



MIEUX CIBLER L'ANTIBIOTHÉRAPIE :

Un impératif majeur pour notre système de santé



*Think tank indépendant dédié à la croissance, à la
compétitivité et à la prospérité*

EDITION
AVRIL 2022

AVANT-PROPOS

Alors que la pandémie de la COVID 19 polarise la recherche mondiale et concentre ses moyens sur la virologie, les ravages causés par les infections bactériennes et l'antibiorésistance continuent de croître en silence. Bien que considérée comme un problème majeur de santé publique, cette problématique n'a pas attendu l'hyper-médiatisation de la COVID-19 pour être reléguée au second plan.

En effet, et s'il en fallait une illustration et alors que la livraison des statistiques relatives à la COVID-19 est quotidienne, les dernières statistiques globales publiées sur la question de l'antibiorésistance sur le site de Santé Publique France datent de 2015.* Elles font néanmoins état de données préoccupantes. Un article paru dans *The Lancet* en janvier 2022 évalue l'impact en termes de mortalité à 1,27 millions de morts directement liés à la perte d'efficacité de certains antibiotiques, confirmant une tendance pouvant générer plus de 10 millions de morts d'ici 2050 selon l'OMS.**

Pour lutter contre ce fléau et endiguer sa progression, les pouvoirs publics ont essentiellement mis en œuvre des campagnes de communication afin de promouvoir un meilleur usage des antibiotiques et des mesures de prévention pour limiter la transmission bactérienne.

Parallèlement, la communauté scientifique a fait d'importants progrès dans la compréhension du rôle des bactéries dans le monde du vivant, grâce notamment à l'étude du microbiote.

S'il apparaît aujourd'hui primordial de mieux identifier la nature du risque des bactéries pathogènes en fonction du contexte dans lequel elles constituent une menace (environnement, pathologie, patient) l'approche diagnostique devra également s'intégrer dans une organisation des pratiques médicales mieux adaptée. Elle permettra ainsi une utilisation ciblée et raisonnée des antibiotiques existants ou à venir, et s'inscrira comme un moyen privilégié de lutte contre les infections bactériennes.

A titre d'exemple, citons l'Infection de l'Ulcer du Pied chez le patient Diabétique (UPD) par le *Staphylocoque doré* ; cette bactérie, l'une des bactéries les plus fréquemment rencontrées à l'état naturel est responsable d'infections localisées suppurées et, dans certains cas, d'infections potentiellement mortelles, en particulier chez le patient diabétique. La prévalence du diabète a fait de cette affection un problème de santé publique majeur dont le coût humain est en France de plus de 9 000 amputations par an, avec pour conséquence une dépense qui se chiffre en centaines de millions d'euros pour l'Assurance Maladie. D'autres pathologies, comme la mucoviscidose, les pneumopathies acquises sous ventilation assistée ou les infections ostéo-articulaires (IOA), nécessitent également la mise en œuvre rapide d'une action thérapeutique de précision.

Jacques MARCEAU
Expert santé à la Fondation Concorde

* Les chiffres-clés de la résistance aux antibiotiques en santé humaine : <https://www.santepubliquefrance.fr>

** Naghavi M. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 2022; Jan 20

TABLE DES MATIERES

C'est dans ce contexte, et pour contribuer à apporter des réponses nouvelles à cette problématique complexe, que la Commission Santé de la Fondation Concorde a décidé de réunir un groupe pluridisciplinaire d'experts « Mieux cibler l'antibiothérapie : un impératif majeur pour notre système de santé ». Ce groupe, composé de professionnels de santé, de représentants d'industriels, d'économistes et d'hospitaliers, réunis sous la présidence du Professeur Daniel SERENI, s'est donné pour mission de proposer aux politiques et institutions de santé, des pistes concrètes de solutions avec l'ambition de hisser notre système de santé à la hauteur des ambitions de la France.

1.	La lutte contre l'antibiorésistance : un enjeu sociétal	3
2.	Approches thérapeutiques pour une antibiothérapie mieux ciblée	7
3.	Approches diagnostiques pour une antibiothérapie mieux ciblée	9
4.	Le défi du biofilm bactérien	11
5.	Étude de cas : Infection de l'Ulcère du Pied chez le patient Diabétique par le Staphylocoque doré	13
6.	Les stratégies alternatives	17
7.	Les propositions de la Fondation Concorde	19

1. LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE : UN ENJEU SOCIÉTAL

Si la découverte des antibiotiques par Alexander Fleming date de 1928, la première occasion de leur utilisation massive s'est produite en 1941, après l'attaque japonaise sur Pearl Harbour. Les GI blessés sont mis sous perfusion antibiotique et l'on s'aperçoit qu'il y a moins de morts, moins d'amputations et moins de complications. C'est la première utilisation *larga manu* des antibiotiques, environ 15 ans après leur découverte.

LES ANTIBIOTIQUES SONT-ILS INDISPENSABLES ?

Avant 1941, nous n'utilisons pas d'antibiotiques, mais la population d'avant 1941 est-elle comparable à celle d'aujourd'hui ? Les capacités de résistance immunitaire de la population de 2022 sont probablement sensiblement différentes. Une certaine proportion de la population actuelle n'aurait pas survécu avant 1941, emportée par la rougeole, la scarlatine, les entérites... En effet, le taux de mortalité infantile s'élevait à 143 ‰ en moyenne entre 1901 et 1909 en France métropolitaine. Il est deux fois plus faible à la fin des années 1930 (autour de 70 ‰). Il culmine à 113,7 ‰ en 1945 à l'issue de la Seconde Guerre mondiale, avant de décroître de nouveau régulièrement : il passe de 51,9 ‰ en 1950 à 21,9 ‰ en 1965 et à 10 ‰ en 1980. Il continue de baisser jusqu'à 3,6 ‰ en 2005. La mortalité infantile est alors environ 35 fois plus faible qu'un siècle auparavant.*

Lorsque l'on étudie l'évolution de la courbe de mortalité par pathologies infectieuses aux USA, elle augmente en 1918 lors de l'épisode de grippe espagnole, mais elle ne présente aucune inflexion lors de l'introduction des antibiotiques en 1941. D'autres cofacteurs, dont l'hygiène, interviennent sans doute. Les premiers travaux publiés sur les pneumonies en 1925 font état d'un taux de guérison de 60%. A l'heure actuelle, avec les antibiotiques, le taux de guérison se situe entre 80 et 90%.

UN RISQUE COLLECTIF D'IMPASSE THÉRAPEUTIQUE

Aujourd'hui, nous sommes sous la pression d'un risque collectif d'impasse thérapeutique, que l'Organisation Mondiale de la Santé prédit pour 2050 si nous ne changeons rien d'ici là. Le fait de ne plus disposer d'antibiotique efficace après 2050 met-il l'humanité en péril ? Pas nécessairement, mais ne plus bénéficier des antibiotiques nous exposerait par exemple aux surinfections bactériennes liées aux infections virales.

* <https://journals.openedition.org/eps/7314>

ACCEPTERONS-NOUS DE RISQUER DE PLUS EN PLUS DE PERTES DE CHANCES DE GUÉRISON, CELLES DE NOS ENFANTS, PARCE QUE NOTRE GÉNÉRATION AURA DILAPIDÉ SON PATRIMOINE ANTIBIOTIQUE À PEINE CONSTITUÉ ?

LA FRANCE, TOUJOURS GRANDE CONSOMMATRICE D'ANTIBIOTIQUES

La France n'est pas loin d'être championne du monde de la consommation d'antibiotiques. Cette consommation est effective dans deux domaines : la médecine humaine et la médecine vétérinaire. Pendant de longues années, une consommation très importante a eu lieu en médecine vétérinaire sans aucun contrôle, du fait notamment du développement des formes intensives d'élevages. Depuis 10 ans, une réduction drastique de l'utilisation des antibiotiques dans les élevages a permis une réduction importante de l'exposition.

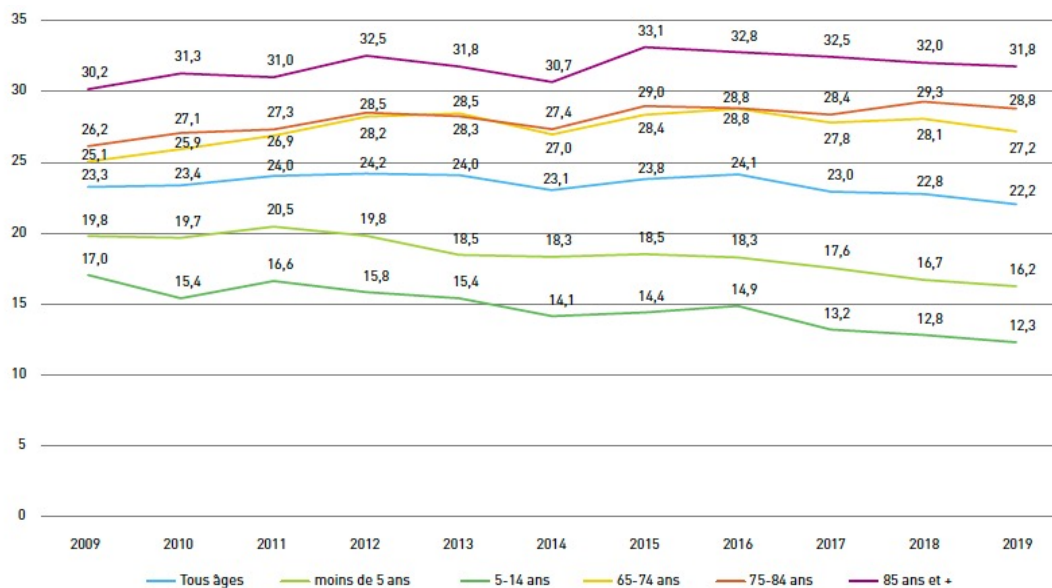
CHIFFRES CLÉS 2019 (SANTÉ PUBLIQUE FRANCE- ACTUALITÉS – 18 NOVEMBRE 2020)

En santé humaine, 93 % des antibiotiques sont dispensés en médecine de ville et 7 % en établissements de santé ; parmi ceux dispensés en ville, 15 % relèvent d'une prescription hospitalière.

La consommation d'antibiotiques amorce une lente diminution en établissement de santé (-9,6% depuis 2015 exprimée en DDJ). Elle baisse de 18% de 2009 à 2019 en secteur de ville lorsqu'elle est exprimée en nombre de prescriptions.

Les niveaux de consommation observés en santé humaine en France demeurent 30% au-dessus de la moyenne européenne (données ECDC). Il est donc primordial de continuer à promouvoir et d'amplifier les actions en faveur d'un bon usage des antibiotiques auprès de tous les acteurs concernés : citoyens, patients, professionnels de la santé humaine et animale, et décideurs.

La résistance bactérienne chez les entérobactéries, en particulier chez *Escherichia coli*, amorce, elle aussi, une diminution en ville et en établissement de santé. Elle reste à inscrire dans la durée.



CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES (DDJ) EN SECTEUR DE VILLE POUR QUELQUES CLASSES D'ÂGE, FRANCE 2009-2019

La dose définie journalière (DDJ) est la posologie de référence fixée par l'OMS pour un adulte dans l'indication principale de chaque antibiotique.

Source : Santé Publique France – Novembre 2020

En médecine humaine, les antibiotiques sont bien entendu utiles. Le problème est d'éviter l'antibiothérapie excessive, sans aucun apport. En fait, nous ne disposons pas des chiffres réels de leur consommation. Nous connaissons les volumes prescrits, dispensés par les pharmacies, ce qui ne correspond pas forcément à ce qui est consommé. Ainsi, une étude sur l'observance réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes nous donne une indication sur la consommation réelle post-hospitalisation :

« Parmi les patients ayant été hospitalisés dans notre service, sortant avec une prescription d'antibiotiques, seuls 46 % étaient observants » Pr Albert SOTTO, Chef du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nîmes.

L'ANTIBIORÉSISTANCE S'ACCROÎT AVEC LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

Le principal facteur d'émergence de résistances est la consommation d'antibiotiques. C'est donc le premier levier effectif sur lequel on peut jouer. Pour cela, deux grands types d'actions simples peuvent être favorisées :

- Réduire les indications, c'est-à-dire ne traiter que les patients qui en ont besoin
- Réduire la durée de traitement

L'impact respectif de ces deux mesures est probablement différent sur l'émergence de résistances bactériennes. L'émergence de résistances peut être extrêmement rapide. Dès les premiers jours, une antibiothérapie a un impact sur la flore microbienne des patients. S'il faut choisir entre les deux actions, la réduction des indications est probablement la plus efficace contre l'antibiorésistance.

COMMENT PARVENIR À MIEUX CIBLER LES INDICATIONS AFIN DE RÉDUIRE NOTRE FORTE CONSOMMATION ? NOTRE SOCIÉTÉ EST-ELLE PRÊTE À ACQUÉRIR UNE NOUVELLE CULTURE MÉDICALE EN MATIÈRE D'ACCÈS AUX TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES ?

RÉSORBER LE DÉCALAGE ENTRE LES RECOMMANDATIONS ET LA PRATIQUE QUOTIDIENNE

La prescription d'antibiotiques fait l'objet de nombreuses recommandations à destination du personnel médical. Toutefois, il existe un réel décalage entre les recommandations et ce qui se déroule dans la vraie vie.

Comment rendre réelle l'application des recommandations dans la pratique quotidienne ? Les soignants craignent qu'il leur soit difficile d'être seuls le moteur d'une évolution. Il s'agit encore d'un problème sociétal. La patientèle fera bouger les lignes lorsqu'elle posera au médecin la question de la pertinence d'une prescription de longue durée.

Prenons l'exemple des USA. Les recommandations pour les pneumonies sont d'une durée relativement courte, respectant en cela le principe d'une antibiothérapie efficace : frapper fort une fois, à savoir avec un traitement court à forte dose. Or, il s'y passe exactement le contraire dans la pratique : les traitements y sont longs et à petite dose. En cause, l'avocat dans la salle d'attente. La société civile juridique est persuadée qu'il faut traiter longtemps à petite dose pour éviter les effets indésirables. C'est exactement le contraire du bon usage. Ainsi, l'épidémiologie aux USA est catastrophique, quasi similaire à un pays comme l'Inde.

A l'inverse, dans les pays du Nord de l'Europe, il est courant de ne pas avoir de prescription antibiotique à l'issue d'une consultation médicale, en particulier grâce à l'utilisation plus systématique des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) comme ceux qui permettent de dépister les angines à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A qui peuvent relever d'une antibiothérapie. En France et dans les pays latins, ce n'est pas encore une pratique courante.



2. APPROCHES THÉRAPEUTIQUES POUR UNE ANTIBIOTHÉRAPIE MIEUX CIBLÉE

ENCADRER ET OPTIMISER LA DÉLIVRANCE DES ANTIBIOTIQUES

Réduire la consommation et instaurer des politiques en matière d'antibiothérapie a bien un impact sur la résistance aux antibiotiques. En Espagne, les taux de résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones étaient majeurs du fait de leur vente libre en pharmacie. Après régulation, les taux de résistance ont baissé. La lutte est donc profitable.

Le packaging des antibiotiques a aussi un impact. Aller jusqu'au bout en finissant la boîte pour « ne pas gâcher », alors que la durée de la prescription est inférieure au nombre de prises possibles dans le conditionnement « standard ». Ne pas tout consommer pose aussi le problème du rejet dans l'environnement probablement très délétère. Dans plusieurs pays, et en expérimentation dans plusieurs régions de France, une délivrance individualisée est mise en place. Pour cela, il faut bien sûr définir une durée de traitement individualisée.

INDIVIDUALISER LES DURÉES DE TRAITEMENT

« Dans notre service, nous avons choisi de baisser la durée à 3 jours pour les patients en bon état de santé par ailleurs. Pour toutes les pneumonies hospitalisées qui ne vont pas en réanimation, qui s'améliorent à J3, on arrête le traitement versus placebo. Aucune différence constatée. Nous venons de publier l'essai dans "The Lancet" » Pr Aurélien DINH, Infectiologue, Hôpital Universitaire Raymond Poincaré à Garches (AP-HP).

Il convient d'individualiser la durée de traitement. « Les patients très immunodéprimés sont traités plus longtemps. Lorsque les patients vont bien, selon quelques critères très simples, nous arrêtons l'antibiothérapie. Les critères sont les suivants : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, saturation et tension artérielle. Ces critères sont objectifs. Ce ne sont pas des marqueurs biologiques » précise le Pr DINH.

RÉDUIRE LA DURÉE DE TRAITEMENT

D'une façon générale, les durées de traitements antibiotiques sont très mal codifiées. Prenons le cas des infections vertébrales osseuses. Les recommandations sont de 6 à 12 semaines de traitement antibiotique. Des essais réalisés en milieu hospitalier ont montré qu'aucune différence n'était mise en évidence entre un traitement de 6 semaines et un traitement de 12 semaines. L'histoire des infections respiratoires montre la même tendance. Il y a quelques années, la durée de traitement préconisée était 10 à 15 jours, voire 3 semaines lorsque les indications étaient incertaines.



EN RÉDUISANT LA DURÉE, ON AMÉLIORE LA COMPLIANCE, ON DIMINUE LES EFFETS INDÉSIRABLES ET ON RÉDUIT LES COÛTS

CONTRÔLER L'ANTIBIORÉSISTANCE EN VILLE

Jusqu'alors, on a surtout évoqué la présence de bactéries multi-résistantes (BMR) en milieu hospitalier. Aujourd'hui les BMR sont également actives à la ville. 95% des prescriptions antibiotiques sont réalisées en ville, mais la densité de prescriptions antibiotiques en rapport avec le nombre de personnes y est plus faible (en services de réanimation par exemple, tous les patients sont sous traitement antibiotique). Les prescriptions de ville concernent les infections respiratoires au sens large du terme (bronchites, pneumonies).

Il est possible d'individualiser la durée de traitement et d'assurer un suivi à la ville grâce aux nouveaux objets connectés. Le patient est suivi en permanence, par des téléopérateurs, sous supervision d'un médecin pour l'ensemble de la plateforme. Cette surveillance s'effectue en lien avec le médecin traitant de chaque patient. Ce modèle s'inspire de la plateforme COVIDOM mise en place par l'AP-HP pour surveiller les patients COVID. « Nous allons prochainement lancer cet essai d'individualisation de la durée de traitement en ville, à partir de critères simples et objectifs » informe le Pr DINH.

Plus généralement, la possibilité de surveiller des patients à distance de manière objective et régulière, avec une plateforme opérable par des auxiliaires de santé est très intéressante d'un point de vue médico-économique. C'est sans aucun doute un bon moyen de contrôler l'antibiorésistance en ville.

Outre les infections respiratoires, d'autres projets sont également envisageables. Des critères d'arrêt sont en cours d'études pour les infections urinaires et les érysipèles. 90 % des prescriptions d'antibiotiques en ville concernent ces 3 pathologies. Cela représente 90 % des 80 % des prescriptions d'antibiotiques en France.

3. APPROCHES DIAGNOSTIQUES POUR UNE ANTIBIOTHÉRAPIE MIEUX CIBLÉE

LES TESTS RAPIDES EFFICACES POUR RÉDUIRE LES INDICATIONS

Comment réduire les indications ? Pour cela, il faut être sûr du diagnostic bactérien de certaines pathologies. C'est extrêmement compliqué. Prenons par exemple les infections respiratoires, il est probable qu'environ 70% d'entre elles soient d'origine virale. Pour autant, elles sont traitées par antibiotiques. Jusqu'à récemment, l'évaluation de l'origine bactérienne des infections était réalisée sur la base de signes cliniques, et de signes biologiques, à la fois peu sensibles et peu spécifiques.

Toutefois, la présence d'un virus dans le nez d'un patient immunodéprimé au bord de l'étouffement conduit-elle à se dispenser complètement d'une antibiothérapie ? À l'heure actuelle, certainement pas. Il existe toujours la possibilité d'être face à une bactérie profonde qui n'aurait pas été détectée. Dans le cas d'un patient extrême, immunodéprimé, très gravement atteint, cela n'aura pas d'impact.

Un patient qui consulte son médecin traitant avec des symptômes de toux, de crachats, se voit prescrire une antibiothérapie dans la plupart des cas. L'enjeu est faible car globalement, la situation du patient s'aggrave peu, alors qu'à l'hôpital, l'état des malades est déjà grave lors de leur admission.

La plupart des angines (environ 80%) sont virales et l'antibiothérapie est dans ce cas inutile. L'utilisation d'un TROD angine permet de diminuer le recours à une antibiothérapie inutile. Aujourd'hui disponibles en pharmacie, Ils donnent une réponse en quelques minutes à la question posée : virus ou bactérie ?

LES TESTS RAPIDES DEVRAIENT À L'AVENIR ÊTRE LARGEMENT DÉPLOYÉS EN VILLE POUR BÉNÉFICIER DE LEUR EFFICIENCE RAPIDE ET DE LEUR IMPACT SUR L'ANTIBIOTHÉRAPIE.

Ils ont démontré leur impact majeur sur la consommation antibiotique. Et en conséquence un impact majeur sur la résistance.

VIRUS OU BACTÉRIE, UN DIAGNOSTIC PARFOIS COMPLEXE

Dans certaines situations, poser le bon diagnostic n'est pas toujours facile. Par exemple, pour les infections respiratoires, sauf à être invasif, les moyens diagnostics utilisables en routine ne permettent pas d'identifier l'agent infectieux qui est en cause. Nous assistons actuellement à l'émergence de nouveaux tests diagnostiques permettant d'aborder les pathologies dans une approche dite « syndromique ».



Cette approche se veut exhaustive, permettant l'identification simultanée par détection des ADN de l'ensemble des micro-organismes soupçonnés dans une maladie infectieuse. Ceci permet de ne pas prescrire d'antibiotique en cas d'infection virale. Toutefois, dans ce cas, il est possible d'avoir affaire également à une surinfection bactérienne. En particulier chez un patient immunodéprimé, peut-on conserver la démarche de ne pas prescrire d'antibiotique en cas d'identification d'un virus lors d'un test PCR ? D'autre part, ces tests PCR mesurent la présence de matériel génétique d'un pathogène. Ceci ne signifie pas qu'il soit vivant ou même vraiment virulent.

LE BON USAGE DES EXAMENS MICROBIOLOGIQUES

Pour faire le bon diagnostic, il faut également différencier l'infection de la colonisation. La question qui se pose est la suivante : le patient est-il infecté ou la plaie est-elle colonisée ? La colonisation est un concept qui définit un phénomène naturel par lequel des bactéries vivent en symbiose avec leur milieu environnant et n'entraînent pas d'infection. C'est un gros souci dans le domaine du traitement des plaies cutanées, qui sont colonisées de facto. Les escarres par exemple sont colonisées de manière quasi constante. Si on réalise un prélèvement superficiel avec un écouvillon sur une plaie cutanée, on trouvera obligatoirement la présence de bactéries. Une identification bactérienne faite par un laboratoire sur la base de ce prélèvement entraînera la réalisation d'un antibiogramme. Le microbiologiste, n'ayant pas suffisamment d'informations, rendra un résultat positif alors que le patient n'est pas infecté. Cela déclenchera la plupart du temps la prescription d'une antibiothérapie absolument pas indiquée dans cette situation.

Tout cela nécessite d'être expliqué au corps médical et aux personnels paramédicaux pour remettre en cause certaines pratiques habituelles. Une bandelette urinaire systématique lors de l'accueil d'un patient ne présente aucun intérêt. Elle sera positive en cas de colonisation. Cela entraînera une surconsommation d'antibiotiques.

DE NOUVEAUX OUTILS DIAGNOSTICS POUR DÉTECTER LA VIRULENCE DES BACTÉRIES

Il faudrait compléter les moyens diagnostics par de nouveaux tests capables d'identifier la virulence des agents infectieux. Habituellement, en cas d'infection, la bactérie est virulente. Dans le domaine du pied chez le patient diabétique, il a été démontré que la bactérie la plus fréquemment en cause, le staphylocoque doré, était non virulent sur les plaies colonisées. Il est en revanche virulent sur les plaies infectées. En étudiant l'équipement de virulence du staphylocoque, il a été démontré que certains clones étaient virulents et d'autres non et surtout, que certains patients étaient « colonisés » par des staphylocoques virulents. Les plaies de ces personnes évoluent de façon dramatique en une quinzaine de jours. L'idée est donc dans ce cas de prélever toutes les plaies afin de distinguer les staphylocoques virulents et non virulents.



4. LE DÉFI DU BIOFILM BACTÉRIEN

LES ORIGINES DU TERME « BIOFILM »

L'inventeur du nom « biofilm » est un américain : John William Costerton. En 1978, quand il était en stage postdoctoral à l'Université de Calgary, Costerton a secoué les fondations de la microbiologie avec une nouvelle vision de la vie bactérienne. Il a travaillé avec son équipe sur un moyen de voir la structure d'une substance gluante qui semblait ancrer les bactéries sur la paroi intérieure des estomacs de bétail. Des colonies naturelles de bactéries créaient leur propre microhabitat, se collaient aux surfaces et se couvraient d'une couche visqueuse de molécules protectrices. Costerton a nommé ces molécules « biofilms ». Les chercheurs ont découvert que les bactéries en biofilm formaient une sorte de communauté, avec différentes espèces s'occupant de différentes tâches. De nombreux programmes de recherches ont depuis été consacrés au biofilm.

LE BIOFILM, UN PHÉNOMÈNE NATUREL

Dans le cycle de vie des bactéries, une partie de la population est en permanence dans un comportement de type biofilm. Il s'agit là d'une stratégie qui leur a permis de survivre et d'évoluer sur Terre pendant plusieurs milliards d'années. Une population foisonnante de micro-organismes est la première victime d'un produit toxique. Par contre, la partie de la population qui s'est organisée en biofilm, dont le métabolisme est plutôt bas, n'est pas impactée par ce même produit toxique.

Ainsi, les antibiotiques sont efficaces sur la partie planctonique d'une infection bactérienne. On sait donc très bien traiter les infections aiguës d'un pathogène qui foisonne, grâce aux antibiotiques utilisés de longue date. Lorsque l'antibiotique est inefficace, ou d'une efficacité insuffisante, les bactéries s'installent en biofilm pour résister à « l'orage antibiotique ». L'infection peut alors redémarrer dans les semaines ou les mois qui suivent.

LA PRISE EN COMPTE DU COMPORTEMENT BIOFILM EST INDISPENSABLE DANS LE CAS DES INFECTIONS CHRONIQUES.

LES BIOFILMS, UNE SOURCE D'INFECTIONS NOSOCOMIALES

L'impact indirect des biofilms sur la transmission de germes pathogènes reste largement sous-estimé. L'environnement hospitalier n'échappe pas à la colonisation par des biofilms bactériens qui représentent des réservoirs idéaux pour les micro-organismes. Ces réservoirs s'intègrent dans un cycle de contamination qui inclut les patients, les agents causaux (micro-organismes) et des vecteurs tels que l'air, l'eau, le staff médical, les insectes, ou les dispositifs médicaux.



DES PATHOLOGIES FRÉQUEMMENT CONCERNÉES

En pratique, les microbiologistes et les infectiologues connaissent le biofilm et savent qu'il est lié aux phénomènes de récives. Il est fréquent dans le cas de l'infection du pied chez le patient diabétique. La plaie est nettoyée pour éliminer manuellement le biofilm et ensuite, il faut chercher le meilleur traitement pour éviter une réinstallation de l'infection.

Pour les plaies des prothèses, le biofilm est directement visible, donc accessible. Concernant les infections ostéo-articulaires, les données sont aujourd'hui bien établies en France. Le surcoût est évalué à plus de 600 millions d'euros (cf.infra page 14).

On invoque également le biofilm dans les infections urinaires. Les récives sont causées par l'installation d'un biofilm d'*Escherichia coli* dans la vessie. Le biofilm est une complication des infections pulmonaires. Il a aussi pu être caractérisé dans les cas d'otites. Plus généralement, toutes les pathologies infectieuses sont concernées.

ÉVITER LA FORMATION DU BIOFILM

La particularité des bactéries qui vivent dans le biofilm est leur quiescence : elles vivent au ralenti. Dans la nature, les bactéries sont majoritairement présentes sous forme de biofilm et non planctonique. Elles se protègent ainsi des agents physiques et chimiques. Le biofilm se présente comme une sorte de glue, générée par la sécrétion d'exopolysaccharide par les bactéries en état de ralentissement métabolique. Cet état va empêcher les antibiotiques d'agir puisqu'ils sont actifs sur les bactéries en phase de croissance. L'antibiotique va rencontrer à la fois un écueil pharmacocinétique, c'est-à-dire une difficulté de pénétration du biofilm, et un écueil pharmacodynamique puisque les bactéries sont en quiescence.

Les concentrations minimales inhibitrices, pour tuer les bactéries, devront être multipliées par 10, par 100, voire par 1000. On ne peut évidemment pas augmenter les posologies dans ces proportions au risque de tuer le malade. Il faut trouver des parades à ce biofilm et en premier lieu, éviter qu'il se forme.

UNE DÉTECTION INSUFFISANTE EN PRATIQUE COURANTE

Sur un patient, il est d'une part très difficile d'isoler une bactérie issue d'une communauté organisée sous forme de biofilm, et d'autre part très difficile aussi de détecter comment l'empêcher de former un biofilm. C'est la raison d'une relative méconnaissance de ce mécanisme chez les professionnels de santé. Un outil pour mesurer le biofilm et mesurer l'action d'un antibiotique contre une bactérie qui fabrique du biofilm est indispensable. On a plus de chances d'éviter l'échec en choisissant l'antibiotique le plus adapté à cette situation plutôt qu'un traitement probabiliste.

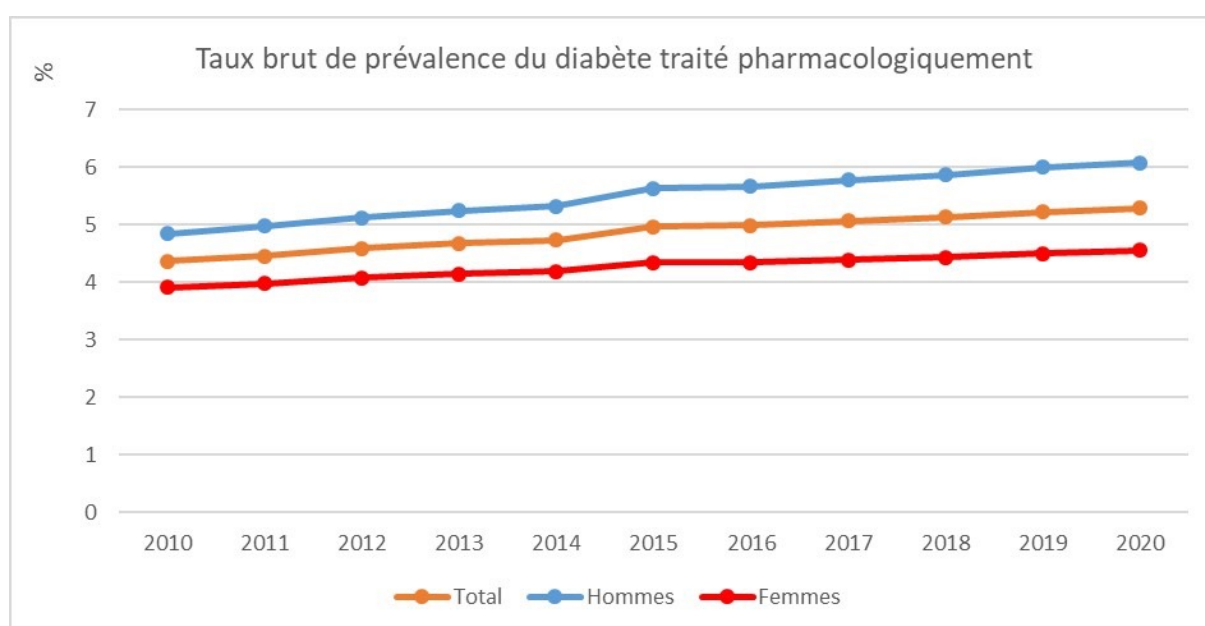


5. ÉTUDE DE CAS : INFECTION DE L'ULCÈRE DU PIED CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE PAR LE STAPHYLOCOQUE DORÉ

LE DIABÈTE ET SES PATHOLOGIES : UNE PART IMPORTANTE DES DÉPENSES DE SANTÉ

En 2018, 8,5 milliards d'euros de remboursements tous régimes confondus ont été consacrés au diabète, soit 5 % du total des remboursements.* Les dépenses liées aux plaies du diabétique sont estimées 8 % de ce montant, soit pour 2018 environ 680 millions d'euros.

En France en 2020, plus de 3,5 millions de personnes étaient traitées par médicament pour un diabète, soit 5,3 % de la population. En 2020, le diabète a continué sa progression avec quasiment le même niveau de croissance que les années précédentes.

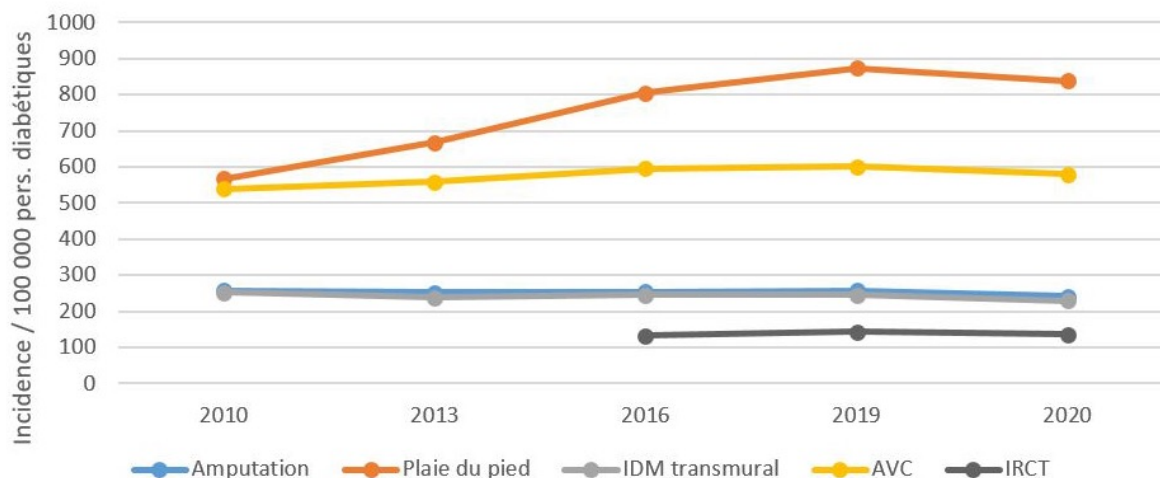


Source : Santé Publique France - Le diabète en France : Les chiffres 2020 – Publication du 10 novembre 2021

En 2020, les complications chroniques liées au diabète restent très fréquentes. Néanmoins, pour la première fois depuis le début du suivi en 2010, les hospitalisations pour plaies du pied et accident vasculaire cérébral ont diminué mais de façon modérée. La survenue des amputations de membre inférieur, des infarctus du myocarde transmuraux et de l'insuffisance rénale chronique terminale, qui étaient relativement stables depuis le début du suivi, diminuent également mais de façon modeste.

* https://www.ameli.fr/sites/default/files/2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie_1.pdf

Evolution de l'incidence des hospitalisations pour complications liées au diabète en France entre 2010 et 2020



Source : Santé Publique France - Le diabète en France : Les chiffres 2020 – Publication du 10 novembre 2021

L'INFECTION DU PIED CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE : UNE ATTEINTE INSIDIEUSE

Le patient diabétique ne ressent aucune douleur car ses extrémités sont insensibles à cause de sa pathologie. Il met donc du temps à s'apercevoir qu'une plaie s'est installée et est infectée. Dès la première consultation médicale, l'infection constatée est importante. Généralement, cette infection est la conséquence d'une mauvaise hygiène de vie, d'un mauvais suivi du diabète et la mise en place d'une bonne observance par le patient est difficile. Lorsque le patient est hospitalisé, l'infection poursuit son œuvre faute de pouvoir vraiment l'arrêter. On doit la plupart du temps pratiquer plusieurs amputations successives.

L'ULCÈRE DU PIED CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE (UDP) : UNE INFECTION GRAVE ET RÉCIDIVANTE

Le diabète est la première cause d'amputation non traumatique des membres inférieurs. Les infections du pied diabétique sont en France de l'ordre de 70 000 cas annuels dont 25 % récidivent. En France, 1,3 millions de patients diabétiques sont atteints d'un Ulcère du Pied. La croissance attendue est de 4% par an.

Ce problème majeur de santé publique provoque plus de 9 000 amputations chaque année en France et 50 000 en Allemagne, avec des surcoûts estimés à plus de 660 millions d'euros pour l'Assurance Maladie.* La mortalité des patients est 2,5 fois plus importante chez ceux qui sont atteints d'un UDP que chez les patients diabétiques qui ne sont pas atteints par cette complication. Cela justifie l'exploration méticuleuse de toute plaie qui doit être considérée comme infectée.

* Assurance Maladie, Rapport « Charges et produits pour l'année 2017 », juillet 2016

L'ULCÈRE DU PIED CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE : UNE PRISE EN CHARGE COMPLEXE

L'infection du pied diabétique implique une prise en charge multidisciplinaire, médico-chirurgicale et en lien étroit entre microbiologiste, infectiologue, chirurgien vasculaire, diabétologue. Une documentation microbiologique de qualité est primordiale pour le succès thérapeutique.

LE RÔLE INDISPENSABLE DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic pilote la démarche du clinicien et conditionne le parcours de soins du patient. Face au biofilm, la seule stratégie thérapeutique consistait à administrer des doses d'antibiotiques de 100 à 1000 fois plus importantes que les doses normales. Le risque est tel pour le patient que l'on se trouve alors dans une impasse thérapeutique. Il n'existe pas de moyen pour anticiper, prévenir, et les seules solutions sont palliatives. On arrive au paradoxe suivant dans le cas du pied diabétique : que l'on traite ou pas avec un antibiotique, le résultat final est identique.

LES APPORTS CLINIQUES DU TEST DIAGNOSTIC ANTIBIOFILMOGRAMME

L'utilisation d'un test diagnostique de type « antibiofilmogramme » permettrait d'évaluer la capacité de la bactérie à s'installer en biofilm et ainsi recommander l'antibiotique susceptible de l'en empêcher.

Dans le cas de l'infection du pied chez le patient diabétique, la plaie est nettoyée pour éliminer manuellement le biofilm. Ensuite, il faut chercher le meilleur traitement pour éviter une réinstallation de l'infection.

Ce cas clinique idéal d'utilisation du test Antibiofilmogramme® a permis d'engager une étude pilote a été réalisée en collaboration avec les cliniciens du CHU de Nîmes, du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), des Hospices Civils de Lyon et du CHU de Nantes, à l'initiative de la société BioFilm Control.

Cette étude prospective comparative multicentrique et observationnelle avait pour objectif d'analyser les performances du test Antibiofilmogramme® comparé à l'état de l'art basé sur des méthodes d'antibiogrammes classiques. Détecter l'efficacité des antibiotiques sur le comportement biofilm des bactéries plutôt que sur leur croissance en milieu liquide est un changement de paradigme qui permet de réduire le temps de résultat en apportant en plus un bénéfice clinique.

Les résultats de l'étude, récemment publiés, ont montré qu'une évolution favorable de la plaie était observée pour 80% des patients lorsque l'Antibiofilmogramme® était concordant avec l'antibiothérapie administrée, contre 38% dans le groupe discordant.* La conclusion de l'étude est ainsi formulée :

« Les résultats des premières évaluations cliniques sont prometteurs quant à l'intérêt de l'antibiofilmogramme dans le choix des antibiotiques devant un ulcère du pied chez les diabétiques ».

UNE ÉCONOMIE IMPORTANTE LIÉE À L'UTILISATION D'UN TEST DIAGNOSTIC

L'impact peut-être très fort pour un coût très faible. Le diagnostic ne représente que 2,2 % de la consommation de biens et de soins médicaux en France (DREES, comptes de la santé (base 2010 pour la période 2001-2005 ; base 2014 pour la période 2006-2019). On peut estimer à 600 millions le surcoût annuel imputable au seul UDP (cf.supra page 14)

EN ÉVALUANT À 2 % L'INVESTISSEMENT DIAGNOSTIC NÉCESSAIRE POUR ÉLIMINER CE SURCÔT, 12 MILLIONS D'EUROS SUFFISENT POUR RÉALISER UNE ÉCONOMIE D'ENVIRON 600 MILLIONS D'EUROS.

* Sotto, A. et al. Evaluation of the Use of Antibiofilmogram Technology in the Clinical Evolution of Foot Ulcers Infected by Staphylococcus aureus in Persons Living with Diabetes: A Pilot Study. J. Clin. Med. 2021, 10, 5928.



6. LES STRATÉGIES ALTERNATIVES

RECYCLER D'ANCIENS ANTIBIOTIQUES

Il est possible de recycler d'anciens antibiotiques, inutilisés depuis longtemps mais qui restent efficaces. Par exemple, le triméthoprim est efficace dans les infections urinaires, de même que le mecillinam qui a une meilleure efficacité que l'amoxicilline.

UTILISER DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES POUR BACTÉRIES MULTI-RÉSISTANTES (BMR)

De nouveaux antibiotiques émergent mais ils trouvent difficilement leur part de marché. Le plus souvent, il ne s'agit pas d'innovations, mais plutôt ce qu'on appelle communément des « me-too », des produits similaires. Lorsque de nouvelles molécules sont disponibles, elles sont réservées à des stratégies de dernier recours. Ainsi, l'industrie investit sur des nouveautés que l'on se garde de prescrire. Par ailleurs, l'État n'envisage pas de mettre en place un système « non profit ». Il faudrait peut-être s'inspirer des systèmes de compensations que l'État met en place dans le secteur de l'énergie. Ainsi l'industrie pharmaceutique pourrait être partie prenante pour favoriser une baisse de consommation.

TRAITER LES PROTHÈSES GRÂCE AUX ULTRA-SONS

Quand vous utilisez du matériel comme une prothèse de hanche, il suffit d'un très faible inoculum de bactéries pour que survienne une infection. En cause, la dégradation du matériel. Une solution consiste à traiter la prothèse dans une machine produisant des ultrasons qui décollent le biofilm de la prothèse. Ce n'est pas utilisable en action thérapeutique.

PRÉVENIR LES MALADIES BACTÉRIENNES : LA COMPÉTITION BACTÉRIENNE, LES BACTÉRIOPHAGES ET LA VACCINATION

Une stratégie de prévention, qui pourrait s'appliquer au biofilm, est en cours de discussion et de développement. Il s'agit, par exemple, dans une infection à *Escherichia coli*, d'introduire une bactérie *Escherichia coli* non pathogène, afin qu'elle prenne la place de l'autre. Il serait envisageable par exemple d'injecter des Staphylocoques non virulents préalablement à l'insertion des prothèses pour éviter le développement du biofilm. La compétition bactérienne est une piste intéressante pour la prévention.

Une autre piste est la destruction des bactéries par des virus bactériophages. Cela pose encore des problèmes de labels, d'autorisations, de sécurité. De plus, chaque bactériophage est spécifique d'une bactérie. Leur processus de fabrication n'est pas encore industrialisable. Les posologies et le temps de traitement ne sont pas évalués.

La vaccination sous toutes ses formes est également une piste. C'est un outil très important pour éviter les maladies infectieuses.



7. LES PROPOSITIONS DE LA FONDATION CONCORDE

Les infections bactériennes constituent une menace permanente pour la population. Elles nécessitent la mise en œuvre d'approches stratégiques affinées, afin de préserver l'efficacité des moyens de lutte disponibles que sont les molécules antibiotiques. Elles génèrent des surcoûts importants en cas de récurrence conduisant à des infections chroniques.

Des recommandations précises doivent être adressées au corps médical et aux pouvoirs publics. Voici les propositions de la Fondation Concorde :

1 METTRE EN PLACE DÈS L'ÉCOLE UNE ÉDUCATION SANITAIRE
Le problème de la résistance bactérienne est largement un sujet d'éducation civique. Il faut commencer dès l'école à sensibiliser nos enfants, à l'instar de ce qui existe pour les comportements face à la circulation routière. C'est bien une affaire de culture. Le médecin peut argumenter, mais il est compliqué de convaincre les parents d'un enfant malade qu'il n'a souvent pas besoin de prendre des antibiotiques. Si l'information entrait dans le cadre d'une éducation, ce souci n'existerait probablement pas. Le message doit être adressé non seulement aux personnels médicaux et paramédicaux, mais surtout à la population en général, sans doute aujourd'hui via les réseaux sociaux.

2 AMÉLIORER LA FORMATION DE TOUS LES SOIGNANTS EN MATIÈRE DE DIAGNOSTIC ET DE THÉRAPIE INFECTIEUSE
Quasiment rien n'existe dans le domaine du bon usage des traitements antibiotiques en matière de formation du personnel paramédical. Dans leur formation initiale, on explique aux personnels infirmiers l'importance de l'observance, du bon usage des antibiotiques et anti-infectieux. Tout au long des études médicales, des messages seront répétés aux futurs diplômés.

3 PRESCRIRE UN TEST DIAGNOSTIC ANTIBIOFILM SYSTÉMATIQUE EN VILLE ET À L'HÔPITAL EN CAS D'INFECTION BACTÉRIENNE RÉCIDIVANTE POUR CIBLER UNE ANTIBIOTHÉRAPIE ADAPTÉE
RÉALISER UN SECOND PRÉLÈVEMENT EN CAS DE RÉCIDIVE INFECTIEUSE, POUR IDENTIFIER LE PATHOGENE ET S'ASSURER QU'IL SOIT IDENTIQUE À CELUI AYANT CAUSÉ LA PREMIÈRE INFECTION
DANS UN SECOND TEMPS, UTILISER LE TEST DIAGNOSTIC ANTIBIOFILM À PLUS LARGE

ÉCHELLE, DÈS LA PRIMO-INFECTION, AFIN DE RÉDUIRE LES TAUX DE RÉCIDIVE

Le biofilm est l'angle mort diagnostic et thérapeutique d'une infection. Dans tous les cas, entre 2 et 3 % de la population bactérienne s'installe en biofilm dans une stratégie de survie. Les bactéries sont alors tolérantes aux antibiotiques. C'est dans cette population qu'interviennent les mutations qui déclenchent les antibiorésistances. Il est très logique que le biofilm soit le berceau de l'antibiorésistance.

4 FAVORISER LA RECHERCHE ET L'INNOVATION DANS LE DOMAINE DU DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE

La France investit peu dans le diagnostic biologique d'une manière générale. La pandémie de COVID a mis en évidence l'importance du diagnostic biologique comme moyen efficace de lutte contre une menace virale. Les infections bactériennes constituent également une menace qui doit nous inciter à investir fortement dans le diagnostic biologique.

5 FAVORISER LA RECHERCHE, LA MISE SUR LE MARCHÉ ET L'UTILISATION CIBLÉE DE SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES EN MATIÈRE DE LUTTE CONTRE LES INFECTIONS BACTÉRIENNES (THÉRAPIE PAR LES PHAGES, COMPÉTITION BACTÉRIENNE)

Les stratégies alternatives existent et sont encore à l'état de pistes. Des investissements sont nécessaires pour les rendre opérationnelles dans la pratique courante.

6 ACCÉLÉRER LE DÉPLOIEMENT ET L'UTILISATION DES CONTRATS À IMPACTS

Le Test Diagnostic, à l'image des projets de prévention santé, trouve son modèle économique dans l'évaluation et la mesure des coûts sociaux-économiques évités qu'il engendre. Or aujourd'hui il existe un outil pour financer et favoriser l'émergence de projets sociaux et environnementaux qui permettent de générer des économies de finance publique : les Contrats à Impact. Ces contrats permettent de faire le lien entre la puissance publique qui contrôle (et rembourse), des investisseurs privés qui financent (et portent le risque) et enfin des acteurs de l'économie sociale et solidaire qui délivrent le projet. Comme présenté dans le rapport, par exemple, l'utilisation d'un Test Diagnostic dans le cadre de l'UDP serait un excellent candidat pour la structuration d'un contrat à impact.



Le présent rapport a été rédigé par Gérard DOMAS, consultant et directeur de la publication Spectra Diagnostic, sous la direction du Professeur Daniel SERENI, président de la commission santé de la Fondation Concorde.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Albert SOTTO
Chef du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nîmes,

Monsieur le Professeur Aurélien DINH
Infectiologue, Hôpital Universitaire Raymond Poincaré à Garches (AP-HP),

Monsieur Thierry BERNARDI
CEO de la Société BioFilm Control,

Monsieur Rémi ROUET,
Data scientist

ont accepté d'être auditionnés par la Fondation Concorde pour réaliser la présente étude. Nous les remercions vivement pour leur précieuse contribution.