

Association des Médecins Inspecteurs de Santé Publique
2 Octobre 2014 – Ministère de la Santé et des Affaires Sociales

Résistances bactériennes : quel enjeu de santé publique ?

Quentin Ravelli
Chercheur en sociologie au CNRS
Centre Maurice Halbwachs/Cermes-3

Introduction

- Bactéries résistantes : un problème de santé mondial à l'origine de 28 000 morts en Europe, plus de décès que le VIH aux États-Unis.
- Ses causes ne sont pas purement médicales mais sociales et économiques : absence de marché solvable, fragilité des systèmes de santé, difficile régulation des pratiques de prescription.
- Chaque nouvel antibiotique suscite des résistances, mais les nouvelles molécules sont toujours plus rares : l'innovation est à la fois une solution et un problème.

1 – Les causes générales du problème

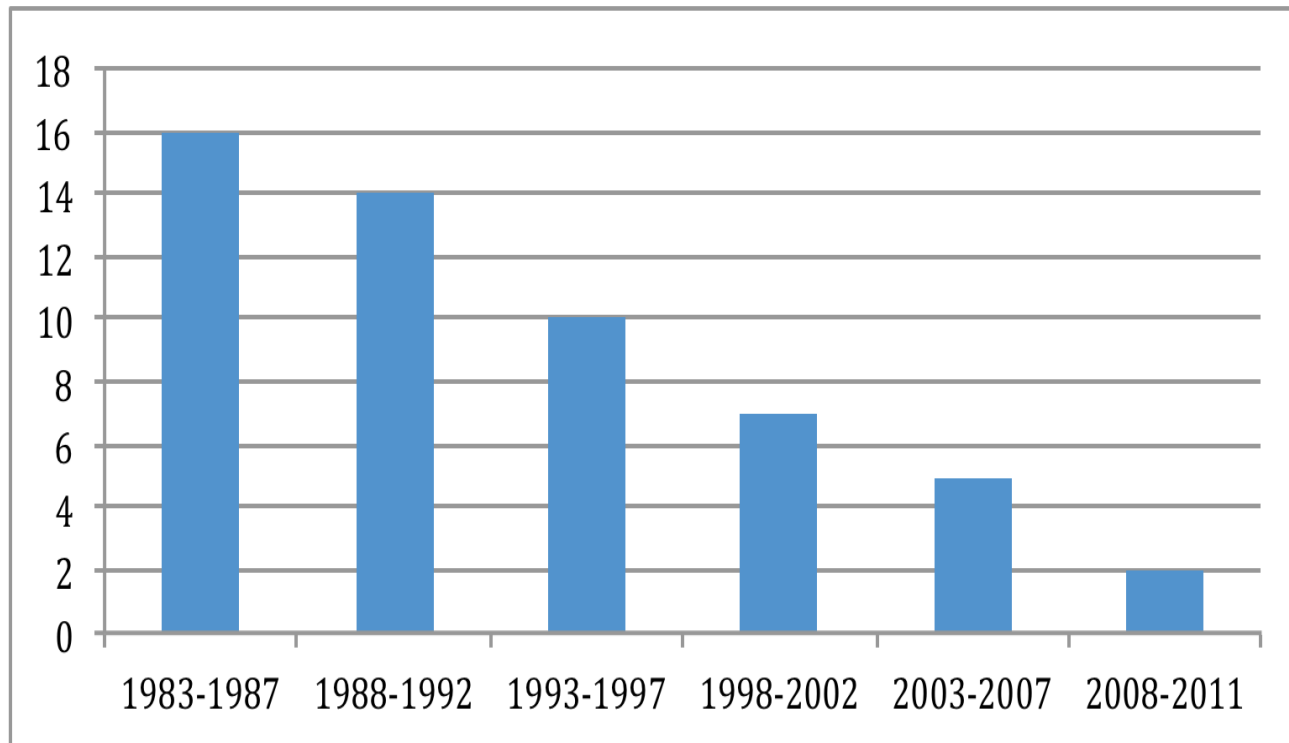
2 – Histoire d'un enjeu de santé publique

3 – Dans l'hôpital : obstacles locaux – Que faire ?

I. Les causes générales

1. Utilisation massive d'antibiotiques comme facteurs de croissance en agriculture à une échelle mondiale
1. Surprescription et prescription inappropriée d'antibiotiques, en partie liées à la promotion des entreprises pharmaceutiques
1. Recherche et développement considérées comme non rentables : déclin de la R&D

Recherche et développement : déclin du pipe-line



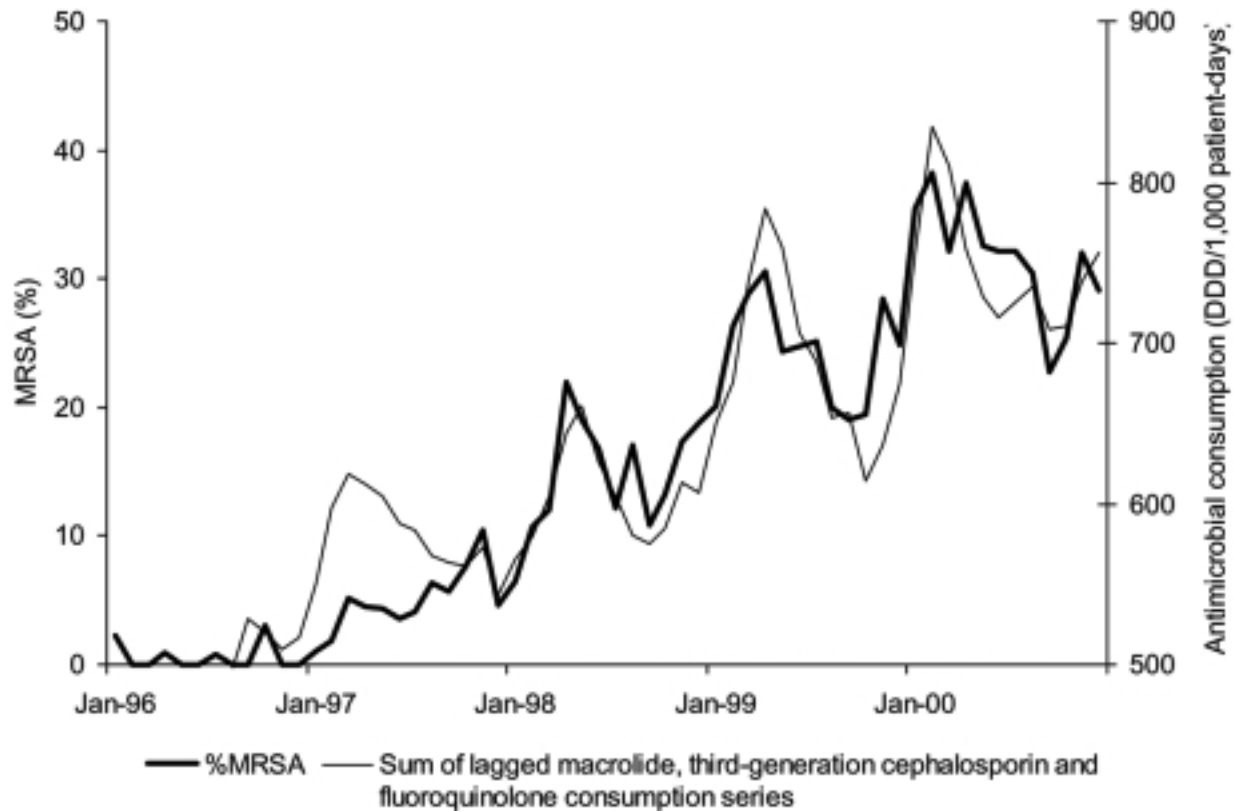
Antibiotic New Molecular Entities. *Source: Brad Spellberg et al*

Apparition inévitable des résistances acquises

Antibiotique	Année de découverte	Année de commercialisation	Première résistance documentée	Bactérie résistante
Sulfonamide	1935	1936	1942	S. pneumoniae
Penicillin G	1928	1941	1942	S. aureus
Methicillin	1960	1960	1961	S. aureus
Oxymmino-betalactames	1978	1981	1983	K. pneumoniae
Streptomycine	1944	1946	1946	E. coli
Tetracycline	1948	1952	1959	S dysenteriae
Erythromycin	1952	1955	1957	S. aureus
Vancomycin	1956	1958	1987	E. Faecium
Gentamicin	1963	1967	1970	K. Pneumoniae, P. aeruginosa

Source: Jacoby 2009: 3-7

Résistance et consommation d'antibiotiques: des variations concomittantes



Source : Monnet et al., *Emerg. Infect. Dis.* 2004 August; 10(8): 1432–1441.

Pression commerciale : les « parts de voix »

Sales representatives' visits to general practitioners: June 2009 vs. June 2010

	June 2009						June 2010					
	Monthly Total			Roll. Cumul. Total			Monthly Total			Roll. Cumul. Total		
	Visits	Evol.	SoV	Visits	Evol	SoV	Visits	Evol	SoV	Visits	Evol	SoV
ADULTS MARKET ATB	191 396	-19,6%	100 %	813 168	-22,2%	100,00%	158 780	-17,0%	100,0%	743 199	-8,6%	100,00%
ALFATIL	1 537	++	0,8%	2 567	-85,2%	0,3%	1 690	10,0%	1,1%	20 385	++	2,7%
DOXY	4 781	66,8%	2,5%	13 480	-16,3%	1,7%	940	-80,3%	0,6%	12 248	-9,1%	1,6%
FUCIDINE	14 361	-11,4%	7,5%	37 689	-8,0%	4,6%		--		18 121	-51,9%	2,4%
IZILOX	20 712	-32,9%	10,8%	117 097	-20,1%	14,4%	19 605	-5,3%	12,3%	96 601	-17,5%	13,0%
JOSACINE	3 202	6,0%	1,7%	42 077	++	5,2%	5 080	58,7%	3,2%	38 600	-8,3%	5,2%
MONONAXY+N	38 357	-13,5%	20,0%	159 518	-17,2%	19,6%	4 030	-89,5%	2,5%	93 797	-41,2%	12,6%
MONOZECLAR+Z	31 664	-16,8%	16,5%	116 454	-22,3%	14,3%	26 055	-17,7%	16,4%	98 643	-15,3%	13,3%
ORBENINE	15 073	43,8%	7,9%	51 772	16,0%	6,4%	19 740	31,0%	12,4%	57 243	10,6%	7,7%
PYOSTACINE	29 928	-30,9%	15,6%	135 514	-20,1%	16,7%	34 470	15,2%	21,7%	126 026	-7,0%	17,0%
TAVANIC	25 529	-11,9%	13,3%	98 312	-9,8%	12,1%	29 375	15,1%	18,5%	113 170	15,1%	15,2%
TETRALYSAL	1 444	-28,3%	0,8%	5 218	-25,4%	0,6%	7 190	++	4,5%	24 939	++	3,4%
TEXODIL		--			--		3 775		2,4%	18 272		2,5%
TOLEXINE	2 686		1,4%	9 025		1,1%	2 670	-0,6%	1,7%	10 072	11,6%	1,4%
ZITHROMAX	313	8,7%	0,2%	313	-65,7%	0,0%	4 025	++	2,5%	12 357	++	1,70%

Source: Cabinet Antoine Minkowski (CAM)¹

¹ The CAM, directed by homonymous CEO Antoine Minkowski, operates in 28 countries. It collects and provides statistical data on pharmaceutical markets.

Discussion entre une visiteuse médicale et un médecin

DÉLÉGUÉE : Je présente [un médicament], en première intention dans les sinusites...

Le médecin rit. La déléguée, décontenancée, se met à rire aussi.

DÉLÉGUÉE : Non ?

MÉDECIN : Non, non, non.

DÉLÉGUÉE : Est-ce que vous le prescrivez en première intention dans la bronchite, en référence ?

MÉDECIN : Non, pas en première intention, en deuxième intention.

DÉLÉGUÉE : D'accord.

MÉDECIN : Chez les patients sains. *Rires.* Mais qui crachent vert... Donc, bon...

DÉLÉGUÉE : Quand ça se surinfecte ? Quand ça se surinfecte ?

MÉDECIN : Tout va bien, alors après, bientôt, on aura les otites virales mais oui, c'est pour dire qu'il faut utiliser [ce médicament]... Par exemple !

DÉLÉGUÉE : Des résistances, pour le moment, il y en a pas...

MÉDECIN : Pour l'instant il y en a pas mais il va y en avoir ! Puisqu'on l'utilise de plus en plus, donc automatiquement...

DÉLÉGUÉE : Il y a aussi l'Amox, les macrolides !

MÉDECIN : Le choix est très réduit parce que c'est toujours les mêmes.

DÉLÉGUÉE : Et à juste titre, je veux dire les bronchites...

MÉDECIN : J'essaie de limiter les dégâts concernant les antibiotiques.

DÉLÉGUÉE : Mais il faut en donner pour soigner les gens !

Bactéries résistantes : le déclin n'est pas automatique

Figure 2. Antibiotic consumption in Europe: France and Greece on the top of the list – Defined Daily Dose per 1000 inhabitant and per day

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Germany	13,6	13,6	12,8	12,7	13,9	13	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9
Belgium	26,2	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5
Bulgary*	15,1	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18	18,1	19,8	20,6	18,6
Spain***	20	19	18	18	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7
France	34,3	33,4	33,2	32,2	28,9	27	28,9	27,9	28,6	28	29,6
Greece**	30,7	31,7	31,8	32,8	33,6	33	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6
Italy	24,5	24	25,5	24,3	25,5	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7
Netherlands	10	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11	11,2	11,4
Poland	22,2	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6
Czech Republic	18,6	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4
United Kingdom	14,8	14,3	14,8	14,8	15,1	15	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3
Sweden	15,8	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9

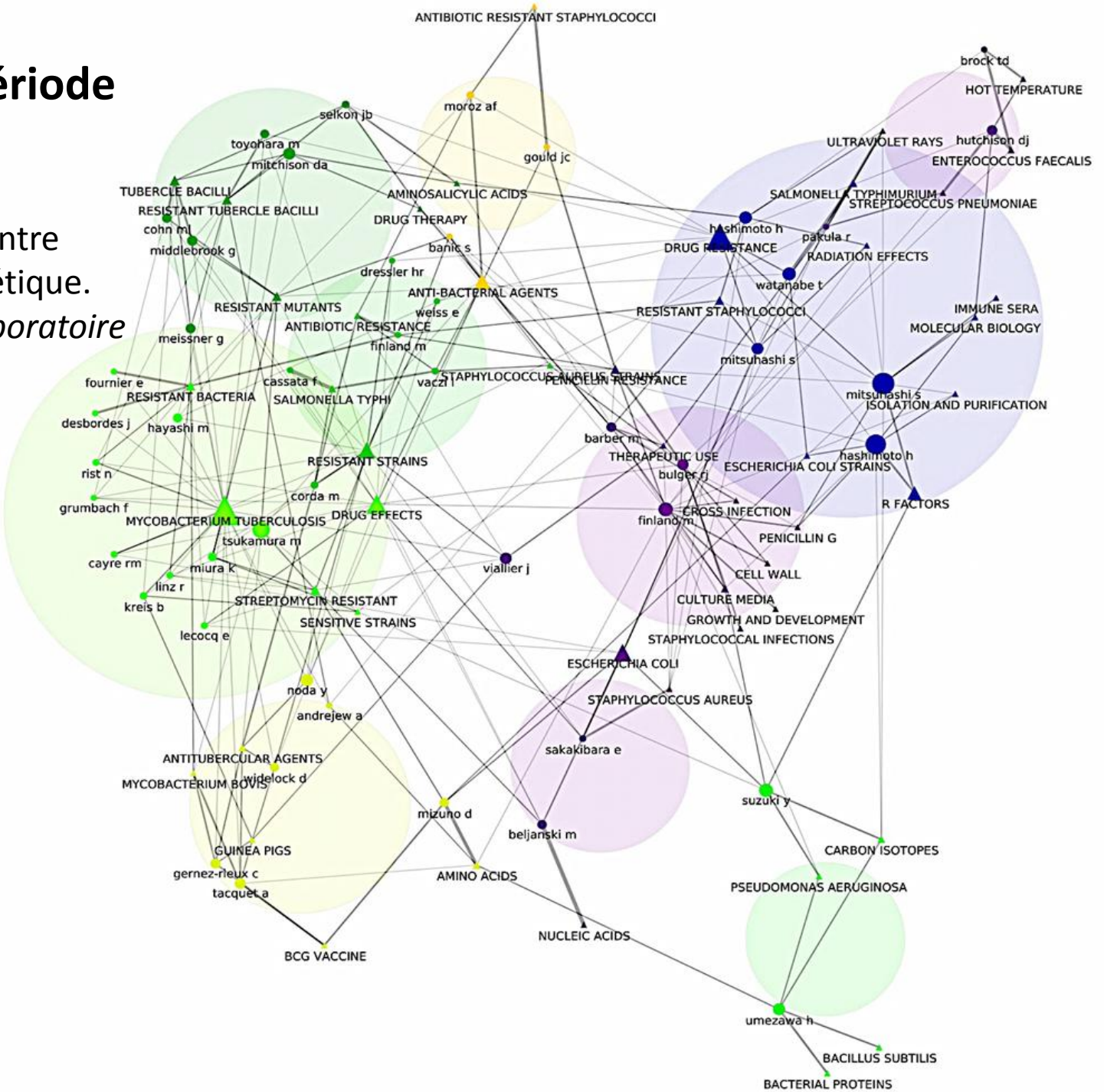
Source: European Surveillance of Antimicrobial Consumption – Yearbook 2009

II. Histoire d'un enjeu de santé publique

- Corpus : 103 000 articles répertoriés par la base de données PubMed entre 1945 et 2013 PubMed. Tous contiennent le mot-clé : “resistant bacteria”.
- Corpus analysé par le logiciel CorText, conçu par l'Institut Francilien de Recherche et d'Innovation Scientifique (IFRIS).
- Trois cartes présentent la transformation de la “géographie scientifique” des bactéries résistantes. Elles montrent l'évolution du problème, donnent un fondement quantitatif objectif à l'épistémologie.

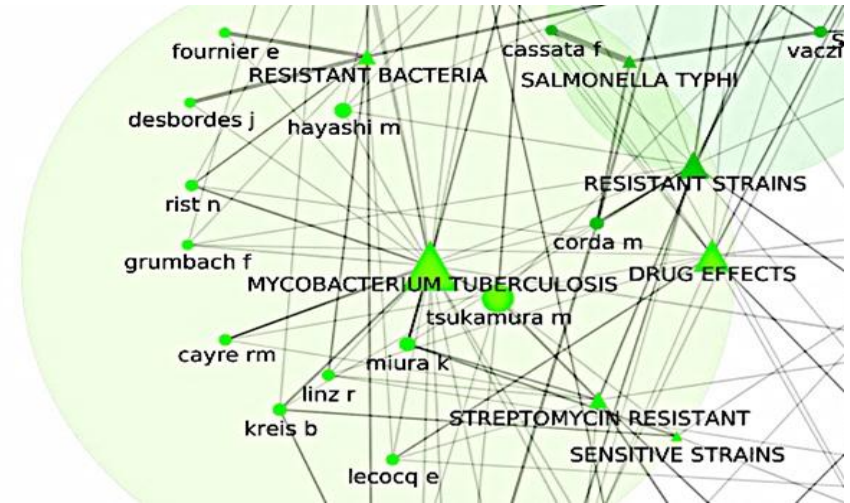
A. Première période 1945-1969

La santé publique entre
tuberculose et génétique.
Le risque sort du laboratoire
?



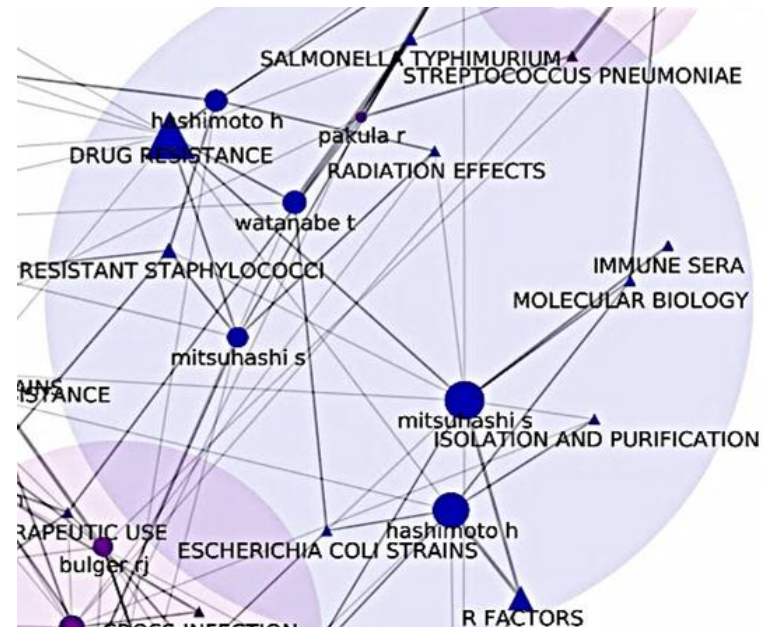
1. Domination de la recherche sur la tuberculose

- Une question thérapeutique oriente la recherche : comment soigner ? Recherche de “trithérapies” qui combinent les antibiotiques.
- Tuberculose : peste blanche portée par les populations les plus pauvres qui fait de la résistance une “question sociale”.



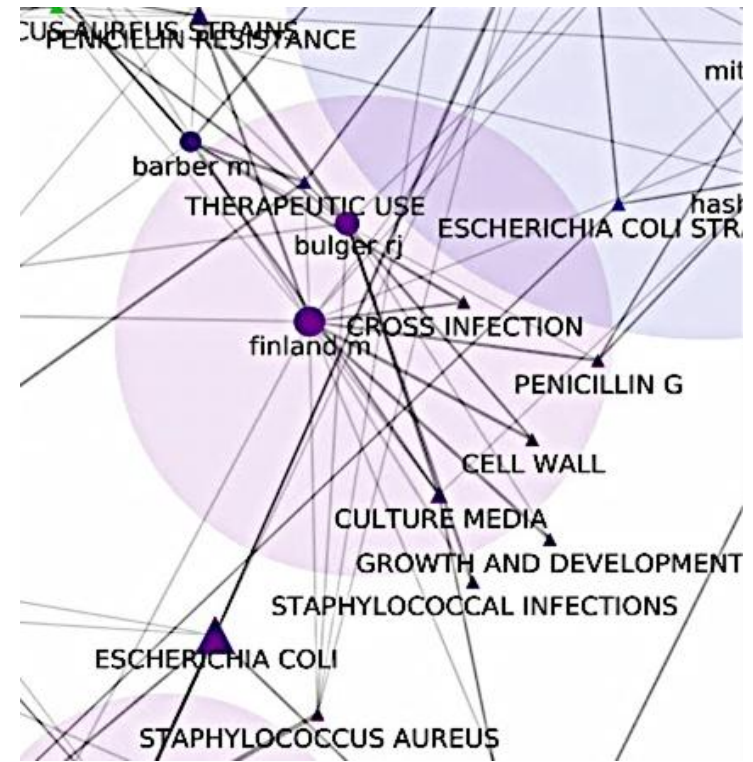
2. Essor de la génétique des “facteurs de résistance” (R Factors)

- Proviens d'une épidémie de épidémie de *Shigella* multirésistante au Japon
- Mais pour Watanabe et Mitsuhashi, la résistance n'est pas un risque mondialisable. C'est un outil pour la compréhension de l'“hérédité infectieuse”.



3. Pôle de santé publique :

Maxwell Finland et sa lutte contre les “fixed-dosed” combinations qui aggravent la résistance à la pénicilline.

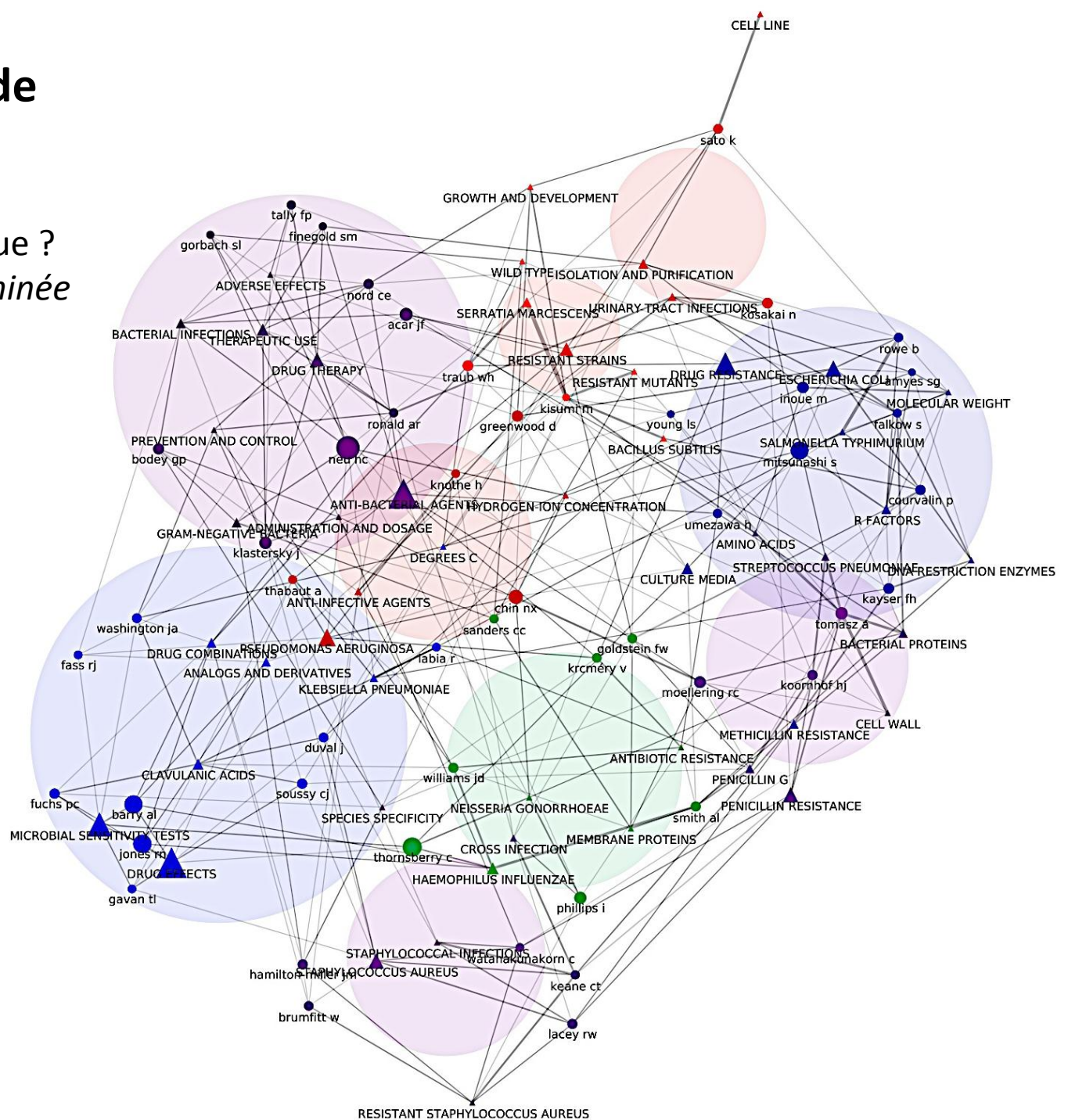


Maxwell Finland, bactériologiste militant : témoignage devant la commission d’enquête parlementaire contre les ententes commerciales illégales des laboratoires pharmaceutiques.

B. Seconde période 1970-1989

Le refoulement du risque ?
*Une santé publique dominée
par la génétique et la
bactériologie.*

(n=2380)

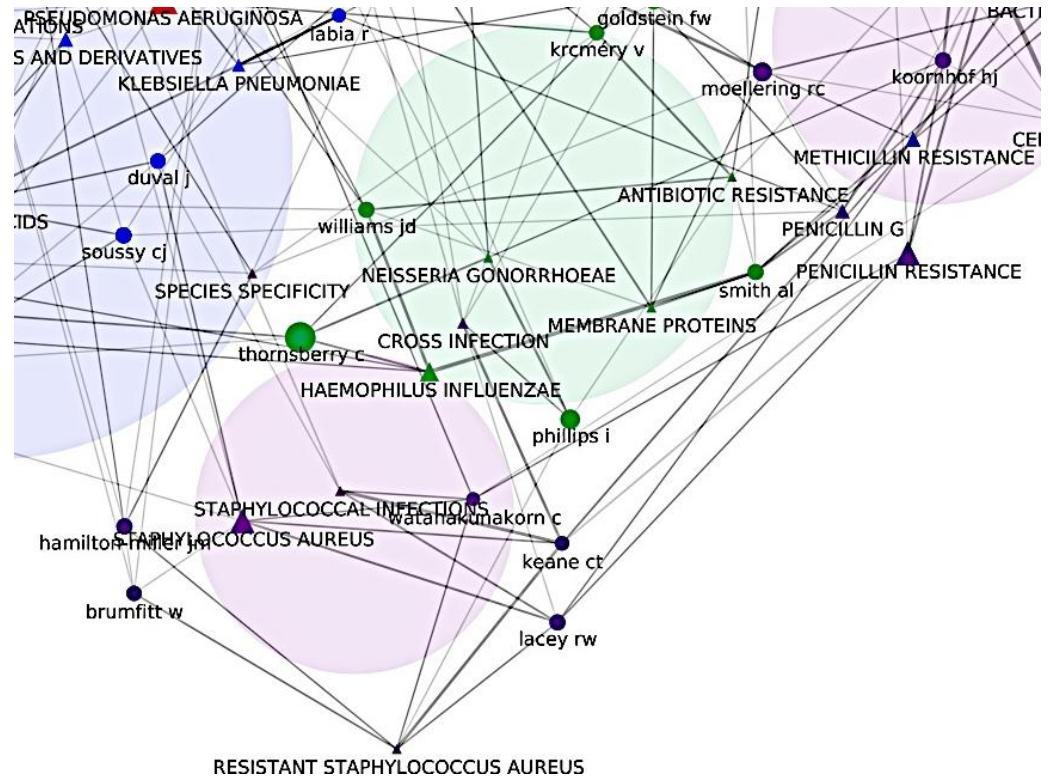


1. Disparition du pôle tuberculose

-Le risque n'est plus pensé à partir de la pathologie contagieuse ou du problème de santé publique.

- Ce sont les types de bactéries avec leurs 'species specificity' qui prennent le pas : pseudomonas, staphylocoque, klebsielle, neisseria sont associées à la résistance aux antibiotiques, en particulier à la pénicilline.

-“Reconversion” de chercheurs du bacille tuberculeux vers le staphylocoque : Brumfitt et Hamilton.

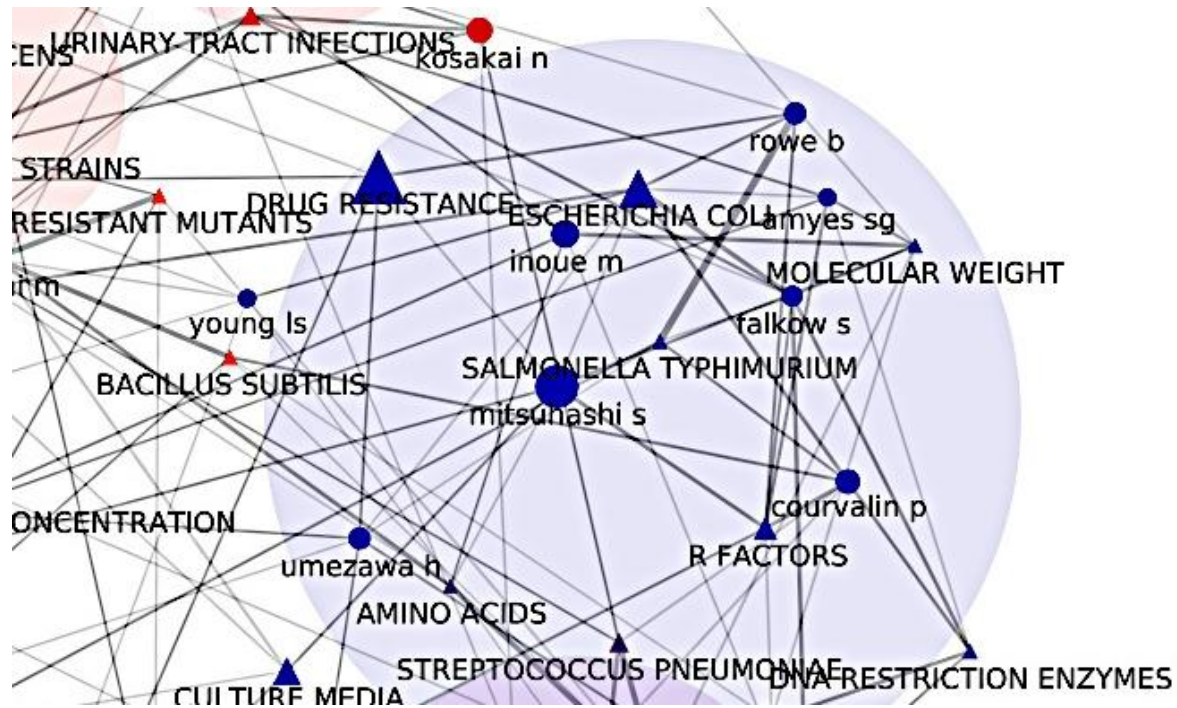


2. La résistance : un outil pour le concept génétique de “transférabilité”

- “Scientisme de l’innovation” participe au refoulement du problème.

- Exemple de minimisation : “La portée épidémiologique de telles souches n’est sans doute pas aussi importante qu’on pourrait le craindre...” (David Greenwood)

- Dérivation : la résistance, un problème agricole en Grande-Bretagne



Practical Solutions for Everyday Medical Problems Discussed at Science Conference Here

By SARA HINES MARTIN

The speaker was talking about cloning as I walked into the scientific conference. It reminded me of a Woody Allen movie in which Our Great Leader had been run over by a steamroller and the only part of his body that remained was his nose.

In order to get out of a particular kettle of hot water, Woody Allen was impersonating the doctor who was going to clone Our Great Leader back into existence. I looked around the conference room. Woody Allen was not present.

Instead, 200 scientists from 32 countries, many of them members of their countries' National Academy of Science, specialists, geneticists, and students met from January 5 to 9 at the Hotel Plaza Dominicana. They conducted a conference on Molecular Biology, Pathogenicity and Ecology of Bacterial Plasmids.

This was the third meeting of its kind, the first time for it to take place in the southern part of the Western Hemisphere. Santo Domingo was chosen as the site because the problems being considered are present in this country; people who work with these topics could serve as valuable resource persons for the meeting.

"This gathering allowed an exchange of ideas among people who are working on plasmids and provided a setting to find out how this work affects public health," said Dr. Stuart Levy, from Boston, Mass., in charge of arrangements. A plasmid is an extra

piece of chromosome in a bacterial cell and often carries the information for bacterial resistance to antibiotics, thereby complicating medical treatment. Today, it is possible to manipulate a plasmid and include the information for human genes in it.

"The meeting not only discussed the benefits of these bacteria but problems which might arise if put into the environment without knowledge."

A major area of concern is the misuse of antibiotics in man and in animals. For example, in many countries, a person may secure antibiotics without a prescription, which can be injurious to his health. One of the tasks of the conference was to prepare a statement on the misuse of antibiotics to present to all countries of the world.

This conference dealt with the following questions that concern people on a practical level: How can greater knowledge of plasmids be effective in solving oil spills and the buildup of toxic wastes and current poisons, such as in insecticides? How can plasmids be altered to be used for the good of man in producing materials such as insulin, interferon, and hepatitis vaccines? How does the indiscriminate use of antibiotics in animal feed affects the health of humans who eat the meat or fish?

"At this conference, there is a fusion of theoretical with practical, not just test tubes," said Dr. Esther Lederberg from Stanford University.

Among the participants was Dr. Walter Gilbert, Nobel Prize winner in 1980 for chemistry. Organizers in addition to Dr. Levy were Dr. Ellen L. Koenig, professor of microbiology at the Pedro Henríquez Ureña University, and Dr. Royston Clowes, University of Texas, Dallas.

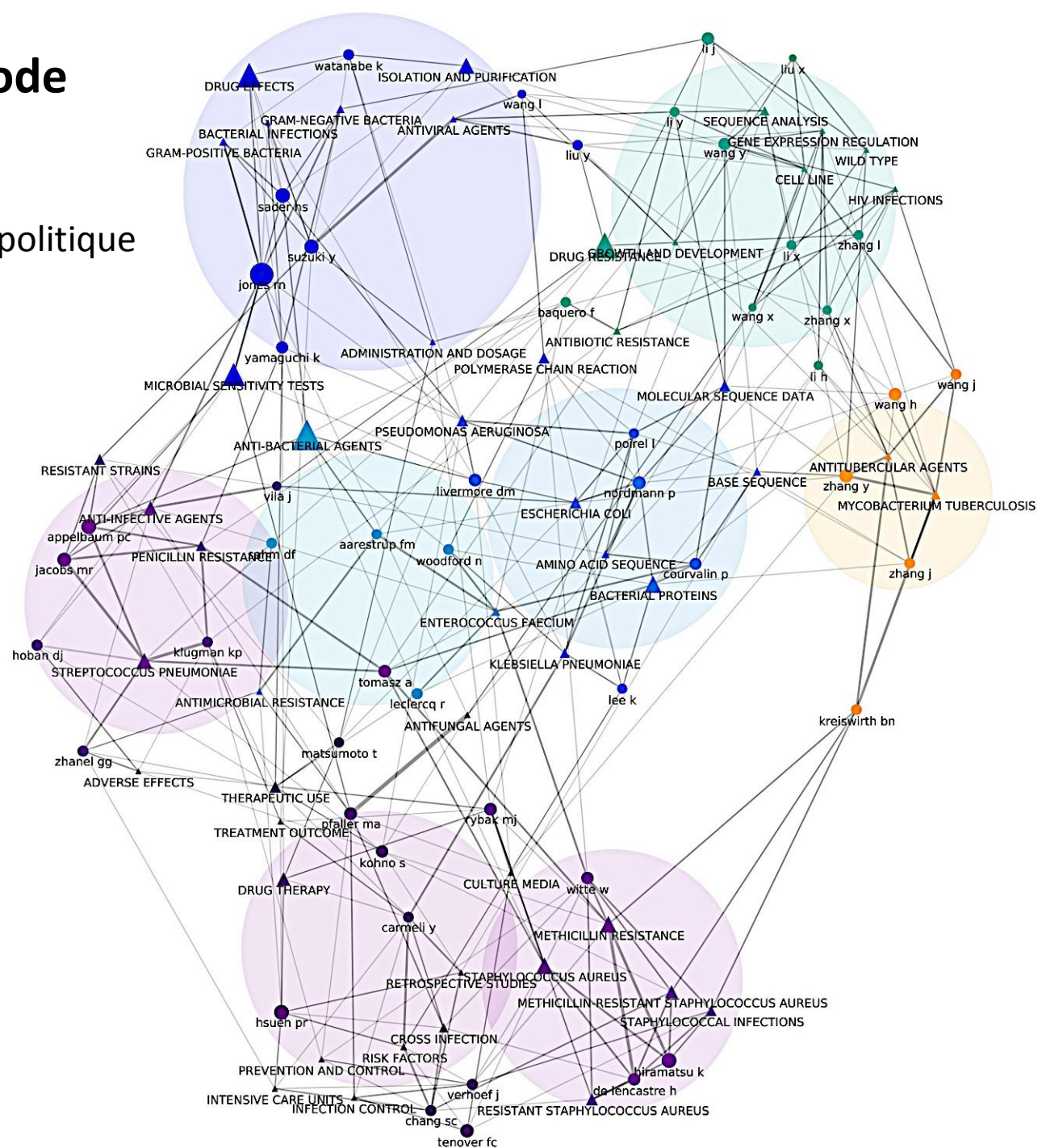
Funding for the conference came from the U. S. National Institutes of Health, the U. S. Environmental Protection Agency, World Health Organization, and private drug companies.

Mais la microbiologie des plasmides permet d’ouvrir un espace de santé publique : conférence sur les plasmides à Santo Domingo en 1981.

C. Troisième période 1990-2013

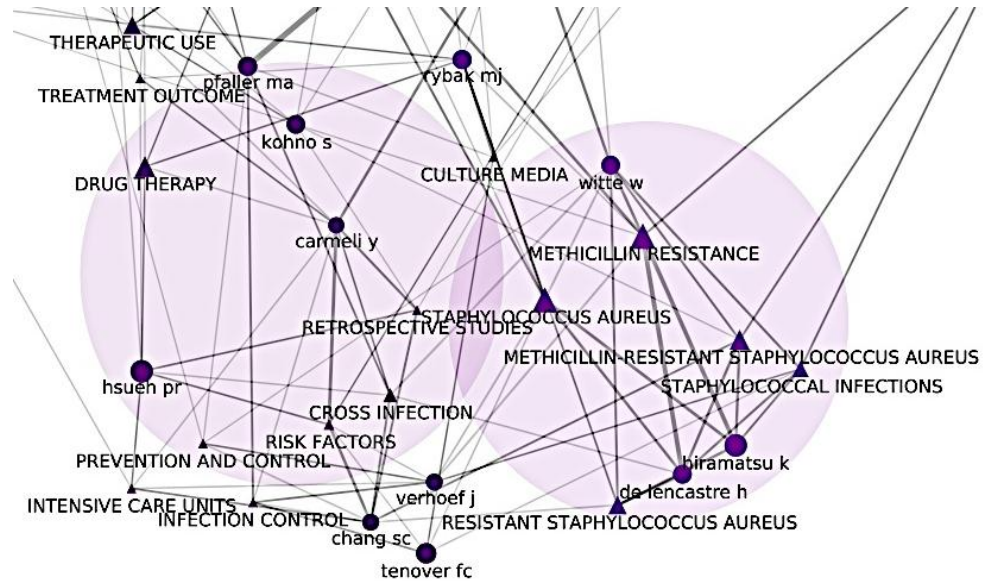
Genèse d'un problème politique
mondial

(*n=81 861*)



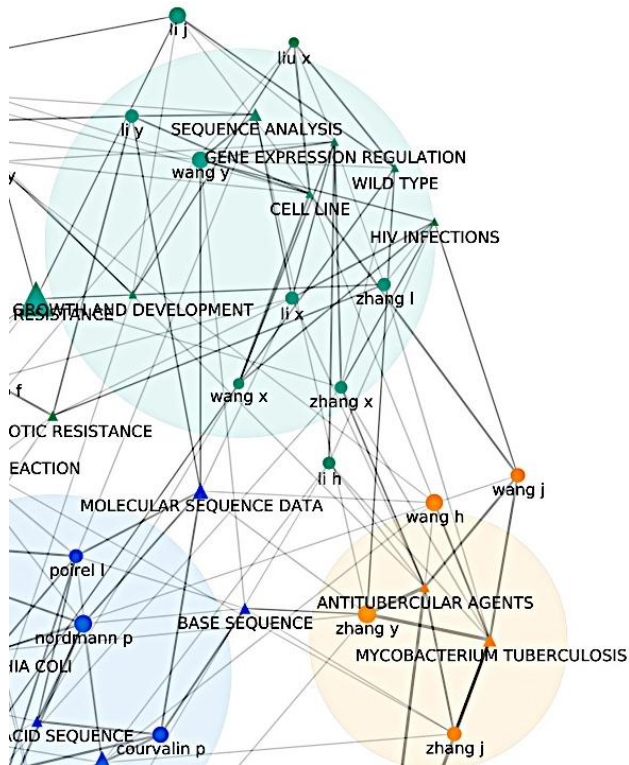
2. La politique des antibiotiques

- Thèmes de santé publique ancrés parmi les concepts scientifiques :
- “Quelle action faut-il entreprendre pour empêcher la dissémination des entérocoques résistants à la vancomycine dans les hôpitaux européens” ? (Verhoef)
- Pénurie d'innovation



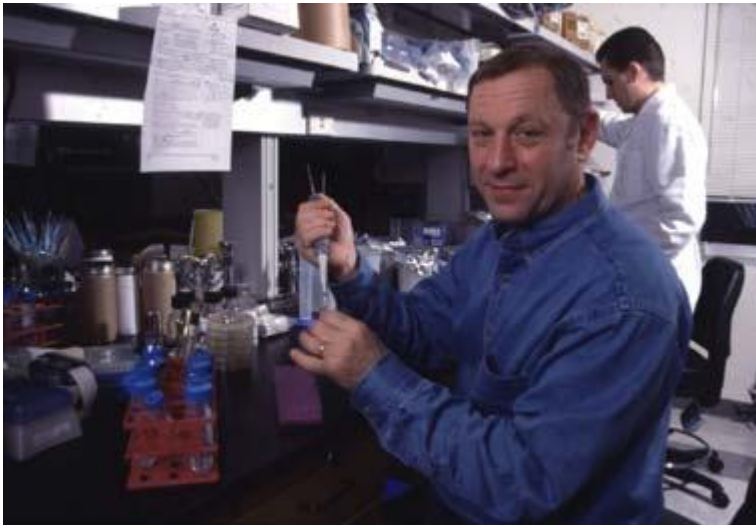
1. Renaissance de la tuberculose :

- Entrée de la Chine dans la “communauté épistémique” des résistances bactériennes
- Intégration de la génétique au problème de santé publique.

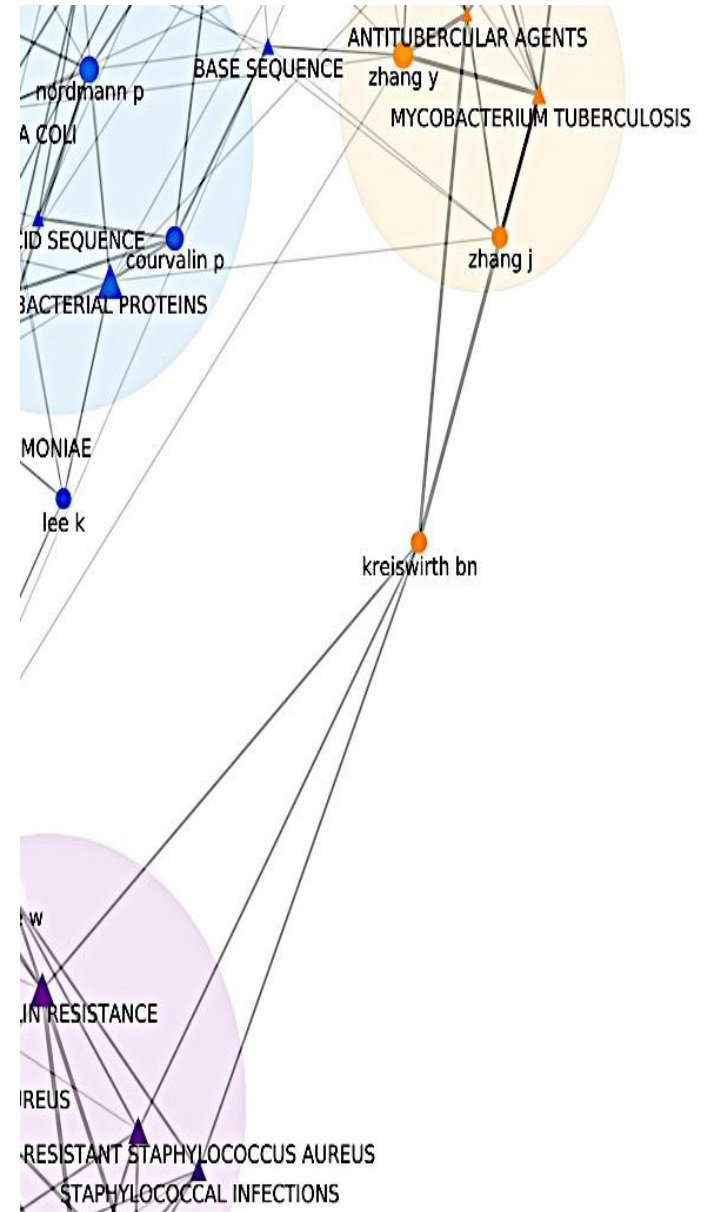


3. Retour de la tuberculose dans les pays industriels

- Barry Kreiswirth, directeur du bureau de lutte contre la tuberculose à New-York en 1991.



"If you get TB, we can tell you what strain you have and where that type originated," he explained. "One of my projects is fingerprinting TB among Siberian prisoners. When that particular strain showed up in New York City, we knew that Russian immigrants were bringing it with them."



Résumé : histoire d'une longue impuissance

- Allen Hussar, proche de Maxwell Finland, parle de “croisade pour l'usage rationnel des antibiotiques”. Mais il faut attendre 40 ans pour qu'elle se déclenche.
- Processus de dérivation, d'instrumentalisation, de refoulement du risque en transformant la nature, ainsi que la conception des causes incriminées.
- Les bactéries résistantes : exemple d'une dynamique de recherche qui bascule d'une conception de l'innovation comme solution à une représentation de l'innovation comme problème.
- Ce basculement est lié à l'antibiotique comme marchandise, dont la valeur d'usage est progressivement détruite par la valeur d'échange.

III. Les impasses de la pratique médicale hospitalière

1. Un manque de moyens récurrent

Détection, prélèvement, analyse, isolement : un processus long et complexe qui demande du temps de travail, des moyens techniques, des effectifs dédiés.



2. Un problème de formation

Des gestes qu'on oublie. Extrait d'entretien avec une responsable du « dossier BMR » :

« Les infirmières doivent faire une friction ! Si elles font pas de friction, elles changent de boulot. Je veux bien leur dire parce qu'ils sont inquiets pour ça et je comprends bien qu'ils soient inquiets mais j'aimerais bien qu'ils soient inquiets pour tous les autres patients de leur service et qu'ils comprennent que ce qui est important c'est la friction, et pas le savon doux – le savon doux, vous leur dites que c'est pas pareil, s'ils prennent que du savon doux ils seront peut-être porteurs du germe. C'est que l'amiogel, c'est que ça. S'il faut je repasse les voir, mais maintenant je commence à être un peu plus directive, c'est-à-dire que si elles ont peur il faut qu'elles changent ! Et je suis disponible, je peux venir les former, on peut prendre des empreintes de mains si elles veulent, moi je vais de plus en plus aller dans les services pour faire des empruntes de leurs propres mains pour qu'elles voient l'efficacité de l'amiogel, qu'elles portent des bagues si elles veulent, mais dans ce cas là qu'elles s'engagent à ne plus avoir de bagues aux mains ! Voilà. »

3. Des logiques contradictoires

- Entre l'efficacité du traitement individuel et le problème de santé publique.
- Entre services : le travail de traçabilité de la bactérie responsable est long, complexe, et engage des conflits de légitimité entre services. Exemples du « mystère de la chambre jaune » et des « réunions de crises inter-services » organisées à l'issue d'une épidémie, où l'on cherche à cerner les défaillances dans les systèmes d'admission des patients potentiellement « à risque ».
- Donc : problème de centralisation et d'organisation rationnelle des prescriptions à différentes échelles.

4. Absence d'un dispositif durable et centralisé

- La plupart du temps, dans les faits, il n'y a pas de responsable unique officiellement chargé de suivre l'évolution de l'ensemble des facteurs responsables dans l'hôpital, de la consommation des antibiotiques aux modalités d'admission en passant par les mesures d'hygiène et la circulation interne des patients.
- Les BMR sont donc souvent un simple « dossier » pris en charge avec plus ou moins de ténacité par un ou plusieurs salariés : un cadre du service de l'hygiène, qui a de nombreux autres dossiers à traiter ; un infectiologue sensibilisé à la question pour une raison ou une autre ; le pharmacien hospitalier ou un autre médecin qui est plus sensible que d'autres à la question.
- Idée répandue parmi les collègues que les BMR sont un « dommage collatéral » de l'antibiothérapie, dont le dosage, même élevé, est nécessaire.

Jean Delumeau, *La peur en Occident*

“Typologie des comportements en temps de peste”

« Si choquée fut-elle, une population frappée par la peste cherchait à s'expliquer l'attaque dont elle était victime. Trouver les causes d'un mal, c'est recréer un cadre sécurisant, reconstituer une cohérence de laquelle sortira logiquement l'indication des remèdes. Or, trois explications étaient formulées autrefois pour rendre compte des pestes : l'une par les savants, l'autre par la foule anonyme, la troisième à la fois par la foule et l'Eglise. La première attribuait l'épidémie à une corruption de l'air, elle-même provoquée par des phénomènes célestes (apparition de comètes, conjonction de planètes, etc.), soit par différentes émanations putrides, soit par les deux ensemble. La seconde était une accusation : des semeurs de contagion répandaient volontairement la maladie ; il fallait les rechercher et les punir. La troisième assurait que Dieu, irrité par les péchés de la population toute entière, avait décidé de se venger ; il convenait de l'apaiser en faisant pénitence. D'origines différentes, ces trois schémas explicatifs ne laissaient pas d'interférer dans les esprits. » (p.129)