



HAL
open science

Ruptures d'approvisionnement en médicaments anti-infectieux: causes et conséquences [Shortages in anti-infective medicines: causes and consequences]

Caroline Luans, Isabelle Cardiet, Pauline Rogé, Béatrice Baslé, Pascal Le Corre, Matthieu Revest, Christian Michelet, Pierre Tattevin

► **To cite this version:**

Caroline Luans, Isabelle Cardiet, Pauline Rogé, Béatrice Baslé, Pascal Le Corre, et al.. Ruptures d'approvisionnement en médicaments anti-infectieux: causes et conséquences [Shortages in anti-infective medicines: causes and consequences]. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2014, 44 (10), pp.470-477. 10.1016/j.medmal.2014.07.014 . hal-01077286

HAL Id: hal-01077286

<https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-01077286>

Submitted on 24 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Ruptures d'approvisionnement en médicaments anti-infectieux: causes et conséquences

Shortages in anti-infective medicines: causes and consequences

C. Luans,^a I. Cardiet,^b P. Rogé,^a B. Baslé,^a P. Le Corre,^a M. Revest, C. Michelet,^{c,d} P. Tattevin

c,d,e*

^a Service de Pharmacie, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes cedex, France

^b COMEDIMS, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes cedex, France

^c Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Pontchaillou,
35033 Rennes cedex, France

^d CIC-Inserm 0203, Faculté de Médecine, Université Rennes 1, IFR140, 35000 Rennes, France

^e Inserm U835, Faculté de Médecine, Université Rennes 1, IFR140, 35000 Rennes, France

* **Auteur correspondant** : Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes cedex, France. e-mail: pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Contributions : CL a effectué la revue de la littérature ; CL, IC et PT ont participé à la rédaction du manuscrit. Tous les auteurs sont impliqués dans la gestion des ruptures de stock en anti-infectieux au CHU de Rennes et ont relu, puis approuvé, le manuscrit final.

Résumé

Les situations de rupture d'approvisionnement des médicaments sont de plus en plus fréquentes, et ne vont probablement pas diminuer. En effet, leurs causes sont multiples et liées à des facteurs difficilement contrôlables: i) 60 à 80% des matières premières à usage pharmaceutique sont fabriquées en dehors de l'Europe (contre 20% il y a 30 ans), avec une perte d'indépendance vis-à-vis de l'approvisionnement; ii) la crise économique pousse les entreprises à abandonner des productions de faible rentabilité (même pour des médicaments essentiels); iii) l'accroissement des exigences réglementaires et des contrôles qualités conduit à disqualifier un nombre croissant de traitements au cours des circuits de production. La classe thérapeutique la plus affectée est celle des anti-infectieux, principalement les injectables, et de nombreuses situations d'impasse sont survenues récemment.

Cette revue fait le point sur cette problématique et propose comme principales pistes d'amélioration: i) la mise en place au sein des établissements de santé d'un groupe dédié à l'anticipation des ruptures d'approvisionnement au sein des commissions d'anti-infectieux, chargé d'organiser et de coordonner la riposte lorsque les ruptures annoncées comportent des risques (contingement, substitution, communication aux prescripteurs); ii) une réflexion nationale menée par les sociétés savantes en collaboration avec les agences gouvernementales en amont des ruptures les plus problématiques, avec élaboration et dissémination de recommandations consensuelles de gestion de ces ruptures.

Mots clés : Rupture d'approvisionnement ; anti-infectieux ; vaccins ; antibiotiques

Abstract

Situations of shortages in anti-infective medicines are emerging, and are unlikely to be readily controlled. Indeed, their causes are numerous, and mostly linked to parameters difficult to counteract: i) 60 to 80% of primary compounds are produced outside Europa (versus 20% thirty years ago), with subsequent loss of independence for their procurement; ii) the economic crisis drives the pharmaceutical companies towards discontinuation of drugs of limited rentability (even among essential drugs); iii) the enforcement of regulatory requirements and quality control procedures lead to an increasing number of drugs being blocked along the production process. The therapeutic class most affected by drug shortages is that of anti-infective medicines, especially injectables, and numerous situations of dead end have recently occurred.

This review provides an update on this issue, and proposes two main opportunities for improvement: i) to set up in each health care center a dedicated group in charge of anticipating drug shortages within the anti-infective committee, with the objectives of organizing and coordinating the response whenever a drug shortage is deemed at risk (i.e., contingency, substitution, communication to prescribers); ii) a national reflexion lead by scientific societies, in collaboration with government agencies, upfront of most problematic drug shortages, to elaborate and disseminate consensus guidelines for the management of these shortages.

Keywords : drug shortages ; anti-infective ; vaccine ; antibacterial

1. Introduction

La rupture d'approvisionnement est définie comme *l'incapacité pour une pharmacie de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 h*. Depuis 2006, les problèmes d'accès aux médicaments suite à des ruptures d'approvisionnement tiennent une place croissante au sein des systèmes de santé français et étrangers. Ces ruptures surviennent dans les officines et dans les établissements de santé et concernent différentes classes de médicaments (anti-cancéreux, anesthésiques, vaccins, antibiotiques), princeps comme génériques. Cette situation pose un problème d'accès aux soins lorsque les traitements en rupture n'ont pas d'équivalent, complexifie le travail de mise à disposition des médicaments pour les services de soins, et est une source de tension entre la pharmacie et les équipes soignantes. En tant que professionnels de santé habitués à disposer des traitements que l'on prescrit sans avoir à se préoccuper de leur disponibilité, nous avons été déstabilisés par la répétition de ces ruptures, touchant notamment plusieurs vaccins obligatoires (vaccins anti-amarile) ou recommandés (anti-hépatite A, anti-méningococcique, anti-typhoïde, etc.), ainsi que des antibiotiques parfois précieux et difficiles à remplacer, comme les pénicillines ou la fosfomycine. La tentation de dénoncer le(s) coupable(s) est forte, mais il n'existe pas ici de bouc émissaire clairement identifié. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), comme nos collègues des pharmacies hospitalières, a su rapidement organiser les circuits d'information des prescripteurs sur les ruptures de stock prévisibles (afin que l'on puisse anticiper), et la recherche de solutions, comportant notamment l'identification de nouveau(x) fournisseur(s), le contingentement, ou la proposition de molécules alternatives [1].

2. Etat des lieux en 2014

2.1 Un phénomène émergent

Chaque jour, en officine, 5% des médicaments commandés sont en rupture dont 50% dépassent les 4 jours de délai de livraison [2]. Il s'agit d'un phénomène mondial qui s'intensifie: aux Etats-Unis, 213 médicaments ont connu des difficultés d'approvisionnement en 2011 alors qu'ils n'étaient que 56 en 2006 selon la Food and Drug Administration (FDA). En France, d'après l'ANSM, au printemps 2014, 35 médicaments étaient en rupture de stock, 12 étaient en risque de rupture et 26 anciennement en rupture venaient d'être remis à disposition. La liste de ces médicaments en rupture sans alternative thérapeutique ou dont les difficultés d'approvisionnement peuvent entraîner un risque de santé publique est disponible sur le site de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>). La classe des anti-infectieux est la plus affectée : 11 anti-infectieux étaient en rupture de stock en France en Mai 2014, ce qui représentait plus d'un quart des médicaments en rupture. De plus, 4 anti-infectieux avaient été récemment remis à disposition après une rupture transitoire. Ce fait intéresse potentiellement tous les médicaments, mais les formes injectables semblent particulièrement affectées (figure 1). En effet, la fabrication des médicaments injectables stériles est plus complexe et un nombre limité d'entreprises en assure la production, ce qui rend ces médicaments plus sensibles aux ruptures.

2.2 Quelles sont les raisons de l'émergence des ruptures d'approvisionnement ?

Parmi les causes de la multiplication de ces situations de ruptures de stock, on peut souligner : i) que 60 à 80% des matières premières à usage pharmaceutique sont fabriquées en dehors de l'Europe (essentiellement Inde et Chine), contre 20% il y a 30 ans, avec une perte d'indépendance de l'Union Européenne vis-à-vis de son approvisionnement; ii) que la mondialisation de la crise

économique fragilise de nombreuses entreprises et conduit à abandonner des productions de faible rentabilité (dont certains médicaments pourtant essentiels); iii) que l'accroissement des exigences réglementaires et des contrôles qualités conduit à disqualifier un nombre croissant de traitements au cours des circuits de production et de distribution. Selon le service des ruptures de stock de l'ANSM, les principales causes de rupture de stock des médicaments indispensables ou essentiels sont i) liées à l'outil de production (38%, notamment des retards de fabrication); ii) consécutives à des arrêts de commercialisation (12%); iii) résultent de difficultés d'approvisionnement en matière première (14%); iv) proviennent de défauts qualitatifs de produits finis (11%) ou de matières premières (4%); ou v) mettent en cause la chaîne de distribution (4%, figure 2). L'approvisionnement via une source unique, conséquence de la fusion des entreprises, est également un facteur de risque de rupture, puisque les alternatives sont désormais plus limitées. Cette multiplicité des causes ne facilite pas la résolution des problèmes.

2.3 Exemples de ruptures de traitements anti-infectieux (tableau 1)

- Début 2013, le laboratoire qui distribuait l'essentiel des génériques d'amoxicilline injectable en France a rencontré des difficultés de production en raison d'un défaut de qualité chez son fournisseur de principe actif. L'arrêt momentané de commercialisation qui s'en est suivi a obligé le seul laboratoire concurrent à assurer toute la production pour le marché français. Ce relais s'est accompagné d'une rupture transitoire d'approvisionnement d'un des antibiotiques les plus prescrits en France et les règles de substitution ont été hétérogènes dans les hôpitaux, en l'absence d'une prise de position consensuelle.
- Pour l'oxacilline injectable, la production du principal générique distribué en France a été

interrompue suite aux recommandations du rapport de l'ANSM sur la réévaluation des pénicillines du groupe M. Le relais a été pris par le laboratoire qui produit le princeps, mais sa dispensation a dû être transitoirement contingentée dans l'attente de l'adaptation des circuits de production.

- La mise à jour des recommandations de prise en charge du paludisme en France en 2002 a également bouleversé le marché des médicaments en plaçant en première intention dans la plupart des situations les combinaisons à base d'artémisine. L'offre et la demande ont eu du mal à s'équilibrer du fait de la difficulté de production de la matière première d'origine naturelle, et d'une demande difficile à anticiper [3].
- Un problème de conformité peut également être à l'origine d'une rupture quand un principe actif n'est produit que par un seul laboratoire: le cidofovir est actuellement en rupture en France comme aux Etats-Unis suite à un retrait de lots par mesure de précaution (les flacons présentaient des particules visibles en suspension). De même, les génériques de fosfomycine per os ont été en rupture pendant l'été 2011 en raison d'un scellage inadéquat des sachets de ce médicament.
- La rupture d'approvisionnement d'un traitement de première intention dans la gale, le benzoate de benzyle (commercialisé sous le nom d'Ascabiol®) illustre certaines carences dans les procédures de production des médicaments: Cette rupture fait suite à l'interruption sans préavis de la production du sulfiram, principe actif nécessaire à l'activité de ce traitement, par le seul fournisseur.
- La rupture d'approvisionnement de l'isoniazide en 2012 aux Etats-Unis a conduit initialement à la priorisation du traitement des tuberculoses maladies par rapport à celui des infections tuberculeuses latentes. Dans certains hôpitaux, l'isoniazide a été remplacé dans

le traitement de la tuberculose maladie par une fluoroquinolone active sur les mycobactéries (moxifloxacin ou lévofloxacin), ce qui n'est certainement pas anodin en termes d'impact sur l'émergence de bactéries multi-résistantes, ou de risque d'infections à *Clostridium difficile* [4].

- Les vaccins, produits des biotechnologies, cumulent de nombreux risques: un temps de fabrication très long, un approvisionnement en matière première instable, des exigences renforcées des autorités de régulation et une demande mondiale qui augmente, notamment pour les vaccins conjugués. Les ruptures d'approvisionnement des vaccins se sont multipliées ces dernières années, avec des conséquences difficiles à évaluer, au delà de la surcharge de travail occasionnée au sein des centres de vaccinations et de conseil aux voyageurs, qui se sont vu confier la gestion de ces pénuries, souvent dans un contexte de mauvaise visibilité des perspectives (durée de la pénurie, etc.), et des possibilités de substitution.
- Enfin, la rupture de stock annoncée du traitement de référence de la syphilis non neurologique (benzathine pénicilline G, flacons injectables de 2,4 M d'UI, antérieurement commercialisée sous le nom d'Extencilline®), contemporaine d'une 'tension d'approvisionnement' de sa principale alternative, la doxycycline, a créé des difficultés dans les nombreux services confrontés à la recrudescence ininterrompue de la syphilis en France depuis plusieurs années. La création d'un groupe de réflexion multidisciplinaire d'experts provenant de la Société Française de Dermatologie (SFD), la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), la Société Française de Lutte contre le SIDA (SFLS) et le Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) a permis de définir la place des alternatives disponibles et probablement d'éviter quelques erreurs thérapeutiques et dérapages. Ainsi, l'alternative qui paraissait la plus

légitime sur les données de la littérature, l'azithromycine - plusieurs études randomisées en double aveugle ayant démontré sa non-infériorité par rapport à la pénicilline G [5] - aurait été une perte de chance, compte-tenu de données récentes suggérant une forte prévalence de souches de *Treponema pallidum* résistant aux macrolides en France (données du centre national de référence, sous presse). Par ailleurs, l'utilisation systématique de la ceftriaxone en remplacement de la pénicilline G n'était pas souhaitable, compte tenu de son spectre large (empreinte écologique nettement plus marquée sur le microbiome), et d'une efficacité probablement moindre. Le document diffusé par les différentes sociétés impliquées [6], a permis d'éviter ces écueils, en rappelant le rôle privilégié de la benzathine pénicilline G dans le traitement de la syphilis, avec la nécessité de privilégier cette molécule, même au prix d'une administration plus complexe (2 injections intra-musculaires avec Sigmacillina®, la substitution disponible en France). Ce type de collaboration multidisciplinaire, même informelle, est à encourager chaque fois que les ruptures de stock imposent des choix, qui seront d'autant plus faciles à faire, dans les services, qu'ils auront été éclairés par des avis multidisciplinaires.

2.4 Conséquences des ruptures d'approvisionnement [7]

En 2011, une enquête a été menée aux Etats-Unis pour évaluer l'impact des ruptures d'approvisionnement en anti-infectieux sur la prise en charge des patients, grâce à un questionnaire envoyé aux 1328 médecins de l'Infectious Diseases Society of America's Emerging Infection Network (IDSA-EIN). Les résultats sont édifiants: i) 78% des médecins ayant répondu au questionnaire déclarent avoir du modifier leurs prescriptions d'anti-infectieux au cours des 2

années précédentes suite à des situations de rupture d'approvisionnement; ii) le changement de traitement a eu des conséquences néfastes sur la qualité des soins apportés au patient dans la moitié des cas (spectre plus large, traitement potentiellement plus toxique, ou moins efficace); iii) les ruptures d'approvisionnement ont été rapportées comme directement responsables de 5 décès. Le délai d'administration d'un traitement anti-infectieux adapté étant un facteur pronostique au cours des sepsis sévères, les difficultés d'approvisionnement de certaines molécules peuvent effectivement engager le pronostic vital si la substitution de la molécule en rupture n'est pas rapidement assurée. Cette enquête a également souligné les carences de communication: dans 70% des cas, les médecins n'ont été informés de la rupture de stock qu'après avoir prescrit le médicament concerné. Ces chiffres sont cependant à interpréter avec précaution, sachant que seulement 47% des membres de l'IDSA-EIN ont répondu à cette enquête, ce qui implique un biais de sélection: on peut supposer que les médecins les plus concernés par ces ruptures sont surreprésentés dans cet échantillon.

3. Perspectives

3.1 Solutions immédiates (figure 3)

Un tiers des ruptures est géré par simple changement de fournisseur, lorsqu'une alternative existe. Cette solution passe fréquemment par un retour des génériques vers les princeps. Elle peut cependant nécessiter le recours à des fournisseurs étrangers et impliquer un changement des conditionnements des produits distribués.

Lorsque cette solution n'est pas applicable, le contingentement permet d'éviter à un

médicament connaissant des tensions d'approvisionnement de tomber en rupture totale. Dans ce cas, certains médicaments ne deviennent disponibles qu'à l'hôpital. Le contingentement n'intéresse parfois que le service des achats/approvisionnements de la pharmacie qui doit réguler les quantités commandées, sans impact ressenti sur la couverture des besoins de l'établissement. Parfois, le contingentement nécessite la mise en place d'une procédure de priorisation de l'utilisation d'une molécule sur justification médicale, comme ce fut le cas pour les vaccins contre la typhoïde, la fièvre jaune et la méningite. Les arbitrages sont alors effectués idéalement par les commissions des anti-infectieux, parfois épaulés par des avis d'experts (cf. la prise de position récente d'un consortium de sociétés savantes à l'occasion des difficultés d'approvisionnement des traitements de première et seconde ligne des syphilis non neurologiques [6]), ou des notes d'information provenant des institutions nationales (cf. recommandations du Haut Conseil de Santé Publique à l'occasion de la rupture d'approvisionnement des vaccins contre la typhoïde [8]).

3.2 Solutions à plus long terme

Face aux ruptures d'approvisionnement, les professionnels de santé ont du réagir : en Octobre 2012, l'Ordre National des Pharmaciens a émis des recommandations afin de prévenir les pénuries en invitant à une responsabilisation des différents acteurs de la chaîne de distribution. L'académie de pharmacie a elle aussi organisé une séance thématique, le 24 Avril 2013, axée sur la problématique des approvisionnements [2]. De son côté, le gouvernement a rédigé en 2012, un décret relatif aux ruptures d'approvisionnement en médicaments à usage humain et à leur prévention [9]. L'organisation de la riposte doit se faire à tous les niveaux, du côté des industriels, des autorités de santé, des pharmacies et des prescripteurs.

Aux USA, l'American Society of Health-System Pharmacy (ASHP) préconise que pour chaque rupture, un état des lieux de ses conséquences prévisibles soit dressé et communiqué [10]. Le manque de communication ayant été identifié comme un obstacle majeur à la gestion des ruptures, l'ASHP propose une prise en charge par anticipation, en positionnant au sein de chaque hôpital un groupe d'experts nommés et sensibilisés au problème des ruptures, constitué au minimum d'un médecin, d'un pharmacien et d'un employé administratif. Ce groupe est chargé de trier les informations concernant les risques de rupture d'approvisionnement pour identifier les situations à risque et organiser la diffusion de ces informations triées aux prescripteurs. L'information pourra être accompagnée le cas échéant de propositions pour le contingentement et/ou la substitution permettant d'assurer la continuité des soins en situation de rupture. Le cas le plus extrême correspond à une rupture sans possibilité de dépannage immédiat par une spécialité similaire. L'ASHP encourage la définition des protocoles de substitution, proposés par les sociétés savantes concernées. Formaliser les protocoles de substitution est particulièrement important pour épauler la prise de décisions dans des services non spécialisés. Au CHU de Rennes, nous nous sommes inspirés des préconisations de l'ASHP et avons désigné, au sein de la commission des anti-infectieux, un sous-groupe chargé de la gestion des ruptures d'approvisionnement, agissant selon les mêmes principes (anticipation, tri des ruptures jugées 'à risque', élaboration de protocoles de substitution et/ou de contingentement), avec un effort particulier de communication auprès des prescripteurs potentiellement concernés.

4. Conclusions

Cette revue illustre la complexité de la gestion des ruptures d'approvisionnement en anti-

infectieux, aggravée par les difficultés d'anticipation (causes multi-factorielles), et l'effet 'domino' (une rupture peut en provoquer une autre, en reportant les tensions d'approvisionnement vers une molécule de substitution dont la production s'épuise à son tour). Ce phénomène émergent risque fort de persister, voire s'amplifier, en l'absence de moyen de prévention identifié. Un des leviers permettant d'atténuer les conséquences de ces ruptures repose sur la mise en place, au sein des commissions des anti-infectieux, d'un groupe multidisciplinaire chargé d'une veille de ces ruptures d'approvisionnement, d'une analyse des risques prévisibles, et d'un relais vers les prescripteurs qui pourra comporter une simple note d'information, des propositions de substitution, ou des règles de contingentement, avec une restriction de l'usage des traitements en rupture pour les indications où leur substitution n'est pas souhaitable. Les ruptures de stock ne vont pas cesser au cours des prochaines années: il va falloir que les professionnels concernés apprennent à les anticiper et à 'vivre avec', notamment en rationalisant le recours aux traitements de substitution.

Conflits d'intérêt : P. Tattevin a bénéficié du soutien des laboratoires Abbott, Astellas, Astra-Zeneca, Aventis, Bristol-Myers Squibb, Galderma, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, the medicines company et ViiV-Healthcare pour des travaux de recherche, pour l'organisation de réunions scientifiques ou de formations, et/ou pour assister à des congrès nationaux ou internationaux.

Figure 1
 Principales classes thérapeutiques affectées par les ruptures d'approvisionnement au CHU de Rennes, janvier 2013-mai 2014

Figure 1
 Main therapeutic class affected by shortages at Rennes University Hospital, January 2013-May 2014

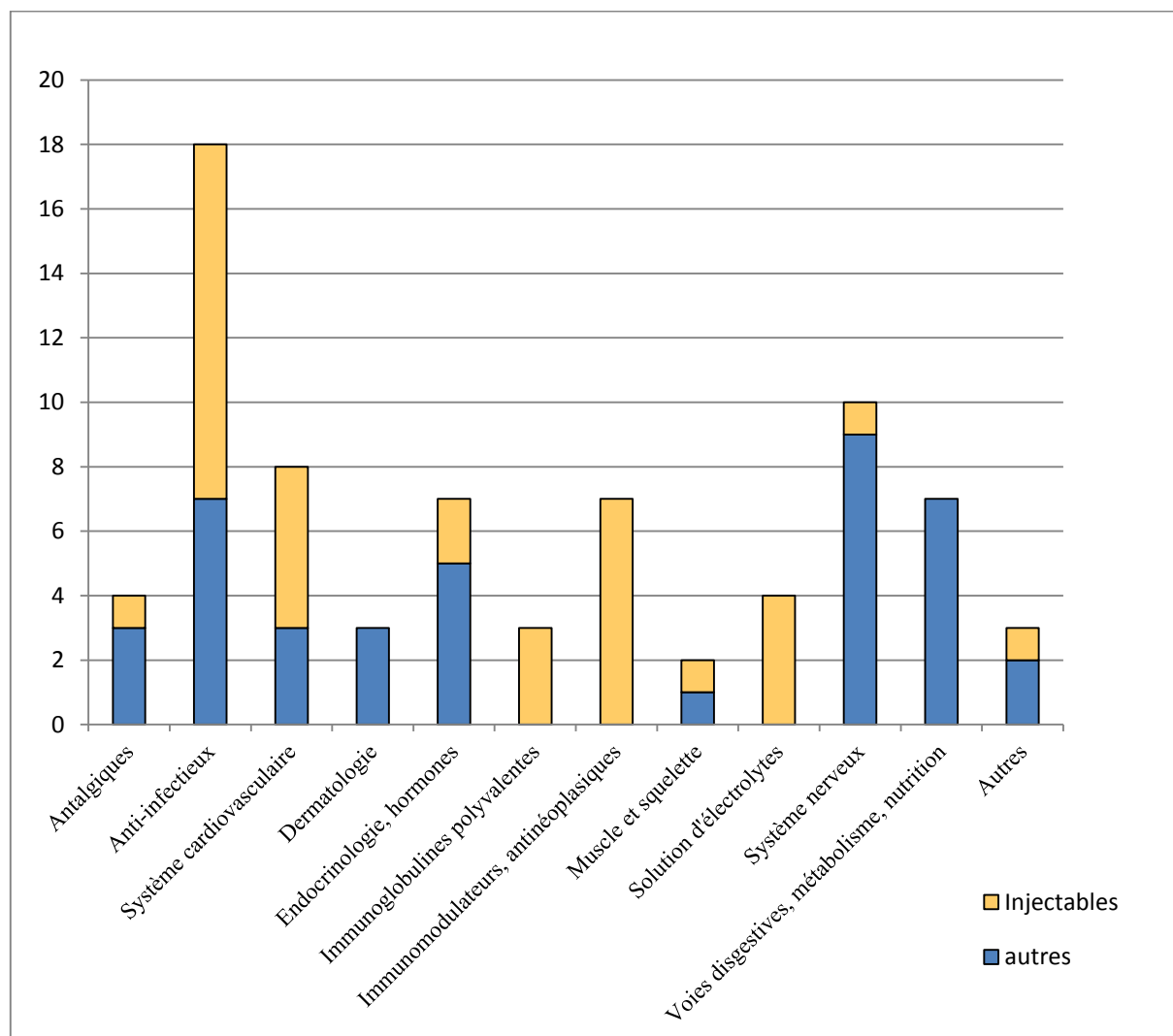


Figure 2
Principales causes de rupture de médicaments en France, d'après le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments (ANSM), 2013 [1]

Figure 2
Main causes of drug shortages in France, adapted from the report of the French Agency for Drugs Safety, Agence Nationale de Sécurité du Médicaments (ANSM), 2013 [1]

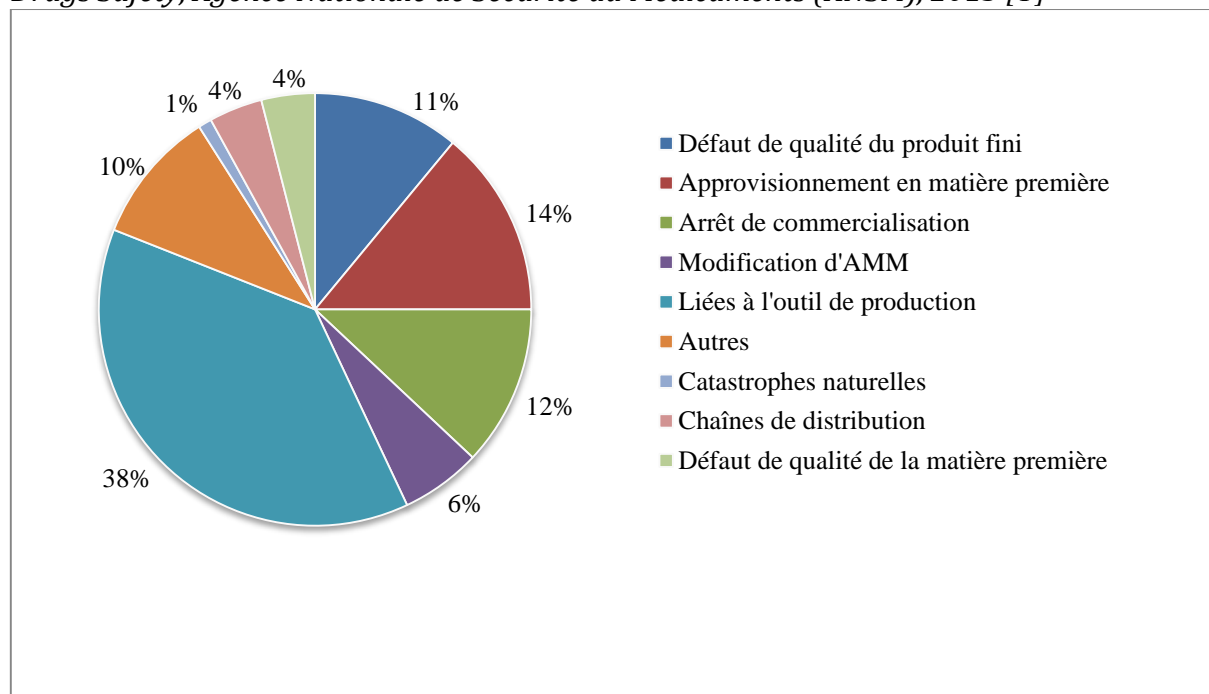
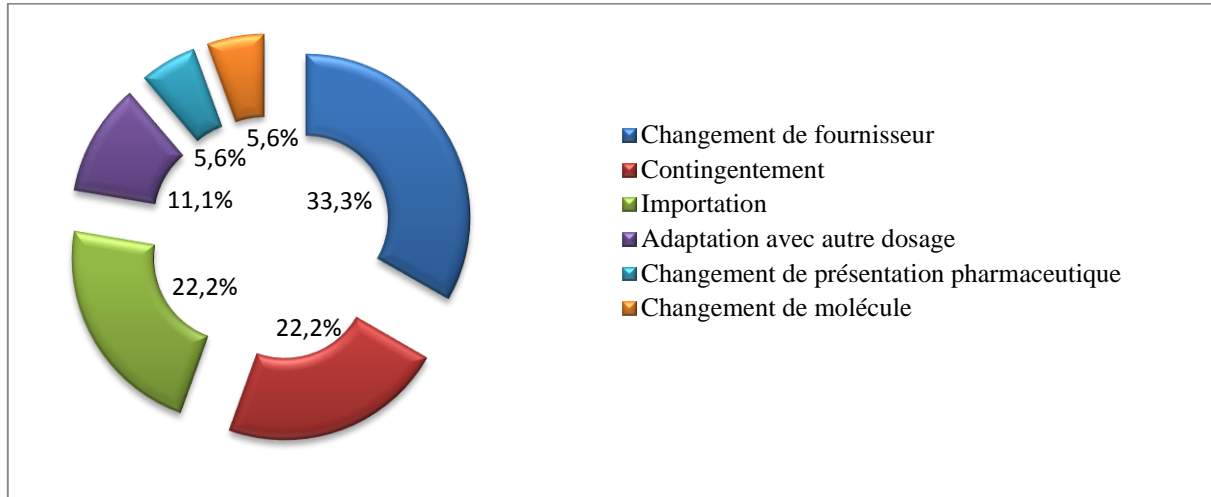


Figure 3

Gestion des ruptures de stock en traitements anti-infectieux au CHU de Rennes, 2013

Figure 3

Management of drug shortages in anti-infective medicines at the Rennes University Hospital, 2013



Références

1. Ruptures de stock. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM). Accessible sur http://www.acadpharm.org/dos_public/ANSM_20_MARS_2013_ACADEMIE_pdf.pdf
2. Médicaments : ruptures de stock, ruptures d’approvisionnement : une problématique polymorphe, diversité d’origines, solutions plurielles. Recommandations de l’Académie Nationale de Pharmacie, 2013. Accessible sur http://acadpharm.org/dos_public/Recommandations_ruptures_de_stocks_et_appro_VF_2013.04.24.pdf
3. Shretta, R., & Yadav, P. (2012). Stabilizing supply of artemisinin and artemisinin-based combination therapy in an era of wide-spread scale-up. *Malaria journal*, 11(399), 1-10.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2013). Impact of a shortage of first-line antituberculosis medication on tuberculosis control-United States, 2012-2013. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 62(20), 398.
5. Holmes, K. K. (2005). Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *New England Journal of Medicine*, 353(12), 1291-1293.
6. Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques dans un contexte de rupture de stock de benzathine pénicilline +/- doxycycline. Communiqué commun de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), de la Société Française de Dermatologie (SFD), du Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) et de la

Société Française de Lutte contre le SIDA (SFLS). Accessible sur
<http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-traitement-syphilis.pdf>

7. Gundlapalli, A. V., Beekmann, S. E., Graham, D. R., & Polgreen, P. M. (2013). Perspectives and concerns regarding antimicrobial agent shortages among infectious disease specialists. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 75(3), 256-259.

8. Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Avis relatif à l'utilisation des vaccins contre la typhoïde pour faire face aux difficultés d'approvisionnement prévisibles en raison de retrait de lots du vaccin Typhim Vi®, 2012. Accessible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/TYPHERIX-solution-injectable-en-seringue-pre-remplie-Vaccin-typhoïdique-polyosidique-Rupture-de-stock>

9. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain. Accessible sur
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026426883&dateTexte=&categorieLien=id>

10. Griffith, M. M., Patel, J. A., Sutton, S. H., Bolon, M. K., Esterly, J. S., Gross, A. E., ... & Scheetz, M. H. (2012). Prospective approach to managing antimicrobial drug shortages. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 33(7), 745-752.