

Intervention multimodale en soins primaires visant à réduire les prescriptions d'antibiotiques de seconde ligne pour les infections urinaires chez les femmes

Référence

Schmiemann G, Greser A, Maun A, et al. Effects of a multimodal intervention in primary care to reduce second line antibiotic prescriptions for urinary tract infections in women: parallel, cluster randomised, controlled trial. *BMJ* 2023;383:e076305. DOI: 10.1136/bmj-2023-076305

Analyse de

Yasmin Abid, médecin généraliste, CAMG, UCLouvain
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quels sont les effets d'une intervention multimodale en soins primaires réalisée dans le but de réduire la proportion de prescriptions d'antibiotiques de deuxième intention et la proportion globale de prescriptions d'antibiotiques chez les femmes présentant une infection des voies urinaires non compliquée ?

Contexte

Minerva a déjà abordé le problème de l'infection urinaires basse non compliquée chez la femme non enceinte sous différents angles : gestion de la douleur sans antibiotiques (1,2), choix des antibiotiques (3,4), options thérapeutiques en cas de prescription d'antibiotiques (5,6), prévention des récurrences (7,8). Les infections des voies urinaires non compliquées chez les femmes sont une raison fréquente de consultations en première ligne (9). La cystite chez la femme non enceinte est souvent autolimitante sur une période de 1 à 2 semaines (10). WOREL recommande un traitement symptomatique ainsi qu'une prescription différée d'antibiotiques pour les femmes présentant des symptômes légers à modérés afin d'accélérer la disparition des symptômes et le risque de réapparition des symptômes, de même que pour les femmes qui souhaitent éviter les antibiotiques (GRADE 2B) (10). En cas de prescription d'un antibiotique, les recommandations sont explicites : il faut prescrire un antibiotique reconnu comme étant de première intention (11). Cependant, l'étude REWIND réalisée en 2020 et étudiant le comportement de prescription des médecins dans le traitement des infections urinaires non compliquées montre que les fluoroquinolones restent fréquemment prescrites en première intention en Belgique (17,8%, n = 1373) (12) et encore plus fréquemment en Allemagne (entre 38% et 54%) (13). Diverses stratégies ont été explorées en première ligne afin d'améliorer les prescriptions d'antibiotiques et une revue systématique de la Cochrane réalisée en 2005 a montré que les interventions multidimensionnelles combinant une formation des médecins, des patients et du public dans plusieurs environnements et sous différentes formes étaient les plus efficaces pour réduire les prescriptions d'antibiotiques non indiquées (14).

Résumé

Population étudiée

- la population cible principale était constituée de médecins généralistes des régions du sud et de l'est de l'Allemagne : Bade-Wurtemberg, Bavière, Berlin, Brandebourg et Thuringe
- étaient exclus les cabinets privés pour raison de financement de l'étude
- au total, 128 cabinets de médecine générale des régions du sud et de l'est de l'Allemagne : Bade-Wurtemberg, Bavière, Berlin, Brandebourg et Thuringe, comprenant 1 à 9 médecins, ont été randomisés entre septembre 2019 et décembre 2022 ; les caractéristiques des cabinets et des participantes étaient similaires dans les deux groupes, avec une petite différence dans la région de pratique, mais aucune différence dans le nombre de patients, le sexe, la tranche d'âge, l'expérience professionnelle individuelle du médecin ou le type d'emploi.

Protocole d'étude

Essai randomisé en grappes réalisé en parallèle (15).

- les cabinets de médecine générale étaient l'unité principale de randomisation et d'analyse ; les procédures de l'étude ont été ajustées aux conditions réelles lors d'une phase pilote de six mois dans cinq cabinets n'intervenant pas dans l'étude et dans une région ne participant pas à l'étude, avant d'être déployées à grande échelle ; leur acceptation et leur faisabilité ont été évaluées qualitativement dans deux autres études ; les cabinets de médecine générale ont été répartis de manière aléatoire en blocs (1:1), avec une taille de bloc de quatre, dans le groupe d'intervention ou le groupe témoin ; la randomisation était centralisée et était stratifiée par région
- les patientes présentant une infection urinaire non compliquée documentée ont été identifiées via le code CIM 10 allemand modifié-2020 ; le diagnostic clinique d'infection urinaire du médecin généraliste a été accepté conformément à la nature pragmatique de l'essai
- les cas d'infection urinaire compliquée (c'est-à-dire les patients présentant des douleurs au flanc, de la fièvre ou une immunosuppression) ont été exclus
- l'intervention multimodale consiste en des recommandations pour les médecins généralistes et les patients, la fourniture de données régionales sur la résistance aux antibiotiques, et un retour d'information (feedback) trimestriel concernant les proportions individuelles de prescription d'antibiotiques de première et de deuxième ligne et des conseils téléphoniques pour répondre aux différentes questions des cliniciens ; une analyse comparative avec les pratiques régionales ou suprarégionales, et un suivi téléphonique sont également proposés
- les participants du groupe témoin n'ont reçu aucune information sur l'intervention.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire :
 - proportion d'antibiotiques de deuxième ligne (tout antibiotique autre que triméthoprim, pivmécillinam, nitrofurantoïne, fosfomycine ou nitroxoline, considérés comme la première ligne) prescrits par rapport à l'ensemble des antibiotiques prescrits pour les infections urinaires non compliquées après un an
 - calculée comme la différence absolue de la moyenne des proportions des prescriptions entre le groupe témoin et le groupe intervention
- critère de jugement secondaire :
 - proportion de tous les antibiotiques prescrits pour le traitement des infections urinaires après 12 mois
 - calculée comme la différence absolue de la moyenne des proportions de tous les antibiotiques prescrits entre le groupe intervention et le groupe témoin
- critères de jugement exploratoires : proportion de prescripteurs importants et faibles, évolution du comportement de prescription dans le temps et les facteurs associés à de faibles performances (définies comme >10% de prescriptions d'antibiotiques de deuxième intention).

Résultats

- au total, 10323 cas d'infections urinaires ont été identifiés sur cinq trimestres (soit 15 mois) dans 110 cabinets médicaux inclus
- critère de jugement primaire :
 - dans les analyses finales les proportions moyennes de prescription pré-intervention d'antibiotiques de deuxième ligne par rapport à tous les antibiotiques pour le traitement des infections urinaires étaient de 0,27 (écart-type de 0,29) dans le groupe intervention et de 0,31 (ET 0,25) dans le groupe contrôle
 - les proportions moyennes de prescriptions d'antibiotiques de deuxième ligne après 12 mois étaient de 0,19 (écart-type de 0,20) dans le groupe intervention et de 0,35 (0,25) dans le groupe contrôle
 - après ajustement pour les proportions pré-intervention, la différence moyenne était de -0,13 avec IC à 95% de -0,21 à -0,06 ; $p < 0,001$, correspondant à une réduction relative de 40% (RR de 0,6 avec IC à 95% de 0,31 à 0,89)
- critère de jugement secondaire :
 - la proportion moyenne de toutes les prescriptions d'antibiotiques pour les infections urinaires par rapport à tous les cas d'infections urinaires après 12 mois était de 0,74 (écart-type de 0,22) dans le groupe intervention et de 0,80 (0,15) dans le groupe contrôle, avec une différence moyenne de -0,08 avec IC à 95% de -0,15 à -0,02 ; $p < 0,029$

- le rapport des moyennes ajustées pour le groupe traitement et le groupe contrôle était de 0,90 avec IC à 95% de 0,81 à 0,98, correspondant à une réduction relative de 10%
- en termes de complications, aucune différence n'a été notée entre le groupe contrôle, et le groupe intervention.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'intervention multimodale, comprenant la fourniture de directives issues de guides de pratique, d'informations sur les données de résistance régionales et de retours personnalisés sur les proportions de prescriptions d'antibiotiques, a augmenté l'adhésion des médecins généralistes aux directives et réduit la prescription d'antibiotiques de 2^{ème} ligne chez les femmes atteintes d'infection urinaire non compliquée dans les cabinets médicaux allemands. Si l'intervention multimodale est mise en œuvre à plus grande échelle, les résultats sont susceptibles d'avoir un impact positif durable sur les programmes d'antibiorésistance pour les infections urinaires non compliquées en soins primaires.

Financement de l'étude

Financé par le Fonds d'innovation coordonné par le Comité d'innovation du Comité fédéral conjoint en Allemagne. Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, ni dans la collecte, l'analyse et l'interprétation des données, la rédaction du rapport et la décision de soumettre l'article pour publication.

Conflit d'intérêts des auteurs

Pas de conflit d'intérêt déclaré.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée en grappe, qui a examiné l'efficacité de la fourniture des recommandations pour les médecins généralistes et les patients, la présentation de données régionales sur la résistance aux antibiotiques, et un retour d'information trimestriel concernant les proportions individuelles de prescription d'antibiotiques de première et de deuxième lignes. Des équipes d'étude dédiées ont recruté les cabinets participants en utilisant des registres de cabinets affiliés, des réseaux de médecins généralistes et des contacts régionaux. Plusieurs points positifs sont à relever : phase pilote pragmatique, étude d'acceptation et de faisabilité des procédures interventionnelles évaluées dans deux études qualitatives préliminaires, randomisation centralisée, randomisation en grappe au niveau des cabinets, ce qui permet une homogénéité de prise en charge au sein d'une pratique. Les feedbacks en rapport avec les résistances aux antibiotiques sont basés sur des prélèvements d'urine pour la même raison médicale dans 136 cabinets de la région mais ne participant pas à l'étude, soit 2553 échantillons d'urine. Ni les équipes de pratique ni les équipes de recherche (un chercheur et une infirmière de recherche dans chaque région) n'étaient informées de l'intervention. Aucune autre information sur l'étude n'a été publiée avant l'extraction finale des données afin de minimiser le biais de contamination. Toutes les données ont été collectées au niveau du cabinet et transférées sous forme agrégée chaque trimestre au site d'étude coordonnateur. Les logiciels médicaux étant divers et non standardisés, plusieurs procédures de qualité, correctement décrites, ont été mises en place afin de s'assurer de la qualité des données récoltées.

Il faut noter que le manque d'insu a pu affecter la validité des résultats, et un certain nombre d'éléments ont pu biaiser ceux-ci. On peut s'attendre à ce que les médecins généralistes soucieux d'améliorer leur pratique de prescriptions soient les plus nombreux à se porter candidats à cette étude. Cela peut avoir entraîné un biais de sélection. Un biais de déclaration et un biais de contamination ont également été signalé par les auteurs, car les pratiques d'intervention et de contrôle étaient situées dans la même région. Une des forces de cette étude, est l'utilisation des données sur les taux de résistance régionaux en tant que composante de l'intervention multimodale, une approche inédite dans les études d'intervention visant à améliorer les schémas de prescription pour les infections urinaires. Il faut noter que l'intervention s'est avérée plus efficace dans les cabinets médicaux présentant des proportions élevées de prescriptions d'antibiotique de deuxième ligne. Des analyses de sensibilité ont été menées et elles soutiennent la robustesse des résultats primaires. Signalons également une puissance forte de l'étude à 86%, calculée initialement à 90% mais liée à l'abandon de 10 pratiques de médecine générale suite à la charge du travail au moment de la pandémie à SARS-COV2.

Évaluation des résultats

Sensibiliser la première ligne à une prescription rationnelle d'antibiotiques représente un enjeu important en Belgique, mais également au niveau Européen. En 2023, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) de l'Agence européenne des médicaments, appelle à réduire la prescription des fluoroquinolones (16). Les résultats de cette étude semblent pertinents à une échelle plus large en Europe, où les taux de prescription de quinolones dans le cadre d'une infection urinaire varient de 3% en Suède à 22% en Belgique (17), bien que la Belgique ait signalé une importante réduction de la prescription de quinolones en raison de modifications des critères de remboursement ayant eu lieu en 2021 (18). En Europe, les indicateurs de qualités spécifiques aux maladies recommandent un taux de prescription inférieur à 5% (19) pour les fluoroquinolones chez les patientes adultes souffrant d'une infection des voies urinaires. Ce seuil a presque été atteint dans le groupe intervention de cette étude (6%).

Cependant, pour y arriver, on remarque que l'intervention multimodale mise en place ici est complexe, nécessitant la collaboration de nombreux acteurs (chercheurs seniors qualifiés disponibles par téléphone pour répondre aux questions des médecins généralistes, chercheurs, infirmières, un assistant de cabinet spécifiquement formé dans chaque cabinet) et un matériel conséquent (brochures pour patients en 5 langues, fiches explicatives des recommandations courtes – pour être disponibles en poche - et longues, site régulièrement actualisé). La participation des laboratoires régionaux a aussi été importante. Ce qui est encourageant est de voir qu'un suivi « personnalisé » et bienveillant (feedback explicatif avec suggestions de changements des habitudes de prescription) a eu des résultats positifs. Cela dit, dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, on pourrait aussi comprendre que de fortes limitations soient mises en place dès la mise sur le marché d'un nouvel antibiotique plutôt que de tenter de récupérer les mauvaises habitudes prises par les cliniciens.

Un rapport du KCE publié en 2019 (20), fait de nombreuses propositions pour une utilisation plus efficace des antibiotiques en Belgique. On y retrouve entre autre: le déploiement des équipes locales de gestion de l'antibiothérapie dans le secteur ambulatoire, une amélioration de la formation professionnelle en matière de prescription et d'usage prudent des antibiotiques et le développement des interventions ciblant les facteurs psychologiques, sociaux et institutionnels du changement comportemental, l'amélioration de l'observance des guides de pratique clinique en matière de prescription, l'adoption de mesures structurelles pour améliorer la prescription et l'usage rationnels des antibiotiques et l'utilisation de l'application d'e-prescription obligatoire pour améliorer la prescription prudente d'antibiotiques.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Selon le guide de pratique du groupe WOREL (10), un antibiotique prescrit dans le cadre d'une infection urinaire non compliquée chez la femme accélérera la disparition des symptômes et réduira le risque de réapparition des symptômes (GRADE 1B). Dans le cas de symptômes légers à modérés, il peut être décidé, en concertation avec la patiente et après explication approfondie, d'attendre de voir si la prescription d'un antibiotique est nécessaire ou pas ou d'avoir recours à une prescription différée (GRADE 2B) (11). Le premier choix reste la nitrofurantoïne oral 300 mg par jour en 3 prises pendant 5 jours, avec en alternative la fosfomycine oral 3 g en une seule prise (10).

Conclusion de Minerva

Cette RCT très bien menée d'un point de vue méthodologique, montre qu'une intervention multimodale comprenant la fourniture de directives issues de guides de pratiques, d'informations sur les données de résistance régionales et de retours personnalisés sur les proportions de prescriptions d'antibiotiques a permis d'augmenter l'adhésion des médecins généralistes aux recommandations de bonne pratique, en diminuant de 40% la prescription d'antibiotiques de deuxième intention chez la femme non enceinte atteinte d'une infection des voies urinaires non compliquée. Il faut noter l'utilisation inédite des données sur les taux de résistance régionaux en tant que composante de l'intervention.

Références : voir site web.