

Les tests rapides, outils essentiels de la lutte contre l'antibiorésistance

10 propositions
en faveur du déploiement
et du développement
des tests rapides en France



Les tests rapides, outils essentiels de la lutte contre l'antibiorésistance

10 propositions
en faveur du déploiement
et du développement
des tests rapides en France

Après plus de dix années de disponibilité des tests de diagnostic rapide, l'expérience en établissements de santé et en médecine de ville a montré l'intérêt de ces dispositifs dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Les analyses et propositions publiées dans ce Livre Blanc ont été élaborées par un Comité éditorial, qui a souhaité contribuer à une utilisation plus large de ces technologies au sein des stratégies de lutte contre l'antibiorésistance, pour un bénéfice à la fois individuel pour le patient et collectif pour notre système de santé. Ce comité est composé de :

- Dr Aymeric Cantais, pédiatre, CHU de Saint-Étienne
- Dr Roland Cash, médecin, économiste de la santé, Cabinet Les Asclépiades
- Dr Brigitte Lamy, bactériologiste, CHU de Nice
- Pr Claire Poyart, Chef de service de Bactériologie, GH universitaire Paris Centre, Cochin, Paris
- Dr Guillaume Richalet, Bactériologie, Infectiologie, Directeur général Clinique des Cèdres, Grenoble

Les auteurs tiennent à remercier pour leur témoignage et le partage de leur expérience :

- Dr Jean-Winoc Decousser, laboratoire de Bactériologie-Hygiène, CHU Henri Mondor, Créteil
- Pr Frédéric Laurent, laboratoire de Bactériologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon
- Dr Franck Thollot, pédiatre de ville, Essey-lès-Nancy (Meurthe-et- Moselle)

Ce travail a bénéficié du soutien de Becton Dickinson (BD) France.

Table des matières

Glossaire	P. 8
Préface	P. 10
Introduction	P. 15
1 L'antibiorésistance : un problème majeur de santé publique	P. 19
1.1 Un phénomène aux caractéristiques connues et évaluées	P. 21
1.2 Une menace aux coûts humains et économiques inquiétants	P. 22
1.3 Des politiques publiques volontaires mais encore insuffisantes	P. 27
2 La rapidité du diagnostic, élément essentiel de la lutte contre l'antibiorésistance	P. 31
2.1 Des solutions existent déjà pour aider les praticiens dans le choix de la bonne stratégie thérapeutique : les tests de diagnostic rapide	P. 33
2.2 Des tests de diagnostic rapide permettent de lutter contre l'antibiorésistance	P. 39

3 Dix propositions en faveur du déploiement et du développement des tests rapides en France	P. 47
AXE 1 Renforcer la connaissance des professionnels de santé et du grand public sur l'apport des tests rapides dans la lutte contre l'antibiorésistance → Propositions 1 à 3	P. 49
AXE 2 Faciliter l'utilisation des tests rapides en pratique quotidienne par des recommandations incitatives, des mécanismes de prise en charge adaptés et des solutions organisationnelles → Propositions 4 à 7	P. 55
AXE 3 Faciliter les efforts d'innovation permettant la mise au point des tests de demain → Propositions 8 à 10	P. 65
Conclusion	P. 71
Les propositions en synthèse	P. 74
Bibliographie	P. 76

Glossaire

ANSM

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AFSSAPS

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (devenue ANSM)

ANAP

Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux

ANR

Agence nationale de la recherche

ARS

Agence régionale de santé

BLSE

Bêta-lactamase à spectre étendu

BMR

Bactérie multirésistante

BPI

Banque publique d'investissement

C3G

Céphalosporine de 3^e génération

CCAM

Classification commune des actes médicaux

CCLIN

Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales

CNAMTS

Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CPAM

Caisses primaires d'assurance maladie

CSIS

Conseil stratégique des industries de santé

DDJ

Defined daily dose (dose de journée)

DGS

Direction générale de la santé

DGOS

Direction générale de l'offre de soins

DR

Diagnostic rapide

EARS-Net

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECBU

Examen cyto bactériologique des urines

ECDC

European Center for Disease Prevention and Control

EHPAD

Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

HAS

Haute autorité de santé

InVS

Institut de veille
sanitaire (devenu Santé
Publique France)

JPIAMR

Joint Programming
Initiative to combat
AntiMicrobial Resistance

LPP

Liste des produits
et prestations

NABM

Nomenclature des actes
de biologie médicale

OMS

Organisation
mondiale de la santé

PCR

*Polymerase chain
reaction*

PHRC

Programme hospitalier
de recherche clinique

PRME

Projet de recherche
médico-économique

RIHN

Référentiel des
actes innovants
hors nomenclature

ROSP

Rémunération sur
objectifs de santé
publique

SARM

Staphylococcus aureus
(staphylocoque doré)
résistant à la méticilline

SNIIRAM

Système national
d'information
inter-régimes de
l'Assurance maladie

TDR

Test de diagnostic rapide

TR

Test rapide

TROD

Test rapide d'orientation
diagnostique

VRS

Virus respiratoire
syncytial

Préface

La lutte contre la résistance aux antibiotiques est l'un des enjeux majeurs de santé publique du XXI^e siècle. L'antibiorésistance pose aujourd'hui à l'humanité un défi d'une ampleur semblable à celle du changement climatique.

Or, la menace étant par nature transfrontalière, l'Union européenne est un échelon indispensable pour s'attaquer au problème et mettre en œuvre une réponse coordonnée. Indispensable, elle l'est, d'une part, parce que le marché du médicament et des diagnostics médicaux est aujourd'hui largement harmonisé et réglementé au niveau européen. Elle l'est, d'autre part, pour organiser à l'échelle internationale la coopération contre ce fléau, dont l'Organisation mondiale de la santé elle-même a fait une priorité.

Les antibiotiques constituent un outil essentiel pour la médecine moderne, aidant à réduire la mortalité et la morbidité induites par les infections bactériennes. Malheureusement, leur utilisation en médecine vétérinaire comme en médecine humaine est souvent abusive. Déterminée à prendre le problème à la racine, l'Union européenne est en passe de revoir entièrement sa législation sur les médicaments vétérinaires, afin de prévenir le mésusage des antibiotiques dans les élevages.

Rapporteur du texte au Parlement européen, je me bats afin d'interdire l'usage purement préventif des antibiotiques en médecine animale et leur vente en ligne, de restreindre l'usage de certaines catégories d'antimicrobiens chez les animaux ; ou encore, afin de mettre en place de meilleures procédures de suivi et d'analyse de la consommation d'antibiotiques dans les fermes.

Au-delà de la santé animale, le Parlement européen avait déjà tiré la sonnette d'alarme dès 2011 à travers une résolution parlementaire, rapidement suivie d'un plan d'action, adopté en 2012 par la Commission. Le document établit notamment des lignes directrices claires pour une utilisation prudente des antibiotiques, émet des recommandations pour la prévention des infections et la lutte contre celles-ci dans les établissements de soins, s'engage à mettre les programmes européens de recherche et d'innovation au service de la recherche en antibiothérapie, et renforce les systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens. Il souligne aussi, et ce n'est pas anodin, l'intérêt des diagnostics microbiologiques pour définir, dans la mesure du possible, le besoin d'antibiotiques.

Dans ce cadre, les tests de dépistage et de diagnostic rapides ont bien évidemment un rôle essentiel à jouer. Ces tests diagnostiques peuvent, en effet, apporter une aide et un soutien précieux à la décision thérapeutique. Permettant d'identifier de manière efficace le type de bactérie à l'origine de la pathologie, ils peuvent éclairer le choix de l'antibiotique le plus approprié, et participent ainsi à la mise en œuvre d'un traitement ciblé et sur-mesure. Les tests de diagnostic rapide s'inscrivent ainsi dans le cadre d'une médecine personnalisée, plus efficace, plus adaptée au patient, et soucieuse d'une utilisation plus raisonnée des antibiotiques.

Françoise Grossetête

Députée européenne, membre de la Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire

Aujourd'hui, nous sommes dans une situation d'évolution alarmante face aux antibiotiques dans le monde. La France n'y échappe pas. L'inquiétude face à la montée de la résistance aux antibiotiques augmente depuis une dizaine d'années, et l'Organisation mondiale de la santé vient de tirer le signal d'alarme. Si nous ne faisons rien maintenant, l'antibiorésistance causera plus de morts dans le monde que le cancer dans les vingt prochaines années.

De nombreuses choses sont à améliorer, notamment les pratiques médicales et, en priorité, l'utilisation pertinente des antibiotiques. Dans l'ensemble des initiatives de progrès, l'identification rapide des patients porteurs de bactéries multirésistantes (BMR), en amont du soin grâce à des techniques de diagnostic innovantes comme les tests rapides, a toute sa place.

Aujourd'hui, nous ne disposons pas de recommandations très claires sur le sujet de l'identification précoce des BMR par diagnostic rapide. Doit-on privilégier le dépistage des agents infectieux « à haut potentiel de transmission croisée » ou tenter l'exhaustivité ? Quelle information donner au patient et au médecin traitant ? Quelles mesures de précaution le patient doit-il observer une fois dépisté positif ?

Face à de nombreuses initiatives dispersées, il nous apparaît nécessaire que les pouvoirs publics, notamment la Haute Autorité de Santé, les sociétés savantes et les représentants des associations comme le LIEN, déterminent de manière consensuelle des bonnes pratiques, cadrées et opposables, qui reposent sur la pertinence de l'utilisation des tests rapides. Pour cela, l'outil doit être pensé en amont et en aval du diagnostic rapide, sans oublier que les personnes cibles vont forcément être touchées par l'annonce qui va leur être faite.

L'objectif est de déterminer quelles procédures un établissement doit proposer pour positionner le test dans le parcours de soin, notamment en fonction de la cartographie de ses risques spécifiques (soins prodigués, populations cibles, géographie...) et pour mettre en place l'accompagnement des personnes identifiées porteuses (suivi médical, suivi psychologique...).

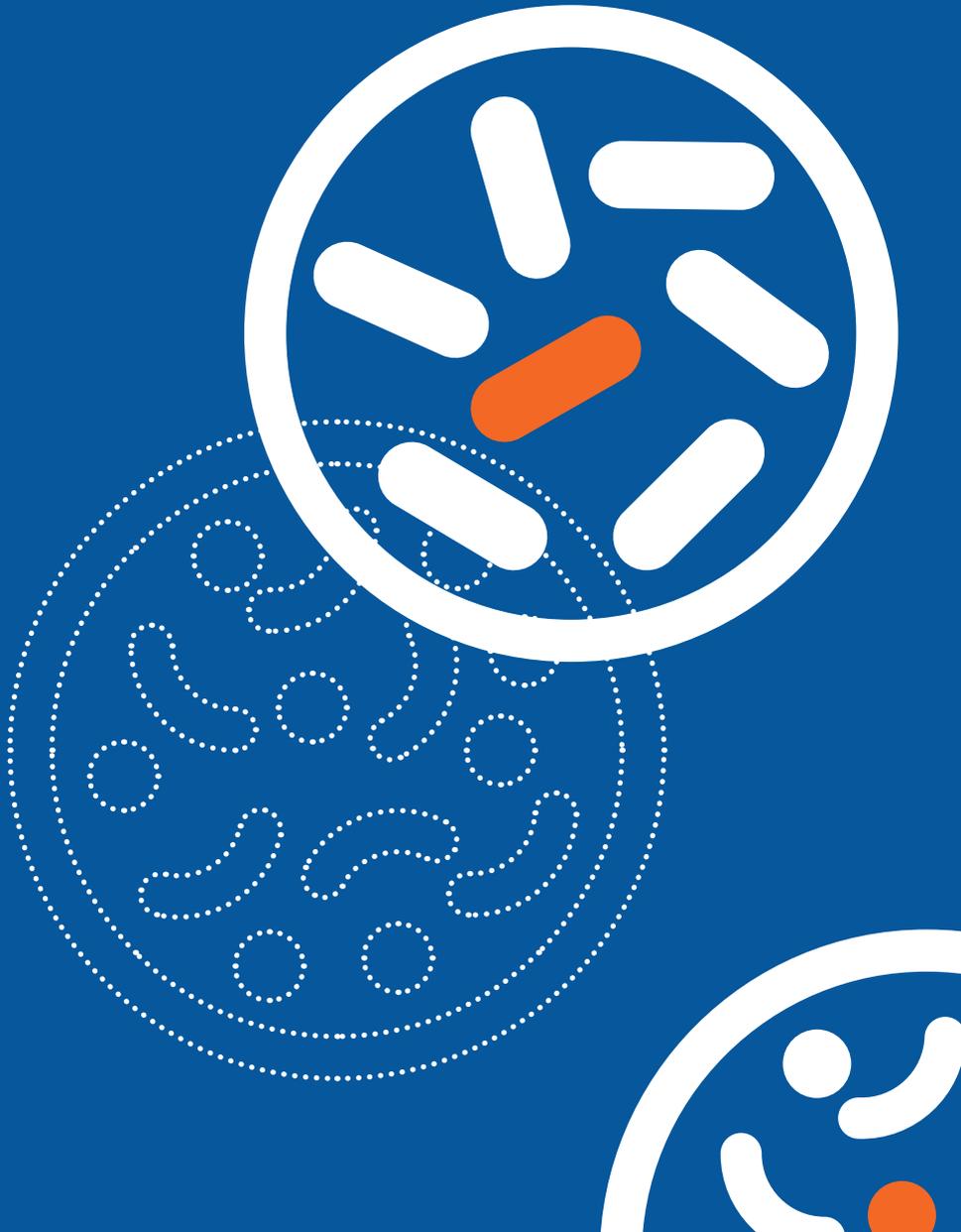
Ainsi, il y a une réflexion à mener sur l'information à délivrer au patient avant et après la réalisation du test de portage ; il s'agit, en effet, d'annoncer au patient une nouvelle fortement anxiogène, tant sur le diagnostic que sur ses conséquences à court, moyen et long termes. Cela impacte le patient lui-même, notamment au travers des mesures d'isolement qu'il devra subir, mais aussi ses proches. Au sein du LIEN, nous portons une attention particulière à l'annonce d'un portage de BMR. C'est un moment très angoissant pour le patient porteur alors qu'il n'est pas infecté. Cette annonce doit être faite avec humanité et discernement, présentée comme une opportunité de connaître sa situation, alors que rien ne permet de le savoir tant qu'on n'est pas malade. Elle implique pour les professionnels de santé de prendre le temps avec la personne dépistée positive, afin de la sensibiliser aux bonnes pratiques d'hygiène et de prévention. On pourrait presque parler d'éducation thérapeutique.

Enfin, il semble indispensable de sensibiliser les professionnels de santé aux questions souvent intimes que les patients n'osent pas poser, la plupart du temps par pudeur. Les professionnels doivent, dans ce domaine, être proactifs et disponibles.

Alain-Michel Ceretti

Président d'honneur et fondateur du LIEN

Introduction



L'antibiorésistance est un phénomène international qui constitue un enjeu de santé publique mondial aux conséquences lourdes en coûts humains et économiques. Depuis leur introduction, les antibiotiques ont permis le recul de la mortalité et de la morbidité infectieuses. Aujourd'hui encore, il s'agit d'une classe de médicaments de grande importance dans la prise en charge des patients. Mais l'utilisation massive et répétée des antibiotiques en santé humaine et animale est responsable de l'émergence de bactéries résistantes à certains antibiotiques.

Cette situation, associée à l'absence de développement de nouvelles molécules antibactériennes, accroît le phénomène de résistance, en particulier celle liée aux antibiotiques de dernier recours. Les conséquences sont lourdes et constituent une menace de retour à une situation d'impasse thérapeutique où des infections, qui étaient traitées jusqu'alors, pourraient à nouveau aggraver le pronostic vital des patients infectés.¹

Il existe une véritable prise de conscience des enjeux sanitaires et économiques au niveau international et national qui conduit à la mise en place, par les institutions de santé, de stratégies de lutte contre l'antibiorésistance impliquant tous les acteurs concernés, compte tenu de l'interconnexion des secteurs vétérinaire, environnemental et de la santé humaine (concept du « *One World, One Medicine, One Health* » – un monde, une médecine, une santé).²

En France, malgré des plans d'actions successifs, l'antibiorésistance gagne du terrain. Aussi, toutes les expertises et techniques disponibles doivent être mobilisées pour préserver durablement l'efficacité des antibiotiques et contenir et, au mieux, faire régresser l'antibiorésistance.

Face à la progression de l'antibiorésistance, il y a urgence à agir rapidement en responsabilisant tous les acteurs. Les pouvoirs publics et les acteurs de santé sont au cœur de ces enjeux.

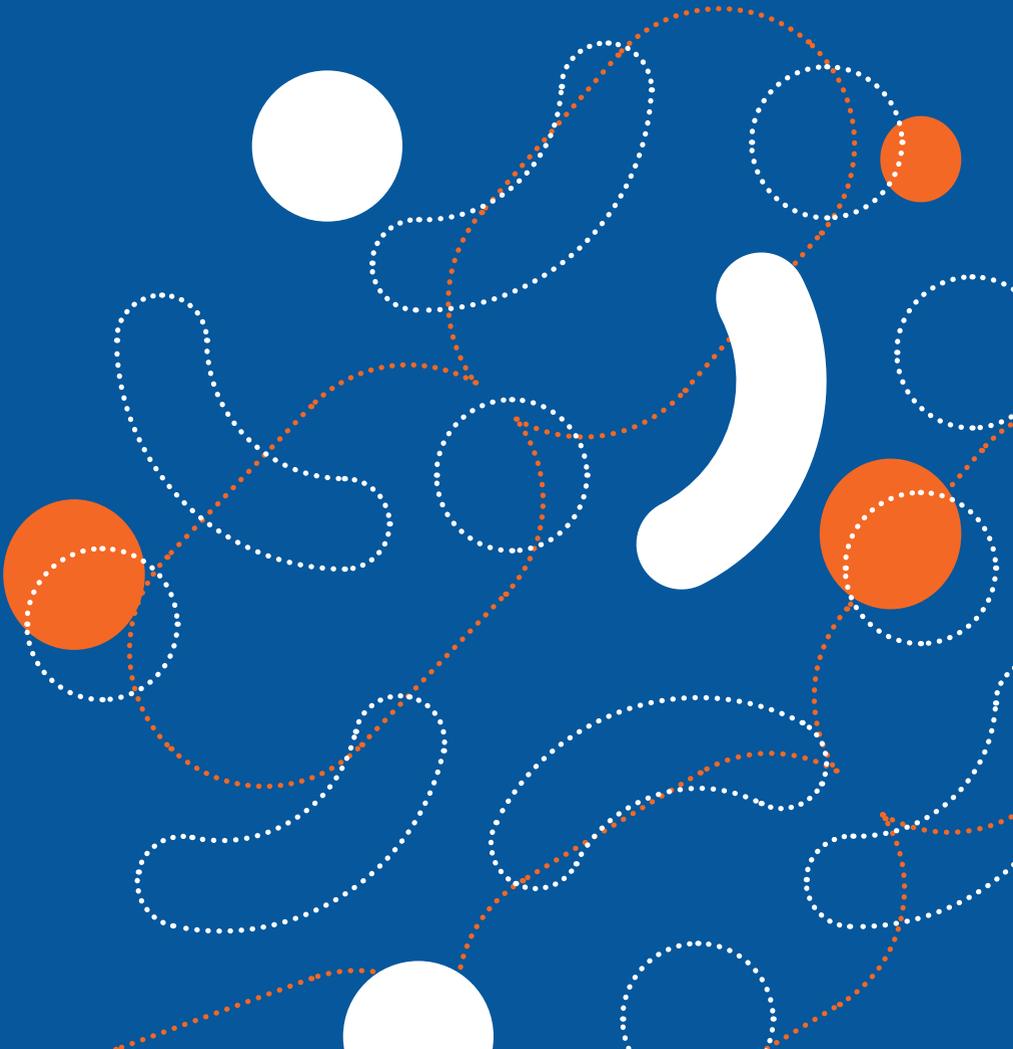
Les stratégies de lutte contre cette situation préoccupante ont pour but de préserver l'efficacité des antibiotiques et d'éviter les impasses thérapeutiques : les « solutions de diagnostic rapide », fiables et performantes, font partie des moyens aujourd'hui disponibles. Leur déploiement implique un changement de paradigme de la part des professionnels de santé dans la manière d'aborder le patient et de gérer les situations à risque d'infection, leur utilisation s'intégrant dans un système globalisé de prise en charge du patient. Or, ils sont peu utilisés à l'heure actuelle.

Ce livre blanc a pour volonté de montrer l'apport de solutions de diagnostic rapide et d'apporter un ensemble de propositions favorisant leur intégration dans les stratégies de lutte contre les infections bactériennes et contre l'antibiorésistance. Au bénéfice des patients et de notre système de santé.

Le Comité éditorial

Chapitre 1

L'antibiorésistance : un problème majeur de santé publique



Les causes de la résistance aux antibiotiques



Une prescription excessive
d'antibiotiques



Des patients qui ne terminent
pas leur traitement



Un usage excessif
des antibiotiques dans
l'élevage et la pisciculture



Des pratiques inadéquates
de lutte contre les infections dans
les établissements de santé



Un manque d'hygiène
et une insuffisance
de l'assainissement



L'absence de nouveaux
antibiotiques en cours
de développement

1.1 Un phénomène aux caractéristiques connues et évaluées

Des causes multifactorielles identifiées

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'antibiorésistance apparaît lorsqu'une bactérie devient résistante aux antibiotiques employés pour traiter les infections dont elle est responsable.¹ Durant ces dernières décennies, l'analyse de l'émergence des résistances due à une utilisation massive des antibiotiques a permis d'identifier les différents facteurs impliqués dans ce phénomène.

La problématique de la « prescription excessive d'antibiotiques » chez l'homme est particulièrement vraie en France, et peut être expliquée par les trois axes suivants³ :

- la prescription d'antibiotiques pour des infections d'origine virale, sur lesquelles ils n'auront aucun effet ;
- la prescription répétée dans le temps d'antibiothérapies à large spectre ;
- le mésusage des antibiotiques avec non respect de la durée de traitement, des posologies, soit du fait d'une prescription inadéquate, soit par mauvaise observance de la part du patient.

Des mécanismes de résistance connus

La résistance des bactéries aux antibiotiques est de deux types :

- la résistance naturelle, présente chez les bactéries d'une même espèce ;
- la résistance acquise, qui résulte de modifications génétiques (mutation génétique ou acquisition de matériel génétique de résistance) rendant la bactérie « insensible » aux antibiotiques jusqu'alors efficaces. Celle-ci peut également transférer cette modification génétique à d'autres bactéries. Les résistances acquises concernent certaines souches d'origine nosocomiale (ou associées à une infection nosocomiale) et, aujourd'hui, certaines souches communautaires.³

Une souche bactérienne peut aussi devenir résistante à plusieurs antibiotiques et, parfois, à plusieurs familles d'antibiotiques : on parle alors de multirésistance. C'est l'utilisation massive et répétée d'antibiotiques chez l'homme (et l'animal)

et leur mésusage qui créent une pression, dite « pression de sélection », sur les bactéries qui développent alors des mécanismes de défense contre les antibiotiques. Ce phénomène est, en partie, responsable de l'émergence et de la dissémination de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques.⁴

Une propagation souvent liée à nos modes de vie et à une sous-estimation du risque infectieux

Le mode de vie contemporain contribue à la progression de l'antibiorésistance mondiale. Ainsi, l'emploi trop large de produits désinfectants et biocides pourrait jouer un rôle non négligeable dans l'apparition de ces résistances. Les déplacements faciles et fréquents dans le monde (voyage, tourisme médical, expédition de nourriture ou d'animaux entre pays, etc.) constituent un facteur supplémentaire de risques d'émergence des germes résistants.⁵

Parallèlement, une situation de soin d'une infection est considérée comme banale et perçue comme maîtrisable par le grand public et, parfois, par les acteurs de santé*. La notion de décès par infection non traitable dû à l'absence de solution antibiotique est largement méconnue de la population générale et, peut-être, sous-estimée, y compris au sein des professionnels du système de soin. Le « miracle des antibiotiques » a encore un impact important dans notre culture de soin.⁶ Or, la pression de sélection, lourde de conséquences, est un facteur qui peut être diminué par un changement de pratiques.⁷

1.2 Une menace aux coûts humains et économiques inquiétants

Une situation épidémiologique inquiétante

Les infections liées à l'antibiorésistance progressent rapidement, et les données chiffrées évoquent une situation inquiétante au niveau mondial comme au niveau national.

*Efficacité et innocuité pour le patient sont une perception répandue de l'antibiothérapie. Pourtant, la pression de sélection induite par les antibiotiques impacte les microbiotes (digestifs notamment) et expose, en cas d'infection concomitante ou ultérieure, à des bactéries plus résistantes.

• Épidémiologie et morbi-mortalité⁸

Quelques données épidémiologiques à titre indicatif

EUROPE

386 000

cas par an d'infections par BMR,
dont 42 500 bactériémies (11 %)

25 000

décès par an liés à ces infections
à BMR

Estimations Étude ECDC 2009 (données 2007)

FRANCE

158 000

cas par an d'infections par BMR,
dont 16 000 infections invasives
(infections graves : méningites,
bactériémies)

12 500

décès par an liés à ces infections
à BMR, dont 2 700 liés
à des infections invasives

Estimations InVS Burden 2012

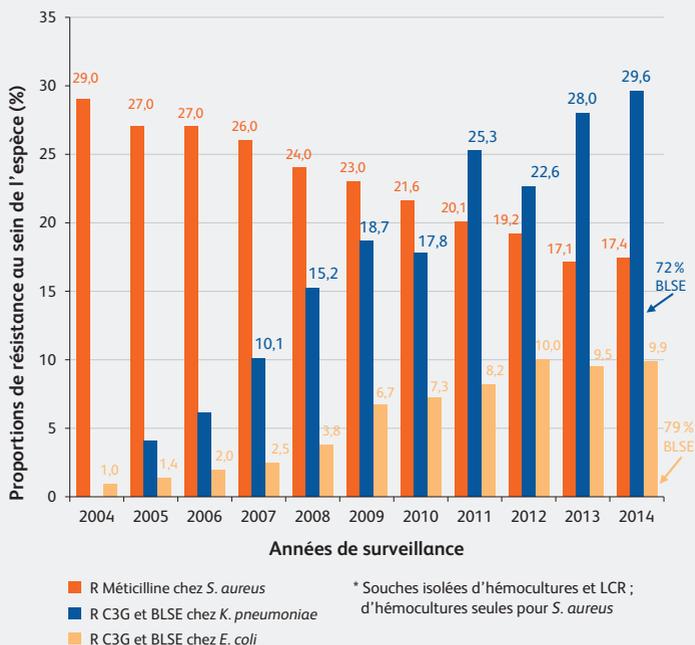
Étude InVS : l'étude Burden a utilisé des ratios de mortalité attribuable à l'infection à BMR, c'est-à-dire qu'elle comptabilise des décès liés au pouvoir pathogène de la bactérie et au fait que celle-ci soit résistante.

Les résultats de l'étude européenne et ceux de l'étude InVS ne peuvent être comparés car :

- le panel des bactéries et des infections prises en compte dans les deux études ne sont pas les mêmes : les estimations issues de l'étude Burden BMR portent sur des données plus complètes que l'étude européenne ;
- les périodes d'étude sont différentes : les données sur lesquelles l'ECDC a travaillé étant antérieures à celles de l'étude française (2007 vs 2012) ;
- les méthodes d'analyses utilisées dans les deux études sont différentes : celles utilisées pour l'étude Burden BMR ont été adaptées aux spécificités de l'épidémiologie des BMR en France.⁸

Résistance bactérienne aux antibiotiques dans les établissements de santé en France⁹

Évolution de la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus*, et aux céphalosporines de 3^e génération chez *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*, France, 2004-2014, données EARS-Net France – InVS



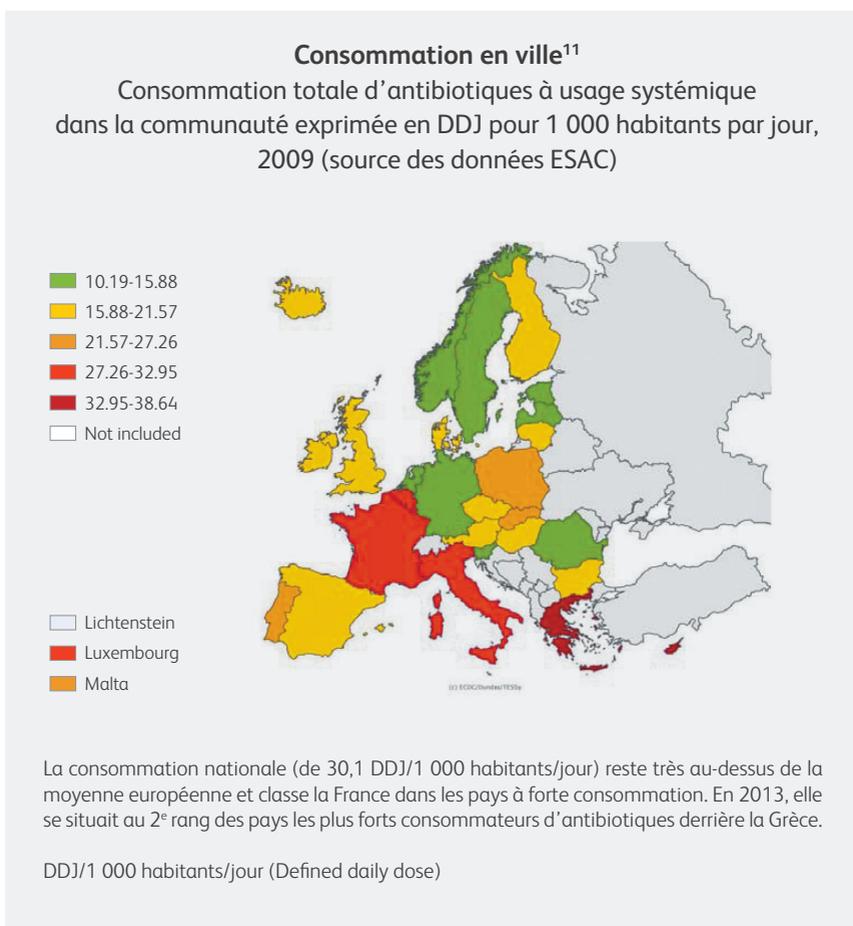
En France, selon le rapport de l'InVS et de l'ANSM, publié en 2014 et portant sur les années 2000 à 2013, les infections à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) et à entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^e génération représentent environ deux tiers des infections et un tiers des décès estimés par l'étude. Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) résistant aux carbapénèmes en représentent, elles, respectivement un quart et plus de la moitié.

Ces trois groupes bactériens multirésistants totalisent à eux seuls environ 90 % de l'ensemble des infections et décès estimés. Bien que la résistance du staphylocoque doré à la méticilline diminue depuis plusieurs années, celle des entérobactéries aux céphalosporines de 3^e génération augmente de façon inquiétante.

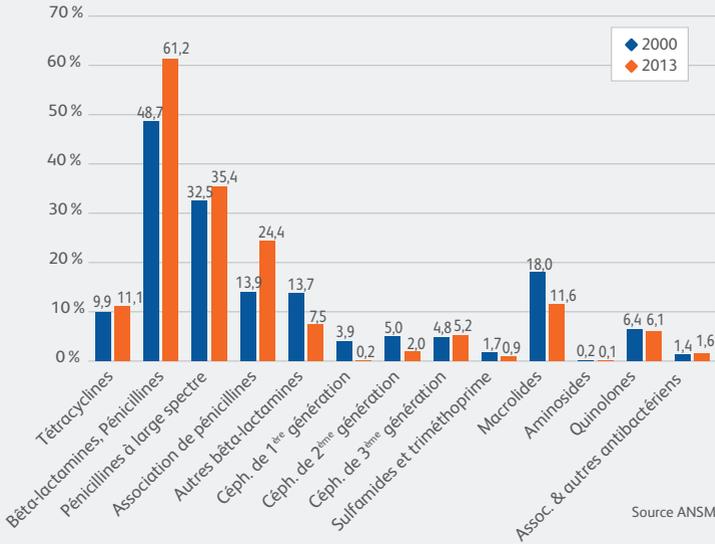
• Consommation française d'antibiotiques

Selon les données de l'InVS et de l'ANSM, entre 2000 et 2013, la consommation d'antibiotiques en France a baissé de 10,7 %, mais cette réalité en cache une autre : les chiffres de la consommation sont de nouveau en hausse (+5,9 % depuis 2010).

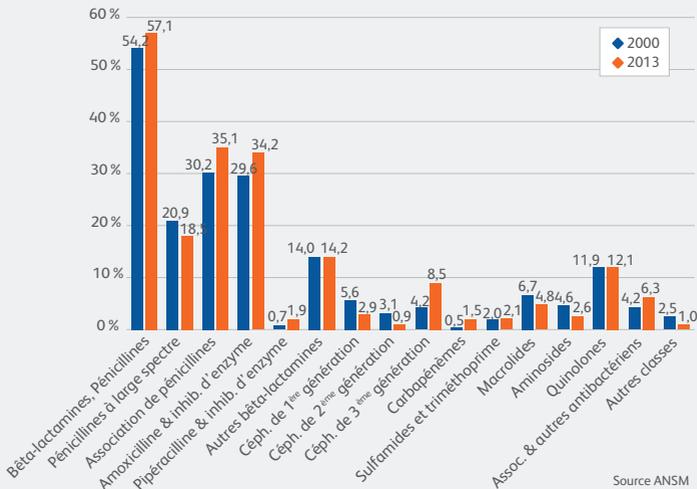
En volume, plus de 90 % de la consommation d'antibiotiques se fait dans le secteur de ville et un peu moins de 10 % à l'hôpital.¹⁰



Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville en France par classes¹⁰



Évolution de la consommation d'antibiotiques en établissement de santé en France par classes¹⁰



- **Totorésistance : l'impasse thérapeutique**

Les professionnels de santé se trouvent parfois confrontés à des cas très préoccupants de totorésistance (cas de souches bactériennes devenues résistantes à tous les antibiotiques, y compris à ceux de « dernier recours »). Ils sont alors en situation d'impasse thérapeutique et face à des évolutions cliniques graves pouvant engager le pronostic vital du patient.¹

Des coûts de santé évitables importants pour la société

Les coûts réels liés aux BMR sont difficilement évaluables car, aux coûts liés à la surconsommation, à la durée d'hospitalisation, à la prise en charge des patients victimes de contaminations croisées, s'ajoutent des coûts sociétaux comme l'impact sur la famille, l'entreprise, la scolarité, l'économie dans son ensemble.⁶

L'OMS estime que, pour l'Union européenne, les coûts liés aux BMR en frais de santé et perte de productivité s'élèveraient à plus d'1,5 milliard de dollars (US).¹

En France, le surcroît de dépenses liées à l'antibiothérapie en ville est évalué entre 71 millions d'euros (par rapport à la moyenne européenne) et 441 millions d'euros (par rapport à la moyenne des pays les plus vertueux).⁶

1.3 Des politiques publiques volontaires mais encore insuffisantes

Une volonté politique

Face à la surconsommation d'antibiotiques, à l'augmentation des résistances induites et au risque croissant d'impasse thérapeutique, les pouvoirs publics se sont engagés dans la lutte contre l'antibiorésistance et en ont fait un véritable enjeu de santé publique.

Depuis 2001, des plans nationaux successifs ont été mis en place pour préserver l'efficacité des antibiotiques (Plan 2001-2005 et 2007-2010) avec, en

particulier, le développement de campagnes de prévention, la mise en place de surveillance d'indicateurs de consommation en ville et en établissements de santé.³ Le troisième plan, Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, coordonné par la Direction générale de la Santé (DGS), s'est fixé comme objectif prioritaire d'aboutir à une « juste utilisation » des antibiotiques et de réduire ainsi leur consommation de 25 %.^{3,11}

En septembre 2015, le Dr Jean Carlet remet à la ministre en charge de la Santé, Marisol Touraine, un rapport portant sur des « Propositions pour la préservation des antibiotiques » intitulé « *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques* ». En juin 2016, faisant suite au rapport, le Pr Christian Brun-Buisson est nommé par Marisol Touraine délégué ministériel à l'antibiorésistance en charge de proposer une stratégie de lutte contre l'antibiorésistance.

La prise de conscience par les autorités de santé des risques sanitaires liés à l'antibiorésistance a conduit à des travaux de partenariat avec les industries de santé, notamment dans le cadre du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS). Ainsi, le compte-rendu du CSIS réuni le 11 avril 2016 à l'Hôtel Matignon mentionne, dans les perspectives pour 2016, une mesure sur la lutte contre les maladies infectieuses et la prévention de l'antibiorésistance, en soutien de la politique de santé publique et en association avec les industriels.¹² Cette mesure doit permettre aux différents acteurs de la santé, humaine comme animale, d'unir leurs forces et de travailler à l'élaboration de propositions concrètes en appui du plan conduit par le ministère des Affaires sociales et de la Santé sur la préservation des antibiotiques, de façon, notamment, à contribuer à leur utilisation raisonnée, à améliorer l'état de santé des patients et à optimiser les coûts de traitement.

Réduire la consommation d'antibiotiques par un changement des comportements des soignants et des patients

La lutte contre l'antibiorésistance est l'affaire de tous. L'ensemble des plans ou stratégies mis en place à l'échelle nationale vise un changement de comportement de tous les acteurs concernés, notamment des professionnels de santé et des patients.

Concernant les professionnels de santé, les propositions incluses dans ces plans ont pour objectif de qualifier les habitudes de prescription des médecins et de leur apporter des solutions ou techniques d'aide au diagnostic et à la prise de décision thérapeutique.

Des campagnes de sensibilisation destinées au grand public sont inscrites dans chaque plan avec pour objectif de responsabiliser chacun sur sa consommation d'antibiotiques. Les messages des deux premières campagnes, « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* » (2002) et « *Utilisés à tort, ils deviennent moins forts* » (2010), ont eu un impact favorable sur le comportement du grand public quant à la consommation d'antibiotiques.⁶

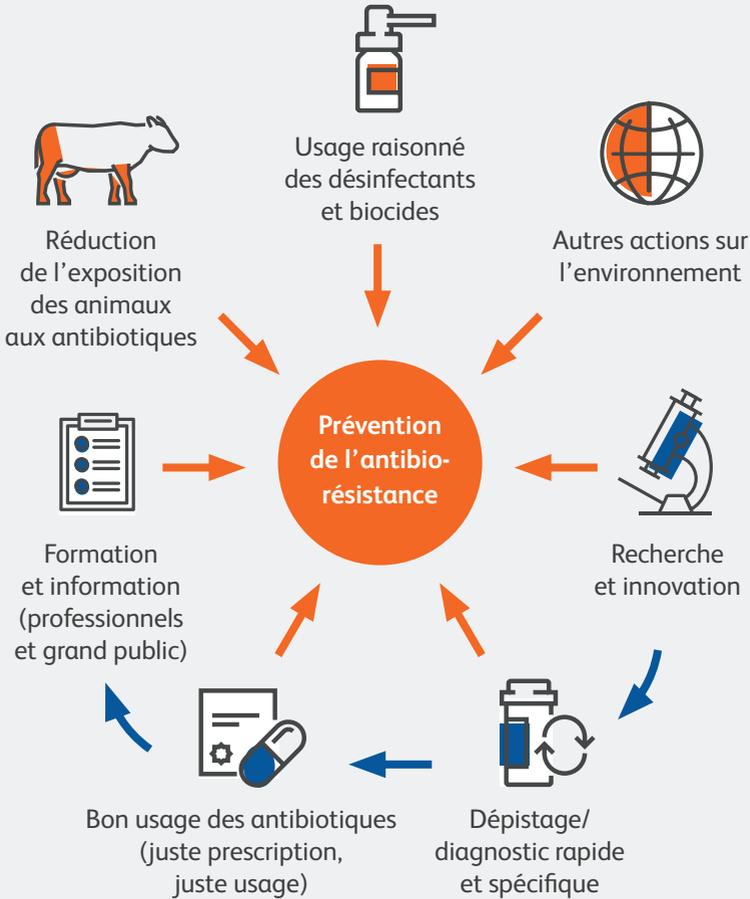
Notons que d'autres pays ont engagé avec succès des actions de santé publique. Face à cette progression préoccupante de l'antibiorésistance, en effet, certains pays (Pays-Bas, Royaume-Uni, pays scandinaves, Canada...) ont instauré des stratégies de lutte avec la mise en place d'actions concrètes.^{5,13}

Chapitre 2

La rapidité du diagnostic,
élément essentiel de la lutte
contre l'antibiorésistance



La lutte contre l'antibiorésistance repose sur un arsenal de solutions complémentaires



2.1 Des solutions existent déjà pour aider les praticiens dans le choix de la bonne stratégie thérapeutique : les tests de diagnostic rapide

Le clinicien a parfois besoin d'autres éléments que ceux apportés par la consultation du patient pour pouvoir déterminer la stratégie thérapeutique appropriée, qui peut être une non prescription d'antibiotiques. La réalisation de tests complémentaires peut alors être utile au choix du bon traitement à proposer, et plus tôt le résultat est connu du clinicien, plus tôt le patient pourra bénéficier du traitement dont il a réellement besoin, évitant ainsi une consommation inutile d'antibiotiques.

Les différents types de tests rapides

L'utilisation actuelle des tests rapides pour l'aide au diagnostic prend seulement son essor au début des années 1980 et se développe depuis ces dernières années, grâce aux efforts des industriels dans les domaines des nouvelles technologies et de la miniaturisation.¹⁴

Les tests rapides utilisés en microbiologie sont des tests analytiques déterminant la présence spécifique de germes bactériens ou viraux dans l'échantillon biologique. Les prélèvements (écouvillons, prélèvements respiratoires, urine...) et les manipulations techniques – qui peuvent, dans certaines situations, être effectuées en dehors du laboratoire de biologie – sont en général simples et rapides à réaliser, et visent une obtention rapide des résultats.¹⁴

Des tests rapides pour répondre à trois objectifs



- **Orientation diagnostique rapide**

Distinguer précocement les infections bactériennes (nécessitant un traitement antibiotique) des infections virales (ne nécessitant pas de traitement antibiotique).

**• Dépistage rapide**

Identifier rapidement les patients porteurs sains de certains germes connus pour leur risque avant une éventuelle chirurgie (ou tout autre acte médical pouvant déclencher une infection), et adopter, selon le résultat, une antibio-prophylaxie adaptée.

**• Diagnostic rapide**

Identifier rapidement le type de germe à l'origine de l'infection et sa sensibilité aux différents antibiotiques, pour mettre en place un traitement antibiotique adapté.

Les technologies d'analyse utilisées reposent, par exemple, sur des méthodes immunologiques avec détection d'antigènes spécifiques de la bactérie en cause (méthode immunoenzymatique...), sur des méthodes de biologie moléculaire (méthode PCR* en temps réel) ciblant un fragment d'ADN ou de gène précis de la bactérie.

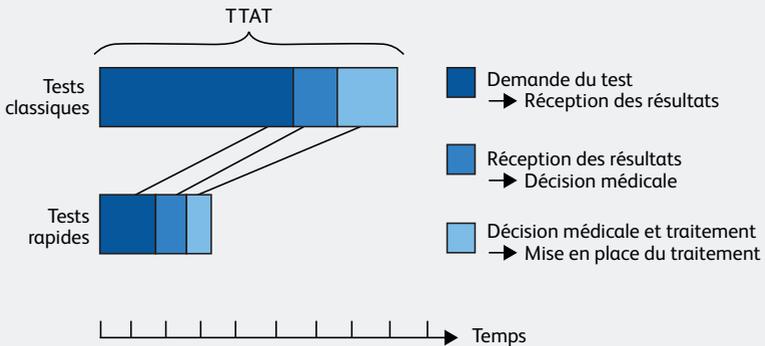
Les tests rapides, lorsqu'ils sont assortis d'une fiabilité démontrée et suffisante, apportent des bénéfices dans la prise en charge globale du patient par la rapidité du test avec un résultat disponible en 10 à 15 minutes pour les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et en moins de 3 heures pour les tests PCR, à comparer aux délais de réalisation des tests microbiologiques conventionnels (mise en culture d'échantillon infectieux prélevé) dont les résultats sont obtenus au-delà de 24 heures, voire 48 heures pour certains.

Les tests rapides ont un intérêt aussi bien dans le domaine de l'urgence que dans celui des examens de routine lorsqu'ils allient :

- un même niveau de fiabilité,
- une facilité d'utilisation,
- une utilité clinique avec un impact sur la prise en charge.^{13,14}

*PCR (*polymerase chain reaction*) : technique d'amplification génique, qui permet de repérer un fragment d'ADN ou de gène précis, même présent en quantité infime dans un mélange, puis de le multiplier rapidement en vue de le détecter.¹³

Intérêt pratique des tests rapides en comparaison des techniques classiques (culture...)¹⁴



Therapeutic-turn-around-time. Les tests rapides diminuent le temps de chaque étape entre la prescription d'un test analytique et la prise de décision thérapeutique.

Sensibilité et spécificité¹⁵



Sensibilité

Proportion (%) de patients porteurs du germe recherché détectés et dont le test n'est pas positif. Elle définit la capacité du test à identifier les patients porteurs de ce germe.



Spécificité

Proportion (%) de patients qui n'ont pas la maladie recherchée/le germe et dont le test est négatif. Elle définit la capacité du test à ne pas détecter les patients non porteurs de ce germe.

Les tests rapides en synthèse



Cabinet de ville, établissement de soins	Établissement de soins, laboratoire de ville	
<p>Orientation diagnostique rapide</p> <p>Par exemple : Distinguer bactérie/virus</p>	<p>Dépistage rapide</p> <p>Par exemple : Identifier porteur/non porteur d'une bactérie</p>	<p>Diagnostic rapide</p> <p>Identifier le germe infectieux</p>
Tests immuno-chromatographiques	Tests immuno-chromatographiques, tests moléculaires, tests phénotypiques	Tests immuno-chromatographiques, tests moléculaires, tests phénotypiques
Tests manuels (bandelettes)	Technique manuelle ou automatisée	Technique manuelle ou automatisée
Technique de prélèvement simple*	Technique de prélèvement simple*	Technique de prélèvement simple*
T résultat < 15 minutes	T résultat < 3 heures	T résultat < 3 heures
Coût < 20 euros	Coût : 30 à 150 euros	Coût : 30 à 150 euros

*écouvillon, goutte de sang, urine...

Des technologies adaptées aux différents modes de prise en charge des infections

Les tests rapides sont utilisés en ville (au sein du cabinet médical, en laboratoire d'analyse médicale) et en établissements de soins. L'accès à la « rapidité du diagnostic » diffère en fonction du lieu de soins et de la technique mobilisée :

- en ville : utilisation des TROD par le médecin en cabinet médical, et peut-être prochainement par les pharmaciens d'officine ;
- en laboratoire d'analyse médicale de ville : analyse des tests de biologie moléculaire, tests phénotypiques, immunochromatographiques... (plateforme/automate) ;
- en établissement de soins (hôpital/clinique) et établissements médico-sociaux : utilisation des TROD et tests de biologie moléculaire, tests phénotypiques, immunochromatographiques...

En médecine de ville, l'un des avantages du TROD réside dans son temps très court de réalisation (manipulation proche d'une minute et résultat en quinze minutes), compatible avec le temps de la consultation et permettant ainsi une prise de décision thérapeutique argumentée.

La rapidité, un enjeu multifactoriel et multidisciplinaire

L'expérience montre que le bénéfice attendu en termes de rapidité des résultats n'est réellement obtenu que si la mise en place de ces solutions s'insère dans une organisation adaptée, impliquant l'ensemble des intervenants de l'examen bactériologique, à savoir le pré-analytique, l'analyse, la restitution du résultat et la prise de décision thérapeutique. L'utilisation efficace des tests rapides repose, en effet, sur une pratique pluridisciplinaire qui implique principalement médecins, biologistes, équipe de soins.

Les conditions optimales de l'apport d'un test rapide



Rapidité

= prélèvement (phase pré-analytique) + acheminement
+ analyse + résultat/validation + restitution du résultat
+ interprétation + décision thérapeutique



Performance

= spécificité + sensibilité + praticabilité + robustesse

Le besoin d'adaptation des organisations et de transfert de missions

**Dr Guillaume Richalet, Bactériologie, Infectiologie,
Directeur général Clinique des Cèdres, Grenoble**

La problématique du diagnostic rapide n'est pas tant la mise sur le marché d'un nouveau test que son déploiement dans une organisation médicale existante. Un nouveau test de diagnostic rapide (TDR) ne peut être utilisé uniquement en remplacement d'un test diagnostique classique sans redéfinir ses objectifs, ses utilisateurs et une organisation des soins adoptée par l'ensemble des professionnels de santé.

En l'absence de définition d'une utilisation codifiée de TDR dans un établissement de santé, la conclusion sera qu'il n'est pas plus pertinent médicalement et économiquement qu'un test classique !

En chirurgie orthopédique, la prévention des infections associées aux soins

à *S. aureus* et l'optimisation de l'anti-bioprofylaxie à un portage de bactérie multirésistante (BMR) passe par la réalisation de tests au plus proche de l'hospitalisation, pour éviter l'écueil de la variabilité du portage dans le temps, en respectant la contrainte de débiter la décolonisation et la prophylaxie avant l'intervention chirurgicale. Un tel objectif ne peut, à l'évidence, être atteint sans TDR et sans protocole décrivant les modalités de dépistage/décolonisation intégrées au parcours de soins et tracées dans la *check-list* opératoire.

Adaptée à l'hospitalisation programmée, cette organisation rôdée peut être mise en place en chirurgie ambulatoire, dont le développement s'est accéléré

ces dernières années pour des raisons économiques grâce à l'évolution des techniques d'anesthésie et de chirurgie (ligamentoplastie, prothèse totale de la hanche ou du genou...). Seuls les TDR peuvent répondre au besoin de rapidité de tels services.

En urgence traumatologique, un bilan d'hygiène comportant un dépistage systématique par TDR du *S. aureus* est opérationnel dans certains établisse-

ments de santé. Celui-ci peut être complété par d'autres TDR, notamment en situation d'alerte épidémique ou dans le cas où l'origine du patient est à risque de portage de BMR (entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, *Clostridium difficile*...) nécessitant une réactivité immédiate des soignants pour la mise en place des mesures d'hygiène efficaces et ciblées et/ou des traitements antibiotiques adaptés à l'écologie microbienne d'un patient inconnu.

2.2 Des tests de diagnostic rapide permettent de lutter contre l'antibiorésistance

Les tests de diagnostic rapide (lorsqu'ils ont fait preuve de performances satisfaisantes) contribuent au bon usage des antibiotiques. D'une part, ils permettent d'éviter la mise en place d'un traitement antibiotique lorsque celui n'est pas nécessaire (infection virale). D'autre part, ils permettent d'optimiser l'efficacité de l'antibiothérapie instaurée, en fournissant les clés utiles au choix thérapeutique, et de prévenir l'émergence des résistances par l'utilisation de l'antibiotique le mieux adapté.

Éviter une antibiothérapie lorsqu'elle n'est pas nécessaire

En France, la prescription d'une antibiothérapie probabiliste, c'est-à-dire pour une infection bactérienne non documentée par une analyse microbiologique, est un acte qui demeure banalisé. Aujourd'hui, 90 % des prescriptions d'antibiotique sont faites en ville et 70 % le sont pour des atteintes des voies respiratoires.^{3,10,16}

Or, la prescription s'avère inutile lorsque l'infection n'est pas d'origine bactérienne. Ainsi, l'utilisation de certains tests rapides contribue-t-elle à différer rapidement une infection d'origine bactérienne d'une origine virale

(par exemple, angine, grippe) et, par conséquent, d'éviter au médecin une prescription d'antibiotique probabiliste inutile. Dans le cas de l'angine, l'utilisation des « TROD angine » recommandée par l'ANSM en médecine de ville a permis de diminuer, depuis 2001, la prescription d'antibiotiques. Les données relevées par le centre national de référence des streptocoques montrent effectivement une corrélation entre l'implantation des tests en médecine de ville et la baisse de la résistance à certains antibiotiques ; c'est le cas de la résistance du streptocoque du groupe A aux macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS) qui est passée de 35 % en 2004 à 5 % en 2010.¹⁷

Cependant, en pratique courante, les TROD demeurent sous-utilisés en médecine de ville (médecine générale, pédiatrie) dans le cadre d'une prescription justifiée d'une antibiothérapie.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), en pratique quotidienne, outil de bon usage des antibiotiques

Dr Franck Thollot, pédiatre de ville, Essey-lès-Nancy (Meurthe-et- Moselle)

L'exemple le plus explicite de l'utilisation des TROD dans notre pratique quotidienne est l'angine, infection très fréquente (9 millions de cas annuels en France) et très souvent virale. L'angine à streptocoque du groupe A (moins de 2 millions de cas) rend licite l'utilisation d'une antibiothérapie pour limiter les complications loco-régionales, le risque d'infections invasives voire le risque, exceptionnel aujourd'hui dans notre pays, de rhumatisme articulaire aigu.

Le diagnostic étiologique de la cause streptococcique est mis en défaut par l'utilisation de la clinique seule ou par des scores cliniques plus ou moins compliqués.^{18,19} L'utilisation des

TDR « Strepto A » est notre seul moyen pour limiter les antibiothérapies inutiles. L'antibiothérapie, quand elle est nécessaire, doit tenir compte de notre connaissance de l'antibiorésistance. Malgré la mise à disposition des TDR gratuitement par l'Assurance maladie, leur utilisation reste insuffisante par les médecins, pédiatres ou généralistes.

Les autres infections respiratoires hautes et basses ont fait l'objet de nombreuses recommandations pour réduire la prescription inutile et inappropriée d'antibiotiques. L'utilisation d'autres TROD à visée diagnostique (grippe, VRS...) est actuellement largement sous-utilisée. Ces TROD permettraient

une optimisation de la prise en charge des patients tant au niveau de l'antibiothérapie que de la réduction des explorations inutiles et hospitalisations évitables.

La bandelette urinaire est également un bon exemple de cette gestion intelligente de nos moyens dans la suspicion

d'une pathologie urinaire, en particulier infectieuse, situation fréquente pour le pédiatre chez l'enfant devant une fièvre isolée ou des signes urinaires peu spécifiques. C'est l'examen recommandé en première intention avec une valeur prédictive positive et négative supérieure à 90 % évitant les examens (ECBU...) et les antibiothérapies inutiles.

Aider à la prescription de l'antibiothérapie adaptée

En situation d'infection bactérienne, se pose la question du choix de l'antibiothérapie la mieux adaptée. Il s'agit, en effet, d'instaurer le bon médicament au bon patient et ce, dès que possible, par une identification rapide et fiable de la bactérie en présence. Le plus souvent, lorsqu'un médecin décide d'un traitement par antibiotique face à un diagnostic établi de façon « empirique », il se base sur son expertise, son expérience, son avis professionnel, et établit une antibiothérapie probabiliste.¹⁶ Dans certains cas, le diagnostic et le traitement sont confirmés ultérieurement par la réalisation d'analyses microbiologiques conventionnelles (résultats obtenus en plusieurs heures ou jours).

Cependant, ce processus participe à la pression de sélection des bactéries. Dans ce cadre, les tests rapides constituent une solution facilement accessible au médecin lui permettant d'orienter son choix thérapeutique d'une décision « empirique probabiliste » à une décision « documentée » rapide. Les tests de diagnostic rapide peuvent ainsi contribuer à éviter la prescription d'une première dose d'antibiothérapie probabiliste.²⁰

Dans certaines situations d'urgence, le risque infectieux peut être d'importance vitale (réanimation, chirurgie...) et une prise en charge immédiate du patient est alors impérative. La rapidité du diagnostic a donc toute son importance. Face à cette course contre la montre (septicémie...), l'obtention d'un premier résultat immédiat permet d'adapter au mieux le choix thérapeutique.²⁰

Le diagnostic rapide à l'hôpital, outil de ciblage du bon antibiotique

Pr Claire Poyart, Chef de service de Bactériologie, GH universitaire Paris Centre, Cochin, Paris

L'émergence et l'augmentation de l'incidence des bactéries multirésistantes (BMR) sont un problème majeur qui est, pour partie, favorisé par la mondialisation des échanges intercontinentaux.

La diffusion des BMR se fait de façon exponentielle et pose de véritables difficultés au sein des services hospitaliers. Ce phénomène justifie leur détection et l'adaptation rapide de l'antibiothérapie. Dans ce contexte, les techniques rapides ou ultra-rapides permettant de corrélérer une bactérie donnée avec son génotype de résistance constituent un apport essentiel pour cibler et adapter au mieux l'antibiothérapie pour le traitement de l'infection.

Dans ce cadre-là, nous avons déjà des exemples avec le déploiement de certains outils de diagnostic rapide :

- trousses (ou cartouches) de détection du SARM ;
- trousses de détection pour des entérobactéries résistantes ciblant des carbapénémases, des bêta-lactamases à spectre étendu ou autres mécanismes de résistance aux bêta-lactamines.

La mise en évidence de ces bactéries a un intérêt pour l'adaptation d'une antibiothérapie ciblée et l'instauration de mesures d'hygiène, ce qui contribue aussi à la prévention et à la diminution de la diffusion de ces bactéries au sein des services et de l'hôpital.

L'essor des détections des BMR est considérable et l'avenir est au développement de trousses incluant de nouveaux mécanismes de détection (génotype) avec, notamment, leur adaptation en un seul kit par les industriels.

Améliorer la prévention des infections et limiter la diffusion du portage

En cas de risque de dissémination de germes infectieux, notamment des BMR, les tests rapides fournissent immédiatement des renseignements nécessaires pour identifier si le patient est porteur de bactérie contaminante à risque d'infection. Tout patient porteur sain peut véhiculer ce germe au sein de l'établissement de soins, notamment dans des zones à risque (réanimation, gériatrie...) où les patients, plus fragiles, sont plus facilement contaminables. Les médecins

ont alors à disposition, dans les meilleurs délais, des données bactériologiques utiles pour une prise en charge adaptée du patient qu'il s'agisse de mesures d'isolement, de traitement antibiotique, ou de soins d'hygiène en vue de prévenir une infection et d'éviter les contaminations croisées.^{11,13}

En pratique, l'obtention de résultats diagnostiques rapides dès l'entrée à l'hôpital constitue un élément important pour les processus de dépistage :

- lors de programmation d'actes de soins à risque d'infection (pré-chirurgie, accouchement...) : par exemple, le dépistage pré-chirurgical visant à prévenir les infections du site opératoire dues au *S. aureus* résistant à la méticilline, fréquemment retrouvé dans les infections associées aux soins (SARM, bactéries contagieuses)¹³,
- lors de risque d'épidémie : par exemple, le dépistage de portage du virus de la grippe en établissement de soins, avec l'isolement rapide du patient porteur en vue de limiter la diffusion du germe et le développement d'une épidémie intra-établissement (EHPAD, urgence pédiatrique...)^{11,21}

Améliorer l'efficacité des prises en charge des épisodes infectieux

Les coûts économiques de la prise en charge des infections à BMR comprennent à la fois des coûts liés à la consommation d'antibiotiques, au nombre de jours d'hospitalisation (complications, examens et soins associés...), à la maîtrise de la diffusion des germes résistants ; le coût sociétal restant difficile à mesurer.⁸

En cas de BMR, l'utilisation de tests rapides performants permet d'éviter des antibiothérapies inappropriées, d'instaurer en temps voulu l'antibiothérapie la plus adaptée et de limiter les risques de propagation du portage de BMR. Dans ce cadre, une vision globale des dépenses est nécessaire pour évaluer les économies de santé générées par l'intégration du diagnostic rapide en pratique clinique.²²

L'apport des tests rapides en termes d'efficacité économique

**Dr Roland Cash, médecin, économiste de la santé,
Cabinet Les Asclépiades**

La maîtrise de la consommation d'antibiotiques est en premier lieu une question de santé publique, mais comporte aussi un volet économique. Toute prescription d'antibiotique évitée constitue un gain d'efficacité direct si la procédure ayant permis de ne pas prescrire est moins coûteuse que la dépense d'antibiotiques évitée, en considérant une cohorte de patients. En regard de cette dépense, il faut donc comptabiliser le coût du test de diagnostic rapide et le temps supplémentaire passé par le praticien pour réaliser et interpréter le test, afin d'estimer le gain net réalisé, dans une approche de minimisation du coût.

Dans le cas où la procédure représente un surcoût, il s'agit de quantifier le bénéfice clinique en termes de complications graves évitées, par exemple, dans le cadre d'une approche coût/efficacité ou coût/utilité. Ce raisonnement s'applique aussi aux situations où le test rapide permet d'orienter tout de suite vers l'antibiothérapie la plus adaptée (lorsqu'elle est nécessaire), accélérant l'éradication du germe et limitant la durée de traitement.

En outre, il faut prendre en compte les bénéfices complémentaires (plus difficiles à valoriser) liés au bon usage des antibiotiques : diminution des effets secondaires des antibiotiques, et, surtout, diminution des taux de résistance

et des coûts induits en termes de durée et de coût de traitement, d'hospitalisation, etc.

De telles études sur l'efficacité de ces tests rapides ont été réalisées en France, dans certaines situations précises, en particulier pour le test de diagnostic rapide de l'angine streptococcique. Une étude déjà ancienne, menée lors de l'introduction de ces tests pour l'angine à la fin des années 1990, avait montré que l'on économisait de l'ordre de 6 euros par patient en moyenne, ce qui, compte tenu de l'incidence, aurait permis à l'Assurance maladie d'économiser 27 millions d'euros dans l'année (dont 17 millions en coût direct).²³

Dans un travail publié en 2012²², une équipe lyonnaise a montré, en comparant sept stratégies de prise en charge de l'angine, que l'utilisation du test seul avait le meilleur rapport coût/efficacité chez l'adulte comme chez l'enfant (même meilleur que la stratégie « score clinique + test »). Le coût par complication suppurative évitée par cette stratégie a été estimé à respectivement 903 euros et 970 euros. Des observations similaires ont été effectuées dans d'autres travaux, notamment en Espagne²⁴, en Suisse²⁵.

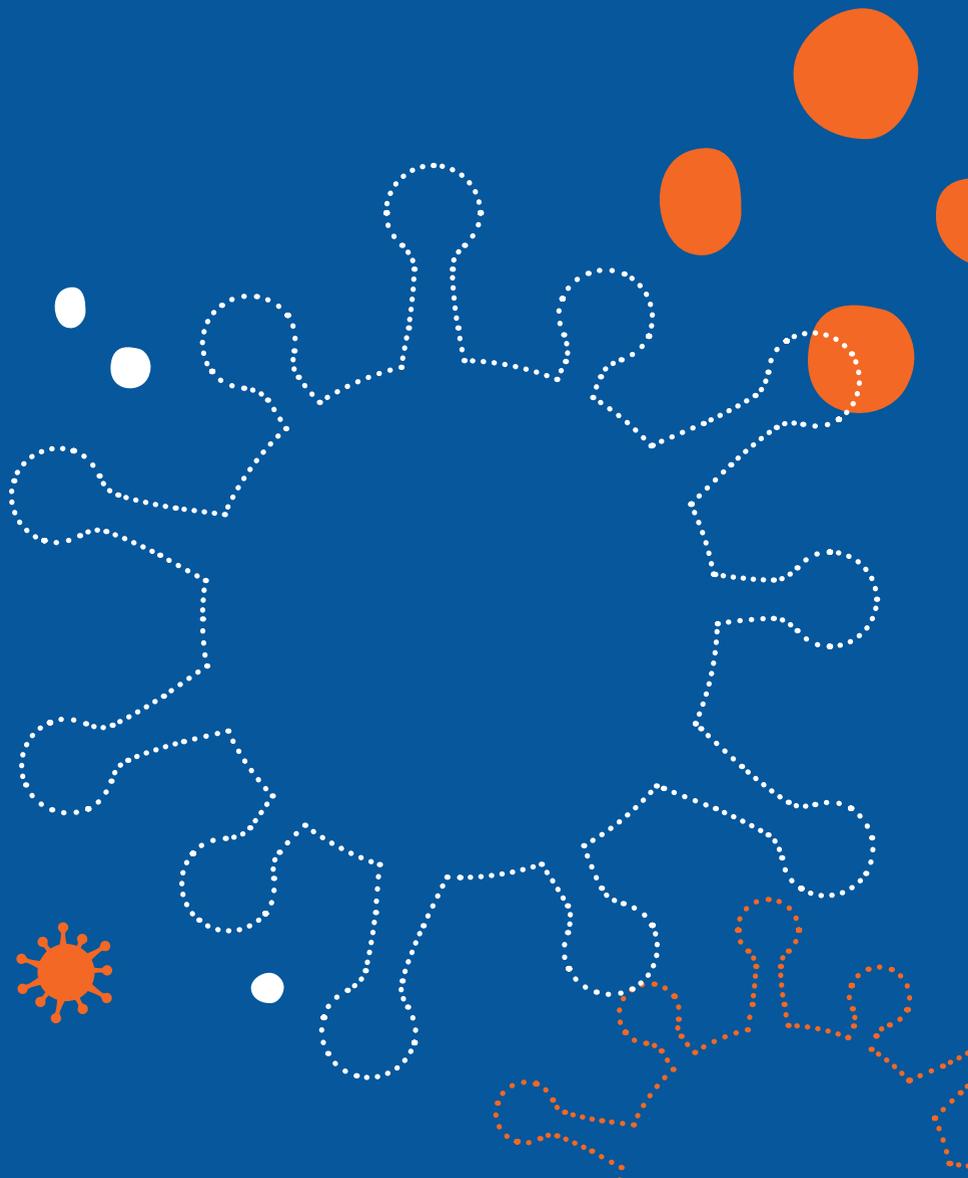
En secteur hospitalier, il a été étudié, par exemple, le cas des tests rapides de détection des SARM chez les patients

hospitalisés avec bactériémie pour diminuer la mortalité et orienter rapidement l'antibiothérapie : le test rapide est une stratégie efficiente dominante par rapport à deux stratégies d'anti-

biothérapie empirique (avec un ratio de 636 euros par année de vie sauvée contre 687 euros et 695 euros dans les autres cas).²⁶

Chapitre 3

10 propositions en faveur du déploiement et du développement des tests rapides en France



Les politiques de lutte contre l'antibiorésistance ont pour but de préserver l'efficacité des antibiotiques et de combattre le développement et l'émergence des résistances bactériennes, mais aussi d'en diminuer le coût humain et économique. Pour cela, il est indispensable d'agir vite pour pouvoir mettre en place rapidement la prise en charge médicale la mieux adaptée.

Dans ce cadre, les tests rapides apportent des bénéfices tangibles dans la prise en charge des patients atteints d'infection, que ce soit en prévention, ou dans la gestion de situations à risque, ou avérées, d'antibiorésistance. Pourtant, leur utilisation en pratique réelle est faible. Des mesures simples pourraient faciliter l'intégration de telles solutions dans les bonnes pratiques de lutte contre l'antibiorésistance en France. Elles reposent sur l'implication, la mobilisation et la responsabilisation de tous : les pouvoirs publics, les professionnels de santé, le grand public, les industriels, et pourraient s'articuler autour de trois axes :



- Renforcer la connaissance des professionnels de santé et du grand public sur l'apport des tests rapides dans la lutte contre l'antibiorésistance



- Faciliter l'utilisation des tests rapides en pratique quotidienne par des recommandations incitatives, des mécanismes de prise en charge adaptés et des solutions organisationnelles



- Faciliter les efforts d'innovation permettant la mise au point des tests de demain

AXE 1

Renforcer la connaissance des professionnels de santé et du grand public sur l'apport des tests rapides dans la lutte contre l'antibiorésistance

Proposition 1

Changer la perception des professionnels de santé sur l'intérêt clinique et diagnostique des tests rapides comme outils performants d'aide à la décision thérapeutique

Dans le cadre des plans nationaux de gestion du risque adoptés au cours des dernières années, l'Assurance maladie s'est fortement engagée en cherchant à éviter les prescriptions inappropriées par l'information des médecins et la mise à leur disposition de tests de diagnostic rapide des angines à streptocoques. Cependant, les études rétrospectives évaluant l'utilisation des tests « Strepto A » proposés dans le cadre de la ROSP aux médecins généralistes montrent bien la difficulté à faire adopter ce type de tests rapides, ceux-ci restant très peu utilisés malgré plusieurs années de campagne.

CONCRÈTEMENT

Pour changer ces pratiques, il est nécessaire de faire évoluer les habitudes et de lever les freins à l'acceptation de nouvelles solutions dans l'aide au diagnostic et la prise de décision de soin. Il semble nécessaire de favoriser le partage d'informations entre les différents acteurs concernés.¹ L'accès aux résultats d'études de références sur l'apport des tests rapides – notamment leur performance en situation de diagnostic clinique rapide, leur praticabilité par les professionnels de santé, leur recommandation en pratique clinique – est un levier d'information indispensable.

Trois axes peuvent être privilégiés :

- **Améliorer la diffusion de l'information** issue de publications et de présentations vers les praticiens (communications orales ou posters dans les congrès médicaux, colloques, conférences), par le biais des sociétés savantes, de la HAS, des communautés des praticiens, des supports de communication intermédiaires (journaux scientifiques, la presse médicale...).
- **Partager et diffuser, au niveau des établissements de santé, les connaissances en infectiologie**, intégrant les tests rapides et présentées, par exemple, lors de congrès médicaux. L'infectiologie touchant toutes les spécialités médicales (chirurgie, urologie, gériatrie...), la diffusion des informations concernant l'existence de nouveaux tests permettant de limiter le phénomène de résistance doit être mise en place au sein des établissements de santé, afin que les diverses équipes médicales en aient connaissance.
- **Organiser la mise en place d'un suivi sur un échantillon de médecins engagés**, afin de mesurer concrètement la diminution de prescription d'antibiotique associée à l'utilisation de ces tests rapides proposés, par exemple, dans le cadre de la ROSP. Cette mesure concrète de la praticabilité et de l'efficacité de l'utilisation de ces tests rapides peut aider l'ensemble des praticiens à prendre conscience de l'intérêt de ces techniques et, ainsi, en faciliter le déploiement.

Informers les équipes soignantes sur l'utilité des tests rapides

Dr Aymeric Cantais, pédiatre, CHU de Saint-Étienne

Les tests de diagnostic rapide sont utiles pour la prise en charge thérapeutique probabiliste d'un patient. Les praticiens qui les emploient au quotidien en sont généralement rapidement convaincus. Cependant, il y a un déficit d'information sur l'intérêt de ces tests dans la pratique quotidienne. En effet, lors de la mise en place de ce type de

tests récemment dans notre service, les réactions ont été initialement mitigées : « *Encore un examen complémentaire* », « *On a déjà la réponse en 48 heures* », « *C'est prouvé, en fait ?* »... De fait, la majorité des médecins n'en a que peu entendu parler, leur veille bibliographique n'en fait que peu le relais et les autorités de santé ont donné

des recommandations s'appliquant à une génération de tests déjà dépassés, comme dans le cas de la grippe, par exemple.

Les réactions après la mise en place ont été bien plus enthousiastes : « *C'est vraiment pratique* », « *Ça nous fait gagner un temps fou* », « *Ça simplifie vraiment la prise en charge* », « *Pourquoi n'en parle-t-on pas plus ?* »... De fait, les praticiens sont en demande d'informations sur cet outil. Les renseignements existent, mais ne sont disponibles que par une recherche bibliographique active. La lutte contre l'antibiorésistance gagnerait à voir diffusées plus largement les capacités et l'utilité de ces tests, par exemple

en publiant des revues, des éditoriaux dans des journaux à fort impact ; ou en actualisant les recommandations officielles afin de tenir compte des derniers développements. Les sociétés savantes ont également leur rôle à jouer dans la diffusion de ces informations.

Les informations diffusées concernent la performance des tests, leur praticabilité, leur apport en pratique clinique notamment dans la lutte contre l'antibiorésistance. Leur large diffusion contribue au changement de paradigme et à la sensibilisation de la réalité du risque infectieux et de la notion d'impasse thérapeutique.

Proposition 2

Faciliter le changement de pratiques médicales, par une éducation du grand public sur les modalités pratiques d'utilisation des tests rapides et l'intérêt de ces tests pour préciser le besoin (ou non) d'une prescription d'antibiotiques

Lors d'une interview, Kedji Fukuda, sous-directeur général de l'OMS, précisait que « *les antibiotiques sont si répandus que les médecins comme les patients considèrent qu'il s'agit là d'un acquis* ». S'ajoutent à ce constat, les résultats d'une enquête réalisée par l'OMS auprès du grand public qui rapporte que 75 % de la population mondiale pensent que ce sont les hommes qui deviennent résistants et non les bactéries.¹

CONCRÈTEMENT

Des mesures de sensibilisation, voire des programmes éducationnels, peuvent être entrepris pour faire évoluer les idées reçues sur les infections bactériennes et sur l'utilisation des antibiotiques.

- **Développer des campagnes de sensibilisation fréquentes et renouvelées** : dans la continuité des actions précédemment portées par les pouvoirs publics et la CNAMTS, renouveler les campagnes de sensibilisation et faire qu'elles soient relayées par les assureurs, les mutuelles... pour sensibiliser, à intervalles réguliers et de manière pérenne, le grand public sur l'antibiorésistance et sur la façon dont une attitude citoyenne adaptée peut permettre d'en prévenir et d'en réduire la diffusion.

Les actions d'information sur l'antibiorésistance seront complétées de messages de sensibilisation sur les solutions de diagnostic rapide qui existent aujourd'hui pour éviter la consommation inappropriée d'antibiotiques. Les messages associés aux campagnes doivent être soutenus par un slogan impactant du type « *No antibiotic without a test* » (Pas d'antibiotique sans test diagnostic préalable), slogan proposé dans le rapport O'Neill d'octobre 2015 remis au premier ministre britannique.²⁰

- **Lancer des programmes éducationnels via les réseaux sociaux et autres outils de communication numériques (*serious game*, applications ludiques à télécharger sur tablettes...)** : en complément des campagnes de sensibilisation et des médias habituellement utilisés, pour toucher les générations les plus jeunes, leur faire comprendre et porter les bons messages et les bonnes pratiques et, ainsi, faciliter la relation future avec leur médecin lorsqu'il ne leur prescrira pas d'antibiotique.

Comment lever les obstacles au déploiement des tests rapides

Pr Frédéric Laurent, laboratoire de Bactériologie,
Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Concernant l'antibiorésistance, la difficulté est de faire comprendre aux personnes que c'est l'utilisation des antibiotiques qui va sélectionner des

bactéries résistantes. La communication doit porter des messages pratico-pratiques en présentant des cas concrets, de manière visuelle notamment, et faciles à comprendre. Un exemple de message : dans une crèche, quand un antibiotique est donné à un enfant, sa flore bactérienne va être modifiée, mais aussi celle des autres enfants présents. Ce type de cas concret peut permettre d'expliquer les risques liés au mauvais usage des antibiotiques, et de souligner le fait que les antibiotiques sont les seuls médicaments qui sont donnés à une personne mais qui ont potentiellement une influence sur les personnes qui sont autour d'elle (transmission).

Concernant les tests rapides en médecine

de ville, si le patient n'est pas opposé à leur emploi, le médecin estime qu'il perd du temps de consultation et qu'il existe un problème de financement. Dans le cas des tests rapides comme le TROD de l'angine, si le médecin est initié et motivé, le patient acceptera le test. Cette motivation, associée à des campagnes de sensibilisation diffusant un message du type « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* » mais promouvant l'utilisation des tests, va favoriser le changement de comportement du patient... et, à terme, du médecin : une inversion du système de pression va avoir lieu sur ce point précis. Le patient va devenir demandeur face au médecin et pourra poser la question suivante : « *Pourquoi ne pas faire un test rapide ?* ».

Proposition 3

Utiliser les outils disponibles pour faciliter la démonstration en population française de l'intérêt de ces tests sur le parcours du patient et pour le système de santé

La meilleure connaissance d'une technologie de santé et de son efficacité participe à l'amélioration de la santé publique et à celle de l'affectation des ressources.

Si de grandes études cliniques sont réalisées pour évaluer l'apport des tests rapides dans les stratégies de diagnostic ou de dépistage, leur efficacité et leur performance, peu sont disponibles pour déterminer leur efficacité et identifier les meilleures modalités d'intégration des tests rapides dans la stratégie de

soins. Or, il paraît essentiel de promouvoir de telles études, en secteur libéral comme en secteur hospitalier, en lien ou non avec les essais cliniques réalisés de façon classique.

CONCRETEMENT

- **Utiliser les outils disponibles et ouvrir plus largement l'accès aux données des bases nationales aux organisations capables de réaliser des analyses de qualité.**

Dans cette optique, l'analyse des grandes bases de données nationales médico-administratives (SNIIRAM) pourrait être plus largement mise à contribution, pour repérer les situations cliniques où l'usage des tests rapides permettrait d'améliorer la prise en charge des patients, estimer les populations cibles concernées, etc.

En outre, dès lors que les tests rapides évalués feraient l'objet d'une codification (voir proposition 6), il sera possible d'en suivre l'usage dans ces bases de données et de réaliser des études médico-économiques sur la base de situations observées en vie réelle.

Il sera important, dans ce cadre, de mettre à profit le futur système national des données de santé, dont la mise en place est prévue par la loi Santé de janvier 2016, et les possibilités d'accès organisées par les pouvoirs publics. Les industriels, dans le cadre de protocoles scientifiques validés, devront ainsi pouvoir utiliser ces bases, en cohérence avec la finalité d'intérêt public qui préside à leur constitution, pour répondre aux questions posées par l'implantation d'un test rapide dans des situations cliniques bien définies : coût actuel des prises en charge, population cible, parcours de soins, estimation des gains potentiels liés à l'adoption d'un test rapide donné.

AXE 2

Faciliter l'utilisation des tests rapides en pratique quotidienne par des recommandations incitatives, des mécanismes de prise en charge adaptés et des solutions organisationnelles

Proposition 4

Inciter les sociétés savantes et les autorités de tutelle concernées à mettre à jour leurs recommandations de prise en charge des patients, en y intégrant l'utilisation de tests rapides chaque fois que ceux-ci ont démontré leur fiabilité technique, l'utilité clinique d'un résultat rapide (impact sur la décision de prise en charge du patient) et leur efficacité

L'objectif des recommandations, en pratique clinique, est de réduire les risques infectieux chez les patients tout au long du parcours de soins, par l'identification du type de germe (bactéries, virus...) à l'origine de la maladie ou de son portage non symptomatique (portage épidémique), et par l'instauration de mesures cliniques adaptées au résultat obtenu : il est important d'agir au plus tôt sur le bon patient avec le bon traitement.^{6,20}

CONCRÈTEMENT

En médecine de ville :

- **Mettre à jour des recommandations permettant de réaffirmer l'implication des médecins (médecin généraliste, pédiatre, ORL) au cours du diagnostic des infections bactériennes par les TROD et de la mise en place du traitement approprié.** Ainsi, les recommandations actuelles doivent être

actualisées et élargies au regard de nouveaux tests ou de la réévaluation de tests existants (par exemple, la recommandation de l'Afssaps portant sur l'Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires de l'adulte de 2010 recommande uniquement l'utilisation du TROD angine en médecine de ville).²⁷

- **Publier les décrets précisant les modalités de mise en œuvre pratique permettant d'accompagner** la possibilité, réouverte depuis le 5 août 2016, pour des pharmaciens ou des médecins de pratiquer certains tests rapides de manière à encourager leur utilisation lorsque ceux-ci ont démontré leur efficacité et leur utilité clinique. Pour être effective, cette possibilité suppose cependant que des décisions soient prises en termes de rémunération des professionnels qui s'engageront dans l'utilisation de ces outils.

En établissement de soins :

- **Mettre à jour et compléter, en prenant en compte l'état de l'art actuel, les recommandations (ANSM, CCLIN...) précisant les situations à risque (chirurgie, obstétrique, gériatrie...) et le profil des patients** pour lesquels un contrôle de portage de germe est nécessaire lors de leur entrée dans un établissement de soins.²⁸

Elles doivent en effet permettre de déterminer les situations à risque requérant l'identification, dans des délais très courts, des patients porteurs sains en utilisant des tests rapides fiables, efficaces et reconnus. En cas de programmation d'un acte médical à risque (chirurgie, obstétrique...), lorsque le patient se présente à l'hôpital après un premier séjour, sa nouvelle entrée en vue des soins est un moment « clé » pour pratiquer un test de dépistage rapide à BMR afin de vérifier qu'il n'est pas porteur d'une BMR.

Ces recommandations doivent également établir la prise en charge adaptée à la situation de portage identifiée grâce au test rapide. Tout résultat confirmant le portage positif d'une BMR permet ainsi la mise en œuvre d'un effort de soins rapide et adapté pour le patient, tout en protégeant les personnels et les autres patients de risques de contamination, par des mesures ciblées de prévention et de lutte contre les infections nosocomiales.

Enjeux liés à l'évaluation systématique du portage de streptocoque B avant un acte obstétrical

Dr Guillaume Richalet, Bactériologie, Infectiologie, Directeur général Clinique des Cèdres, Grenoble

En maternité, le streptocoque B est responsable d'infections néonatales précoces. Les recommandations actuelles préconisent le dépistage au huitième mois de grossesse par les méthodes de culture. Depuis leur mise en place fin 1990, la mortalité liée à ce germe a fortement diminué. Cependant, il existe un problème de variabilité du portage du streptocoque B impliquant un risque d'infection au moment de l'accouchement lié à un portage positif survenu durant le dernier mois de grossesse et, inversement, l'utilisation abusive d'antibioprophylaxie à l'accouchement si le portage est devenu négatif au terme.

Aujourd'hui, des tests « Strepto B » rapides, fiables et pratiques sont disponibles et permettent d'avoir des résultats en 30 minutes à 1 heure en

per-partum. Or, par manque d'évolution des recommandations, leur utilisation est sous-exploitée en maternité.

Les recommandations ont été rédigées alors que les tests rapides n'existaient pas et les mises à jour sont longues. Il faudrait être plus proactif pour améliorer les pratiques professionnelles : par exemple, par des comités de retours d'expérience, des conférences de consensus plus tournées vers les tests rapides existants. La suppression du test de dépistage par culture au huitième mois et son remplacement à la nomenclature des actes de biologie médicale par un test rapide en *per-partum* serait économiquement neutre et répondrait aux enjeux de la lutte contre l'antibiorésistance.

Enjeux liés à l'évaluation systématique du portage de SARM/BLSE avant certains actes chirurgicaux

Dr Jean-Winoc Decusser, laboratoire de Bactériologie-Hygiène, CHU Henri Mondor, Créteil

La problématique repose sur la question du bénéfice individuel et du bénéfice collectif de l'utilisation des antibiotiques. Au niveau individuel,

l'antibioprophylaxie prévient efficacement les infections du site opératoire et les infections à streptocoque du groupe B, à condition qu'elle soit adaptée au

microbiote (flore) du patient. Au niveau collectif, l'impact de l'antibioprophylaxie est considérable en raison du nombre très important d'actes concernés. La sélection, chez le patient et dans l'environnement, de bactéries résistantes hypothèque l'avenir de ces stratégies.

Il est donc important de cibler au plus près de l'acte, la personne qui relève à l'instant « t » d'une antibioprophylaxie et de l'adapter à son écologie individuelle.

Les solutions techniques existent via les tests rapides. Leur coût, qui constituait un frein à leur utilisation, doit désormais être réévalué au regard de la situation actuelle de pénurie de nouveaux antibiotiques et d'émergence des bactéries multirésistantes. L'utilisation de ces tests doit se faire dans le cadre de protocoles validés avec les cliniciens et avoir des conséquences sur la prise en charge des patients. La compliance à ces protocoles de dépistages doit être tracée, évaluée et viser l'exhaustivité, devenant un automatisme comme dans les domaines de l'identification, la transfusion ou l'allergie

médicamenteuse. Ainsi, les *check-lists* en pré- et per-opératoire pourraient inclure la réalisation de ces dépistages. Un pilotage bien défini (Conseil de Bloc, CLIN, laboratoire...) et un retour régulier vers les différents acteurs sont essentiels.

À titre d'exemple, en chirurgie cardiaque, le dépistage du *S. aureus* a montré son intérêt dans la prévention des médiastinites : il permet de déclencher la réalisation d'une décontamination pré- et post-opératoire à l'aide de chlorhexidine cutanée et de mupirocine nasale et d'adapter l'antibioprophylaxie en cas de souches résistantes. Au-delà des solutions techniques, la réussite d'une stratégie adaptée à chaque patient nécessite la mise en place d'une chaîne de responsabilité incluant les anesthésistes, le laboratoire, le personnel du service de chirurgie et du bloc opératoire. La rédaction et la diffusion d'une charte sensibilisant et engageant l'ensemble des intervenants dans cette politique salubre de juste utilisation des antibiotiques pourraient permettre d'avancer sur un sujet plus que jamais d'actualité.

Proposition 5

Organiser les modalités de financement adaptées aux différents contextes d'utilisation des tests rapides, permettant aux acteurs de santé concernés que les tests réalisés soient correctement pris en charge pour en faciliter la diffusion large

L'instauration de nouvelles modalités de financement et l'élargissement de la liste des tests pris en compte dans les différents mécanismes proposés par l'Assurance maladie, doivent permettre le déploiement de l'utilisation des tests rapides en médecine de ville. Actuellement, seul le TROD angine est distribué gratuitement aux médecins généralistes de ville uniquement, sur demande directe auprès des Caisses primaires d'assurance maladie (CPAM).

CONCRÈTEMENT

- **Préciser les modalités de rémunération de l'acte pharmaceutique consistant à pratiquer un test rapide**, ce qui nécessite la mise en place des textes définissant ces modalités pour les pharmacies développant ce type d'activité, identifiée comme un des moyens de limiter la sur-prescription d'antibiotiques.
- **Inscrire dans la ROSP des médecins, la pratique systématique de test rapide avant prescription d'une antibiothérapie dans les situations cliniques les plus fréquemment rencontrées.** Le déploiement de l'utilisation des TROD par les médecins prescripteurs peut passer par un processus d'incitation financière intégrant, comme indicateur de qualité de la pratique médicale, l'utilisation de tests.

Élargir et adapter cette dimension TROD dans une ROSP destiné aux pédiatres libéraux, l'utilisation des TROD actuellement disponibles (Grippe, VRS...) étant également d'un intérêt reconnu pour les patients de moins de 16 ans.

De nombreux pédiatres utilisent déjà quelques TROD dans le cadre de leurs consultations, et en reconnaissent l'utilité dans la prise de décision pour des tableaux cliniques pédiatriques parfois peu symptomatiques. Cependant, leur utilisation est souvent limitée par le fait que ces tests doivent être financés sur le tarif de la consultation.

• **Inscrire des actes de réalisation des TROD, par exemple à la CCAM**, ou prendre en charge les tests eux-mêmes par inscription sur une ligne de la LPP, ce qui permettrait dans le même temps de tracer leur utilisation dans les bases de données de remboursement.

Faire évoluer la nomenclature pour favoriser l'utilisation systématique des TROD

Dr Franck Thollot, pédiatre de ville, Essey-lès-Nancy (Meurthe-et-Moselle)

Pour être utilisés en pratique de ville, les TROD doivent être facilement disponibles, de sensibilité et spécificité élevées, faciles et rapides d'utilisation et d'un coût abordable. La pratique systématique de ces tests est un critère important pour la qualité des soins, et leur généralisation permettrait un impact médico-économique significatif. Leur présence dans les outils et l'équipement du cabinet médical est aujourd'hui indispensable, mais la prise en charge financière de ces tests reste un problème pratique et ancien. Seuls les TDR « strepto A » sont fournis gratuitement.

La mesure de signaux biologiques (oxygène, bilirubine, glycémie, bandelette urinaire...) représente un coût en matériel, en frais de fonctionnement et en maintenance. Il en est de même pour

les TROD, dont la pratique en médecine libérale est freinée par la non-cotation de ces actes.

Actuellement, le coût de ces tests reste à la charge du médecin et le temps consacré à la réalisation du test et à la gestion du résultat n'est ni évalué, ni pris en compte en médecine ambulatoire.

La généralisation de leur utilisation par les médecins bénéficierait d'une politique incitative volontariste avec :

- formation pratique à leur réalisation,
- amélioration des connaissances épidémiologiques permettant une meilleure compréhension de leurs intérêts,
- définition d'algorithmes décisionnels basés sur leur utilisation,
- adaptation de la rémunération sur objectifs de santé publique.

Proposition 6

Ouvrir la possibilité de faire entrer dans un acte NABM existant l'utilisation d'un test rapide ayant démontré son équivalence technique avec le test de référence défini dans l'acte

De nombreux tests rapides sont aujourd'hui disponibles et utilisés en établissements de soins malgré une absence de remboursement NABM, l'acte coté correspondant n'étant pris en charge que si la technique utilisée est celle décrite dans l'acte (le plus souvent la technique conventionnelle – boîte de Petri). Le processus de création d'un nouvel acte NABM peut prendre plusieurs années, et certains laboratoires, intéressés par une technique rapide ayant fait ses preuves, continuent de privilégier la technique conventionnelle car c'est celle qui est remboursée.

Si certaines techniques nouvelles nécessitent la revalorisation de l'acte existant pour pouvoir être prises en charge, il existe également un certain nombre de cas où le niveau de cotation de l'acte existant permettrait au laboratoire de couvrir le surcoût et mettre en place la technique rapide si l'acte pouvait être facturé indépendamment de la technique utilisée.

CONCRÈTEMENT

- **Pour les actes d'intérêt dans la lutte contre l'antibiorésistance, donner aux laboratoires la possibilité d'utiliser le code NABM prévu pour un acte, même si l'acte réalisé n'est pas l'acte de référence codé mais un test rapide.**

Certains laboratoires ayant pris le parti de mener les deux techniques en parallèle, pour avoir à la fois un résultat rapide et obtenir un remboursement de l'acte, ont également permis de valider l'équivalence des résultats obtenus par les deux techniques (en termes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative...). L'ouverture de la prise en charge des codes NABM existants à ces actes spécifiques permettrait de faciliter l'utilisation des solutions rapides, sans surcoût pour l'Assurance maladie et au bénéfice du patient qui

profiterait d'un résultat confirmé comme équivalent et plus rapide que celui de la technique « historique ».

De manière générale, les autorités et l'ensemble des acteurs doivent veiller à ce que le coût des tests rapides ne limite pas leur diffusion, en ville ou en établissements de santé.

Proposition 7

Inciter, au sein des établissements de santé, à l'adoption d'une organisation transversale visant à optimiser les flux de travail et les modalités de communication entre les services impliqués pour la mise en place efficiente de tout test rapide

Le temps écoulé entre le prélèvement et la restitution du résultat amenant à la décision thérapeutique demeure déterminant.¹⁴ Or, l'amélioration d'une organisation transversale des flux de travail implique l'optimisation de la collaboration et de la coordination entre les services concernés (biologie, services cliniques, logistique de transport...).

La mise en place d'une organisation transversale optimale du flux de travail repose sur différentes mesures :

- **élaborer avec les équipes pluridisciplinaires impliquées** (médecin prescripteur, biologiste, équipes de soins...) **un processus commun** de prise en charge globale du risque infectieux pour le patient, dans le cadre des bonnes pratiques ;
- **former le personnel** intervenant de la phase pré-analytique à la gestion des résultats (transfert et maintien de compétences), en abordant la question relative à l'annonce faite aux patients porteurs de BMR.

CONCRÈTEMENT

- **L'ANAP doit proposer un guide méthodologique destiné aux établissements de soins souhaitant intégrer l'utilisation de tests rapides** au sein de leur organisation.

Dans le cadre de ses missions d'amélioration de la performance des établissements de soins, l'ANAP doit pouvoir faire des propositions pour développer une approche transversale intégrée de la mise en place de ces techniques de diagnostic rapide, dont le bénéfice nécessite une adaptation des organisations actuelles. La publication d'un guide sur le sujet permettra de faciliter le déploiement adapté et efficace de ces solutions rapides en précisant leur intérêt (facilitation du changement) dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Les ARS devront promouvoir ce guide et donner les moyens aux établissements de mettre en œuvre les changements organisationnels recommandés, ainsi que les formations associées pour les différents personnels concernés, nécessaires à l'efficacité des solutions intégrées.

Contraintes d'organisation du laboratoire de bactériologie

Dr Brigitte Lamy, bactériologiste, CHU de Nice

Concernant les méthodes de diagnostic rapide, les efforts doivent porter sur l'organisation du soin, sans quoi le bénéfice espéré de stratégies de TDR est voué à l'échec.

- Améliorer l'acheminement rapide des échantillons biologiques dans les laboratoires de biologie, y compris la nuit et le week-end. Paradoxalement, l'acheminement est actuellement trop long et induit la perte du bénéfice du diagnostic rapide.

- Privilégier des méthodes rapides et à performances élevées avec des temps de manipulation mineurs. Le temps d'occupation des techniciens doit être limité et concentré, car ce personnel est, d'une part, en effectif limité et, d'autre part, amené à réaliser plusieurs tâches en même temps.

- Adapter le schéma organisationnel à l'activité de la structure de soins. Les recommandations actuelles tendent à proposer des schémas clairs mais univoques. Pour autant, des méthodes

travaillant au coup par coup seront adaptées dans certaines structures, alors que des méthodes travaillant en petites séries le seront dans d'autres. Deux paramètres sont à considérer : la taille de l'établissement de santé et son type d'activité (par exemple, importante activité d'obstétrique ou pas, chirurgicale ou pas, etc.).

Concernant la biologie délocalisée, le processus technique doit être simple et sécurisé, car il est alors réalisé par des personnes peu habituées à ce type de manipulation (médecin, infirmier). Une

formation est bien sûr indispensable, ainsi qu'une surveillance régulière du respect des bonnes pratiques, des processus et du maintien des compétences. La biologie délocalisée doit répondre aux normes en vigueur et être déployée sous la responsabilité du biologiste qui assure l'accréditation de l'examen selon la norme NF EN ISO 22870. Lorsqu'une méthode est mise en œuvre en tant que méthode de screening, la valeur prédictive négative est l'un des paramètres déterminants d'une méthode garantissant un diagnostic de qualité.

AXE 3

Faciliter les efforts d'innovation permettant la mise au point des tests de demain

Proposition 8

Encourager, par les politiques publiques de santé, le développement de la recherche sur les techniques de diagnostic rapide

Le rapport Carlet préconise qu'un des leviers du développement de la recherche dans la lutte contre l'antibiorésistance est d'« **accélérer l'innovation d'outils diagnostiques, thérapeutiques et préventifs de la résistance bactérienne et de sa diffusion** ». ⁶

CONCRÈTEMENT

Pour ce faire, les politiques publiques devraient chercher à encourager et promouvoir la recherche et l'innovation au sein des équipes françaises dans ce domaine, au moyen de différentes actions.

- **Développer l'accès aux programmes d'incitation aux projets de recherche**
 - Programmes européens, notamment ceux portés par le JPIAMR (*Joint Programming Initiative to combat AntiMicrobial Resistance*), pour lesquels la France a participé à l'identification des priorités de recherche, dont le développement de nouvelles méthodes diagnostiques ;
 - Appels à projets ciblés dans le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), le Projet de recherche médico-économique (PRME) ou programmes équivalents ;
 - Appels d'offre spécifiques financés au niveau national ou européen (Agence européenne, Agence nationale de la recherche...).

- **Intensifier les collaborations public/privé** sur le modèle, proposé en 2013 par l'ANR, d'un programme d'appels d'offres ayant pour objectif d'inciter les acteurs de la recherche publique à élaborer des partenariats, structurés à travers la création de « Laboratoires Communs », avec des industriels.
- **Renforcer le financement de la recherche et du développement**, comme celui proposé par la BPI favorisant le développement de partenariats du type public/privé.

Axes de recherche et prochaines innovations

Pr Frédéric Laurent, laboratoire de Bactériologie,
Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Toutes les bactéries développent des résistances, mais celles-ci varient en fonction des groupes bactériens. Par exemple, la résistance aux bêta-lactamines du staphylocoque doré et des entérobactéries n'est pas identique, ne porte pas forcément sur les mêmes supports génétiques et l'évolution ne se fait pas sur le même mode (acquisition de gènes versus mutations, dérégulation de l'expression...). Pour le staphylocoque, la résistance est liée à la présence d'un seul gène. Pour les entérobactéries, le gène de résistance doit aussi être présent mais il peut avoir subi des mutations qui peuvent alors rendre la bactérie résistante non plus à un seul mais à tous les antibiotiques. Différentes voies de recherche concernant ces résistances bactériennes et les tests rapides sont en cours.

La génomique est un axe majeur de développement. Elle permet d'identifier le ou les gènes de résistance bactérienne aux antibiotiques. Avec les tests

rapides, aujourd'hui, nous recherchons une résistance particulière d'une bactérie donnée (un gène ou une mutation définie). Les tests d'avenir permettront/devront permettre de rechercher sans *a priori* toutes les résistances possibles de cette bactérie. Grâce au séquençage complet des génomes, qui constitue une donnée ultime, la génomique va permettre de mettre en avant toutes les résistances bactériennes possibles.

Dans le cas des résistances bactériennes, le gène ou les mutations responsables d'une résistance peuvent s'exprimer ou non. Les approches protéomiques, et les outils diagnostiques en découlant, ne doivent pas être négligés et devraient, compte tenu des nouvelles technologies associées (techniques de détection ultrasensibles, couplage à l'immunologie, détecteurs portatifs), permettre de détecter directement les protéines de résistance exprimées par les bactéries résistantes.

Proposition 9

Promouvoir et faciliter le développement de nouvelles solutions permettant de faciliter et améliorer la lecture des résultats des tests rapides, leur transmission et leur exploitation

Les progrès dans le traitement de l'information accompagnent ceux des tests diagnostiques et peuvent, par exemple, permettre d'améliorer l'objectivité d'une lecture de résultat, en remplaçant la lecture visuelle par une lecture automatisée ou le transfert automatisé des résultats. Ceci a plusieurs avantages :

- une même interprétation du résultat du test quel que soit le clinicien,
- un transfert rapide du résultat au niveau local via une interconnexion avec le système informatique de l'établissement,
- une collecte/remontée automatique au niveau national d'informations sur les pratiques de ville/hôpital (quantité de tests réalisés, pourcentage de résultats positifs...) qui peuvent être utilisées en santé publique pour alimenter, sans effort et sans délai, les programmes de veille épidémique nationaux, et faciliter le suivi et l'adaptation des recommandations et autres bonnes pratiques.

Ces systèmes de lecture automatisée existent déjà aujourd'hui pour certains tests rapides, et devraient devenir le standard dans les années à venir.

En parallèle, le développement de l'intelligence artificielle, ces dernières années, a ouvert de nombreuses perspectives et opportunités, qui se diffusent rapidement, notamment dans le secteur de la santé. Le concept de « *deep learning* » (apprentissage profond), par lequel les ordinateurs apprennent à devenir experts dans des domaines spécifiques, par l'analyse, la comparaison et l'interprétation de volumes conséquents d'informations, est déjà une réalité.

Aujourd'hui, les médecins prescrivent encore beaucoup les antibiotiques selon un processus empirique, surtout en première intention, à partir des symptômes du patient et de leur expérience. Les développements de l'intelligence artifi-

cielle ouvrent la voie vers une nouvelle forme de diagnostic, via le balayage en quelques minutes d'un nombre considérable de données et d'un savoir médical encyclopédique, mis à disposition du médecin et du patient.

CONCRÈTEMENT

- **Prendre en compte la dimension de l'automatisation du traitement et du transfert de l'information dans les évaluations (actuelles et à venir) des technologies de santé** à recommander/prendre en charge.

Ces évaluations doivent en effet estimer le bénéfice pour le patient en tant qu'individu, mais également l'impact de santé publique potentiel pour la collectivité, et/ou l'impact organisationnel pour la structure de soins, de ces nouvelles solutions diagnostiques qui aideront à colliger plus rapidement des informations pertinentes (par exemple, centralisation plus rapide des informations en cas d'épidémie).

Proposition 10

Favoriser l'accès au marché des tests de diagnostic rapides innovants, au travers d'un « statut particulier » prévoyant des procédures facilitées et rapides

La création d'une désignation particulière peut être envisagée pour des tests rapides innovants à fort potentiel, comme le propose le rapport Carlet, pour tout nouveau produit ou technologie innovant impliqué dans la lutte contre l'antibiorésistance.

CONCRÈTEMENT

Ce statut particulier de « produit/acte innovant participant à la lutte contre l'antibiorésistance » doit :

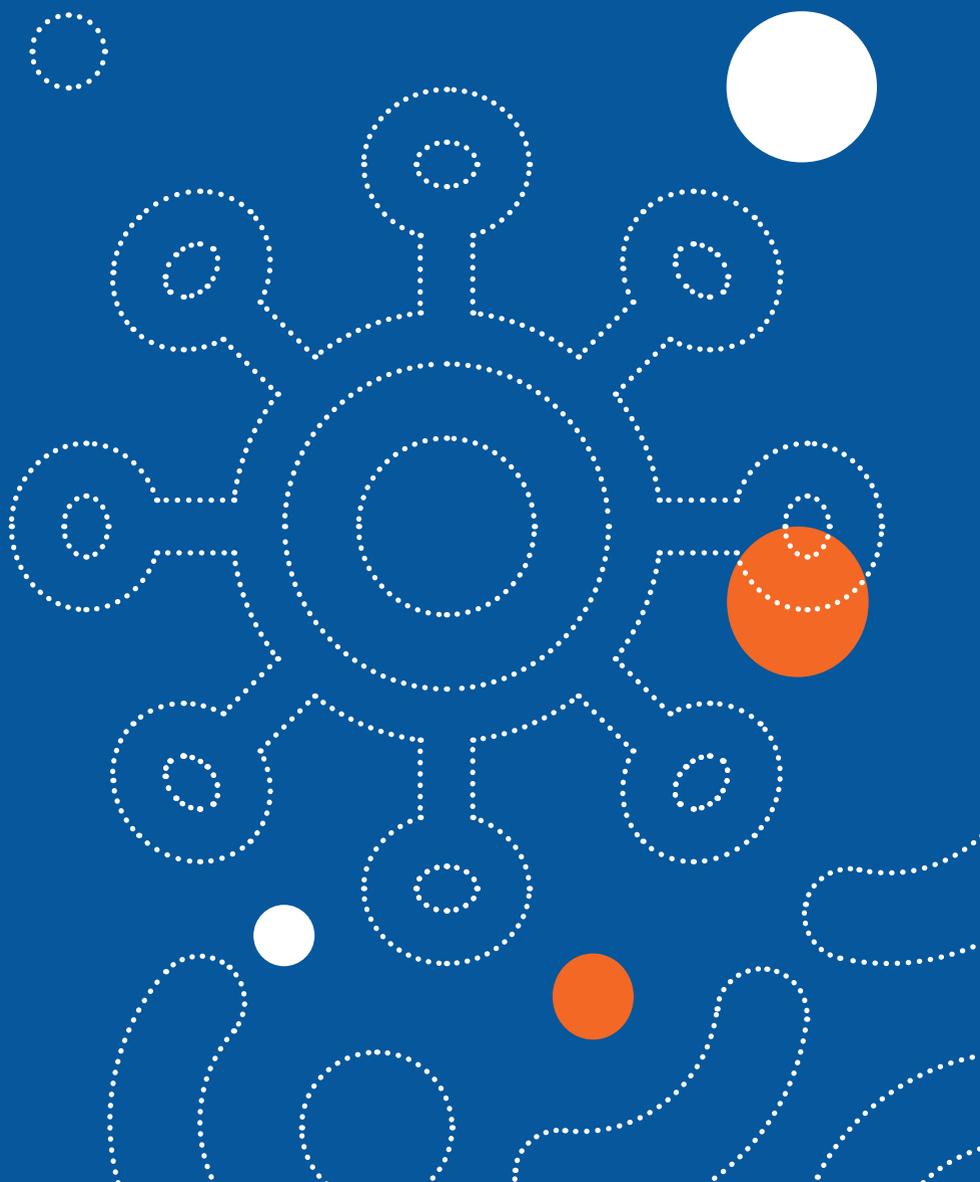
- **Simplifier et accélérer les processus réglementaires d'examen et d'agrément** en donnant la priorité à l'évaluation des dossiers entrant dans le cadre

de ce statut particulier. Par exemple, pour l'accès au forfait Innovation pour un produit de santé (dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro*) ou au Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) mis en place par la Direction générale de l'Offre de soins (DGOS).

- **Intégrer, dans les critères d'évaluation pris en compte par les autorités évaluant ces innovations, les spécificités et performances « non cliniques » du test** (aspects techniques, impact organisationnel, priorités de santé publique...), en particulier l'impact bénéfique sur la diminution de la prescription d'antibiotiques inutiles et sur la prévention de la sélection de bactéries résistantes.

Conclusion

Déployer le potentiel des solutions
de diagnostic rapide



Les propositions décrites dans ce livre blanc présentent un intérêt à la fois sanitaire et économique. Leur mise en œuvre permettrait de contribuer à réduire l'antibiorésistance et ses conséquences, tout en apportant un bénéfice à notre système de santé.

L'antibiorésistance est et va demeurer un enjeu de santé publique si les politiques actuelles ne sont pas renforcées. Rappelons que la France est le deuxième pays le plus grand consommateur d'antibiotiques en Europe et est, de ce fait, plus susceptible de générer de l'antibiorésistance. Or, certains pays voisins nous donnent à examiner des exemples de moindre utilisation d'antibiotiques, entre autres du fait de l'utilisation de solutions de diagnostic rapide.¹³

Les atouts d'un test rapide optimal sont rapidité, ciblage, spécificité et sensibilité, praticabilité et robustesse.

Le développement des tests d'aujourd'hui a fait de grands progrès mais leur utilisation reste suboptimale et leur impact sur la santé publique limité de fait. Par ailleurs, il reste encore des améliorations à considérer pour le développement des tests de demain, comme les tests génomiques ou protéomiques qui permettront d'identifier les gènes de résistance des bactéries et les protéines exprimées, leur susceptibilité aux antibiotiques...

Agir vite et efficacement en termes de diagnostic et de prise en charge contribue à la réduction de l'antibiorésistance. Les politiques de santé doivent permettre aux professionnels de bénéficier de ces solutions rapides tant en termes de recommandations, d'accès que de coût. Des efforts doivent être réalisés en ce sens, afin de permettre aux professionnels de santé d'optimiser la prise en charge des patients dans un contexte aigu de lutte contre l'antibiorésistance.

Ces tests rapides sont disponibles depuis une décennie, il y a urgence à s'en saisir pour renforcer efficacement cette lutte.

Les 10 propositions en faveur du déploiement et du développement des tests rapides en France en synthèse

AXE 1

Renforcer la connaissance des professionnels de santé et du grand public sur l'apport des tests rapides dans la lutte contre l'antibiorésistance

Proposition 1

Changer la perception des professionnels de santé sur l'intérêt clinique et diagnostique des tests rapides comme outils performants d'aide à la décision thérapeutique

Proposition 2

Faciliter le changement de pratiques médicales, par une éducation du grand public sur les modalités pratiques d'utilisation des tests rapides et l'intérêt de ces tests pour préciser le besoin (ou non) d'une prescription d'antibiotiques

Proposition 3

Utiliser les outils disponibles pour faciliter la démonstration en population française de l'intérêt de ces tests sur le parcours du patient et pour le système de santé

AXE 2

Faciliter l'utilisation des tests rapides en pratique quotidienne par des recommandations incitatives, des mécanismes de prise en charge adaptés et des solutions organisationnelles

Proposition 4

Inciter les sociétés savantes et les autorités de tutelle concernées à mettre à jour leurs recommandations de prise en charge des patients, en y intégrant l'utilisation de tests rapides chaque fois que ceux-ci ont démontré leur fiabilité technique, l'utilité clinique d'un résultat rapide (impact sur la décision de prise en charge du patient) et leur efficacité

Proposition 5

Organiser les modalités de financement adaptées aux différents contextes d'utilisation des tests rapides, permettant aux acteurs de santé concernés que les tests réalisés soient correctement pris en charge pour en faciliter la diffusion large

Proposition 6

Ouvrir la possibilité de faire entrer dans un acte NABM existant l'utilisation d'un test rapide ayant démontré son équivalence technique avec le test de référence défini dans l'acte

Proposition 7

Inciter, au sein des établissements de santé, à l'adoption d'une organisation transversale visant à optimiser les flux de travail et les modalités de communication entre les services impliqués pour la mise en place efficiente de tout test rapide

AXE 3

Faciliter les efforts d'innovation permettant la mise au point des tests de demain

Proposition 8

Encourager, par les politiques publiques de santé, le développement de la recherche sur les techniques de diagnostic rapide

Proposition 9

Promouvoir et faciliter le développement de nouvelles solutions permettant de faciliter et améliorer la lecture des résultats des tests rapides, leur transmission et leur exploitation

Proposition 10

Favoriser l'accès au marché des tests de diagnostic rapides innovants, au travers d'un « statut particulier » prévoyant des procédures facilitées et rapides

Bibliographie

1. OMS. Résistance aux antimicrobiens. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/fr/>
2. The FAO-OIE-WHO Collaboration. A Tripartite Concept Note. April 2010
3. InVS. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances>. Consulté le 22/07/2016
4. INSERM. <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques> Consulté le 22/07/2016
5. Canadiens en santé. Plan fédéral. Résistance et recours aux antimicrobiens au Canada. 2014
6. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Septembre 2015. Rapporteurs : Dr Jean Carlet et Pierre Le Coz. Paris : ministère chargé de la santé
7. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Juin 2014
8. InVS. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport. Juin 2015
9. InVS et ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance. Novembre 2015
10. ANSM. Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. Rapport. Octobre 2014.
11. Plan national d'alerte sur les antibiotiques – 2011-2016
12. http://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/04/11.04.2016_rapport_conseil_strategique_des_industries_de_sante.pdf - Consulté le 16/09/2016
13. Celsus Academie voor Betaalbare zorg. Cost-effectiveness of policies to limit antimicrobial resistance in dutch healthcare organisations. Research report. January 2016
14. Doleans A. et al. Les tests rapides en bactériologie. Ann Biol Clin. 2003, 61 :379-392
15. Nendaz M.R. et al. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'un test diagnostic. Mémentos biostatistiques. Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 390-393

16. CMIT. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-173-web.pdf>. Consulté le 22/07/2016
17. <https://cnr-strep.fr/index.php/infections-a-streptocoque/infection-a-streptocoque-du-groupe-a> Consulté le 5 octobre 2016
18. Synthèse Royaume-Uni. Review on antimicrobial resistance. Rapid diagnostics : stopping unnecessary use of antibiotics. Chaires by Jim O'Neill. October 2015
19. Cohen JF, Cohen R, Levy C, Thollot F, Benani M, Bidet P, Chalumeau M. Clinical prediction rules for group A streptococcus in children with pharyngitis: systematic review and external validation study. *CMAJ*. 2015 Jan 6; 187(1): 23–32. doi: 10.1503/cmaj.140772
20. Cohen JF, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD010502. doi: 10.1002/14651858.CD010502.
21. HCSP. Conduite à tenir devant une ou plusieurs infections respiratoires aiguës dans les collectivités de personnes âgées. Collection Avis et Rapports. Juillet 2012
22. Maizia A. et al. Stratégie de diagnostic de l'angine aiguë en France : une étude coût-efficacité. *Presse Médicale* 2012, 41 :e195-e203.
23. Portier H. et al. Evaluation pharmacoeconomique de l'usage des tests de diagnostic rapide dans l'angine de l'adulte, *Médecine et maladies infectieuses* 2001, 31 :506-507.
24. Giraldez-Garcia G. et al. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population : a cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr* 2011, 170:1059-1067.
25. Humair J.P. et al. Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Int Med* 2006, 166:640-644.
26. Brown J., Paladino J.A. Impact of rapid methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* polymerase chain reaction testing on mortality and cost effectiveness in hospitalized patients with bacteraemia: a decision model. *Pharmacoeconomics* 2010, 28:567-575.
27. Afssaps. Recommandations Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. 2010
28. CCLIN. Plan de maîtrise d'une épidémie. ARLIN Nord Pas de Calais. 07/07/11

L'antibiorésistance est aujourd'hui un phénomène international qui constitue un enjeu majeur de santé publique avec des conséquences lourdes en termes de coûts humains et économiques. Les techniques de diagnostic rapide font partie des solutions pour lutter contre cette situation préoccupante. Ce livre blanc a pour volonté de montrer l'apport de ces tests rapides au travers de témoignages d'experts, et apporte un ensemble de propositions visant à favoriser les conditions de leur développement et de leur déploiement au sein des stratégies de lutte contre l'antibiorésistance. Pour un bénéfice à la fois individuel pour le patient et collectif pour notre système de santé.

