

## Surveillance communautaire de l'utilisation d'antimicrobiens et de la résistance aux antimicrobiens dans des zones aux ressources limitées

### Rapport sur cinq projets pilotes

#### Résumé

En 2001, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié un rapport intitulé "*Global strategy for containment of antimicrobial resistance*". Il étudie l'ampleur des problèmes que pose la résistance croissante aux médicaments antibactériens, ainsi que les stratégies susceptibles d'être adoptées pour endiguer cette menace. La résistance aux antimicrobiens peut limiter l'efficacité de nombreux antibactériens très usités dans les pays développés et en développement. On s'est aperçu qu'un traitement inadapté dû à une résistance aux antimicrobiens est pour beaucoup dans les échecs de traitements. Les infections dues à des bactéries résistantes entraînent non seulement une augmentation de la mortalité et une dégradation de la qualité de vie des personnes touchées, mais aussi une augmentation du coût de traitement, une perturbation des systèmes de santé et un risque de propagation de ces infections. Le fait que la résistance aux antimicrobiens gagne du terrain et que la lutte contre les infections dans les hôpitaux ainsi que les mesures de santé publique destinées à lutter contre les infections au sein des communautés soient encore inadaptées constituent un véritable problème de santé publique au niveau mondial. Les effets sont probablement plus prononcés dans les pays à bas revenu où la charge des infections est élevée et le choix des antimicrobiens limité.

Une résolution de l'Assemblée de la Santé de 1998 a prié les Etats Membres de prendre des mesures pour : encourager une utilisation judicieuse des antimicrobiens selon un bon rapport coût-efficacité ; empêcher que des antimicrobiens soient délivrés sans avoir été prescrits par un professionnel des soins de santé qualifié ; améliorer les pratiques suivies pour éviter la propagation des infections et donc celles des germes pathogènes résistants ; renforcer la législation visant à prévenir la fabrication, la vente et la distribution d'antimicrobiens de contrefaçon ainsi que la vente d'antibiotiques sur le marché parallèle ; et réduire l'usage des antimicrobiens dans la production d'aliments destinés aux animaux. Les pays étaient aussi encouragés à mettre en place des systèmes viables de détection des germes résistants aux antimicrobiens, et de surveiller les quantités et les modalités d'utilisation des antimicrobiens ainsi que l'impact des mesures de lutte. Une autre résolution de l'Assemblée mondiale de la santé de 2005 invite les Etats Membres "à faire en sorte que soit mise au point une approche nationale cohérente, globale et intégrée pour appliquer la stratégie pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens" et "à suivre régulièrement l'usage des antimicrobiens et les niveaux de résistance aux antimicrobiens dans tous les secteurs concernés".

S'agissant des germes pathogènes courants dans la communauté, les hôpitaux et d'autres établissements de soins de santé, l'OMS souligne qu'il est prioritaire d'assurer une surveillance épidémiologiquement judicieuse et efficace de l'utilisation des antibactériens et de la résistance. Les moyens disponibles pour appliquer cette surveillance sont actuellement inappropriés dans les environnements à faibles ressources. On trouve les

meilleurs exemples de ces systèmes dans les pays très développés (comme en Suède) et dans les régions très industrialisées (comme l'Europe). Il a donc été décidé d'évaluer s'il était faisable de créer des systèmes de surveillance communautaire pour suivre en permanence les tendances en matière de résistance aux antimicrobiens et d'usage des antibactériens dans différentes zones géographiques. Cette évaluation constituerait la première phase d'une série d'activités destinées à empêcher que la résistance aux antimicrobiens se propage dans les zones à faibles ressources. Les données ainsi générées pourraient aider à quantifier la charge de la résistance aux antimicrobiens et à mettre au point et évaluer des interventions localement adaptées pour promouvoir l'usage rationnel de ces médicaments. Ces données pourraient aussi servir à montrer qu'il est urgent d'agir. A long terme, de telles données pourraient aider à mieux comprendre les tendances observées au niveau de l'utilisation des antibactériens et de la résistance qu'elle suscite, ainsi que leur relation dans le temps. Le lancement d'un système de surveillance intégré aiderait à ménager les liens nécessaires entre les différentes parties prenantes, ainsi qu'à renforcer la capacité de lutter contre le problème de la résistance aux antimicrobiens.

Des projets de surveillance pilotes ont été mis en place sur cinq sites différents --trois en Inde et deux en Afrique du Sud-- dans le but de développer un modèle pour effectuer une surveillance communautaire dans des zones où les ressources sont limitées et pour produire des données de référence. Les sites ont été choisis par rapport à leur capacité de surveillance existante et ils étaient donc tous rattachés à d'importants hôpitaux de zones urbaines. La méthode utilisée dans chaque zone avait pour objectif de recueillir des données sur la résistance aux antimicrobiens et l'usage des antibactériens dans la même zone géographique sur une certaine période, mais a été modifiée pour s'adapter aux particularités de chaque site. La question éthique a fait l'objet d'une approbation de la part du Comité d'éthique de l'OMS et des institutions respectives. Tous les participants ont accordé leur consentement éclairé.

Les données sur la résistance aux antimicrobiens ont été recueillies en utilisant *E. coli* comme bactérie indicatrice dans quatre sites et en utilisant des germes respiratoires potentiellement pathogènes sur un site. Tous les sites s'intéressant à *E. coli* ont réalisé des épreuves de diffusion en gélose par la méthode des disques, tandis que le site unique se concentrant sur les germes pathogènes respiratoires a déterminé les concentrations inhibitrices minimales. *E. coli* a été obtenu dans des échantillons d'urine sur trois sites, dont deux ont distingué les commensaux des pathogènes dans les isolements. Le quatrième site a recherché les commensaux *E. coli* isolés dans des échantillons fécaux.

Les données sur l'usage d'antibactériens ont été recueillies dans différents établissements --tant du secteur public que du secteur privé-- auprès desquels les personnes vivant dans la zone géographique sont susceptibles d'obtenir des antibactériens pour un usage ambulatoire. Sur trois sites, les patients ont été interviewés à leur sortie et sur deux autres les registres sur les ordonnances conservées par l'établissement ont été utilisés pour obtenir des données sur l'utilisation des antibactériens. L'utilisation des antibactériens a été exprimée en pourcentage d'ordonnances contenant des antibactériens spécifiques, ainsi qu'en dose journalière définie (DDD) d'un antibactérien spécifique prescrit pour 100 patients fréquentant l'installation sanitaire. Par ailleurs, deux sites ont recueilli des

données sur l'achat ou la vente/administration à partir de dossiers conservés par l'établissement.

Les données ont été collectées pendant une année sur trois sites et pendant deux ans sur les deux autres sites. Des informations utiles ont été produites pour comprendre la situation actuelle de la résistance aux antimicrobiens et de l'usage d'antibactériens dans ces zones et pour élaborer des interventions visant à promouvoir l'usage rationnel des antibiotiques. Toutefois, des problèmes ont été rencontrés sur l'ensemble des sites.

Chez *E. coli*, les taux de résistance aux antimicrobiens étaient élevés dans tous les sites. Dans l'ensemble des sites, les taux de résistance aux antimicrobiens les plus élevés ont été observés pour les antibiotiques ayant été le plus longtemps utilisés, c'est-à-dire le cotrimoxazole, l'ampicilline, les tétracyclines et l'acide nalidixique. La résistance à des antibiotiques plus récents comme le fluoroquinolone était présente dans toutes les zones, les taux étant particulièrement élevés en Inde. On a également observé une résistance aux céphalosporines de troisième génération dans des isolats provenant de tous les sites. Dans les isolats de *S. pneumoniae*, on a observé une résistance au cotrimoxazole et dans ceux de *H. influenzae*, au cotrimoxazole et à l'ampicilline. Aucune variation mensuelle notable des taux de résistance pendant la période d'étude n'a été constatée, même s'il est à retenir que le nombre d'isolats effectués chaque mois était souvent insuffisant. Les données étaient aussi insuffisantes pour savoir avec certitude les différences possibles d'un lieu à l'autre et d'un établissement à l'autre sur un même site. Lorsqu'on a étudié séparément les taux de résistance aux antimicrobiens chez les commensaux et chez les germes pathogènes, ils étaient généralement plus bas chez les commensaux.

Même si l'usage des antibiotiques semblait varier d'un site à l'autre, il faut interpréter les éventuelles différences avec prudence. Les systèmes juridiques et leur application varient considérablement d'un site à l'autre. Deux sites en Inde ont montré un pourcentage plus élevé d'ordonnances contenant des antibiotiques par rapport aux sites d'Afrique du Sud. L'utilité d'exprimer l'utilisation des antibiotiques en DDD a été démontrée, notamment en ce qui concerne les fluoroquinolones. Sur tous les sites, il semblait que ces antibiotiques étaient davantage utilisés dans le secteur privé. Il est ressorti qu'en Inde comme en Afrique du Sud, cette différence était encore plus frappante lorsque l'utilisation était exprimée en DDD pour 100 patients. En général, les antibiotiques bon marché, par exemple le cotrimoxazole, étaient plus largement utilisés dans le secteur public, tandis que les antibiotiques plus récents étaient plus largement utilisés dans le secteur privé.

Etant donné qu'il faut des années avant d'observer des modifications mesurables de la résistance aux antimicrobiens, on a cherché à mettre en évidence aucune association entre l'usage des antibiotiques et la résistance aux antimicrobiens au cours de la phase pilote.

Les résultats ci-après ont été relevés :

1. Les projets pilotes ont été menés sur des sites en Afrique du Sud et en Inde pour déterminer s'il est faisable d'entreprendre une surveillance à long terme de la résistance aux antimicrobiens et de l'usage des antibactériens dans des communautés de ces zones.
2. Les données sur l'utilisation des antibactériens et la résistance aux antimicrobiens ont été collectées dans tous les sites pendant une durée minimum de 12 mois, mais pour une durée de deux ans pour certains sites.
3. L'information rassemblée sera utile pour lancer des interventions pertinentes localement. La coopération établie avec les sites sera utile pour procéder à des études pilotes de ces interventions.
4. Des informations utiles sur les méthodes pour étudier l'utilisation des antibactériens et la résistance aux antimicrobiens dans les communautés ont été produites.
5. Plusieurs problèmes liés à la logistique de la surveillance à long terme ont été repérés et des solutions pratiques ont été suggérées.
6. Des recommandations ont pu être formulées pour étendre de tels systèmes à l'avenir.
7. Faire participer plusieurs types d'établissements de soins de santé au niveau communautaire pour recueillir des données permet de sensibiliser davantage au problème croissant de la résistance aux traitements antibactériens, et de réaliser le lien entre résistance et usage d'antibactériens.

Les expériences vécues sur chaque site ont permis de tirer des enseignements détaillés, ce qui a permis de formuler les recommandations générales ci-après.

1. La surveillance communautaire de la résistance aux antimicrobiens et de l'utilisation des antibactériens est possible dans des environnements pauvres en ressources ; ce faisant, il est possible de développer un savoir-faire pluridisciplinaire utile pour les futurs programmes destinés à endiguer la résistance aux antimicrobiens. Il est recommandé que les futurs projets de surveillance soient mieux intégrés dans les systèmes de surveillance systématique existants, assortis à un appui technique à long terme suffisant pour garantir le respect des modes opératoires normalisés.
2. Pour l'utilisation des antibactériens, les données sur la prescription (notamment pour calculer le pourcentage d'ordonnances contenant des antibactériens) sont probablement les plus fiables. Toutefois, étant donné que les données sur la DDD pour 100 patients aident à comprendre l'utilisation des antibactériens, il faut s'efforcer de collecter ces données et d'améliorer leur qualité. Se référer à une grande quantité de données sur l'utilisation peut aider à évaluer l'usage des antibactériens, mais tant que les problèmes de qualité et de fiabilité ne seront pas résolus, il ne vaut probablement pas la peine de les recueillir.

3. Pour la surveillance de la résistance aux antimicrobiens, *E. coli* est une bonne bactérie indicatrice. Il y a différentes possibilités d'obtenir des échantillons qui permettront d'isoler des *E. coli*. L'épreuve de diffusion en gélose est probablement plus indiquée que la recherche des concentrations inhibitrices minimales (CMI), du moins dans les zones où les ressources sont limitées.

4. Une approche pluridisciplinaire est nécessaire pour mettre en place et poursuivre le projet et pour interpréter les données. Chaque site devrait se doter d'un pharmacien/pharmacologue qualifié, d'un microbiologiste, d'agents de santé communautaires et d'une personne compétente en gestion informatique des données. Il est essentiel de former les personnes chargées de recueillir les données, de collecter les échantillons et de gérer les données. Il serait bénéfique d'organiser un atelier de normalisation pour les enquêteurs chargés de s'acquitter de différentes tâches.

5. Des modes opératoires normalisés acceptables et pratiques sur tous les sites sont indispensables pour toutes les facettes du recueil des données, tant pour la résistance aux antimicrobiens que pour l'utilisation des antibactériens. Les mécanismes d'assurance-qualité doivent être solides.

6. Il convient d'élaborer des programmes pour rentrer les données recueillies en la matière, de sorte d'uniformiser les règles pour garantir la qualité des données de surveillance. Il serait bon que ces bases de données soient conçues en consultation avec des experts des statistiques pour permettre d'analyser correctement les tendances observées au cours du temps et de mesurer l'impact. Il conviendrait aussi de mettre en place un mécanisme interne pour garantir la qualité des données recueillies et intégrées dans la base de données.

7. Il y aurait lieu d'introduire dans le programme général des méthodes visant à garantir la conformité aux protocoles. Une surveillance régulière plus fréquente et plus intense, dès le premier mois de collecte de données et se poursuivant ensuite au moins six mois grâce à des consultants engagés à long terme, est nécessaire pour repérer précocement les problèmes et pour y remédier plus efficacement.

8. Il faut analyser la faisabilité d'intégrer les systèmes de surveillance dans les systèmes existants, ainsi que les moyens d'incorporer les données générées dans les systèmes d'information sanitaire de chaque pays.

9. Pour assurer la pérennité à long terme, il est essentiel que les parties prenantes locales s'engagent. Il faut mettre l'accent sur les questions de financement et de développement des ressources humaines. Il est intéressant de renforcer les laboratoires de microbiologie pour recueillir systématiquement des données sur la résistance de certains germes pathogènes précis dans la zone et pour utiliser ces données pour orienter le traitement et surveiller l'évolution des germes pathogènes. Le renforcement des connaissances pharmaco-épidémiologiques dans les départements de pharmacologie/pharmacie pourrait aider à surveiller durablement l'utilisation des antibactériens.