

MAITRISE DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES ET BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN SANTÉ HUMAINE. EN AVONS-NOUS FAIT ASSEZ ?

CONTROL OF BACTERIAL RESISTANCE AND PROPER USE OF ANTIBIOTICS IN HUMAN HEALTH: HAVE WE DONE ENOUGH?

Par Benoît SCHLEMMER¹

(Communication présentée le 17 novembre 2011)

RÉSUMÉ

En France, un usage immodéré des antibiotiques et l'essor des résistances bactériennes ont conduit les autorités de santé à mettre en place, en 2001, des actions concertées visant à promouvoir la surveillance des résistances et des consommations, à mieux informer les professionnels de la santé et le grand public, et à promouvoir un bon usage des antibiotiques en santé humaine, tant en ville que dans les établissements de soins. Néanmoins, même si cette politique a porté ses fruits, les résultats sont encore insuffisants au regard des risques que fait peser la résistance bactérienne sur la santé publique et sur les progrès de la médecine. Elle doit donc être vigoureusement renforcée, tant en santé humaine qu'animale.

Mots-clés : résistance bactérienne, antibiotiques, bon usage, santé publique, risque infectieux, plan antibiotiques.

SUMMARY

In France, antibiotic overuse and increasing bacterial resistance led the health authorities to launch concerted actions in 2001, to promote the surveillance of bacterial resistance, provide detailed information to health professionals and the general public, and promote the proper use of antibiotics in human medicine, both in community practices and in healthcare facilities. However, even though this policy has borne fruit, results are still insufficient given the burden of bacterial resistance on public health and on medical advances. The policy must therefore be vigorously reinforced, both in human and in animal health.

Key words: bacterial resistance, antibiotics, proper use, public health, infectious hazard, antibiotic campaign.

Jusqu'à la fin des années 1980, les découvertes des industriels avaient autorisé les praticiens à ignorer, ou presque, l'essor des résistances bactériennes aux antibiotiques. Des antibiotiques nouveaux, des inhibiteurs enzymatiques de certains mécanismes de résistance avaient, en effet, permis de répondre à chaque fois aux besoins des malades, dans la très grande majorité des situations. C'est avec l'expansion des résistances dans des espèces bactériennes courantes, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, mais aussi dans des

espèces à Gram négatif relativement banales, particulièrement parmi les entérobactéries, qu'est apparue l'impérieuse nécessité de mettre en place des politiques d'hygiène renforcées et une maîtrise de l'usage des antibiotiques, tant en ville qu'à l'hôpital. Dix ans après le lancement, en France, du 1^{er} Plan national d'actions pour préserver l'efficacité des antibiotiques, la question doit être posée de savoir si ce qui a été conduit a été suffisant, en regard des enjeux et des résultats obtenus.

(1) Professeur des Universités-Médecin des Hôpitaux, Président du Comité National de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques ; Hôpital Saint-Louis, AP-HP ; Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité ; 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.

RÉSISTANCES ET USAGE DES ANTIBIOTIQUES

La nécessité de la mise en route d'une action de santé publique d'envergure a résulté, voici dix ans, d'un double constat : celui de l'accroissement préoccupant des résistances, voire de multi-résistance, celui d'une consommation d'antibiotiques par habitant plaçant la France au premier rang des pays européens (Cars *et al.* 2001, Bronzwaer *et al.* 2002) et parmi les tous premiers au monde. Si des liens de causalité entre la croissance des résistances et l'usage des antibiotiques n'ont été démontrés que ponctuellement et souvent, dans des contextes particuliers, il existe, en revanche, une masse considérable de données d'ordre épidémiologique qui emportent la conviction que les antibiotiques exercent, par leur effet sur les écosystèmes endogènes, une pression de sélection amplifiant la résistance acquise au sein d'une population bactérienne de souches majoritairement sensibles (Friedman & Whitney, 2008; Goossens *et al.* 2005). Une prise de conscience internationale du problème, matérialisée dans la tenue de plusieurs conférences politico-scientifiques (Copenhague 1998, Bruxelles 2001...), puis une recommandation du Conseil des ministres de l'Europe (15/11/2001) ont ainsi conduit les autorités de santé à promouvoir, dans toute l'Europe, puis dans notre pays, une politique officielle de promotion du bon usage des antibiotiques.

LE PLAN « ANTIBIOTIQUES »

Il y avait déjà en 2001 beaucoup de choses de faites. Notre pays disposait de nombreux réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques, fédérés au sein de l'ONERBA (Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) (www.onerba.org/). Il comptait de nombreux experts dans le domaine de la microbiologie clinique, de la thérapeutique antibactérienne et rassemblait une cohorte d'experts du médicament anti-infectieux. Beaucoup d'actions avaient déjà été engagées dans la surveillance de la résistance, dans l'élaboration et la diffusion de recommandations de bonne pratique, dans la promotion en milieu hospitalier des mesures d'hygiène et de prévention de la transmission des bactéries multirésistantes. Ces actions concernaient, cependant, plus le milieu hospitalier que la médecine de ville. À vrai dire, beaucoup, tant dans le grand public que parmi les professionnels de santé, considéraient la résistance aux antibiotiques comme un problème « pour les autres » et le bon usage des antibiotiques, comme le bon usage de tous les autres médicaments... La spécificité de cette classe thérapeutique, active sur des organismes vivants, pesant de ce fait sur les écosystèmes bactériens endogènes, les risques individuels et collectifs représentés par le mésusage des antibiotiques, le poids considérable des antibiothérapies inutiles ou inappropriées au sein de plus de 100 millions de prescriptions annuelles... n'étaient en rien pris en compte.

La nécessité impérieuse d'une prise de conscience de l'ensemble des professionnels de santé et de la sensibilisation du grand public aux problématiques de résistances bactériennes, de

même que l'urgence à la mise en place d'une politique coordonnée d'actions concertées, ont été à l'origine de la mise en place du Plan Antibiotiques dès 2001 (www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/). Cette action a été possible dans un contexte politique national et international favorable. Le Plan s'est dès lors attaché à coordonner des actions existantes et à en faire une action de santé publique, fédérant de multiples initiatives en une orchestration cohérente et rendue visible. Développée en santé humaine, cette action a conduit à une réflexion sur l'usage des antibiotiques et la problématique de la résistance aux antibiotiques en santé animale, croissante elle aussi.

Les principales actions du Plan pour la médecine ambulatoire ont été portées par l'Assurance Maladie (spots grand public « Les antibiotiques, c'est pas automatique », documents d'information pour les praticiens, visites confraternelles...). Elles ciblaient tout particulièrement la prescription antibiotique chez l'enfant et les infections ORL et respiratoires, majoritairement d'étiologie non bactérienne. Elles se sont, en outre, appuyées sur la mise à disposition d'outils illustrant la possibilité de non-recours aux antibiotiques dans les infections virales (Test de Diagnostic Rapide -TDR- du streptocoque dans les angines), accompagnée de recommandations officielles visant à assurer la maîtrise de l'usage des antibiotiques dans les infections courantes rencontrées en ville (AFSSAPS 2011). La politique d'éducation à la santé et de sensibilisation au monde bactérien, à la résistance aux antibiotiques et au mésusage des antibiotiques a pu s'appuyer sur la déclinaison française d'un programme européen développé au Royaume-Uni pour les enfants d'âge scolaire et les collégiens (E-bug), avec l'aide du Ministère de l'Éducation nationale (www.e-bug.eu/).

Pour les établissements de santé, des préconisations ont été faites, tant officielles (circulaire DGS/DHOS du 2 mai 2002) qu'émanant des sociétés savantes (SPILF 2002), visant à assurer la mise en place, en leur sein, d'une organisation, la Commission des anti-infectieux. Celle-ci a été chargée du suivi des résistances bactériennes et des consommations antibiotiques, des recommandations de bon usage adaptées aux activités médicales, encourageant l'identification d'un temps médical dédié adapté à différentes actions de conseil, d'éducation et de suivi. Le principe d'une association des compétences du clinicien, du microbiologiste et du pharmacien y était fortement affirmé.

D'une manière globale, les actions conduites par les autorités de santé et les Agences, la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), la Haute Autorité de la Santé (HAS), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), sont venues en appui de la politique développée dans le cadre du Plan Antibiotiques, en écho de la loi de santé publique de 2004, dont un des objectifs était la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques. Les procédures d'accréditation, puis de certification, des établissements de santé, les indicateurs de lutte contre les risques infectieux (tableaux de bord) qu'il leur était demandé de

suivre, le développement de l'évaluation de pratiques professionnelles (HAS), etc... ont été autant de leviers utiles à l'appropriation, par un certain nombre de professionnels, des enjeux du Plan et des actions qu'il souhaitait promouvoir.

QUELS RÉSULTATS ?

Comme souvent en matière de santé publique, les résultats obtenus sont-ils partagés. Le verre est-il à moitié plein ou à moitié vide ?

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a assuré, en 2011, une évaluation de ce qui a été accompli. Chacun pourra s'y reporter (www.hcsp.fr/). Le Plan a largement assuré la sensibilisation du grand public et d'une partie des professionnels de santé. La campagne promotionnelle de l'Assurance-maladie y a beaucoup contribué. Elle s'est, en outre, accompagnée d'un suivi des prescriptions, assuré par région et par tranche d'âge, ajusté en fonction des variations épidémiques hivernales. Les résultats obtenus en ville, avec une réduction de près de 25 % des prescriptions (et près d'un tiers chez l'enfant), ont été tout à fait spectaculaires (Sabuncu *et al.* 2009), au moins jusqu'à 2008 car ils se sont tassés depuis, avec une reprise modérée de la consommation antibiotique chez l'adulte depuis 2009. Le taux de recours aux antibiotiques dans certaines maladies d'étiologie virale constante, comme les rhinopharyngites aiguës, s'est abaissé en dessous de 20 % quand il dépassait 60 % quelques années auparavant. Appréciées par d'autres outils de mesure, les données de prescriptions sont cependant d'interprétation plus délicate (Chahwakilian *et al.* 2011), la baisse de l'usage des antibiotiques pouvant être liée à un moindre recours à la consultation médicale. Les résultats ont été plus disparates et moins finement mesurés en milieu hospitalier, même si un suivi de 1999 à 2010 peut faire état d'une réduction globale de 16 % de l'usage des antibiotiques (AFSSAPS 2011). Des résultats encourageants sur la résistance aux antibiotiques ont été obtenus chez *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, mais ils sont largement dus à d'autres facteurs associés à l'usage des antibiotiques, comme la vaccination antipneumococcique des nourrissons par le vaccin conjugué heptavalent et maintenant à 13 valences comme le développement des mesures d'hygiène et de lutte contre la contamination par les staphylocoques à l'hôpital.

Ces résultats ont néanmoins valu à notre pays une reconnaissance internationale pour la coordination des actions et les résultats obtenus (Huttner & Harbarth, 2009), à laquelle ont fait écho des réunions européennes techniques (*European Centre for Disease Prevention and Control / ECDC*) ou plus politiques (réunions des Directeurs Généraux de la Santé des États membres, Parlement européen, travaux de la Commission à Bruxelles...), ou la décision de faire annuellement du 18 novembre dans toute l'Europe, une « Journée Antibiotiques » (*European Antibiotic Awareness Day*) (www.ecdc.europa.eu/).

ET MAINTENANT ?

Pour encourageants qu'aient été les résultats obtenus, il ne faut pas se leurrer...

Si des progrès ont été faits, il en reste encore beaucoup à réaliser. La France demeure un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques au monde, à l'instar des USA ou du Japon, et toujours dans le peloton de tête des pays européens. Confrontée à une croissance préoccupante des résistances aux antibiotiques dans d'autres espèces bactériennes (*Escherichia coli* porteurs de bêta-lactamases à spectre étendu/élargi, et donc résistants à des antibiotiques de référence comme les céphalosporines de 3^e génération) ou pour certaines classes d'antibiotiques (fluoroquinolones), notre usage des antibiotiques demeure inacceptable. Des données récentes (Assurance-maladie, IMS Health) montrent que chez l'adulte, certaines infections banales, majoritairement virales, comme les bronchites aiguës de l'adulte, sont encore traitées par les antibiotiques dans plus de 70 % des cas dans notre pays, le double de ce qui est observé dans d'autres. Des facteurs plus culturels que médicaux, évoqués dans la littérature (Hulscher *et al.* 2010), mériteraient de larges études comportementales, afin de mieux cerner les raisons de prescrire ou de ne pas prescrire et apprécier les déterminants de l'usage des antibiotiques chez les médecins français, quand on sait que la moitié environ des antibiothérapies de ville sont encore très probablement illégitimes...

La perception par les usagers et les professionnels des risques encourus (Nouwen 2006, Powers 2009), comme le risque infectieux compromettant les progrès de la médecine, celle des échecs de traitement et des impasses thérapeutiques à venir, sont encore insuffisantes. De toutes nouvelles résistances à des classes ou groupes d'antibiotiques « de recours » (carbapénèmes) sont récemment apparues chez les entérobactéries (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*...) dont l'expansion mondiale est favorisée par le développement des migrations internationales. De ce fait, nous pouvons redouter qu'une progression des résistances ne conduise rapidement à un état où les progrès de la médecine se verront inéluctablement menacés : les antibiotiques ont permis les progrès de la néonatalogie, de la transplantation, de la cancérologie, de l'hématologie, etc... Il est même à redouter que des échecs de traitement ou, au moins, des difficultés thérapeutiques nouvelles viennent émailler le cours de maladies de traitement simple et efficace, considérées jusqu'à présent comme banales, comme les pyélonéphrites aiguës, dès lors que les traitements antibiotiques usuels efficaces jusqu'à présent se révéleraient inappropriés, pour cause de multirésistance bactérienne.

PLAIDOYER POUR UNE ACTION GLOBALE RENFORCÉE

La nécessité d'une relance vigoureuse des actions est matérialisée par le nouveau « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-16 » (www.sante.gouv.fr/). Il s'inscrit dans la continuité

des actions (sensibiliser, informer, conseiller, surveiller...), tout en s'attachant à encadrer plus fortement la dispensation des antibiotiques, à œuvrer en coordination plus étroite avec le monde de la santé animale, et à promouvoir une « juste » utilisation des antibiotiques.

En effet, plus que pour toute autre classe thérapeutique, les problèmes posés par la résistance aux antibiotiques et le mésusage des antibiotiques doivent être regardés dans leur ensemble : les bactéries ne connaissent pas de frontières. Ni de pays, ni d'espèce. La résistance est transférable, si bien qu'il est difficile de prédire un jour ce que seront les lendemains. La résistance doit être appréciée comme un enjeu d'environnement et de sécurité. À ce titre, elle concerne tout autant le monde animal et la médecine vétérinaire que la santé humaine (Marshall & Levy, 2011). De multiples données émanant du monde vétérinaire s'attachent à l'usage des antibiotiques chez les animaux de rente comme chez l'animal de compagnie. La circulation de bactéries, comme celle de gènes de résistance entre espèces animales et humains, pose le problème de l'usage des antibiotiques comme un tout. Les profils d'usage des différentes classes d'antibiotiques chez l'homme et dans le monde animal (Moulin *et al.* 2008) ne garantissent pas, en effet, à la médecine humaine de se voir préservée pour toujours de résistances qui seraient apparues primitivement dans les écosystèmes bactériens de l'animal.

Il convient donc de s'acheminer avec plus de détermination, comme certains pays l'ont déjà fait, vers la mise en place de politiques globales de maîtrise de l'usage des antibiotiques. Ils représentent, en effet, un bien si précieux qu'ils sont un enjeu de « développement durable », un bien irremplaçable pour la santé qu'il convient de gérer à part, au sein de l'ensemble des médicaments (Carlet *et al.* 2011). Beaucoup de choses ont été faites, relatives aux procédures. Il faut maintenant tendre vers des indicateurs de résultats. Et ne plus se contenter de sensibiliser ou d'éduquer, mais peut-être d'obliger à cette maîtrise, par des conditions de prescription ou de délivrance adaptées aux enjeux des risques que nous avons évoqués. La recherche doit être encouragée, tant la recherche académique (épidémiologie, impact des résistances en santé publique) que la recherche industrielle de nouveaux médicaments ou de tests diagnostiques innovants. Débanaliser l'usage des antibiotiques tant en santé humaine qu'en santé animale est désormais une urgence. C'est aussi un devoir des professionnels et des responsables de santé publique que de protéger les générations futures du risque de retour à une « ère pré-antibiotique », celle des échecs et des impasses thérapeutiques que l'humanité a connus pendant des siècles.

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSAPS. 2011. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. www.afssaps.fr
- Bronzwaer, S.L., Cars, O., Buchholz, U., Mølstad, S., Goetsch, W., Veldhuijzen, I.K., Kool, J.L., Sprenger, M.J., Degener, J.E. 2002. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 8: 278–282.
- Carlet, J., Collignon, P., Goldmann, D., Goossens, H., Gyssens, I.C., Harbarth, S., Jarlier, V., Levy, S.B., N'Doye, B., Pittet, D. *et al.* 2011. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet* 378: 369–371.
- Cars, O., Mølstad, S., Melander, A. 2001. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet.* 357: 1851–1853.
- Chahwakilian, P., Huttner, B., Schlemmer, B., Harbarth, S. 2011. Impact of the French campaign to reduce inappropriate ambulatory antibiotic use on the prescription and consultation rates for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 66: 2872–2879.
- Friedman, C.R. & Whitney C.G. 2008. It's time for a change in practice: reducing antibiotic use can alter antibiotic resistance. *J Infect Dis.* 197: 1082–1083.
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M.; ESAC Project Group. 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 365 : 579–587.
- Haut Conseil de la Santé Publique 2010. Évaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. www.sante.gouv.fr
- Haute Autorité de Santé 2008. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. www.has-sante.fr
- Hulscher, M.E., Grol, R.P., Van der Meer, J.W. 2010. Antibiotic prescribing in hospitals : a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 10: 167–175.
- Huttner, B. & Harbarth, S. 2009. "Antibiotics are not automatic anymore" - The French national campaign to cut antibiotic overuse. *PLoS Med.* 6, e1000080.
- Marshall, B. M. & Levy, S. B. 2011. Food animals and antimicrobials : Impacts on human health. *Clin Microbiol Rev.* 24: 718–733.
- Ministère de la Santé. 2001. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr
- Moulin, G., Cavalié, Ph., Pellanne, I., Chevance, A., Laval, A., Millemann, Y., Colin, P., Chauvin, C. ; Antimicrobial Resistance ad hoc Group of the French Food Safety Agency. 2008. A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *J Antimicrob Chemother.* 62: 617–625.
- Nouwen, J.L. 2006. Controlling antibiotic use and resistance. *Clin Infect Dis.* 42: 776–777.
- Powers, J. H. 2009. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis.* 48 : 1350–1353.
- Sabuncu, U., David, J., Bernède-Bauduin, C., Pépin, S., Leroy, M., Boëlle, P.Y., Watier, L., Guillemot, D. 2009. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med.* 6:e1000084.
- SPILF. 2002. 14e Conférence de Consensus. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? *Méd Mal Infect.* 32 : 320–328.