

Résumé (Français)

La présente étude, consacrée aux mécanismes de marché et systèmes d'incitation, traite des possibilités de réduire le développement d'une résistance aux antibiotiques (AB). Diminuer leur utilisation dans la médecine humaine d'une part, et les utiliser de manière plus ciblée lorsqu'ils sont nécessaires d'autre part constituent des stratégies pertinentes à cet effet. Cette étude a donc pour but de définir les mesures et stratégies d'intervention prioritaires dans différents champs thématiques.

Etat de la littérature sur les systèmes d'incitation/mesures

Les facteurs influençant le recours ou la résistance aux AB peuvent être divisés en cinq groupes en fonction du niveau de leur ancrage social: au *niveau individuel*, on examinera le mode de prise de décision des médecins prescripteurs et les influences subies par eux, mais aussi les attentes des patient-e-s (ou de leurs parents), lesquelles contribuent à la consommation d'AB. Au *niveau organisationnel*, l'attention se portera sur les procédures en vigueur dans le système de soins. On y examinera la collaboration entre divers fournisseurs de soins par rapport au recours ou au développement de résistance aux AB, et ce au niveau immédiatement plus élevé des *réseaux*. Quant aux réglementations étatiques ou conventions intergouvernementales importantes pour l'utilisation d'AB, elles se situent au *niveau des décisions politiques*. Enfin, normes et attitudes sociales relatives à l'opportunité de thérapies aux AB, plus générales et le plus difficilement mesurables et influençables, se trouvent au *niveau sociétal*.

Les décisions individuelles font l'objet de théories psychologiques (la plus connue étant la Theory of Planned Behavior) dont il a toutefois été encore trop peu tenu compte jusqu'ici dans les diverses stratégies d'intervention. A tous les autres niveaux, on ne fait pratiquement usage que de la distinction entre facteurs d'aptitude („*enabling*“) et facteurs de contrôle („*enforcing*“). Preuve en est que la quantité comme la qualité des études relatives à l'influence prévue d'un facteur sur le recours, resp. la résistance aux AB fluctuent grandement. Si, dans le cadre d'une recherche documentaire systématique, 597 publications purent être initialement identifiées dans des banques de données scientifiques, seuls 47% d'entre elles fournissaient cependant aussi des données quantitatives (au sens large) sur les effets respectifs du recours ou de la résistance aux AB (n=278). Etant donné que la thématique ‚résistance aux AB‘ a connu une croissance extrême de l'intérêt tant scientifique que publicitaire depuis l'adoption de la Global Strategy y relative de l'Organisation mondiale de la santé (2001), les articles recensés jusqu'en avril 2017 ont fait l'objet d'une mise à jour en avril et mai 2018 à l'occasion de la rédaction du présent rapport d'étude. Ce qui a entraîné un élargissement substantiel de la littérature utilisée.

Au plan des *décisions individuelles*, les soignants ont avant tout considéré le niveau de formation et les opinions des médecins comme étant des dimensions susceptibles de réduire le recours aux AB et d'être influencées lors de formations continues et via un feedback personnalisé. A cet égard, ce sont avant tout les méthodes d'apprentissage activantes qui se sont révélées efficaces. On ne dispose pourtant en Suisse d'aucune vue d'ensemble des besoins de formation nécessai-

res. Un feedback immédiat sur la prescription envisagée d'un AB (p.ex. via les aides à la décision assistées par ordinateur) diminue la fréquence de prescription d'AB avant tout en présence d'un niveau de base élevé. En cas d'indications difficiles entachées d'incertitude élevée, un tel feedback conduit certes à une approche uniforme, mais peut aussi se révéler dysfonctionnel. Le fait de disposer en temps opportun de „point of care tests “ diminue cette incertitude et contribue clairement à abaisser le recours aux AB en réduisant l'indication et en abrégant la durée du traitement. Dans les contacts avec les patientes et patients porteurs d'agents pathogènes AB résistants ou malades de ce fait, la discipline individuelle des soignants en matière d'hygiène des mains constitue un élément déterminant pour maîtriser l'infection, qui influe ainsi indirectement sur les prescriptions d'AB chez des patient-e-s tiers jusqu'ici non infectés.

Du côté des patient-e-s, un des facteurs individuels de réduction du risque de développer une résistance aux AB réside principalement dans le respect de la stratégie de médication (durée, posologie) lors de leur utilisation („compliance du patient“). Bien qu'incontesté du point de vue des connaissances médicales, son effet sur la résistance aux AB a néanmoins été trop peu étudié à partir de données concrètes. La disponibilité des parents à attendre, cas échéant, l'expiration d'un délai convenu avec le médecin avant de recourir aux AB („delayed prescription“) réduit leur utilisation lors d'infections chez l'enfant (voies respiratoires supérieures, otite moyenne), mais reçoit souvent un accueil peu favorable de la part des médecins, du fait que ceux-ci doutent de la compétence décisionnelle et de la compliance des patient-e-s ou des parents. Une communication accrue entre soignants et soignés intégrant davantage les patient-e-s dans la pose de l'indication peut réduire la prise d'AB déjà du simple fait que les attentes supposées ou réelles des patient-e-s en matière de prescription d'AB peuvent être abordées de manière adéquate et, cas échéant, corrigées. La formation à une meilleure communication réduit la prise d'AB, notamment en cas d'utilisation simultanée de tests rapides.

Au *niveau des organisations* et de leurs procédures, la création et l'application de lignes directrices pour la prescription d'AB doivent être instaurées. En effet, cela contribue clairement à uniformiser la pose de l'indication d'un traitement par AB; quant à savoir si la prise d'AB peut s'en trouver réduite, cela va dépendre du niveau de base existant et de la conception de leur contenu. Les lignes directrices sont plus efficaces lorsqu'elles ont été spécifiquement conçues pour l'institution concernée et ne définissent pas seulement des objectifs mais comportent aussi des propositions sur le comportement à adopter pour les appliquer. Un feedback sur les habitudes de prescription – consolidé à un niveau agrégé (fenêtres temporelles, étapes, etc.) - a tout son sens pour contrôler l'application de lignes directrices et se révélera avant tout efficace dans des programmes de "Stewardship". Les outils informatiques modernes se sont révélés pertinents et propice, en tant que condition logistique de pilotage, pour améliorer les flux intra-institutionnels d'information. Concentrer la responsabilité de la mise en œuvre de lignes directrices relatives aux AB entre les mains d'un spécialiste mandaté à cet effet ou d'une équipe interdisciplinaire ad hoc offre la possibilité d'améliorer tant le recours aux AB que le déroulement de la thérapie. En revanche, l'espoir qu'on a pu avoir de minimiser le développement d'une résistance en remplaçant de manière simultanée et coordonnée les préparations primaires d'AB („cycling“) s'est révélé infondé. Compte tenu de résultats contradictoires et d'effets plutôt réduits, les restrictions

d'accès aux médicaments (p.ex. par des réglementations sur les dites „prior authorization“ lors de la prescription ou via des obstacles bureaucratiques) font peu l'objet de recherche dans le champ d'application des AB. Ainsi est-il apparu, lors de la survenue d'infections causées par des agents pathogènes résistants, que des mesures théoriquement pertinentes ayant trait au comportement (du personnel et des visiteurs) et ayant pour but d'isoler et endiguer leur propagation sont d'une applicabilité limitée et ne sont conséquemment d'aucune utilité particulière pour les patient-e-s.

Dès lors que les informations d'une institution sur l'épidémiologie des agents pathogènes et leur résistance aux AB sont fusionnées, si possible à l'échelle nationale, avec les données d'autres institutions, il est ensuite bien compréhensible que le *niveau des rapports de coopération et des réseaux* se trouve affecté par cette mesure. Au niveau de leur organisation respective, il incombe cependant p. ex. aux hôpitaux de tirer de ces données améliorées des recommandations appropriées pour leur pratique. Plus les observations découlant d'une telle „surveillance active“ sont spécifiques à l'institution concernée, plus cela s'est révélé profitable pour la consommation d'AB et le choix des médicaments. Les programmes de gestion des antimicrobiens („Antimicrobial Stewardship Programm“) constituent une mesure ayant aussi fait empiriquement ses preuves dans le domaine de de l'entre-deux des institutions et réseaux, et se sont révélés particulièrement efficaces lorsque, interdisciplinaires, ils n'étaient pas uniquement soutenus par le corps médical.

Au *niveau des décisions politiques ou juridiques* relatives à la prescription d'AB, des tentatives existent de réduire leur consommation par des interventions réglementaires, par exemple en modifiant le mode de délivrance des comprimés d'AB dans le secteur ambulatoire, en n'en délivrant qu'un nombre précisément défini (mesure probablement modérément efficace, au vu du faible niveau actuel de preuves en sa faveur). Interdire la vente d'AB par les cabinets médicaux (propharmacie) s'est avéré être une mesure internationalement efficace pour en réduire la consommation. On note du reste qu'en Suisse des études rapportent que les cabinets pratiquant la propharmacie délivrent un nombre plus élevé d'ordonnances pour des AB.

Par contre, on ne saurait supposer qu'en aient résulté des dépenses („out of pocket“) accrues pour les AB, étant donné que cette mesure a jusqu'ici surtout été introduite, non sans succès, dans des systèmes de santé sans couverture d'assurance suffisante pour les patient-e-s. Le soutien accru apporté par l'Etat ou des organisations supranationales (OMS, UE, etc.) aux efforts de recherche se concentre actuellement unilatéralement sur l'homologation de nouveaux AB et sur des mécanismes incitatifs nécessaires à cet effet pour les entreprises pharmaceutiques. De son côté, le renforcement de la recherche microbiologique et/ou épidémiologique sur les agents pathogènes ou les vaccins bénéficie de moins d'attention. Cela étant, l'efficacité des efforts de recherche ne peut quasiment pas être prédite de manière fiable, y compris sur la base des expériences faites dans des domaines de recherche similaires.

Le *niveau général des normes et attitudes sociales* relatives à l'utilisation d'antibiotiques résulte de stratégies visant à une sensibilisation générale au problème de la résistance aux AB (campagnes médiatiques p. ex.). Leur rentabilité reste cependant inconnue, ces interventions ne n'ayant

pas été implantées isolément, mais déployées en paquet conjointement à des mesures institutionnelles ou dans le cadre de mesures d'information et autres de cabinets individuels. Par ailleurs, la conception de telles campagnes a jusqu'ici manqué de bases théoriques solides et n'est pas orientée sur les facteurs connus de modification du comportement.

Utilité des dites mesures: l'évaluation des expert-e-s

En raison de la grande hétérogénéité des divers mécanismes du marché et structures incitatives ainsi que de l'importante dispersion de leur approche à différents niveaux, une évaluation traditionnelle de l'utilité relative des dites mesures (p. ex. via des méta-régressions) ne permet pas d'atteindre le but visé. Aussi a-t-on eu recours à une *procédure Delphi à plusieurs étapes*, soumise à l'évaluation d'expert-e-s en la matière (aux connaissances et expériences variées). Vingt et une mesures ou stratégies d'intervention furent ainsi évaluées, après avoir été sélectionnées sur la base d'une analyse de la littérature ainsi que de considérations théoriques.

Lors de la première étape, n=17 expert-e-s - travaillant séparément et sans contrainte de temps dans des „Ranking-Tasks“ à l'aide d'à chaque fois 100 groupes de quatre interventions assemblés aléatoirement - ont décidé de l'importance relative de quatre mesures sur 11 mesures/paquets fréquemment décrit-e-s (panier 1). Cette limitation des tâches intervint pour éviter des distorsions dues à la fatigue. Recueillies Online grâce à un outil de sondage spécialement conçu à cet effet, ces données ont fourni entre 1785 et 1914 évaluations dans lesquelles chaque mesure était évaluée par rapport aux 10 autres mesures par le biais de comparaisons par paires. Dans le même temps, les expert-e-s évaluèrent 10 stratégies d'intervention supplémentaires (panier 2) au moyen de l'échelle dite de magnitude, soit en estimant l'utilité de ladite stratégie sur une échelle visuelle-analogique (EVA) allant de 0 („sans utilité,“) à 10 („utilité concevable maximum „). Enfin, pour éviter des effets de position et de halo, les séquences de présentation de ces 10 stratégies ont aussi systématiquement varié. Deux de ces dix données EVA par expert étaient des mesures *retest* utilisant des stratégies du panier 1 de manière à vérifier la fiabilité de l'évaluation et à servir d'information passerelle pour une mise à l'échelle ultérieure conjointe des deux paniers.

La deuxième étape de la procédure Delphi consista à en traiter les résultats statistiques et à expliquer aux participant-e-s certaines évaluations hétérogènes lors d'une rencontre *face-to-face* à l'occasion d'un Workshop (janvier 2018). Discussions en plenum et en petits groupes de travail permirent de clarifier des malentendus conceptuels, comme de confirmer d'inévitables différences dans l'évaluation de l'efficacité de ces stratégies et ainsi de réévaluer, lors d'une seconde évaluation réalisée par l'ensemble des participant-e-s, celles nécessitant une modification. De surcroît, une discussion libre fut l'occasion pour les expert-e-s de livrer des informations complémentaires, dûment consignées, sur d'autres stratégies, resp. sur l'interprétation à donner aux facteurs externes influant sur l'impact de toute stratégie. L'atelier prit fin avec la proposition des expert-e-s de regrouper opportunément, à leur avis, les mesures dans des méta-stratégies ou „policies“.

La troisième étape de cette procédure Delphi consista à consulter à nouveau les participant-e-s (au moyen de l'échelle visuelle analogique EVA et d'un Ranking-Task) sur ce en quoi les méta-

stratégies formulées peuvent à leur avis contribuer - en fonction de l'évaluation de leur valeur utilitaire - à réduire la consommation d'AB ou à endiguer le développement de résistance à leur égard. Ils furent aussi priés d'en évaluer la faisabilité (applicabilité politique, mise en œuvre technique, financement, etc.) entre les pôles 0 (*impraticable*) et 100 (*réalisable sans restriction*). Cette consultation se réalisa via un questionnaire papier-crayon (comme dans la procédure de l'atelier Delphi). Vraisemblablement parce que le laps de temps écoulé entre l'atelier (fin janvier) et la troisième consultation (mi-mars 2018) fut plus important que prévu pour cause de maladie, seul un tiers des participant-e-s à l'atelier répondit à cette troisième enquête, de sorte que les résultats ne peuvent prétendre qu'à un faible fondement empirique.

Lors de leur hiérarchisation, le paquet 1 „*Mesures cliniques de prévention et de traitement des infections*“⁸ fut classé devant les deux autres tant en terme d'impact que de faisabilité. Le paquet 2 „*Mesures dans le domaine des conditions-cadre économiques et des technologies de l'information*“⁹ était le plus difficilement applicable et aussi le moins efficace aux yeux des expert-e-s. Entre deux on trouve le paquet 3 „*Mesures dans la formulation et la mise en œuvre de lignes directrices*“¹⁰ à nouveau en raison tant de leur utilité que de leur faisabilité. Evalué au moyen de la méthode „*Magnitude-Scaling*“, ce paquet 3, s'il surpasse - avec ses stratégies individuelles liées à des lignes directrices - le paquet 1 orienté „*clinique/ thérapie*“, c'est de relativement peu pour ce qui est de l'utilité espérée, mais pas du tout pour la faisabilité estimée.

La classification critique établie avec la méthodologie utilisée ici d'une procédure Delphi en plusieurs étapes a révélé de grandes similitudes avec l'approche récemment adoptée par l'OMS pour classer par ordre de priorité la recherche sur les bactéries résistantes aux AB.

Conclusion et recommandations

Aujourd'hui déjà, la Suisse dispose d'importantes stratégies pour réduire la consommation d'antibiotiques, que ce soit avec les mesures prises par Swissnoso, l'ANQ¹¹, la fondation Sécurité des patients Suisse et le CHU de Genève pour monitorer infections de la plaie et infections urinaires d'origine hospitalière, ou avec l'enquête de prévalence des infections associées aux soins. Les deux associations professionnelles que sont la Swiss Society for Infectious Diseases et la Swiss Society for Microbiology étant sur le point d'achever la formulation de lignes directrices pour l'utilisation des AB, celles-ci pourront prochainement être intégrées a) aux recommandations actuellement à l'étude chez Swissnoso sur la gestion des pathogènes résistants dans les hôpitaux et b) au développement, également par Swissnoso, de modules pour le projet Antimicrobial Stewardship Program

8 Comprend: rigorous containment, vaccination, shared decision making, active surveillance (pour la définition: cf. Section 3.4 de ce rapport)

2 Comprend: incitations économiques pour de nouveaux AB, alignement des prix des AB à large spectre et spécifiques, amélioration de la structure informatique pour une surveillance active, meilleure concaténation interinstitutionnelle des données tout au long du traitement des patient-e-s (cf. Sections 5.1 et 5.2 de ce rapport).

10 Comprend: développement continu des directives sur la prescription d'AB, Point of care Tests, post-prescription feedback, responsable spécifique des AB dans chaque institution (cf. Section 3.4 de ce rapport).

11 ANQ: Association nationale pour le développement de la qualité dans les hôpitaux et les cliniques (Ndt)

Toutes ces pas font sens au vu des résultats de ces études et devraient être se poursuivre. Concernant les mesures d'isolement et de confinement, on peut de plus conclure des résultats de cette étude qu'il est judicieux d'intégrer des expert-e-s des sciences sociales et comportementales pour accroître l'efficacité des mesures de contrôle des infections.

Synthèse de l'évaluation des stratégies d'intervention par la procédure Delphi et effets de ces mêmes stratégies tels que rapportés dans la littérature scientifique amènent à recommander d'appliquer de manière plus intensive les trois stratégies les mieux classées suivantes:

1. **Utilisation accrue des „point of care“ tests.** Les principaux obstacles à une utilisation accrue de tests rapides (protéine C réactive ou test de procalcitonine PCT) résultent de leur coût. D'une part, le test de procalcitonine ne figure pas sur la liste des prestations de l'assurance maladie obligatoire; d'autre part, le rapport entre les prix de chacun de ces deux tests dans l'UE et en Suisse est en partie de 1:10. Aussi diverses interventions gouvernementales sont-elles souhaitables afin de rendre ces tests également financièrement abordables.
2. **Feedback immédiat sur la prescription d'AB:** instaurer cette mesure efficace de réduction de la consommation exige d'une part de créer préalablement les conditions informatiques nécessaires à cet effet, tout en sachant qu'il faut s'attendre à des difficultés, notamment dans le secteur ambulatoire (essentiel pour la prescription d'AB), du fait de l'hétérogénéité des systèmes. D'autre part, les acquis cognitivo-psychologiques devraient à l'avenir être mis en pratique dans ces feedbacks, ce qui n'a pas encore été le cas et ne l'est pas actuellement en Suisse dans le cadre des deux programmes nationaux de recherche consacrés à cette problématique.
3. **„Active Surveillance“:** l'introduction par l'OFSP d'une obligation de déclarer certains pathogènes résistants a constitué un premier pas en vue d'une identification limitée de la situation tant infectiologique qu'épidémiologique en lien avec des agents pathogènes. L'introduction de données actualisées dans un feedback immédiat sur la prescription d'AB impose toutefois d'élargir sensiblement cette base de données. Aussi une extension significative des prestations et des compétences d'anresis.ch¹² est-elle recommandée.

Deux autres mesures sont recommandées, d'une part parce qu'elles peuvent avoir un impact considérable sur le système de soins, et d'autre part parce qu'elle constituent un atout pour assurer la durabilité de ce qui a déjà été accompli.

4. **Vaccinations:** Il est recommandé de revoir et, cas échéant, d'étendre l'obligation pour le personnel des établissements sanitaires de se faire vacciner contre les agents bactériens et viraux, ces vaccinations constituant tout à la fois une mesure de protection de la santé au travail à l'encontre des pathogènes résistants et de contrôle de la présence d'éventuelles infections nosocomiales chez les patient-e-s. Une vaccination accrue de la population en général est également recommandée, mais devrait s'effectuer de préférence sur une base volontaire.
5. Cette quatrième recommandation (vaccination), comme aussi l'acceptation des mesures susmentionnées, ainsi que la promotion de la compliance des patient-e-s et la réduction de la demande d'AB par les patient-e-s nécessitent une **sensibilisation accrue de la population**, qui devrait se faire au moyen de campagnes médiatiques appropriées adressant des messages ciblés clairs à des publics bien définis par le biais de canaux ad hoc.

¹² anresis.ch: Centre suisse pour le contrôle de l'Antibiorésistance (Institut des maladies infectieuses, Berne) (NdT)