives (fréquences, pourcentages, moyennes).

Les données qualitatives (questions ouvertes) ont été analysées par une analyse thématique, afin d'identifier les principaux thèmes et les opinions exprimées par les répondants.

Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux, de graphiques et de figures pour faciliter leur interprétation.

Dans tous les tests statistiques utilisés, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Résultats :

1- le sexe des patients :

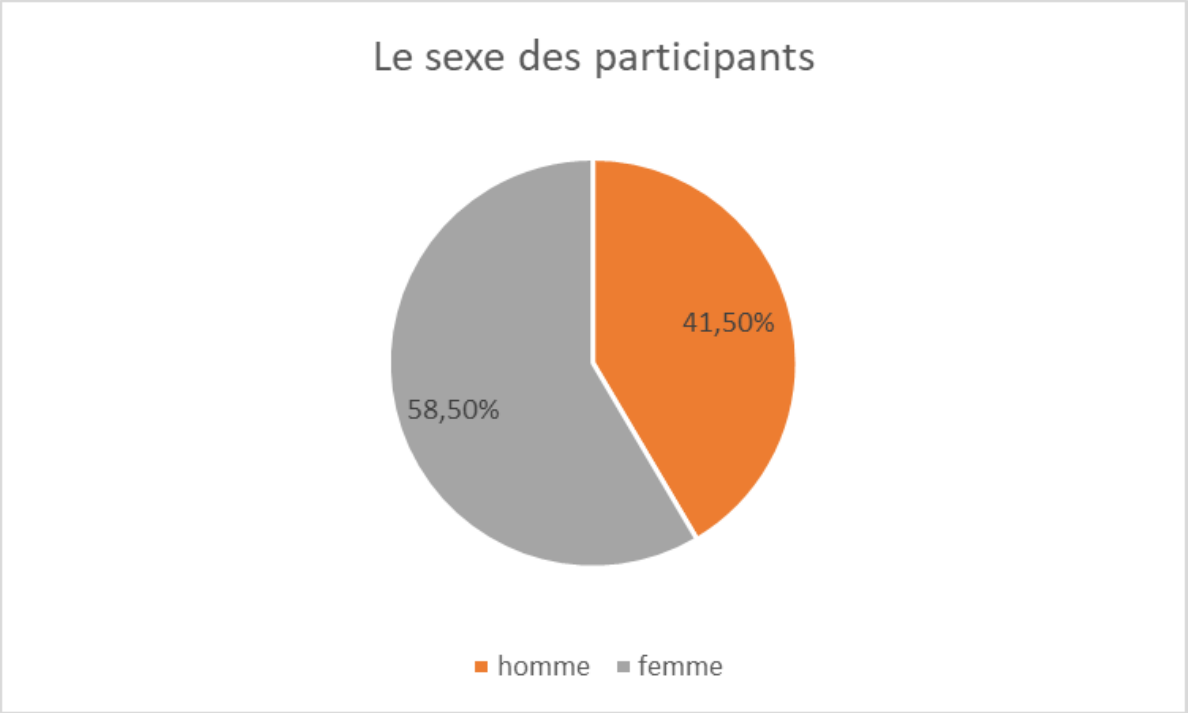

Figure 19: le sexe des patients

Le graphique circulaire illustre la répartition des participants selon leur genre, indiquant que les femmes constituent la majorité du groupe étudié, représentant 58,50%, avec une sex-ratio de 0.71.

2- l'âge des patients :

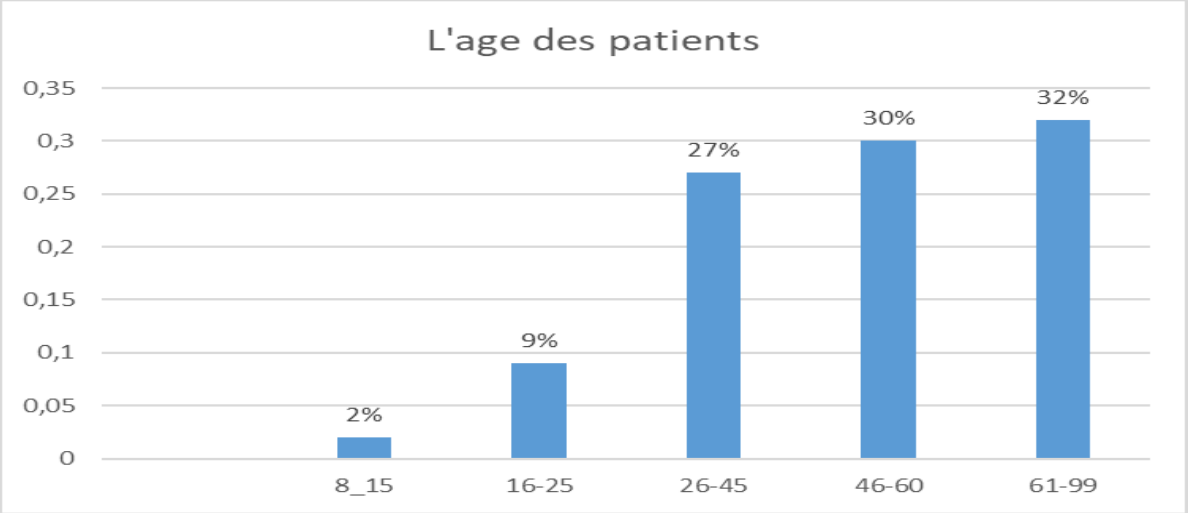

Figure 20: l'âge des patients

Le graphique révèle une distribution d'âge des patients inégale, les jeunes sont peu représentés, avec seulement 2% entre 8 à 15 ans et moins de 10% entre 16 à 25 ans.

En revanche, la proportion augmente avec l'âge, les tranches de 46-60 ans et de 61-99 ans regroupant environ 30% et 32% des patients.

3- la provenance des patients :

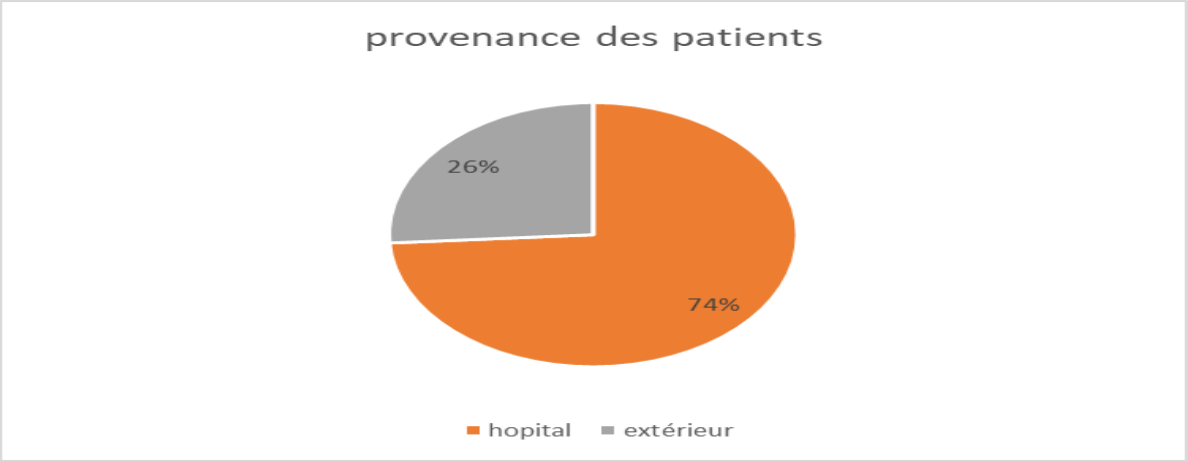

Figure 21: le lieu de provenance des patients.

La majorité des patients (74%) provient de l'hôpital alors qu'une minorité (26%) provient des cabinets privés ou des établissements outre CHU.

4- la durée de séjour dans le service de chirurgie :

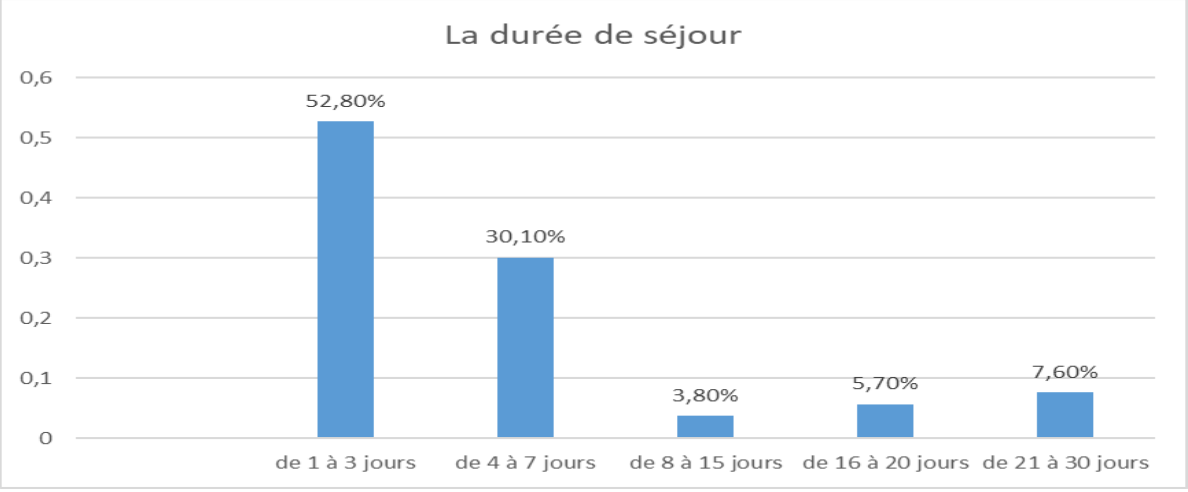

Figure 22: la durée de séjour dans le service de chirurgie

On observe que la majorité des patients ont effectué des séjours de courte durée, puisque plus de la moitié (52,80%) sont restés entre 1 et 3 jours, suivis par ceux dont le séjour a duré entre 4 et 7 jours, représentant près d'un tiers des participants (30,10%) ; les séjours de plus longue

durée sont nettement moins fréquents, avec seulement 3,80% pour 8 à 15 jours, 5,70% pour 16 à 20 jours, et 7,60% pour 21 à 30 jours, indiquant une nette prédominance des courts séjours parmi les participants étudiés.

5- l'indice de masse corporel(IMC) des patients :

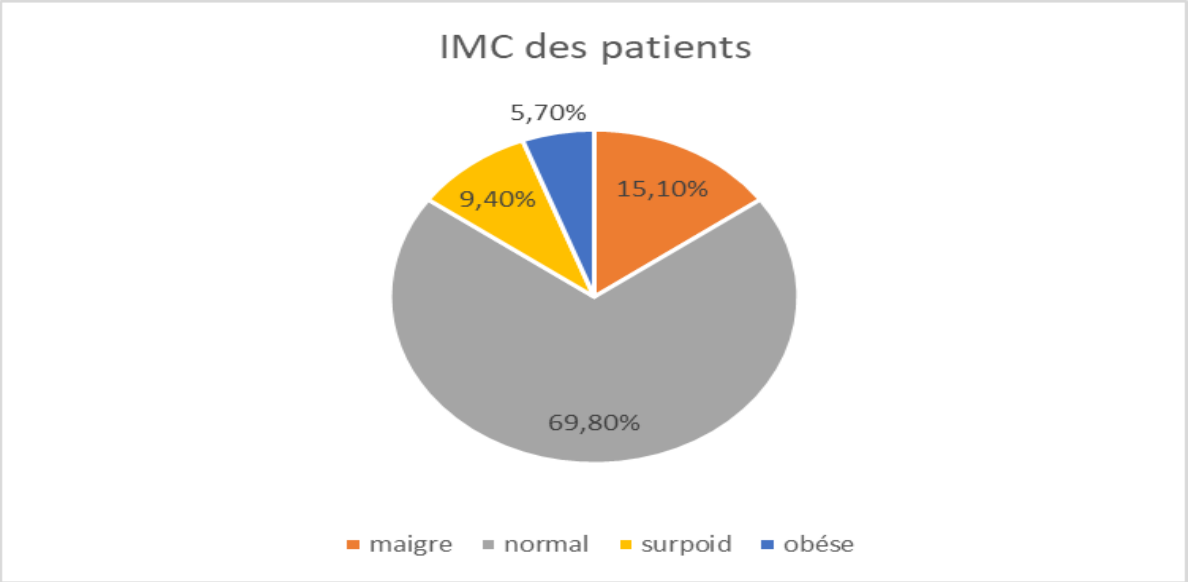

Figure 23: l'indice de masse corporel(IMC).

La répartition de l'indice de masse corporelle des patients, révélant que la grande majorité des patients ont un IMC qualifié de "normal", représentant 69,80% de l'échantillon ; les autres catégories sont moins représentées, avec 15,10% des patients étant considérés comme "maigres", 9,40% en situation de "surpoids", et 5,70% classifiés comme "obèses", soulignant ainsi que si la normalité prédomine, une part non négligeable des patients présente des IMC en dehors de la plage normale.

6 -Les types d'association :

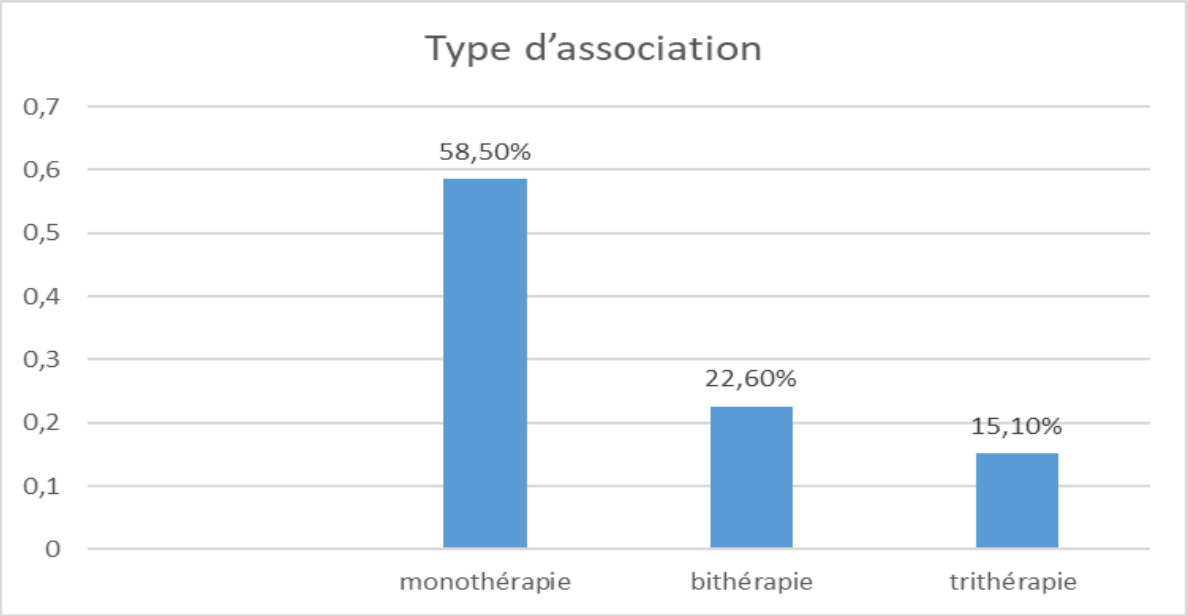

Figure 24: le type d'association des traitements

Le graphique "Type d'association" illustre la répartition des différents schémas thérapeutiques en antibiothérapie. Il montre que la "monothérapie" est la plus fréquemment utilisée, représentant 58,50% des cas, suivie de la "bithérapie" avec 22,60% des cas, tandis que la "trithérapie" est la moins fréquente, observée 15,10% des cas.

Tableau XXXIII : le type d'antibiothérapie appliqué aux patients, L'antibioprophylaxie était prescrite chez 83 % des malades**.**

Type d'antibiothérapie	Fréquence	Pourcentage
Prophylaxie	**44**	**83%**
Curatif	9	17%
Total	53	100%

Tableau XXXIV: la température de l'entrée des patients

Température de l'entrée en C°	Fréquence	Pourcentage
normal (de 36,5 à 37,6 C°)	**50**	**94,3%**
élevé (plus de 37,7 C°)	3	5,7%
Total	53	100%

Lors de la prise de température à l'entrée, 5,7% ont présenté une fièvre.

100% des patients étaient en normothermie à la sortie.

Tableau XXXV: l'évolution des patients.

Evolution	Fréquence	Pourcentage
Favorable	**52**	**98,1%**
Défavorable	1	1,9%
Total	53	100%

Une issue favorable a été observée chez 98,1% des patients hospitalisés.

Tableau XXXVI: les diagnostics retenu.

Diagnostic	Fréquence	Pourcentage
adénocarcinome de l'estomac	2	3,80%
appendicite aiguë	**7**	**13,20%**
cancer colique	3	5,70%
cancer du rectum	1	1,90%
cholécystite aiguë	2	3,80%
colostomie de décharge	1	1,90%
dysplasie de colon	1	1,90%
éventration abdominal	2	3,80%
goitre multinodulaire	2	3,80%
hernie inguinal	1	1,90%
hernie ombilical	1	1,90%
hernie diaphragmatique	1	1,90%
kyste hydatique du foie	1	1,90%
lithiase vésiculaire	**12**	**22,70%**
occlusion intestinal	**5**	**9,40%**
péritonite appendiculaire	3	5,70%
ponction du nodule	1	1,90%
ralentissement colo-rectal	1	1,90%

sepsis pariétal	1	1,90%
sinus pilonidal	1	1,90%
temur mamer	1	1,90%
traumatisme abdominal	1	1,90%
Total	53	100%

Les principaux diagnostics retenus chez les patients étaient : la lithiase vésiculaire (22,70%) l'appendicite aiguë avec (13,20%), et l'occlusion intestinale (9,40%).

Tableau XXXVII: les prélèvements demandés.

Prélèvement demande et réalise	Fréquence	Pourcentage
oui	11	76%
Non	2	14%
Total	13	100,%

Sur 13 prélèvements demandés dans le service 11 ont été réalisés.

Les prélèvements réalisés sont :

Tableau XXXVIII: le type des prélèvements réalisés

Type de prélèvement :	Fréquence :
sang	3
pus	4
liquide péritonéal	2
liquide du kyste	1
urine	1

Les germes isolés sont :

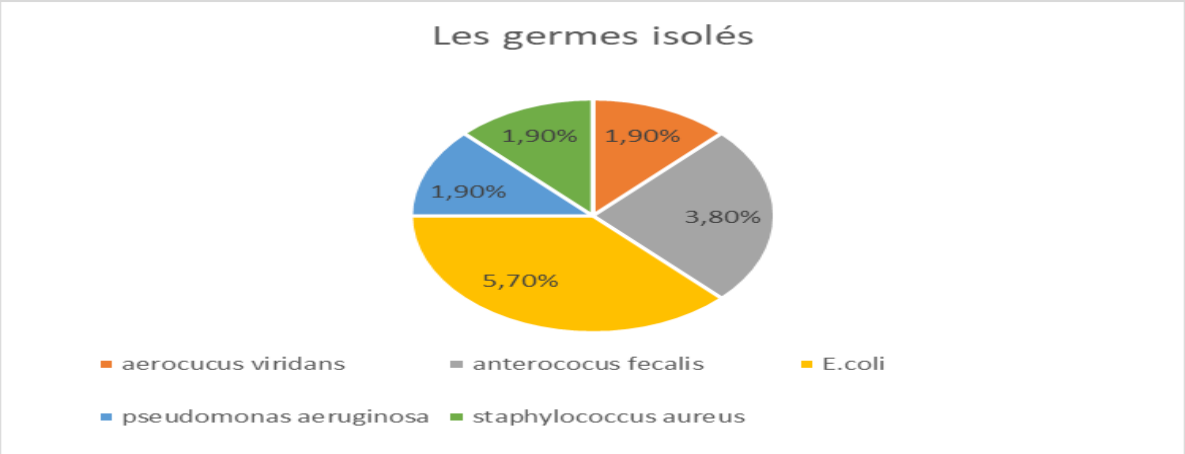

Figure 25: les germes isolés sur les prélèvements réalisés dans le service.

5 antibiogrammes ont été réalisés, tous révélant des germes sensibles.

Tableau XXXIX: Différentes posologies des antibiotiques utilisés dans le en service de chirurgie A du CHU Tlemcen et leur fréquence.

Antibiotiques	Posologie probabiliste	Posologie curative	Fréquence
Ceftriaxone	1g/12h ou 2g/12h	2g/12h	2
Métronidazole	**500mg/8h**	**500mg/8h (6-7j)**	**10**
Céfotaxime(claforan)	1g/8h	1g/8h	2
Gentamicine	**/**	**160 mg/24h**	**5**
Amoxi-Ac. Clav	1g/8h	2g/8h	3
Ciprofloxacine	**200 mg/12h**	**400mg/12h**	**6**
Ceftazidime(fortum)	1–2 g IV (avant incision)	2g/8h	2
cefalexine	**1g/12h**	**1g/6h**	**25**
cefadroxil	**1–2 g PO (avant chirurgie)**	**500 mg–1 g PO 2x/jour**	**11**
cefixime	1g/6h	200–400 mg PO 2x/jour	1
ertapénème	1g/12h	1g/12h	4
amoxicilline	1g/12h (7j)	1g/8h (7j)	2
amikacin	15 mg/kg IV	15 mg/kg IV	1
ceftizoxime	1–2 g IV	1–2 g IV 2–3x/jour	1
colistine	Rarement utilisé en prophylaxie	2–4 MUI IV 2–3x/jour	1

Tableau XL: les familles d'antibiotiques utilisées dans le service

la famille	fréquence
Bêta-lactamines	**50**
Aminosides	8
Quinolones	6
Nitro-imidazole	8

Tableau XLI: les associations d'antibiotiques utilisées dans le service

L'association	Fréquence
cefalexine+Métronidazole+Gentamicine	**5**
ciprofloxacine+cefadroxil	1
cefalexine+Métronidazole+ceftriaxone	1
céfotaxime+gentamicine	1
cefalexine+cefadroxile	**5**
ceftazidime+amikacin	1
ciprofloxacine+ceftazidime	2
augmentine +ciprofloxacine	1
cefalexine+Métronidazole	2
ceftazidime+Métronidazole+Gentamicine	1
ceftazidime+colistine	1

augmentine +céfalexine+gentamicine	1
ceftazidime+gentamicine	1

Limite :

Il est important de noter que cette étude présente certaines limites inhérentes à la nature des données collectées et au contexte de leur acquisition. Bien que nous ayons recueilli un ensemble de données détaillées sur l'utilisation des antibiotiques dans le service de Chirurgie A, il n'a pas été possible de réaliser des analyses statistiques approfondies pour établir des relations significatives entre les différentes variables. Cette limitation est principalement due à la taille restreinte de l'échantillon et à la complexité des données qualitatives. En conséquence, nos observations restent principalement descriptives et ne permettent pas de tirer des conclusions causales ou d'établir des associations statistiquement validées. Des études ultérieures, basées sur des échantillons plus larges ou des méthodologies permettant des analyses statistiques plus robustes, seraient nécessaires pour approfondir la compréhension des facteurs influençant l'utilisation des antibiotiques dans ce service.

Il s'agit aussi d'une étude monocentrique, ce qui limite la généralisation des résultats à d'autres services ou établissements.

Notre étude s'est centrée sur une investigation approfondie du phénomène des pénuries d'antibiotiques au sein du service de Chirurgie A. Nos objectifs initiaux étaient multiples et ambitieux : il s'agissait non seulement de documenter la fréquence et les caractéristiques de ces pénuries, mais également d'évaluer de manière rigoureuse leur impact sur la prise en charge des patients, tant sur le plan clinique que sur le plan économique et organisationnel. De plus, nous nous étions fixés comme but d'identifier avec précision les causes sous-jacentes à ces perturbations d'approvisionnement, qu'elles soient liées à des facteurs internes à l'établissement (gestion des stocks, processus de commande, etc.) ou à des facteurs externes (problèmes de production, difficultés d'approvisionnement au niveau national ou international). L'ultime finalité de cette démarche était de fournir des éléments concrets et exploitables pour la mise en place d'actions correctives ciblées, visant à prévenir la récurrence de ces pénuries et à en minimiser les conséquences néfastes. Toutefois, une contrainte méthodologique majeure est

venue infléchir le cours de notre étude : l'absence de pénuries d'antibiotiques significatives ou prolongées durant la période d'observation.

Cette situation, bien que favorable du point de vue de la continuité des soins, empêche de mener à bien l'analyse approfondie de l'impact des pénuries et de l'identification causale que nous avions initialement prévue.

En conséquence, notre investigation s'est trouvée réduite à une description plus fondamentale et limitée des pratiques d'utilisation des antibiotiques au sein du service. Nous avons pu documenter les types d'antibiotiques prescrits, les indications de leur utilisation, les schémas posologiques employés et les profils des patients traités, mais sans pouvoir explorer les altérations de ces pratiques ou les conséquences cliniques et économiques associées à des ruptures d'approvisionnement.

Discussion :

Cette partie de l'étude a examiné en détail l'utilisation des antibiotiques au sein du service de chirurgie A du CHU Tlemcen. L'objectif était de caractériser les pratiques de prescription, d'identifier les antibiotiques les plus couramment utilisés et d'évaluer les caractéristiques des patients recevant ces traitements

A. Données sociodémographiques :

Pendant la période d'étude, 53 patients ont reçu au moins un antibiotique dans le service. L'échantillon était constitué de 31 femmes et 22 hommes avec une sex-ratio de 0,70. Dans une étude similaire réalisée au service de réanimation à Bamako en Mali fait par **Mbia .Y** (122), a rapporté un sexratio de 0,97.

Dans notre étude, une proportion élevée de patients (74%) provenait de l'hôpital lui-même Cela suggère que le service de chirurgie A pris en charge une part importante de patients déjà hospitalisés pour d'autres motifs, ce qui pourrait avoir des implications sur le risque d'infections nosocomiales et justifier le recours à une antibiothérapie plus large.

La répartition de l'indice de masse corporelle des patients, révélant que la grande majorité des patients ont un IMC qualifié de "normal", représentant 69,80% de l'échantillon correspondant à une étude similaire réalisée par **Petch Wacharasint el al**(123) sur les patients admis dans une unité de soins intensifs chirurgicaux (USI) en Thaïlande révélait que 57,3 % des patients ayant un IMC normal.

Durant notre analyse, la tranche d'âge la plus fréquente avec un pourcentage de 36,2% était de 66 ans à 99 ans. L'étude de **Ouattara** (124) qui est réalisée en service de réanimation du CHU-Gabriel Touré à Bamako, a retrouvé une fréquence de 42% pour les âgés de plus de 45 ans. De plus, cette prédominance adulte s'explique également par le fait que le service ne prend que rarement en charge les enfants, du fait de l'existence de service de chirurgie pédiatrique au sein du CHU de Tlemcen.

B. Les diagnostics retenus :

Lithiase Vésiculaire (Cholécystite) :

La lithiase vésiculaire, souvent associée à la cholécystite aiguë, est une cause très fréquente d'admission chirurgicale dans le monde entier. De nombreuses études comme celle faite par **William C. Lloyd** (125) confirment que la cholécystectomie (ablation de la vésicule biliaire) est l'une des interventions chirurgicales les plus couramment pratiquées. Par exemple, les statistiques hospitalières aux États-Unis montrent que la cholécystectomie figure parmi les interventions chirurgicales les plus fréquentes(125) La prédominance de la lithiase vésiculaire

observée dans notre étude au CHU de Tlemcen est donc cohérente avec les tendances rapportées à l'échelle internationale.

Appendicite aiguë :

L'appendicite aiguë est une autre urgence chirurgicale abdominale fréquente. L'appendicectomie est même citée comme l'une des opérations chirurgicales les plus courantes aux États-Unis (126) et figure également en bonne place dans les statistiques françaises(127). Sa présence élevée dans notre étude est donc attendue avec un pourcentage de 13,4%.

L'occlusion intestinale :

Une étude canadienne examine l'utilisation du bloc opératoire pour les chirurgies générales d'urgence et mentionne l'occlusion intestinale comme faisant partie des pathologies abdominales aiguës qui nécessitent une intervention chirurgicale. 9.6% des cas admis au service de chirurgie A au CHU Tlemcen l'ont été pour une occlusion intestinale. Cela confirme que l'occlusion intestinale est une cause importante de morbidité chirurgicale et une raison fréquente d'admission au bloc opératoire en urgence(128),

C. Prescription des antibiotiques :

1. Prescription des antibiotiques selon les associations des molécules :

Au cours de notre étude, l'antibiothérapie est utilisée sous plusieurs formes : la monothérapie était de 58,50%, la bithérapie de 22,60% et la trithérapie 15,10%. Dans l'étude qui est réalisée au sein de service de réanimation de Bamako par **Mbia.Y** (122) rapporte une prévalence de 51,1%, pour la monothérapie, 44,6% pour la bithérapie, 3,9%, pour la trithérapie.

2. Type antibiothérapie Dans la série que nous avons réalisée :

L'antibioprophylaxie a été prédominante dans 83 % des cas, contre 17% pour l'antibiothérapie curative. Nous avons remarqué que certaines thérapeutiques curatives d'antibiotique étaient initiées uniquement en cas d'échec clinique sans confirmation microbiologique En l'absence fréquente de documentation de germe, ces traitements étaient donc souvent administrés de manière empirique. Dans la même unité l'étude de **Mbia.Y** (122) et **Ouattara** (124) retrouvent respectivement 64,9% et 97.5% en prophylaxie, 35,1% et 2,5% en curatif.

Une autre étude menée auprès de spécialistes en chirurgie oto-rhino-laryngologique (ORL) en Australie et en Nouvelle-Zélande, a révélé que la prophylaxie antibiotique était la raison la plus fréquente de la prescription d'antibiotiques dans ce contexte chirurgical. Elle met en lumière les variations des pratiques de prescription et la nécessité d'améliorer l'adhésion aux directives pour optimiser l'utilisation des antibiotiques(129).

3. Prescription des antibiotiques selon les pathologies :

➢ **Prédominance de la Céfalexine :**

La céfalexine est l'antibiotique le plus fréquemment utilisé **(32.89%),** ce qui peut indiquer une préférence pour cet antibiotique dans le service, potentiellement en raison de son efficacité perçue, de son profil de sécurité ou de son coût L'utilisation des autres céphalosporines comme ceftriaxone, céfotaxime, ceftazidime est courante dans de nombreux contextes chirurgicaux. Les céphalosporines sont une classe d'antibiotiques largement utilisée pour la prophylaxie et le traitement des infections chirurgicales en raison de leur efficacité et de leur profil de sécurité relativement bon.
Par exemple, une étude observationnelle sur 10 ans dans des services de chirurgie en Inde a également fait état d'une utilisation importante de céphalosporines (130).

➢ **Utilisation Fréquente du Métronidazole :**

Le métronidazole est également couramment prescrit **(13.15%)** ce qui est typique dans les chirurgies abdominales en raison de son efficacité contre les bactéries anaérobies.
L'utilisation du métronidazole en association avec d'autres antibiotiques pour la couverture anaérobie est une pratique courante, en particulier dans la chirurgie abdominale et colorectale.
Une étude sur les pratiques de prescription d'antibiotiques en chirurgie générale au sein du groupe hospitalier et de services de santé public situé à Londres, au Royaume-Uni, mentionne également l'utilisation fréquente de métronidazole en association avec la céfuroxime(131).

➢ **Diversité des Antibiotiques β-Lactamines :**

Notre étude montre l'utilisation de plusieurs antibiotiques β-lactamines, notamment la ceftriaxone, le céfotaxime, l'amoxicilline-acide clavulanique et la ceftazidime. Cette diversité reflète la nécessité de traiter un large éventail d'infections bactériennes.

➢ **Aminoglycosides et Fluoroquinolones :**

La gentamicine et la ciprofloxacine, deux classes d'antibiotiques importantes, sont également utilisées. La gentamicine est souvent utilisée pour traiter les infections à Gram négatif, tandis que la ciprofloxacine est un antibiotique à large spectre. Cette utilisation des antibiotiques à large spectre dans l'établissement est aussi observée dans d'autres études comme l'étude de

Georgia Lamb et al (131) . Ces antibiotiques sont souvent utilisés pour traiter les infections graves ou lorsqu'une couverture de prophylaxie est nécessaire.

➢ **Posologies variables :**

Notre étude indique des variations dans les posologies probabilistes et curatives de certains antibiotiques, soulignant l'importance d'adapter le traitement à la gravité de l'infection.

➢ **Colistine en Dernier Recours :**

L'utilisation restreinte de la colistine en prophylaxie est conforme aux tendances mondiales visant à préserver cet antibiotique pour les infections multirésistantes.

D. Durée de séjour hospitalier :

Au cours de notre étude, la majorité des patients avaient une durée de séjour de 1 à 3 jours avec un pourcentage de 52,8% , ce court séjour dans le service correspondant à l'étude fait par **Gideon Addo et al** en États-Unis (132) sur la durée du séjour hospitalier après une chirurgie colorectale montre que 61,1 % des patients a une séjours de courte durée.

E. Evolution :

Au terme du séjour en service de chirurgie et les valeurs de température de l'entrée et à la sortie, notre étude montre que 98,1% des patients ont eu une évolution favorable en terme de suivi correspondant l'étude de **Mbia.Y**(122) retrouver 73,2% d'évolution favorable dans le service de chirurgie de Bamako (mali).ceci explique l'efficacité des protocoles sanitaire suivis et la réponse positive aux traitements prescrits.

F-Conclusion :

Notre étude sur le service de chirurgie A du CHU de Tlemcen a détaillé l'utilisation des antibiotiques, offrant des informations précieuses pour optimiser nos pratiques. Les résultats soulignent clairement trois impératifs : d'abord, une surveillance continue des pratiques de prescription est essentielle pour garantir que chaque antibiotique est utilisé judicieusement et que les schémas thérapeutiques sont appropriés. Ensuite, ces données renforcent la nécessité urgente de mettre en œuvre des programmes de bon usage des antibiotiques robustes, qui éduquent le personnel et établiront des lignes directrices claires pour une meilleure gestion. Enfin, afin d'assurer l'efficacité de ces mesures et de s'adapter à l'évolution des résistances, il est crucial d'entreprendre davantage de recherches supplémentaires ciblées, ce qui permettra

d'améliorer constamment l'antibiothérapie chirurgicale et, ainsi, les résultats pour les patients de Tlemcen.

Conclusion générale :

Les antibiotiques sont des médicaments essentiels pour la prise en charge des infections, qu'elles soient communautaires ou hospitalières. Ils contribuent à l'amélioration de la santé des patients et permettent même de prévenir des maladies graves. Par conséquent, la pénurie de cette classe thérapeutique cruciale peut mettre en jeu la vie de centaines de patients et compromettre la santé individuelle et publique, tout en participant au développement de la résistance aux antimicrobiens.

À cet égard, l'accès à ces médicaments doit être sécurisé. Des systèmes de gestion des stocks, ainsi que des outils pour anticiper les pénuries d'antibiotiques, doivent être instaurés afin de prévenir ce problème. De plus, des lignes directrices, des recommandations et des comités scientifiques, tels que ceux dédiés à l'Antimicrobial Stewardship, doivent également être développés pour une meilleure gestion des situations de pénurie d'antibiotiques et pour assurer leur, bon usage. Cela inclut notamment l'optimisation de l'utilisation des médicaments alternatifs, garantissant ainsi une meilleure prise en charge des patients et minimisant le développement de la résistance.

Nous espérons que notre étude a mis en lumière l'ampleur de ce problème et ses conséquences dramatiques sur notre système de santé, et surtout ses principales causes, afin de mieux cibler et gérer la situation en Algérie.

Annexe :

Annexe 1 :

Questionnaire 1 : Pénurie des antibiotiques en Algérie :

1. Profession : *

   ---

2. La ville (wilaya) : *

   ---

3. Type d'établissement :
   ( ) Hôpital public
   ( ) Clinique privée
   ( ) Pharmacie d'officine
   ( ) Autre (précisez) : _____

4. Autres commentaires :

Merci de participer à cette enquête visant à mieux comprendre les enjeux liés à la pénurie d'antibiotiques. Vos réponses sont précieuses pour améliorer la gestion de ces pénuries et garantir une prise en charge optimale des patients.

Partie 1 : Données générales

5. Avez-vous été confronté(e) à une pénurie d'antibiotiques au cours des derniers mois ? *
   ( ) Non
   ( ) Oui

6. Si oui, quelle classe d'antibiotiques est touchée par la pénurie ?

   ---

7. À quelle fréquence observez-vous des pénuries d'antibiotiques ? *
   ( ) Rarement
   ( ) Occasionnellement

( ) Fréquemment

( ) Toujours

8. Quelles sont les formes les plus touchées par les pénuries :

[ ] Injectables

[ ] Préparation solide (comprimé, gélule, poudre et autres)

[ ] Préparation pédiatrique (sirop et autres)

[ ] Pommade et collyres ophtalmiques

[ ] Autre (précisez) : _____

9. Quelles sont les familles les plus touchées par les pénuries :

[ ] Bêta-lactamines

[ ] Macrolides

[ ] Glycopeptides

[ ] Aminosides

[ ] Quinolones

[ ] Céphalosporines

10. Autre (précisez) : _____

11. Comment avez-vous géré cette situation ? :

[ ] Recherche dans d'autres pharmacies

[ ] Prescription d'un autre antibiotique

[ ] Report du traitement

[ ] Continuer le traitement sans l'antibiotique

[ ] Autre (précisez) : _____

12. Selon vous, quelles sont les principales causes de ces pénuries ?

[ ] Augmentation de la demande

[ ] Problèmes de production

[ ] Problème d'importation

[ ] Autres (précisez) : _____

13. Quel impact pensez-vous que ces pénuries ont sur la prise en charge des patients ?

Partie 2 : Impact sur les patients (Pour les professionnels de santé)

14. Avez-vous observé une augmentation des complications ou des échecs thérapeutiques liés à l'utilisation d'antibiotiques de substitution ? *

    ( ) Non

    ( ) Oui

15. Si oui, lequel :

---

16. Selon vous, quelles sont les conséquences directes de ces pénuries sur les patients ? :

    [ ] Allongement de la durée de la maladie

    [ ] Risque de complications

    [ ] Augmentation des coûts

    [ ] Augmentation du risque de résistance aux antibiotiques

    [ ] Échec de traitement

    [ ] Autres (précisez) : _____

Partie 3 : Rôle des pharmaciens

17. Quel est votre rôle dans la gestion des pénuries d'antibiotiques ?

    [ ] Informer les patients

    [ ] Recherche de solutions alternatives

    [ ] Collaboration avec les médecins

    [ ] Autre (précisez) : _____

18. Quelles solutions proposez-vous pour remédier à ces pénuries ?

    [ ] Augmentation de la production d’antibiotiques

    [ ] Meilleure gestion des stocks

    [ ] Développement de nouveaux antibiotiques

    [ ] Autres (précisez) : _____

19. Disposez-vous d'outils ou de ressources suffisantes pour faire face à ces pénuries ? *

( ) Non

( ) Oui

20. Si oui, quels sont-ils ?

---

21. Avez-vous observé une modification de vos pratiques professionnelles en raison de ces pénuries ? *

( ) Non

( ) Oui

22. Si oui, lesquelles ?

……
……

Annexe 2 :

Questionnaire 2 : prescription des antibiotiques au Bloc opératoire du CHU Tlemcen.

N° d'identification : _____

Dates d'hospitalisation :

- Date d'entrée : ____ / ____ / ____
- Date de sortie : ____ / ____ / ____
- Durée de séjour : _____ jours

Localisation :

- N° de salle/lit : _____

Données Démographiques :

- Âge : ( ) 4-7 ans ( ) 8-15 ans ( ) 16-25 ans ( ) 26-45 ans ( ) 46-60 ans
- ( ) 61+ ans
- Sexe : ( ) M ( ) F
- Poids : _____ kg
- Taille : _____ cm
- IMC : _____
- Nationalité : _____
- État civil : _____
- Profession : _____

Provenance :

- ( ) Hôpital / Service à préciser : _____
- ( ) Extérieur / Service à préciser : _____

Informations Médicales :

- Motif d'hospitalisation :

  _____

- Diagnostic :

  _____

- Terrain particulier : [ ] Immunodépression sévère [ ] Insuffisance rénale [ ] Insuffisance cardiaque [ ] Allergie aux antibiotiques
- [ ] Autre (précisez) : _____
- Antibiothérapie antérieure : ( ) Oui ( ) Non

Antibiothérapie : (Avant réajustement ou si pas de substitution)

Famille ATB	ATB prescrit	Posologie	Voie	Durée	Identité du prescripteur

En cas de substitution :

Famille ATB	ATB prescrit	Posologie	Voie	Durée	Identité du prescripteur

- Type d'ATB :
  ( ) Prophylaxie
  ( ) Curatif

- Monothérapie / Polythérapie :
  ( ) Monothérapie
  ( ) Bithérapie
  ( ) Trithérapie
  ( ) Plus (précisez) : _____

- Dose administrée adaptée :
  ( ) Oui
  ( ) Non

- Intervalle d'administration respecté :
  ( ) Oui
  ( ) Non

Prélèvements :

- Demandé : ( ) Oui ( ) Non
- Réalisé : ( ) Oui ( ) Non
- Type de prélèvement : [ ] Sang [ ] Pus [ ] Selles [ ] LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) [ ] Urine [ ] Liquide pleural [ ] Autre (précisez) : _____
- Germe isolé : _____
- Antibiogramme : ( ) Oui ( ) Non
- Résultat Antibiogramme (pour le germe isolé) : ( ) Sensible ( ) Intermédiaire ( ) Résistant

Traitement réajusté :

- ( ) Oui
- ( ) Non

- Cause du réajustement :

- Information sur le traitement après réajustement :

Famille ATB	ATB prescrit	Posologie	Voie	Durée	Identité du prescripteur

- Monothérapie / Polythérapie (après réajustement) : ( ) Monothérapie ( ) Bithérapie ( ) Trithérapie ( ) Plus (précisez) : _____

Évolution :

- ( ) Favorable
- ( ) Défavorable

Température :

- À l'entrée : _____ °C
- À la sortie : _____ °C

Référence:

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Curr Opin Microbiol [Internet]. oct 2019 [cité 18 sept 2024];51:72-80. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527419300190

2. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. J Antimicrob Chemother [Internet]. mars 2016 [cité 18 sept 2024];71(3):572-5. Disponible sur: https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkv484

3. Adedeji WA. THE TREASURE CALLED ANTIBIOTICS. Ann Ib Postgrad Med. déc 2016;14(2):56-7.

4. VIDAL [Internet]. [cité 18 sept 2024]. L'histoire des antibiotiques. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi/histoire.html

5. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. Biochem Pharmacol [Internet]. juin 2017 [cité 18 sept 2024];133:4-19. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295216303318

6. Christensen SB. Drugs That Changed Society: History and Current Status of the Early Antibiotics: Salvarsan, Sulfonamides, and β-Lactams. Molecules [Internet]. 7 oct 2021 [cité 18 sept 2024];26(19):6057. Disponible sur: https://www.mdpi.com/1420-3049/26/19/6057

7. Van Bambeke F, Tulkens P. Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse. année - 2010 2009;214.

8. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46. Correspondant au 29 juillet 2018. 2018 [Internet]. 2018; Disponible sur: https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2018/F2018046.pdf

9. Gilpin RK, Gilpin CS, Pachla LA. Antibiotics, Pharmaceutical Analysis of. In: Meyers RA, éditeur. Encyclopedia of Analytical Chemistry [Internet]. 1re éd. Wiley; 2000 [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470027318.a1903

10. Patel P, Wermuth HR, Calhoun C, Hall GA. Antibiotics. In: StatPearls [Internet].

Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 20 nov 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/

11. *Antibiotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antibiotiques-les-points-essentiels

12. OUEDRAOGO JM. Une pharmacopée africaine, étape nécessaire à un marché de matières premières en Afrique et au développement de l'industrie pharmaceutique africaine | LinkedIn [Internet]. 2021 [cité 5 oct 2024]. Disponible sur: https://www.linkedin.com/pulse/une-pharmacop%C3%A9e-africaine-%C3%A9tape-n%C3%A9cessaire-%C3%A0-un-march%C3%A9-ouedraogo/

13. Videau M, Lebel D, Bussières JF. Drug shortages in Canada: Data for 2016–2017 and perspectives on the problem. Ann Pharm Fr. mai 2019;77(3):205-11.

14. Bochenek T, Abilova V, Alkan A, Asanin B, De Miguel Beriain I, Besovic Z, et al. Systemic Measures and Legislative and Organizational Frameworks Aimed at Preventing or Mitigating Drug Shortages in 28 European and Western Asian Countries. Front Pharmacol. 18 janv 2018;8:942.

15. Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B, et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. Am J Health Syst Pharm. 1 oct 2011;68(19):1811-9.

16. Bogaert P, Bochenek T, Prokop A, Pilc A. A Qualitative Approach to a Better Understanding of the Problems Underlying Drug Shortages, as Viewed from Belgian, French and the European Union's Perspectives. Lexchin J, éditeur. PLOS ONE. 5 mai 2015;10(5):e0125691.

17. Meloni ST, Chaplin B, Idoko J, Agbaji O, Akanmu S, Imade G, et al. Drug resistance patterns following pharmacy stock shortage in Nigerian Antiretroviral Treatment Program. AIDS Res Ther. déc 2017;14(1):58.

18. Shukar S, Zahoor F, Hayat K, Saeed A, Gillani AH, Omer S, et al. Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies. Front Pharmacol [Internet]. 9 juill 2021 [cité 10 nov 2024];12. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.693426/full

19. Orlovich DS, Mincer SL, Domino KB. Analgesic Medication Shortages: Inform Our Patients via a Shared Decision-Making Process. Anesth Analg. janv 2020;130(1):265-70.

20. Musazzi UM, Di Giorgio D, Minghetti P. New regulatory strategies to manage medicines shortages in Europe. Int J Pharm. avr 2020;579:119171.

21. Fox ER, Sweet BV, Jensen V. Drug Shortages: A Complex Health Care Crisis. Mayo Clin Proc. mars 2014;89(3):361-73.

22. Phuong JM, Penm J, Chaar B, Oldfield LD, Moles R. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. Van Rein N, éditeur. PLOS ONE. 3 mai 2019;14(5):e0215837.

23. AlAzmi A, AlHamdan H, Abualezz R, Bahadig F, Abonofal N, Osman M. Patients' Knowledge and Attitude toward the Disposal of Medications. J Pharm. 10 oct 2017;2017:1-9.

24. Dill S, Ahn J. Drug shortages in developed countries—reasons, therapeutic consequences, and handling. Eur J Clin Pharmacol. déc 2014;70(12):1405-12.

25. Fox ER, Tyler LS. Call to Action: Finding Solutions for the Drug Shortage Crisis in the United States. Clin Pharmacol Ther. févr 2013;93(2):145-7.

26. Acosta A, Vanegas EP, Rovira J, Godman B, Bochenek T. Medicine Shortages: Gaps Between Countries and Global Perspectives. Front Pharmacol. 19 juill 2019;10:763.

27. [cité 30 nov 2024]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/frequently-asked-questions-about-drug-shortages%23:~:text%3DWe%2520consider%2520a%2520drug%2520to,s)%2520at%2520the%2520patient%2520level.&ved=2ahUKEwiZ4vmD7YSKAxXhUqQEHRumCacQFnoECBMQBQ&usg=AOvVaw3mqaGYsqSsi-18cm7gMxi5

28. Home [Internet]. [cité 21 nov 2024]. Disponible sur: https://www.fip.org//

29. NOMENCLATURE-OCTOBRE-2023.

30. Shukar S, Zahoor F, Hayat K, Saeed A, Gillani AH, Omer S, et al. Drug Shortage:

Causes, Impact, and Mitigation Strategies. Front Pharmacol [Internet]. 9 juill 2021 [cité 18 nov 2024];12. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.693426/full

31. Drug Shortages Statistics - ASHP [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ashp.org/Drug-Shortages/Shortage-Resources/Drug-Shortages-Statistics

32. Miljković N, Gibbons N, Batista A, Fitzpatrick RW, Underhill J, Horák P. Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages. Eur J Hosp Pharm. mars 2019;26(2):60-5.

33. Drug Shortages Statistics - ASHP [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ashp.org/Drug-Shortages/Shortage-Resources/Drug-Shortages-Statistics

34. Miljković N, Godman B, Van Overbeeke E, Kovačević M, Tsiakitzis K, Apatsidou A, et al. Risks in Antibiotic Substitution Following Medicine Shortage: A Health-Care Failure Mode and Effect Analysis of Six European Hospitals. Front Med. 12 mai 2020;7:157.

35. Av G, Se B, Dr G, Pm P. Antimicrobial Agent Shortages: The New Norm for Infectious Diseases Physicians. Open Forum Infect Dis [Internet]. 23 avr 2018 [cité 13 oct 2024];5(4). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732380/

36. 9789240100695-eng.

37. Miljković N, Polidori P, Kohl S. Managing antibiotic shortages: lessons from EAHP and ECDC surveys. Eur J Hosp Pharm [Internet]. mars 2022 [cité 9 nov 2024];29(2):90-4. Disponible sur: https://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhpharm-2021-003110

38. Gundlapalli AV, Beekmann SE, Graham DR, Polgreen PM, Members of the Emerging Infections Network. Antimicrobial Agent Shortages: The New Norm for Infectious Diseases Physicians. Open Forum Infect Dis [Internet]. 1 avr 2018 [cité 30 nov 2024];5(4):ofy068. Disponible sur: https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofy068/4985863

39. de Moüy D, Cavallo JD, Weber P, Fabre R. Détection et surveillance épidémiologique des résistances bactériennes aux antibiotiques en milieu communautaire. Rev Fr Lab [Internet]. 1 sept 2001 [cité 4 déc 2024];2001(335):31-6. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0338989801802286

40. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Yoshiaki G, Muraki Y, Ohmagari N. Effects of the

cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. BMC Health Serv Res [Internet]. déc 2021 [cité 9 nov 2024];21(1):1118. Disponible sur: https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-021-07139-z

41. Sugiura S, Shimura H, Fujita K, Ogawa T, Nimura A. Comparison of ceftriaxone and cefazolin as prophylactic antibiotics for surgical site infection in orthopedic upper extremity surgery: The nationwide shortage of cefazolin in March 2019. J Orthop Sci [Internet]. 1 sept 2023 [cité 9 nov 2024];28(5):1018-22. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0949265822002354

42. Nakarai H, Yamada K, Tonosu J, Abe H, Watanabe K, Yoshida Y, et al. The Impact of Cefazolin Shortage on Surgical Site Infection Following Spine Surgery in Japan. Spine [Internet]. 15 juill 2021 [cité 9 nov 2024];46(14):923-30. Disponible sur: https://journals.lww.com/10.1097/BRS.0000000000003946

43. Brewster RC, Khazanchi R, Butler A, O'Meara D, Bagchi D, Michelson KA. The 2022 to 2023 Amoxicillin Shortage and Acute Otitis Media Treatment. Pediatrics [Internet]. 1 sept 2023 [cité 9 nov 2024];152(3):e2023062482. Disponible sur: https://publications.aap.org/pediatrics/article/152/3/e2023062482/193283/The-2022-to-2023-Amoxicillin-Shortage-and-Acute

44. Suarez C. Pénuries d'antibiotiques en Europe : ce que vous devez savoir [Internet]. BD IV News - the latest on intravenous therapy. 2024 [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: https://eu.bd.com/iv-news/fr/actualites-et-innovation/penuries-dantibiotiques-en-europe-ce-que-vous-devez-savoir/

45. High-Level Interactive Dialogue on Antimicrobial Resistance (29 April 2021) | General Assembly of the United Nations [Internet]. [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: https://www.un.org/pga/75/antimicrobial-resistance/

46. Shafiq N, Pandey AK, Malhotra S, Holmes A, Mendelson M, Malpani R, et al. Shortage of essential antimicrobials: a major challenge to global health security. BMJ Glob Health [Internet]. 2 nov 2021 [cité 10 nov 2024];6(11):e006961. Disponible sur: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8565534/

47. García-García JM, Rodrigo Sanz T, Quirós Fernández S, de la Rosa Carrillo D. Shortage of Fixed-Dose Combination of Antituberculous Drugs in Spain. Arch Bronconeumol

[Internet]. 1 févr 2020 [cité 10 nov 2024];56(2):118-9. Disponible sur: http://www.archbronconeumol.org/en-shortage-fixed-dose-combination-antituberculous-drugs-articulo-S1579212919304239

48. DSTF_Full_ Report.

49. Meeting report: antibiotic shortages: magnitude, causes and possible solutions [Internet]. [cité 10 nov 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-antibiotic-shortages-magnitude-causes-and-possible-solutions

50. Honda H, Murakami S, Tokuda Y, Tagashira Y, Takamatsu A. Critical National Shortage of Cefazolin in Japan: Management Strategies. Clin Infect Dis [Internet]. 23 oct 2020 [cité 10 nov 2024];71(7):1783-9. Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/article/71/7/1783/5781127

51. Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B, et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 1 oct 2011 [cité 10 nov 2024];68(19):1811-9. Disponible sur: https://doi.org/10.2146/ajhp110210

52. Phuong JM, Penm J, Chaar B, Oldfield LD, Moles R. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. Van Rein N, éditeur. PLOS ONE [Internet]. 3 mai 2019 [cité 11 nov 2024];14(5):e0215837. Disponible sur: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0215837

53. Koenraadt R, Van De Ven K. The Internet and lifestyle drugs: an analysis of demographic characteristics, methods, and motives of online purchasers of illicit lifestyle drugs in the Netherlands. Drugs Educ Prev Policy [Internet]. 4 juill 2018 [cité 11 nov 2024];25(4):345-55. Disponible sur: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09687637.2017.1369936

54. Musazzi UM, Di Giorgio D, Minghetti P. New regulatory strategies to manage medicines shortages in Europe. Int J Pharm [Internet]. 15 avr 2020 [cité 11 nov 2024];579:119171. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320301551

55. Dave CV, Pawar A, Fox ER, Brill G, Kesselheim AS. Predictors of Drug Shortages and

Association with Generic Drug Prices: A Retrospective Cohort Study. Value Health [Internet]. 1 nov 2018 [cité 11 nov 2024];21(11):1286-90. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109830151832148X

56. Selvakumar P, Seenivasan S, Jadhav R, Deshmukh SM, Elavarasi V, Selvakumar P, et al. https://services.igi-global.com/resolvedoi/resolve.aspx?doi=10.4018/979-8-3693-6577-9.ch011. IGI Global Scientific Publishing; 1apr. J.-C. [cité 8 mars 2025]. Drug Discovery and Development Processes. Disponible sur: https://www.igi-global.com/gateway/chapter/www.igi-global.com/gateway/chapter/363501

57. Charoo NA, Mohamed EM, Eltigani M, Khan MA, Nutan MTH, Rahman Z. Chapter 7 - Drug and formulation development processes. In: Pippa N, Demetzos C, Chountoulesi M, éditeurs. From Current to Future Trends in Pharmaceutical Technology [Internet]. Academic Press; 2024 [cité 6 mars 2025]. p. 257-92. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032391111500007X

58. Ivcheska A, Trajkova I, Kronevska N, Karadzinska E, Peneva O. Change in the primary packaging of tablets from glass bottle to blister. Maced Pharm Bull. 31 déc 2022;68(03):107-8.

59. Publications TP. Chapter 20: Quality Control and QA [Internet]. ThinkPlus Pharma Publications. ThinkPlus Pharma Publications; 2024 [cité 6 mars 2025]. Disponible sur: https://books.jopir.in/index.php/thpl/index

60. Jaleel U. Hybrid Blockchain Network for Drug Traceability in Secure Pharmaceutical Supply Chain. Commun Appl Nonlinear Anal. 2025;32(2s):104-12.

61. Shortages, stockouts and scarcity: the issues facing the security of antibiotic supply and the role for pharmaceutical companies | Access to Medicine [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Disponible sur: https://accesstomedicinefoundation.org/resource/shortages-stockouts-and-scarcity-the-issues-facing-the-security-of-antibiotic-supply-and-the-role-for-pharmaceutical-companies

62. Sautreau Y. Pénurie de médicaments en France : état des lieux, causes et législation. 9 sept 2019;103.

63. Les missions et les qualifications du pharmacien directeur technique et des pharmaciens

assistants - Studocu [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Disponible sur: https://www.studocu.com/row/document/universite-ibn-zohr/techniques-chimiques-pour-biologie/les-missions-et-les-qualifications-du-pharmacien-directeur-technique-et-des-pharmaciens-assistants-de-letablissement-pharmaceutique-dimportation/47451140

64. ANPP – Agence Nationale des Produit Pharmaceutique [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Disponible sur: https://anpp.dz/

65. FSAEI HE Peoples' Friendship University of Russia, Institute of Biochemical Technologies and Nanotechnologies, Korobkin IV. Activities for the validation of processes, qualification of equipment and systems used in the industrial manufacture of medicines. Farm Delo Tehnol Lek Pharm Pharm Technol. 28 mars 2022;(2):45-9.

66. Sautreau Y. Pénurie de médicaments en France: état des lieux, causes et législation. 2019;

67. Nagano H, Shin J ho, Kunisawa S, Fushimi K, Nagao M, Imanaka Y. Impact of the cefazolin shortage on the selection and cost of parenteral antibiotics during the supply disruption period in Japan: A controlled interrupted time series analysis. J Infect Public Health [Internet]. 1 mars 2023 [cité 4 févr 2025];16(3):467-73. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187603412300031X

68. 4541_20190513_CEZ_J.

69. WHO-MVP-EMP-IAU-2019.02-eng.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/311288/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.02-eng.pdf?ua=1

70. WHO-MVP-EMP-IAU-2019.02-eng.

71. Beraud G. Shortages Without Frontiers: Antimicrobial Drug and Vaccine Shortages Impact Far Beyond the Individual! Front Med [Internet]. 12 févr 2021 [cité 20 janv 2025];8. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.593712/full

72. Shafiq N, Pandey AK, Malhotra S, Holmes A, Mendelson M, Malpani R, et al. Shortage of essential antimicrobials: a major challenge to global health security. BMJ Glob Health

[Internet]. 2 nov 2021 [cité 20 janv 2025];6(11):e006961. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8565534/

73. Beraud G. Shortages Without Frontiers: Antimicrobial Drug and Vaccine Shortages Impact Far Beyond the Individual! Front Med [Internet]. 12 févr 2021 [cité 20 janv 2025];8. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.593712/full

74. Shafiq N, Pandey AK, Malhotra S, Holmes A, Mendelson M, Malpani R, et al. Shortage of essential antimicrobials: a major challenge to global health security. BMJ Glob Health [Internet]. 2 nov 2021 [cité 21 janv 2025];6(11):e006961. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8565534/

75. Yurukoglu A, Liebman E, Ridley DB. The Role of Government Reimbursement in Drug Shortages. Am Econ J Econ Policy [Internet]. mai 2017 [cité 21 janv 2025];9(2):348-82. Disponible sur: https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/pol.20160035

76. Le Moniteur des pharmacies [Internet]. 2025 [cité 13 avr 2025]. Pénurie de médicaments : la réalité du surstockage. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/profession/socio-professionnel/penurie-de-medicaments-la-realite-du-surstockage

77. Franceinfo [Internet]. 2025 [cité 21 janv 2025]. VIDEO. Pénuries d'amoxicilline : certains laboratoires auraient-ils eu des pratiques déloyales ? Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/replay-magazine/france-2/cash-investigation/video-penuries-d-amoxicilline-certains-laboratoires-auraient-ils-eu-des-pratiques-deloyales_6990242.html

78. Klug DM, Idiris FIM, Blaskovich MAT, von Delft F, Dowson CG, Kirchhelle C, et al. There is no market for new antibiotics: this allows an open approach to research and development. Wellcome Open Res [Internet]. 11 juin 2021 [cité 21 janv 2025];6:146. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237369/

79. Walker J, Chaar BB, Vera N, Pillai AS, Lim JS, Bero L, et al. Medicine shortages in Fiji: A qualitative exploration of stakeholders' views. PLOS ONE [Internet]. 5 juin 2017 [cité 4 févr 2025];12(6):e0178429. Disponible sur: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178429

80. Carolina CMB PharmD, BCPS Clinical Pharmacist Womack Army Medical Center Fort Bragg, North. Drug Shortages Amid the COVID-19 Pandemic [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Disponible sur: https://www.uspharmacist.com/article/drug-shortages-amid-the-covid19-pandemic

81. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 10 avr 2018 [cité 13 avr 2025];115(15). Disponible sur: https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1717295115

82. McDonnell L, Armstrong D, Ashworth M, Dregan A, Malik U, White P. National disparities in the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe: an observational study in 29 countries. J Antimicrob Chemother [Internet]. 1 nov 2017 [cité 13 avr 2025];72(11):3199-204. Disponible sur: http://academic.oup.com/jac/article/72/11/3199/4036288/National-disparities-in-the-relationship-between

83. Beraud G. Shortages Without Frontiers: Antimicrobial Drug and Vaccine Shortages Impact Far Beyond the Individual! Front Med [Internet]. 12 févr 2021 [cité 5 mars 2025];8. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.593712/full

84. Shukar S, Zahoor F, Hayat K, Saeed A, Gillani AH, Omer S, et al. Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies. Front Pharmacol [Internet]. 9 juill 2021 [cité 5 mars 2025];12. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.693426/full

85. lme OMS.

86. How Should Critical Medications Be Rationed During Shortages? AMA J Ethics [Internet]. 1 avr 2024 [cité 10 mars 2025];26(4):E334-340. Disponible sur: https://journalofethics.ama-assn.org/article/how-should-critical-medications-be-rationed-during-shortages/2024-04

87. Hsueh K, Reyes M, Krekel T, Casabar E, Ritchie DJ, Jafarzadeh SR, et al. Effective Antibiotic Conservation by Emergency Antimicrobial Stewardship During a Drug Shortage. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. mars 2017 [cité 10 mars 2025];38(3):356-9.

Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X16002890/type/journal_article

88. Chapuis C, Collomp R, Albaladejo L, Terrisse H, Honoré S, Bosson JL, et al. Redistribution of critical drugs in shortage during the first wave of COVID-19 in France: from operating theaters to intensive care units. J Pharm Policy Pract [Internet]. déc 2022 [cité 10 mars 2025];15(1):28. Disponible sur: https://joppp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40545-022-00425-z

89. Mabizela S, Nakambale HN, Bangalee V. Evaluation of pharmaceutical inventory management challenges at public healthcare facilities in King Cetshwayo District, KwaZulu-Natal, South Africa [Internet]. In Review; 2023 [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.researchsquare.com/article/rs-3071266/v1

90. Lőrinczy L, Turbucz B, Hankó B, Zelkó R. Managing Antibiotic Shortages in Inpatient Care—A Review of Recent Years in Comparison with the Hungarian Status. Antibiotics [Internet]. 7 déc 2023 [cité 5 mars 2025];12(12):1704. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10740991/

91. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. JAC-Antimicrob Resist [Internet]. 1 déc 2019 [cité 7 mars 2025];1(3):dlz072. Disponible sur: https://academic.oup.com/jacamr/article/doi/10.1093/jacamr/dlz072/5623027

92. asp_policy_procedure.

93. Mazdeyasna H, Nori P, Patel P, Doll M, Godbout E, Lee K, et al. Antimicrobial Stewardship at the Core of COVID-19 Response Efforts: Implications for Sustaining and Building Programs. Curr Infect Dis Rep [Internet]. 2020 [cité 5 mars 2025];22(9):23. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332741/

94. Miljković N, Polidori P, Kohl S. Managing antibiotic shortages: lessons from EAHP and ECDC surveys. Eur J Hosp Pharm [Internet]. mars 2022 [cité 5 mars 2025];29(2):90-4. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8899686/

95. Leonardi Vinci D, Polidori P, Miljković N, Batista A, Amann S, Makridaki D, et al.

Lessons learnt from the COVID-19 pandemic: results of EAHP survey on the future crisis preparedness of hospital pharmacies. Eur J Hosp Pharm [Internet]. sept 2022 [cité 5 mars 2025];29(5):242-7. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8440123/

96. IDSA Antimicrobial Stewardship Curricula [Internet]. [cité 7 mars 2025]. Disponible sur: https://www.idsociety.org/professional-development/fellows-in-training-career--education-center/idsa-antimicrobial-stewardship-curriculum-for-id-fellows/

97. AMS Certificate Programme [Internet]. [cité 7 mars 2025]. Disponible sur: https://www.escmid.org/education/ams-certificate/

98. Honda H, Murakami S, Tokuda Y, Tagashira Y, Takamatsu A. Critical National Shortage of Cefazolin in Japan: Management Strategies. Clin Infect Dis [Internet]. 23 oct 2020 [cité 5 mars 2025];71(7):1783-9. Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/article/71/7/1783/5781127

99. Claus B, Noerens K, Wetter CV, Baert M, Commeyne S. Indisponibilité des médicaments à l'hôpital : analyse d'impact et comparaison avec la banque de données nationale.

100. Bouvy F, Rotaru M. Medicine Shortages: From Assumption to Evidence to Action - A Proposal for Using the FMD Data Repositories for Shortages Monitoring. Front Med [Internet]. 3 févr 2021 [cité 10 mars 2025];8. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.579822/full

101. Årdal C, Lacotte Y, Ploy MC. Improving access to essential antibiotics.

102. FDA-Drug-Shortages-Task-Force-Report-2019_0 (1).

103. WHO releases report on state of development of antibacterials [Internet]. [cité 5 mars 2025]. Disponible sur: https://www.who.int/news/item/14-06-2024-who-releases-report-on-state-of-development-of-antibacterials

104. Konwar AN, Hazarika SN, Bharadwaj P, Thakur D. Emerging Non-Traditional Approaches to Combat Antibiotic Resistance. Curr Microbiol [Internet]. nov 2022 [cité 11 avr 2025];79(11):330. Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/s00284-022-

03029-7

105. Hauser AR, Mecsas J, Moir DT. Beyond Antibiotics: New Therapeutic Approaches for Bacterial Infections. Weinstein RA, éditeur. Clin Infect Dis [Internet]. 1 juill 2016 [cité 11 avr 2025];63(1):89-95. Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw200

106. Tse BN, Adalja AA, Houchens C, Larsen J, Inglesby TV, Hatchett R. Challenges and Opportunities of Nontraditional Approaches to Treating Bacterial Infections. Clin Infect Dis [Internet]. 1 août 2017 [cité 11 avr 2025];65(3):495-500. Disponible sur: http://academic.oup.com/cid/article/65/3/495/3737651/Challenges-and-Opportunities-of-Nontraditional

107. Lambert M, Taxis K, Pont L. Impact of Antibiotic Shortages on Antibiotic Utilisation in the Community. Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]. févr 2025 [cité 8 mai 2025];34(2):e70107. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11772095/

108. Chigome AK, Matlala M, Godman B, Meyer JC. Availability and Use of Therapeutic Interchange Policies in Managing Antimicrobial Shortages among South African Public Sector Hospitals; Findings and Implications. Antibiotics [Internet]. 20 déc 2019 [cité 9 mai 2025];9(1):4. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168338/

109. Infections Due to Antibiotic-resistant Gram-negative Bacteria in Pediatrics: Possible Management Strategies. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 7 juin 2022 [cité 20 mai 2025];41(7):e283-5. Disponible sur: https://scispace.com/papers/infections-due-to-antibiotic-resistant-gram-negative-dpxqjz1j

110. Quadri F, Mazer-Amirshahi M, Fox ER, Hawley KL, Pines JM, Zocchi MS, et al. Antibacterial Drug Shortages From 2001 to 2013: Implications for Clinical Practice. Clin Infect Dis [Internet]. 15 juin 2015 [cité 14 mai 2025];60(12):1737-42. Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ201

111. Miljković N, Polidori P, Kohl S. Managing antibiotic shortages: lessons from EAHP and ECDC surveys. Eur J Hosp Pharm. mars 2022;29(2):90-4.

112. Shortages of benzathine penicillin. How big is the problem? And why it matters

[Internet]. [cité 5 juin 2025]. Disponible sur: https://www.who.int/news/item/26-12-2017-shortages-of-benzathine-penicillin.-how-big-is-the-problem-and-why-it-matters

113. Drug Shortage Detail: Cefazolin Injection [Internet]. [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: https://www.ashp.org/Drug-Shortages/Current-Shortages/Drug-Shortage-Detail.aspx?id=432

114. Nagano H, Shin J ho, Kunisawa S, Fushimi K, Nagao M, Imanaka Y. Impact of the cefazolin shortage on the selection and cost of parenteral antibiotics during the supply disruption period in Japan: A controlled interrupted time series analysis. J Infect Public Health [Internet]. 1 mars 2023 [cité 16 mai 2025];16(3):467-73. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187603412300031X

115. Magendie C, Huss G, Reali L, Reingold S. Shortage of essential pediatric medications puts children's health at risk. Results from a European Confederation of Primary Care Paediatricians (ECPCP) Survey 2023. Glob Pediatr [Internet]. 1 sept 2024 [cité 8 mai 2025];9:100224. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667009724000927

116. Van Oorschot KE, Van Wassenhove LN, Jahre M, Selviaridis K, De Vries H. Drug shortages: A systems view of the current state. Decis Sci. déc 2022;53(6):969-84.

117. Loukil F, Zribi K, Zribi E. Pénurie des médicaments : retour d'expérience d'un hôpital tunisien. Pharm Hosp Clin [Internet]. 1 sept 2020 [cité 14 mai 2025];55(3):255-62. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104220300552

118. Baraldi E, Årdal C, Aho E, Popescu GA, Melaku T. The multifaceted nature of lack of access to antibiotics: types of shortage and specific causes, consequences, and solutions. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. mars 2025;31(3):333-8.

119. Tujo TM, Gurmu TG. Availability and Utilization of WHO Lifesaving Medicines for Children under Five in Public Health Facilities of the Jimma Zone, South West Ethiopia: A Cross-Sectional Survey. Int J Pediatr. 2020;2020:3505672.

120. Baraldi E, Årdal C, Aho E, Popescu GA, Melaku T. The multifaceted nature of lack of access to antibiotics: types of shortage and specific causes, consequences, and solutions. Clin Microbiol Infect. nov 2024;S1198743X2400538X.

121. Miljković N, Polidori P, Kohl S. Managing antibiotic shortages: lessons from EAHP and ECDC surveys. Eur J Hosp Pharm [Internet]. mars 2022 [cité 14 mai 2025];29(2):90-4. Disponible sur: https://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhpharm-2021-003110

122. Mbia N, Yannick M. Etude analityque de l'antibiotherapie chez les patients hospitalisés au service de réanimation du CHU Gabriel Touré [Internet] [Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2016 [cité 4 juin 2025]. Disponible sur: https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/14150

123. Prevalence and Impact of Overweight and Obesity in Critically Ill Surgical Patients: Analysis of THAI-SICU Study. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet [Internet]. 1 sept 2016 [cité 12 mai 2025]; Disponible sur: https://scispace.com/papers/prevalence-and-impact-of-overweight-and-obesity-in-2saz9i8pif

124. Antibioprophylaxie - La place des antibiotiques dans l'arsenal thérapeutique en réanimation adu [Internet]. [cité 4 juin 2025]. Disponible sur: https://123dok.net/article/antibioprophylaxie-place-antibiotiques-arsenal-th%C3%A9rapeutique-r%C3%A9animation-adu.zpng2de4

125. Healthgrades [Internet]. 2017 [cité 5 juin 2025]. Common Conditions General Surgeons Treat. Disponible sur: https://resources.healthgrades.com/right-care/preparing-for-surgery/common-conditions-general-surgeons-treat

126. Common Surgical Procedures [Internet]. 2024 [cité 13 mai 2025]. Disponible sur: https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/common-surgical-procedures

127. Direct Assurance [Internet]. [cité 4 juin 2025]. Combien de Français sont opérés de l'appendicite par an ? Disponible sur: https://www.direct-assurance.fr/assurance-sante/appendicite-combien-de-francais

128. (PDF) Operating room use for emergency general surgery cases: analysis of the Patterns of Complex Emergency General Surgery in Canada study. ResearchGate [Internet]. [cité 13 mai 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/366858781_Operating_room_use_for_emergency_general_surgery_cases_analysis_of_the_Patterns_of_Complex_Emergency_General_Surgery_in_Canada_study

129. Ahmadzada S, Wong EH, Naidoo Y. Antibiotic prescribing practices in otolaryngology head and neck surgery in Australia and New Zealand: a survey of 137 specialists. Aust J Otolaryngol [Internet]. 1 avr 2019 [cité 13 mai 2025];2(0). Disponible sur: https://www.theajo.com/article/view/4160

130. Skender K, Machowska A, Dhakaita SK, Lundborg CS, Sharma M. Ten-year trends of antibiotic prescribing in surgery departments of two private sector hospitals in Central India: a prospective observational study. BMC Public Health. 27 janv 2024;24:310.

131. Lamb G, Phillips G, Charani E, Holmes A, Satta G. Antibiotic prescribing practices in general surgery: a mixed methods quality improvement project. Infect Prev Pract. 20 août 2021;3(3):100166.

132. Determinants of Hospital Stay Duration Post-Colorectal Surgery. J Biostat Epidemiol [Internet]. 2 janv 2024 [cité 12 mai 2025]; Disponible sur: https://scispace.com/papers/determinants-of-hospital-stay-duration-post-colorectal-1pvb0hjanh

Résumé

La pénurie des antibiotiques constitue une menace pour la santé publique mondiale. Elle affecte la capacité à traiter les infections et favorise ainsi l'émergence de la résistance aux antimicrobiens.

Pour mieux comprendre cette situation en Algérie, nous avons mené une étude transversale descriptive, avec une approche analytique, sur une période de six mois. Notre population d'étude était constituée de 98 professionnels de santé de différentes spécialités.

Notre objectif était d'étudier l'ampleur et les caractéristiques de la pénurie d'antibiotiques en Algérie, ainsi que ses causes et ses conséquences.

Nos résultats indiquent que les problèmes de production et d'importation sont les principales causes des pénuries d'antibiotiques en Algérie.

Les bêta-lactamines ont été les plus touchées par les pénuries. Par ailleurs, les principales conséquences sont l'augmentation du risque de complications, l'échec du traitement, le risque de résistance aux antibiotiques et l'allongement de la durée de la maladie.

Une seconde étude a été menée en parallèle, visant à déterminer l'impact de la pénurie d'antibiotiques sur la pratique clinique et la prise en charge des patients au bloc opératoire du CHU Tlemcen. Il s'agissait d'une étude observationnelle, descriptive et analytique transversale, d'une durée de quatre mois, incluant 53 patients. Cependant, la faible taille de notre échantillon et la complexité des données nous ont empêchés de réaliser des analyses statistiques. De plus, l'absence de pénurie d'antibiotiques durant la période d'étude nous a empêchés d'atteindre notre objectif initial, nous limitant alors à une description de l'utilisation des antibiotiques dans le service concerné.

Mots-clés : pénurie ; antibiotiques ; Algérie ; causes et conséquences.

ملخص: يمثل نقص المضادات الحيوية تهديدًا للصحة العامة العالمية. فهو يؤثر على القدرة على علاج العدوى، وبالتالي يعزز ظهور مقاومة مضادات الميكروبات. لفهم هذا الوضع بشكل أفضل في الجزائر، أجرينا دراسة وصفية عرضية، بمنهج تحليلي، على مدى ستة أشهر. وتكون مجتمع دراستنا من 98 أخصائيًا صحيًا من تخصصات مختلفة. كان هدفنا هو دراسة حجم وخصائص نقص المضادات الحيوية في الجزائر، وكذلك أسبابه وعواقبه. تشير نتائجنا إلى أن مشاكل الإنتاج والاستيراد هي الأسباب الرئيسية لنقص المضادات الحيوية في الجزائر.

كانت البيتا-لاكتامات هي الأكثر تضررًا من النقص. علاوة على ذلك، فإن العواقب الرئيسية هي زيادة خطر المضاعفات، وفشل العلاج، وخطر مقاومة المضادات الحيوية، وإطالة مدة المرض. أجريت دراسة ثانية بالتوازي، تهدف إلى تحديد تأثير نقص المضادات الحيوية على الممارسة السريرية وإدارة المرضى في غرفة العمليات بمستشفى جامعة تلمسان. كانت هذه دراسة رصدية، وصفية وتحليلية عرضية، استمرت أربعة أشهر، وشملت 53 مريضًا. ومع ذلك، فإن صغر حجم عينتنا

وتعقيد البيانات منعنا من إجراء تحليلات إحصائية. بالإضافة إلى ذلك، فإن عدم وجود نقص في المضادات الحيوية خلال فترة الدراسة منعنا من تحقيق هدفنا الأولي، مما قصرنا على وصف استخدام المضادات الحيوية في القسم المعني.
الكلمات المفتاحية: نقص؛ مضادات حيوية؛ الجزائر؛ الأسباب والعواقب.

Abstract

Antibiotic shortages pose a global public health threat. They directly impact the ability to effectively treat bacterial infections and thus promote the emergence of antimicrobial resistance.

To better understand this situation in Algeria, we conducted a descriptive cross-sectional study with an analytical approach over a six-month period. Our study population consisted of 98 healthcare professionals from different specialties.

Our objective was to investigate the extent and characteristics of antibiotic shortages in Algeria, as well as their causes and consequences.

Our results indicate that production and import issues are the main causes of antibiotic shortages in Algeria.

Beta-lactams were the antibiotic family most affected by shortages. Furthermore, the main consequences observed include an increased risk of complications, treatment failure, the risk of antibiotic resistance, and prolonged illness duration.

A second study was conducted in parallel, aiming to determine the impact of antibiotic shortages on clinical practice and patient management in the operating theater of Tlemcen University Hospital. This was an observational, descriptive, and analytical cross-sectional study, lasting four months and including 53 patients. However, the small sample size and the complexity of the data prevented us from performing statistical analyses. Additionally, the absence of antibiotic shortages during the study period prevented us from achieving our initial objective, thus limiting us to a description of antibiotic usage in the concerned department.

Keywords: shortage; antibiotics; Algeria; causes and consequences