

Résistance aux antibiotiques: bonnes pratiques cliniques, enjeux de santé publique, sociaux, psycho-sociaux, médico-économiques et juridiques

J. Arquembourg, Université Sorbonne Nouvelle et Telecom Paristech

C. Pulcini, Université de Lorraine et CHRU de Nancy

P. Vanhems, Université Lyon 1 et Hospices Civils de Lyon

Objectif 1 : Evaluer des mesures de contrôle et de prévention sur la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques (BMR) et hautement résistantes émergentes (BHRe), et des effets indésirables potentiels au niveau individuel et organisationnel.

- L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique
- Diffusion communautaire et hospitalière
- Par ex: taux de mortalité lié aux bactériémies dans des services de réanimation varie de 25% à 30%.
- Les BHRe, incluant les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG), sont des bactéries commensales de tube digestif à forte capacité de diffusion
- Risque majeur à l'échelle nationale et mondiale souligné par l'OMS et diverses sociétés savantes.

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL#

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation
cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin
intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant,
fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

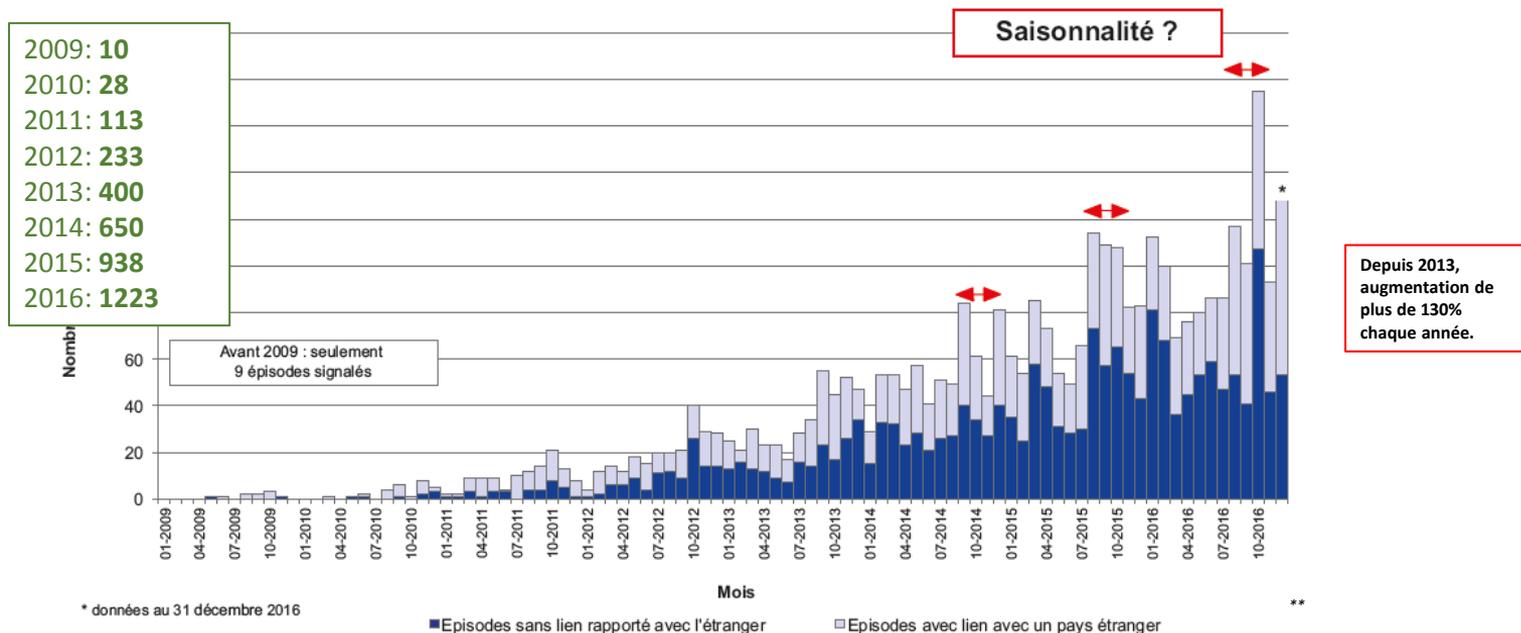
Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe)

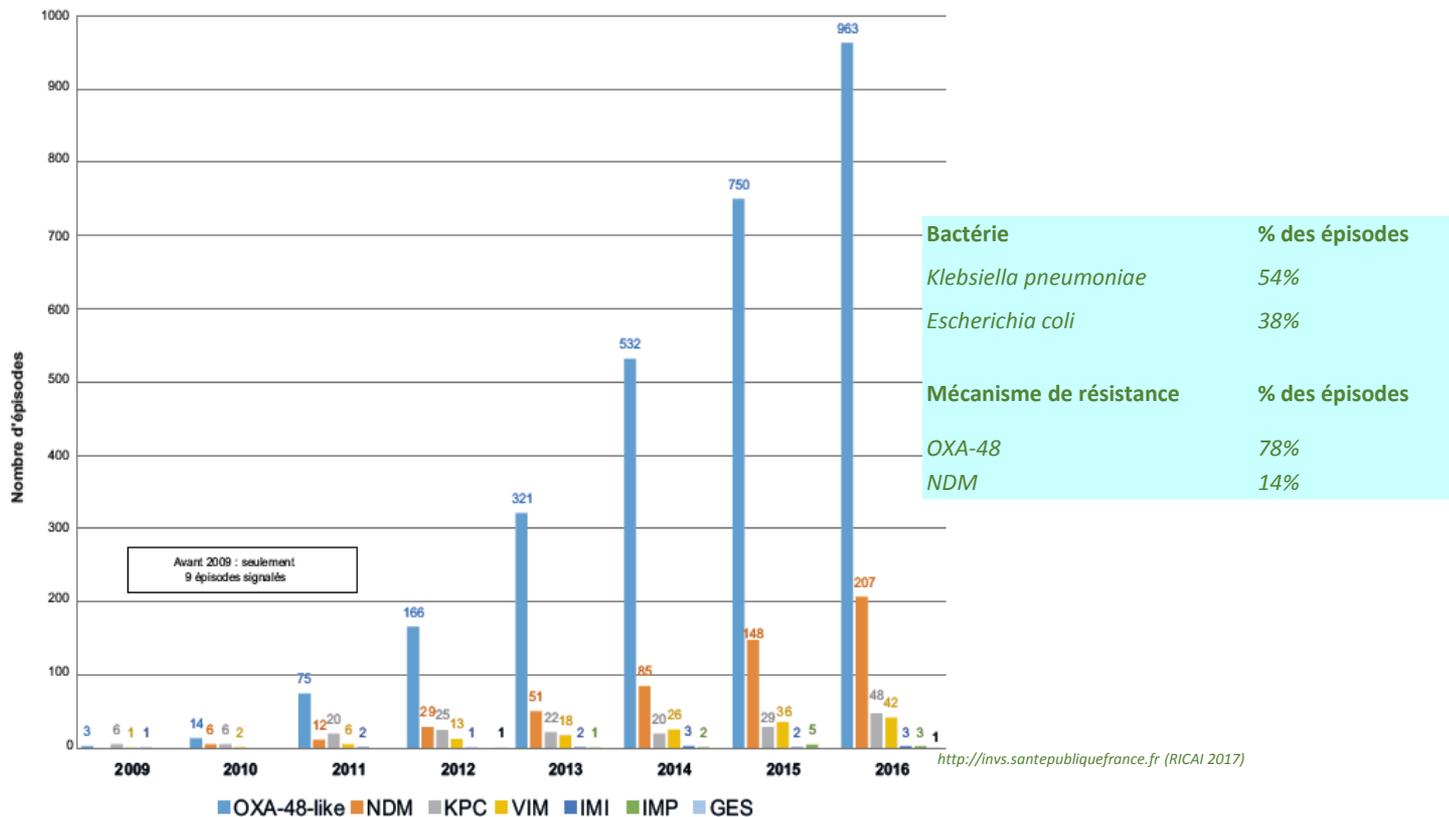
3595 épisodes d'EPC, France, 2009 – 2016

Figure 1 | Évolution par mois du nombre d'épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=3 595)



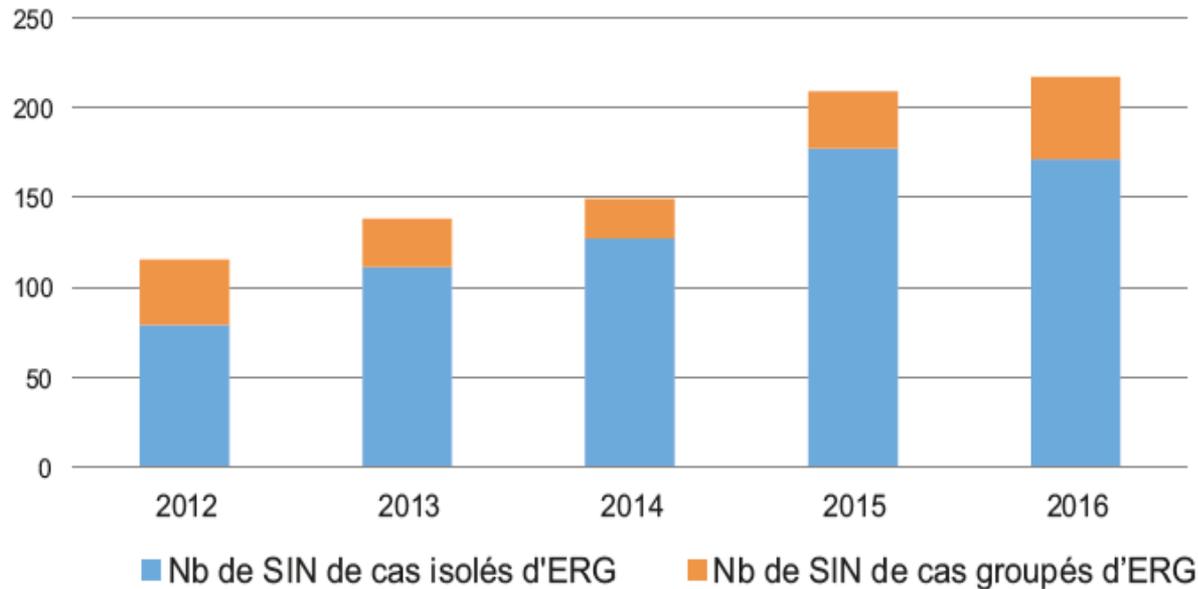
** lien avec pays étranger : hospitalisation, rapatriement sanitaire, voyage, résident

Figure 2 | Répartition des épisodes impliquant des EPC en France signalés entre 2009 et 2016, selon les mécanismes de résistance impliqués et l'année de signalement (N=3 595)



Signalements ERG, France, 2012 – 2016

Figure 2 | Répartition par année des signalements d'ERG reçus via e-SIN entre 2012 et 2016 et nombre de cas groupés

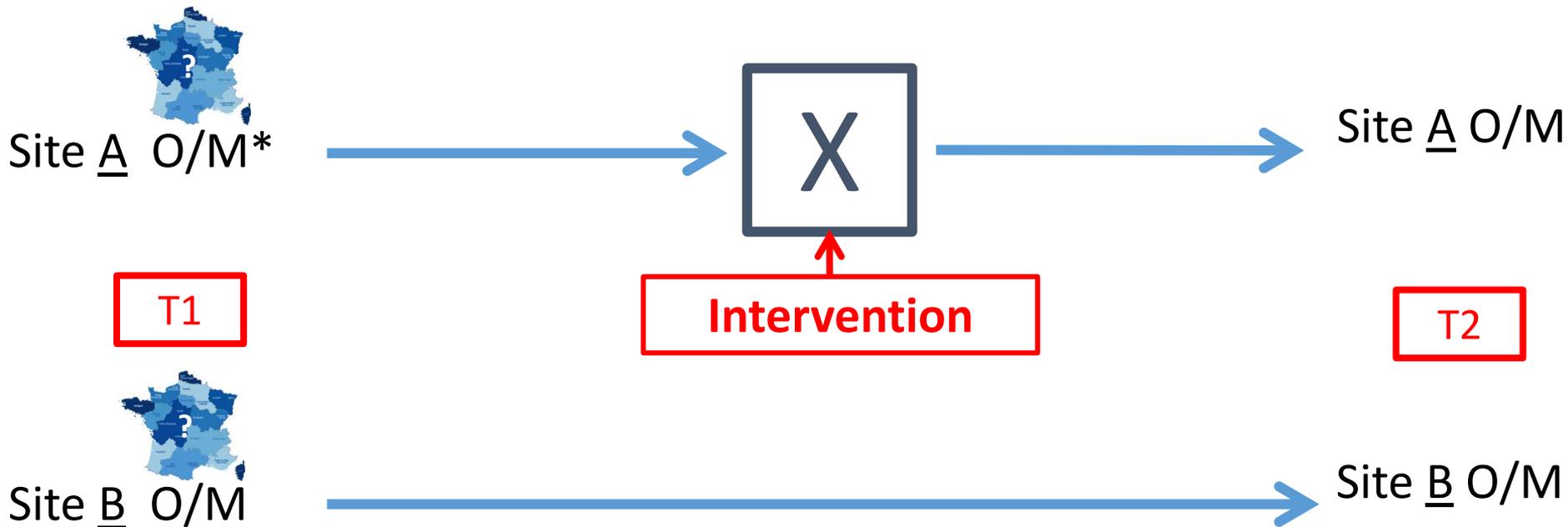


<http://invs.santepubliquefrance.fr> (RICA 2017)

Action 1

- Mettre en place des études interventionnelles visant à lutter contre la transmission des bactéries pathogènes (sensibles ou résistantes)
- Dans la communauté, les établissements médico-sociaux et dans les établissements de soins/santé, et aussi en médecine vétérinaire.

Etudes interventionnelles expérimentales ou quasi expérimentales

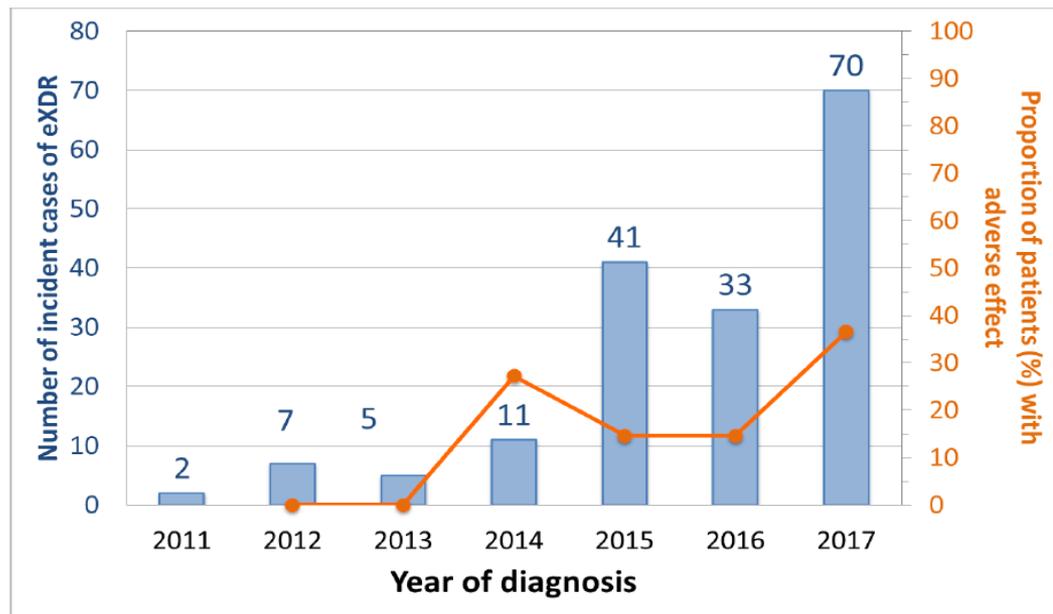


*O/M: observation(s)/mesure(s)

Action 2

- Mesurer dans un contexte hospitalier la **réduction de la transmission croisée des BMR ou BHRe** liée à l'application des mesures préventives appropriées
- Estimer l'effet des épisodes (isolé ou épidémique) de BMR/BHRe sur le **risque de perte de chance** chez les patients porteurs de BMR/BHRe, les contacts et les autres patients.
- Analyse conjointe de ces 2 critères de jugement afin de générer une **analyse cout-bénéfice**.

Nb de cas de BHRe et % de patients avec **perte de chance**, HCL, 011-2017



Fätkenheuer G, *et al* Screening and isolation to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: sense, nonsense, and evidence. *Lancet* 2015;385:1146-9

Morgan DJ, *et al* Contact Precautions for Endemic MRSA and VRE: Time to Retire Legal Mandates. *JAMA* 2017;318:329-330.

Morgan DJ, *et al* Reconsidering isolation precautions for endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus*. *JAMA*. 2014;312:1395-6.

Dashiell-Earp CN *et al*. Do physicians spend less time with patients in contact isolation?: a time-motion study of internal medicine interns. *JAMA Intern Med* 2014;174:814-5.

Abad C *et al*. Adverse effects of isolation in hospitalized patients: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2010;76(2):97-102.

Action 3

Estimer l'effet à l'échelle de **l'unité de soins**, et de **l'établissement** de la prise en charge des épisodes de BMR/BHRe sur **l'accès aux soins** des patients porteurs de BHRe, contacts et des autres patients des services concernés (retards à la mutation/transfert des patients, les retards à l'hospitalisation, les déprogrammations, et les sorties précoces inadaptées).

Objectif 2 : Mettre en place un réseau d'analyse des discours, des pratiques, et des usages liés aux antibiotiques et à l'antibiorésistance dans une perspective « One Health ».

- **Contexte:** En réponse à la demande de la feuille de route interministérielle, l'objectif 2 de l'axe 4 est **d'encourager l'émergence de réseaux de recherche en SHS dédiés à l'antibiorésistance et aux usages des antibiotiques** dans les contextes concernés: santé humaine, santé animale, alimentation, environnement etc.
- **Eclairer et documenter** les conditions sociales, économiques, culturelles et politiques qui expliquent le niveau de consommation d'antibiotiques en France, partant du principe que ce ne sont pas tant des comportements individuels qui demandent à être modifiés, que des conditions, des usages et des pratiques collectives qui doivent être transformés.

Objectifs de recherche

Analyser, comprendre et décrire les facteurs contextuels et sociaux, de repérer les logiques économiques, les pratiques individuelles ou professionnelles, les cadres juridiques, les discours, et les situations, liés à cette question ainsi que d'observer les groupes de population concernés, les lieux de décision, et les espaces de mise en visibilité du problème de l'antibiorésistance.

Action de recherche¹: Etudier la diffusion et la circulation de l'information, des savoirs, et la communication

Il s'agit d'étudier les savoirs à la fois professionnels et profanes qui président aux usages des antibiotiques tant en santé humaine qu'animale, la connaissance des impacts sur l'environnement, le rôle joué par les médias et les réseaux sociaux dans la diffusion et la circulation des informations, des connaissances et des représentations.

Comment concevoir une communication pertinente?

Quels acteurs sont concernés?

Ces études tiendront compte de la spécificité des contextes culturels et sociaux.

Objectifs de recherche

Action de recherche 2: Etudier les dynamiques professionnelles et organisationnelles

On étudiera l'effet des contextes professionnels et organisationnels sur les usages des antibiotiques. Les restructurations de l'hôpital comme des filières agroalimentaires, impactent les métiers des soignants, la division du travail, et les conditions dans lesquelles sont prises les décisions médicales. Comment évoluent les professions médicales (en ville ou en contexte hospitalier) et vétérinaires, et quel impact ces évolutions ont elles sur les usages d'antibiotiques? Quelles interactions entre les professionnels de santé et leurs patients se jouent lors de la prescription d'antibiotiques ? On s'intéressera dans ces contextes, aux usages et effets de nouveaux outils numériques, ainsi qu'aux traitements et à la production de données numériques.

Action de recherche 3: Etudier les enjeux économiques

- Le développement et l'utilisation des antibiotiques comme de leurs alternatives s'inscrivent dans des contextes économiques et marchands qui peuvent en favoriser, ou au contraire, en restreindre l'utilisation.
- En santé humaine, les stratégies des industries pharmaceutiques comme les questions relatives à la prise en charge par l'Assurance Maladie des alternatives aux antibiotiques, constituent un enjeu important.
- En santé animale, l'évolution du modèle économique des cabinets vétérinaires demande à être observée.
- De même, on étudiera au niveau de l'alimentation, la mise en place de labels et de signes de qualité spécifiques pour les produits dits « sans antibiotiques » contribuant à la transformation d'usages qui sont aussi tributaires des consommateurs, et des positionnements des entreprises privées (distribution, restauration etc).
- Des études sur l'impact économique de l'antibiorésistance sont également attendues, ainsi qu'une réflexion plus générale sur l'économie des antibiotiques et ses spécificités (enjeux, modèles économiques et marchands).

Action de recherche 4: Analyser les effets des actions publiques et de régulation

Il importe de comprendre les formes de cadrage des politiques publiques visant à réduire l'utilisation des antibiotiques et d'en évaluer l'impact.

- Comment le problème de l'antibiorésistance s'est-il imposé dans le débat public? Quel rôle ont joué les médias et la communication dans ces processus ?
- Quels sont les acteurs, et les instruments de l'action publique de lutte contre l'antibiorésistance ?
- Quels sont les effets de ces politiques publiques et quelles mesures paraissent les mieux adaptées pour encourager une réduction durable des usages d'antibiotiques ainsi qu'une réduction des infections liées aux bactéries résistantes?
- Quels enjeux éthiques soulèvent-elles?

Une réflexion sur les dimensions juridiques du problème est aussi attendue (législation de la prescription/dispensation, du conseil en antibiothérapie...).

Objectif 3 : Développer des études interventionnelles dans le domaine de l'Antibiotic Stewardship afin d'assurer et promouvoir un usage responsable et approprié des antibiotiques

- **Antibiotic stewardship** = stratégie globale dont l'objectif est d'assurer et promouvoir un usage responsable et approprié des antibiotiques
- L'antibiotic stewardship utilise une approche large incluant:
 - l'organisation de la société en général
 - l'organisation du système visé
 - les professionnels du secteur dans leur ensemble (qu'ils soient prescripteurs ou non d'antibiotiques)
 - les utilisateurs d'antibiotiques
 - et les usagers

Objectif de recherche

Mettre en place des **études interventionnelles** permettant:

- de réduire l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire au strict nécessaire, d'en contrôler l'usage,
- d'en promouvoir un usage prudent/responsable/approprié

⇒ Antibiotic stewardship programmes / Programmes de bon usage des antibiotiques

Plusieurs cibles : population générale, population hospitalisée, médecine vétérinaire, prescripteurs, médias, autres acteurs, ...

Tous les secteurs (établissements de santé, établissements médico-sociaux, ville) et **toutes les spécialités** (médecine générale, autres spécialités...) sont visés.

Actions et type d'intervention(s)

- L'intervention est une stratégie uni- ou multimodale (e.g. audit et feedback, éducation, modification de l'organisation des soins...)
- Visant à améliorer la qualité de l'usage des antibiotiques (prescription, dispensation, utilisation).
- **On s'intéresse ici au 'HOW'** de l'antibiotic stewardship (une stratégie visant à améliorer la qualité des antibiothérapies, e.g. éducation),
- **et pas au WHAT** (la définition de ce qu'est une antibiothérapie appropriée, e.g. déterminer la durée optimale d'antibiothérapie en termes d'efficacité et de risque d'antibiorésistance)

Recommandations

- Designs à haut niveau de preuve, comme par exemple un design cluster randomized ou quasi-expérimental (avec groupe contrôle et analyse par séries chronologiques).
- Evaluation des freins et facilitateurs
- Analyse de processus (Cf. méthodologie des interventions complexes)
- Critères de jugement avec une pertinence clinique
- Comité scientifique pluridisciplinaire (e.g. chercheurs issus du monde de la santé et des sciences sociales)