

# Défis scientifiques, sociétaux et éthiques en pathologie infectieuse : l'approche du chercheur épidémiologiste

## Applications aux infections nosocomiales résistance bactérienne aux antibiotiques

Didier Guillemot

Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases unit, Institut Pasteur/UVSQ EA 4499/Inserm U 657  
[didier.guillemot@pasteur.fr](mailto:didier.guillemot@pasteur.fr)

9 novembre 2010

Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases unit  
Institut Pasteur/UVSQ EA 4499/Inserm U657



# Pan de la présentation

- ① Les enjeux de la recherche épidémiologique
- ② Recherche épidémiologique et résistance bactérienne
- ③ Etudes de cas

# Epidémiologie

- epi (επι) demos (δemos)
- Au dessus du peuple → « *La science de ce qui s'abat sur les populations* » ;
- Non spécifique des maladies transmissibles !

## Comprendre le vivant

- Compréhension de mécanismes biologiques (physiologiques ou physiopathologiques) **par la vision du plus grand nombre** ;
  - Pari du chercheur épidémiologiste : « Mettre au jour par la vision du plus grand nombre, des phénomènes qui n'apparaissent pas au regard clinique ou au regard microscopique ... »
    - Comprendre des **phénomènes qui n'existent qu'à un niveau populationnel** : maladies transmissibles ;
    - « Hypothesis-Generating Research » → biologistes/cliniciens.
    - Articulation avec le développement des **biotechnologies à haut débit**, des **nouvelles technologies de la communication et de l'information**

## Peser l'évidence → décision en santé publique

- Argumenter la causalité entre un facteur d'exposition et la survenue d'une maladie → agir sur la cause par l'action publique ;
  - Quantification de la « part attribuable » à une cause identifiée (en particulier pour les causes accessibles à l'action publique)
- Besoins de progrès : estimation et anticipation (thérapeutiques, diagnostiques, organisationnels, économiques. . . ) ;
- Intérêt de Santé Publique des innovations : mesure et anticipation (thérapeutiques, diagnostiques, organisationnels, économiques. . . ) :
  - Evaluation des actions de santé publique.

## Stoking the antibiotic pipeline, BMJ 2010

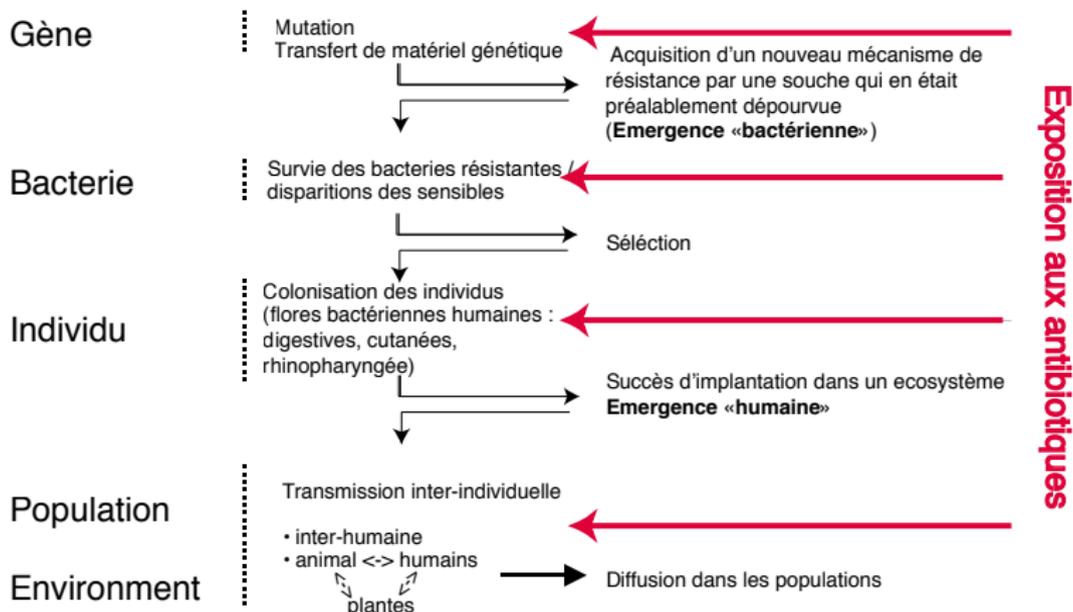
« Multidrug resistant bacteria pose a **major health problem**.

In the European Union alone infections with these bacteria cause around 25,000 deaths a year. . .

One estimate suggests a **total yearly loss of \$21bn-\$34bn** in the US.

Two thirds of deaths are due to infection with Gram negative bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Enterobacteriaceae* such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* »

# Les différents niveaux d'approche scientifique concernant la résistance bactérienne aux antibiotiques



# Spécificités de la progression de la résistance bactérienne

- Phénomène épidémique à 2 composantes :
  - ① transmission inter-individuelle ;
  - ② exposition aux antibiotiques.
- Intangible (« qui échappe au sens du toucher »), non visible, non mesurable par l'expérience individuelle (même pour le clinicien)
  - Bien différent :
    - De la iatrogénie médicamenteuse, pour ce qui concerne l'impact des antibiotiques ;
    - De la transmission de maladies infectieuses symptomatiques, puisque tout (ou presque) se joue au niveau des flores bactériennes (impossibilité d'identifier celui qui va vous transmettre ou celui à qui vous allez transmettre !)
- En fait, ...
  - Phénomène de nature collective ...
  - dans lequel chaque individu est acteur ...
  - sans pouvoir mesurer la contribution de son action (transmission, prescription/consommation d'antibiotiques).

# Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques - Priorité de recherche en Santé Publique (1)

1. Analyser et mesurer les conséquences médico-économiques de la résistance aux antibiotiques : mortalité et morbidité attribuables
  - Absence de données  $\Rightarrow$  vrai handicap pour :
    - orienter les décisions publiques ;
    - piloter les investissements industriels ;
    - développer les innovations thérapeutiques, préventives (dont les vaccins), diagnostiques (« point of care ») ...
  - Mise en place de cohortes de grande ampleur  $\rightarrow$  **étude de cas #1 : quand l'observation ne peut pas ne pas modifier la mesure !.**

## Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques - Priorité de recherche en Santé Publique (2)

2. Evaluer l'impact des décisions publiques sur la maîtrise de la résistance bactérienne, piloter l'optimisation qualitative des pratiques de prescriptions des antibiotiques
  - ⇒ Essai d'intervention en population → **étude de cas #2 : quand l'avis des IRB peut peser sur le succès de l'expérimentation !**
3. Mieux comprendre les facteurs déterminants de la dynamique de diffusion des bactéries résistantes
  - ⇒ utilisation des NTIC → **étude de cas #3 : quand le monitoring épidémique nécessitera de se reposer des questions portant sur l'atteinte à la vie privée !**

# Unité Pharmacoépidémiologie et Maladies Infectieuses

## Institut Pasteur/UVSQ EA 4499/Inserm U657

- Objet : Echappement aux anti-infectieux :
  - Antibiotiques,
  - Vaccins.
- Perspectives :
  - Mieux comprendre certains phénomènes biologiques : « épidémicité intrinsèque des BMR » ! (programme iBird)
  - Eclairer les décisions de Santé Publique (évaluation de « Les antibiotiques c'est pas automatique ! »)
- Méthodes : combinaison de :
  - Investigation épidémiologique + méthodologie statistique + modélisation mathématique + simulation informatique,
  - Biotechnologies innovantes (au plus haut débit) pour la caractérisation de la matière biologique recueillie : géotypage, sérotypage (exemple iBird : Genoscreen, Ingen),
  - Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication..

## Etude de cas #1 : quand l'observation ne peut pas ne pas modifier la mesure !

Programme « Children Antibiotic Resistance in Low Incomes countries (ChARLI) »

- Problème : la résistance bactérienne dans les pays à faibles revenus = « syndrome du lampadaire »
- Objectif : mesurer l'**incidence** + analyser les facteurs de risques et les **conséquences** des infections à BMR (néonatales + infantiles  $\leq 2$  ans)
- Méthodes : registre/cohorte de 50.000 – 100.000 naissances vivantes, suivi 2 ans, recrutement des mères avant la naissance de l'enfant ;
- Sites : Madagascar, RCA, Cameroun, Niger, Côte d'Ivoire, Sénégal, Haiti, Cambodge ...
- Nécessité de
  - ① Informer les mères sur la résistance bactérienne aux antibiotiques + établir un suivi actif  $\Rightarrow$  modification de l'**incidence** ?
  - ② Assurer une réactivité d'identification des infections + proposer leur prise en charge  $\Rightarrow$  modification des **conséquences** ?

## Etude de cas #2 : quand l'avis des IRB peut peser sur le succès de l'expérimentation ! (1)

Programme « Antibiotic Use and BETA-lactam resistant Pneumococci : a Population based Intervention trial (AUBEPIN) »

- Question : Modifier l'usage des antibiotiques influence t'il la colonisation des enfants par *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ?
- Méthodes : essai d'intervention en population (Janvier 2000 – Juin 2000)
  - Enfant de 3–6 ans scolarisé en école maternelle
  - 3 groupes de 1000 enfants :
    - Gp1 (moins d'antibiotique) : 3 cantons en Seine Maritime ;
    - Gp2 (optimisation dose et durée) : 3 cantons dans le Nord du Loiret ;
    - Gp3 (contrôle → pas d'intervention) : 3 cantons dans le Sud du Loiret.
  - Mesure de la **colonisation oropharyngée à *S. pneumoniae***
  - Nécessité d'avoir des groupes d'enfants comparables au démarrage et sur le suivi de 6 mois de l'expérimentation

## Etude de cas #2 : quand l'avis des IRB peut peser sur le succès de l'expérimentation ! (2)

- Lettre d'information et signature du consentement transmis aux parents des enfants par les enseignants de maternelle sous couvert de l'investigateur principal + communication collective sur l'existence d'AUBEPPIN
- Proposition de l'investigateur au CCPPRB « **examen** de gorge pour la recherche de colonisation par pneumocoque »
- Réponse du CCPPRB à l'Investigateur « recherche de colonisation par un examen de gorge »
- Début de l'essai 1er Janvier 2000 → phénomène de rumeur courant janvier dans le Gp3 (contrôle) « On fait des prélèvements à nos enfants ... on les prend pour des cobayes » → taux de refus : Gp3 >> Gp2 et GP1 → **mise en péril de l'essai**
- Nécessité de mobilisation médiatique spécifique.

## Etude de cas #3 : quand le monitoring épidémique nécessitera de se reposer des questions portant sur l'atteinte à la vie privée! (1)

« Individual Based Investigation of Resistance Dissemination (i-Bird) » program

- 1 L'hôpital est un monde au sein duquel existe en permanence des phénomènes épidémiques : macro et/ou micro, chronique et/ou aigüe
- 2 Densités d'interaction humaines particulièrement élevées,
- 3 **Voies de dissémination complexe et surtout invisible.**

# Monitoring du risque épidémique nosocomial par l'utilisation des NTIC : rendre visible les voies de dissémination

Patient

Patient



room

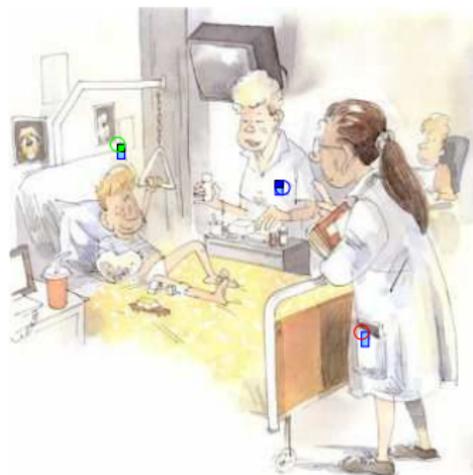


room

# Monitoring du risque épidémique nosocomial par l'utilisation des NTIC : rendre visible les voies de dissémination

Patient

Patient



room

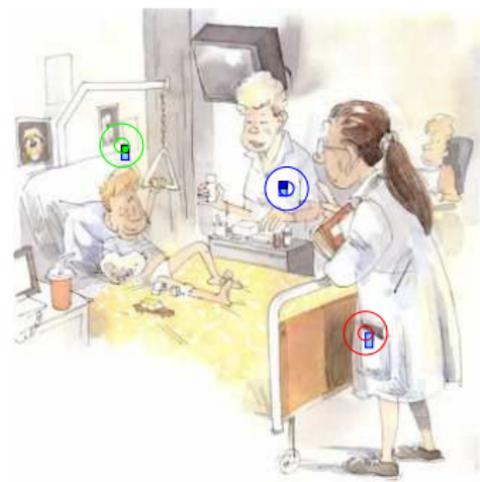


room

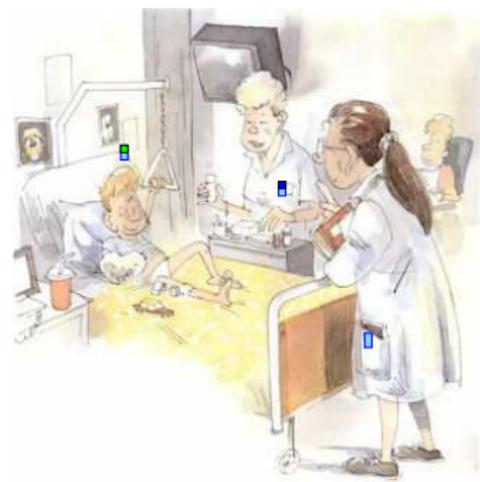
# Monitoring du risque épidémique nosocomial par l'utilisation des NTIC : rendre visible les voies de dissémination

Patient

Patient



room

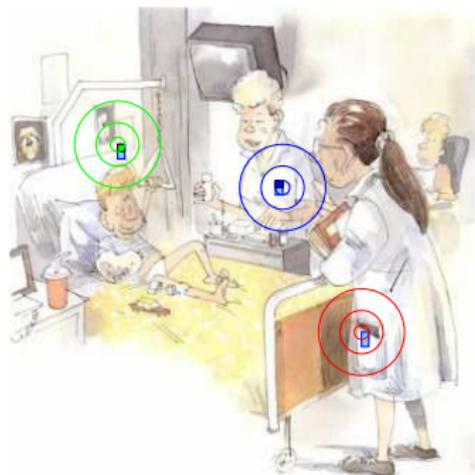


room

# Monitoring du risque épidémique nosocomial par l'utilisation des NTIC : rendre visible les voies de dissémination

Patient

Patient



room

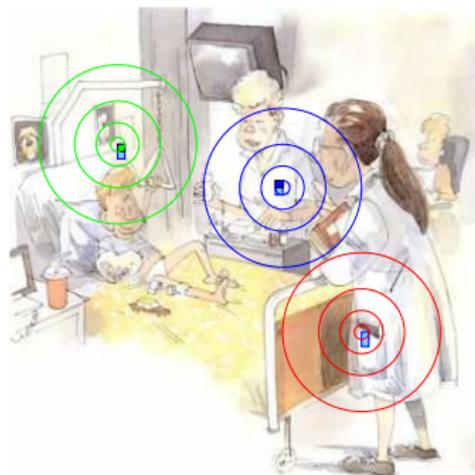


room

# Monitoring du risque épidémique nosocomial par l'utilisation des NTIC : rendre visible les voies de dissémination

Patient

Patient



room



room

# Monitoring du risque épidémique nosocomial par l'utilisation des NTIC : rendre visible les voies de dissémination

Patient

Patient

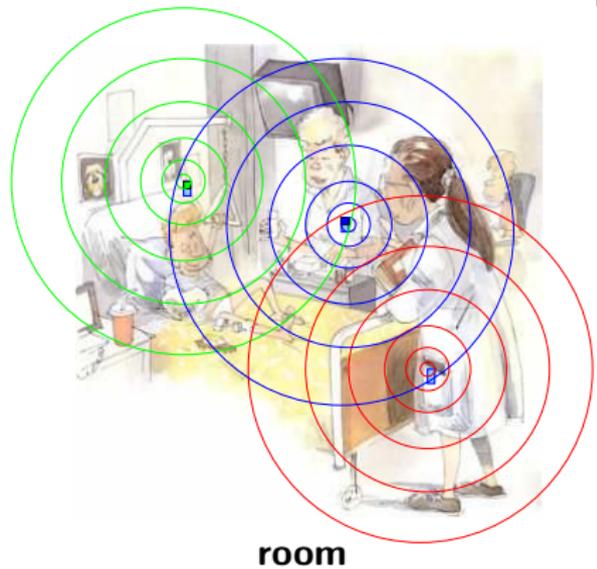


room



room

# Monitoring du risque épidémique nosocomial par l'utilisation des NTIC : rendre visible les voies de dissémination

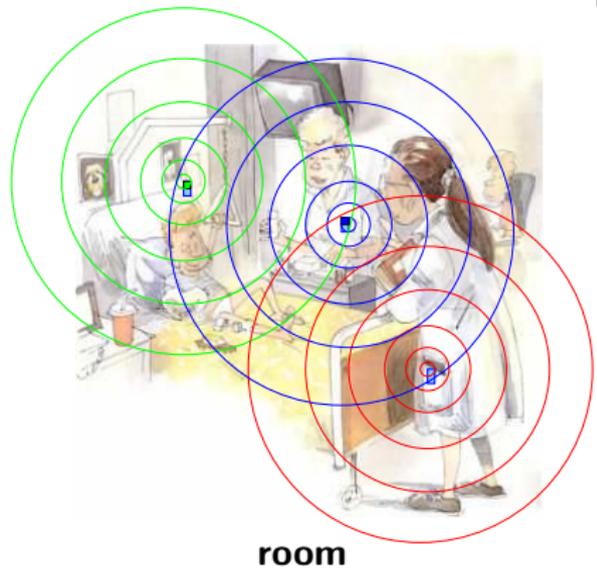


Patient

Patient

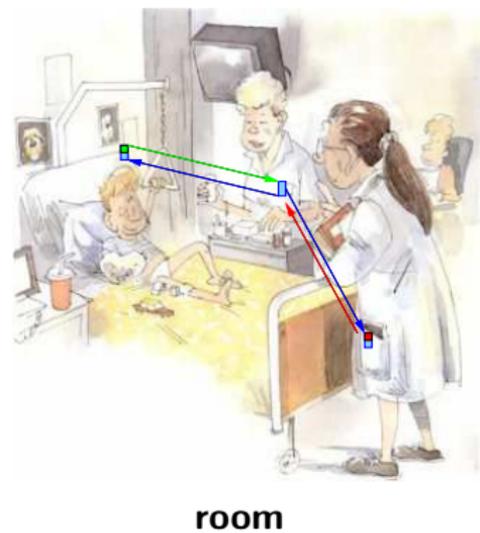


# Monitoring du risque épidémique nosocomial par l'utilisation des NTIC : rendre visible les voies de dissémination



Patient

Patient



## Etude de cas #3 : quand le monitoring épidémique nécessitera de se reposer des questions portant sur l'atteinte à la vie privée! (2)

- Identification de superspreaders : quelques individus qui génèrent un sur-risque collectif
- Ciblage des interventions pour le contrôle des épidémies nosocomiales
- ...
  - Acceptabilité dans le cadre du contrat des professionnels ?
  - Acceptabilité dans le cadre du contrat de soins pour les patients ?

## Conclusions : spécificités de la résistance bactérienne aux antibiotiques ?

- Nature de l'information délivrée dans les essais d'intervention en population ?
- Observation et biais de la mesure ?
- NTIC et atteinte à la vie privée ?