

LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE GÉNÉRALE

B. DELAERE¹

Mots clefs: résistance, antibiotique, médecine générale

RÉSUMÉ

Nous sommes confrontés en Belgique et ailleurs à une émergence rapide et inquiétante de la résistance aux antibiotiques des pathogènes hospitaliers et communautaires, phénomène dont nous sommes responsables, en raison de l'utilisation abusive et inadéquate de ces molécules tant en médecine humaine, qu'en usage vétérinaire et dans l'agriculture.

Aussi longtemps que la découverte de nouvelles molécules et de nouvelles classes de molécules était importante, ce phénomène de résistance n'a que peu inquiété. Actuellement, confrontés aux capacités étendues d'«engineering génétique» des bactéries et aux limites de la mise au point de nouveaux antibiotiques, il paraît indispensable de responsabiliser les différents prescripteurs et la communauté dans la rationalisation de l'usage des antibiotiques, afin de diminuer la pression de sélection exercée sur les bactéries.

Cet effort doit être soutenu en sachant que la régression de la résistance aux antibiotiques est un phénomène beaucoup plus lent que son apparition.

Les bactéries sont présentes depuis environ 3,5 milliards d'années. Durant cette période, la population microbienne a survécu à de nombreux phénomènes: l'accumulation d'oxygène dans l'atmosphère (exerçant une pression de sélection sur la flore anaérobie pour qu'elle développe un métabolisme aérobie), l'exposition à de nombreux produits comme les déchets industriels, les pesticides, herbicides et l'introduction des antibiotiques. Depuis 1940, les hommes ont déversé de façon croissante des agents antimicrobiens dans l'environnement (109-10'0 kg selon certaines estimations). Les bactéries ont survécu grâce à leur faculté de modifier leur matériel génétique, de muter rapidement, d'intégrer, d'exprimer et de disséminer des gènes exogènes. L'émergence et l'augmentation de l'incidence de la résistance bactérienne en milieu hospitalier est un sujet largement débattu depuis une décennie et ce dans de nombreux pays. En date d'aujourd'hui, cette problématique s'est largement étendue à la communauté extra-hospitalière. Il en résulte de sérieux problèmes de santé publique à une époque où l'on espérait avoir dominé les maladies infectieuses.

1. ETAT ACTUEL DES RÉSISTANCES EN BELGIQUE

En Belgique, si nos taux de résistance n'atteignent pas ceux des pays du sud de l'Europe, ils sont nettement supérieurs à ceux du nord.

Streptococcus pneumoniae

Les premières souches résistantes à la pénicilline ont été décrites en Afrique du Sud dans les années 1960. L'évolution en Belgique est illustrée dans le tableau ci-dessous (1):

	1991	1997	1999
Résistance à la pénicilline	3,2%	10%	16,5%
Résistance aux tétracyclines	14,4%	23,2%	29,4%
Résistance aux macrolides	15,7%	28,6%	34,8%

¹ Service de Médecine Interne Générale, Pr. M. Lambert, Cliniques Universitaires Saint - Luc.

Sur les 16,5% de souches résistantes, on distingue 10,4% de souches à sensibilité intermédiaire (0,06 mg/l < CMI = 1 mg/l) et 6,1% de souches résistantes (CMI > 1 mg/l). Le mécanisme de résistance est chromosomique, entraînant une diminution d'affinité des protéines liant la pénicilline (PLP), ce phénomène pouvant par ailleurs s'accompagner d'un phénomène d'efflux (2). Non seulement cette résistance peut s'étendre à d'autres [β-lactamines (tels les céphalosporines) mais les souches de *S. pneumoniae* résistantes à la pénicilline sont aussi fréquemment résistantes à d'autres classes d'antibiotiques (tableau). Par ailleurs, l'apparition de résistance du pneumocoque aux fluoroquinolones est signalée depuis 1997.

Haemophilus influenzae

C'est dans les années 1960 qu'ont été décrites les premières souches d'*Haemophilus influenzae* résistantes à l'ampicilline, par sécrétion de β-lactamases. En 1999, on estimait la prévalence de la résistance à l'ampicilline à 16% (3).

Moraxella catharralis

La résistance à l'ampicilline de *Moraxella catharralis* est également secondaire à la production de β-lactamases et est apparue dans les années 1970. En 1999, 75% des souches étaient résistantes à l'ampicilline (3).

Streptocoques pyogenes

Si le *Streptococcus pyogenes* (streptocoques β-hémolytiques du groupe A) reste bien sensible à la pénicilline, par contre la résistance aux macrolides s'est nettement majorée: estimée à 5,8% en 1994, elle atteint 9% en 1997 (4) et des taux de plus de 20% dans certaines régions belges en 1999 (5).

Ceci pour en rester au niveau de la sphère respiratoire tout en sachant que le problème de résistance bactérienne se retrouve aussi au niveau du tractus urinaire (*E. coli*), du tractus digestif (*Campylobacter sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*), des maladies sexuellement transmissibles (*N. gonorrhoeae*), etc...

2. LES PRINCIPAUX MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX AB

Les bactéries sont résistantes aux antibiotiques soit naturellement soit par un mécanisme acquis. La résistance naturelle est le plus souvent le fait d'une imperméabilité de la bactérie à l'antibiotique ou à l'absence de cible sur laquelle l'antibiotique peut interagir. Par contre, les mécanismes acquis de résistance sont nettement plus nombreux: diminution de perméabilité, modification de la cible, production d'enzymes inactivant l'antibiotique, multiplication des cibles empêchant l'antibiotique de les toucher toutes, mécanisme d'efflux, by-pass de l'étape métabolique ciblée par l'antibiotique (6). Des gènes spécifiques déterminent les mécanismes de résistance: ils peuvent se situer au niveau des chromosomes et donc être transmis de façon stable à toutes les bactéries issues de souches résistantes. Ils peuvent également se situer au niveau de fragments d'ADN extra-chromosomiques, comme les plasmides: ils sont alors plus labiles mais peuvent se transmettre d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce voire entre des espèces différentes. Certains gènes, les transposons, peuvent à la fois se trouver sur des chromosomes et s'intégrer sur des plasmides combinant la stabilité avec la transmissibilité. Les plasmides peuvent coder pour un ou plusieurs mécanisme(s) de résistance. L'émergence de résistance au sein d'une souche bactérienne peut donc se faire par mutation au niveau du chromosome et/ou par incorporation de gènes spécifiques issus de micro-organismes résistants. Le degré de résistance peut varier d'une souche à l'autre (variation des concentrations minimales inhibitrices) et cela correspond à différentes altérations génétiques: un haut degré de résistance requiert souvent plusieurs modifications génétiques alors qu'un faible degré de résistance peut

être obtenu par une seule transformation ou mutation (7). Il apparaît évident qu'un large pool de gènes de résistance existe dans l'environnement et que ces gènes peuvent être acquis par des pathogènes sensibles lorsqu'ils sont soumis à une pression de sélection. L'acquisition de gènes de résistance par une bactérie peut être le résultat d'une cascade de multiples transferts dans la communauté bactérienne avant d'être identifiés chez un pathogène déterminé. Le premier exemple provient du gène de résistance aux aminosides qui trouve son origine chez *Actinomycetes* qui par ailleurs produit ces antibiotiques. De la même façon, le pneumocoque a acquis par transformation de petits fragments successifs d'ADN (gènes mosaïques) provenant de *Streptococcus viridans* banaux présents dans la gorge. Pour *Neisseria meningitidis* et *gonorrhoeae*, les gènes de résistance semblent dériver des souches commensales *Neisseria flavescens* et *cinerea* (8). Les antibiotiques eux-mêmes ont été décrits comme promoteurs des gènes de transfert: en plus que d'exercer une pression de sélection, ils pourraient constituer un promoteur de transfert de gènes de résistance.

3. RELATION ENTRE CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE ET ÉMERGENCE DE RÉSISTANCE

La plupart des études prospectives et rétrospectives montrent qu'après introduction d'un antibiotique, non seulement le niveau de résistance des pathogènes augmente, mais aussi celui de la flore commensale. Le niveau de résistance de celle-ci est considéré comme un bon indicateur de la pression de sélection liée à l'usage des antibiotiques et des problèmes de résistance attendus chez les pathogènes.

V Arason et al. ont montré la corrélation entre le portage naso-pharyngé de *S. pneumoniae* résistants chez l'enfant et la consommation d'antibiotiques dans les deux à sept semaines précédentes (9). Une étude française portant sur plus de 900 enfants montre un portage de pneumocoques dans 5,7% dont 1,7% sont résistants (un tiers des porteurs ont une souche résistante): les facteurs de risque principaux étaient un traitement antibiotique de longue durée (> 5 jours), à bas dosage, par une β -lactamine orale (10). D'autres études portant sur le pneumocoque ont établi une corrélation entre l'usage récent d'antibiotiques et une infection invasive à pneumocoques résistants. Par ailleurs, des études contrôlées ont montré que dans les groupes de patients où la consommation antibiotique avait pu être restreinte, par une meilleure éducation du patient et du prescripteur, le taux de portage de pneumocoques résistants avait significativement diminué par rapport au groupe contrôle (11).

En Finlande, une nette augmentation du taux de résistance des Streptocoques β hémolytiques du groupe A aux macrolides a été enregistrée entre 1988 et 1990 (5% versus 13%), concomitamment à une nette majoration de la consommation de cette classe antibiotique. Des recommandations nationales ont été diffusées permettant de réduire la consommation de près de 50% entre 1992 et 1995: les taux de résistance a chuté de 19% en 1993 à 8% en 1996 (12).

Les résistances touchent aussi les personnes n'ayant jamais reçu d'antibiotiques, des auteurs ayant mis en évidence dans la flore intestinale d'enfants n'ayant jamais reçu d'antibiotique et vivant sur différents continents une proportion d'*E. coli* résistants à différentes molécules, avec un taux de résistance corrélé à l'emploi des antibiotiques dans leur ville d'origine (13).

En Belgique, une étude récente a mis en évidence une importante variation géographique dans les taux de résistance du Strepto. A aux macrolides, un taux élevé de résistance étant corrélé avec une consommation nettement plus élevée (5).

Cette relation consommation antibiotique/résistance bactérienne se rencontre aussi chez les animaux; 50% des antibiotiques utilisés le sont chez les animaux: à visée thérapeutique, à visée préventive et comme promoteurs de croissance (de petites quantités d'antibiotiques sont ajoutées à l'alimentation journalière des animaux d'élevage afin d'accélérer la croissance et d'améliorer le rendement en viande). En Europe, 30% des antibiotiques à usage vétérinaire sont utilisés comme

promoteur de croissance. Les molécules à usage humain ne peuvent être utilisées chez l'animal, cependant de nombreuses molécules apparentées ou entraînant des résistances croisées sont encore utilisées (14). Dans les pays utilisant ou ayant utilisé l'avoparcine (famille des glycopeptides comprenant la vancomycine) comme promoteur de croissance, la résistance à la vancomycine des entérocoques de la flore intestinale est devenue commune, non seulement chez les animaux exposés mais aussi dans la population

humaine en dehors de l'hôpital. Depuis que l'Union Européenne a banni l'usage de cet antibiotique en médecine vétérinaire, une nette diminution de la prévalence des entérocoques résistants a été enregistrée que ce soit dans les aliments ou dans les échantillons de selles des animaux ou des hommes.

4. NOTRE CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE EST-ELLE VRAIMENT ÉLEVÉE?

Le coût des antibiotiques mondiaux était estimé à 24 milliards de dollars en 1994 (8).

Dans la communauté, les traitements antibiotiques sont moins chers que dans les institutions hospitalières car ils recourent à des molécules par voie orale. Par contre, la plupart des traitements antibiotiques sont instaurés en médecine générale (70%), ce qui explique le coût relatif de l'antibiothérapie communautaire.

En Belgique, les traitements anti-infectieux occupent la deuxième place dans la prescription médicamenteuse, que ce soit en milieu hospitalier ou dans la communauté. Les céphalosporines orales, les dérivés pénicillines, avec ou sans inhibiteurs des β -lactamases et les macrolides constituent plus de 60% des dépenses en antibiotiques chez le patient ambulancier. En 1997, les dépenses en FB attribuées à l'emploi des fluoroquinolones étaient près de deux fois plus élevées en médecine générale qu'en milieu hospitalier, toutes formes confondues (15).

Au niveau de l'Union Européenne, la consommation est variable d'un pays à l'autre avec cependant un clivage assez net entre le nord et le sud de l'Europe, mais on assiste partout à un shift des prescriptions vers des molécules à plus large spectre, avec une majoration des dépenses de 10% par an. Le plus haut taux de prescription se retrouve chez l'enfant de moins de 15 ans.

Une étude américaine de 1992 montre que les cinq diagnostics principaux pour lesquels une antibiothérapie est prescrite (comptabilisant plus de 76% des prescriptions) se situent au niveau de la sphère respiratoire: otite moyenne aiguë (OMA), infections des voies respiratoires supérieures, bronchite, pharyngite et sinusite (16). Une autre étude révèle que 60% des «common cold» reçoivent des antibiotiques (17). Aux USA ou en Australie, plus de 90% des patients avec un diagnostic d'OMA se voient prescrire des antibiotiques, contre 30% aux Pays-Bas ou en Allemagne (18).

De nombreuses études en milieu hospitalier ont démontré un usage inadéquat des antibiotiques dans 50% des cas (mauvaise indication, posologie inadéquate, mauvais choix de molécule). Il y a toute raison de penser que la situation est similaire en médecine générale.

5. QUELLES ATTITUDES PRATIQUES POUVONS-NOUS ADOPTER?

On ne peut espérer une maîtrise de la croissance de la résistance sans passer par un usage plus adéquat des antibiotiques que ce soit en médecine humaine, en médecine vétérinaire ou dans l'agriculture. Des mesures ont déjà été prises et d'autres sont à l'étude au sein de la «Commission de Coordination de la Politique Antibiotique», groupe de travail multidisciplinaire créé par l'Administration des Soins de Santé du Ministère de la Santé Publique, des Affaires Sociales et de l'Environnement. La campagne lancée le 27 novembre 2000 «les antibiotiques: à utiliser moins souvent et mieux» en étant une parmi les nombreuses initiatives mises en place.

Au niveau individuel en tant que prescripteur, que pouvons-nous faire?

Les indications de traitements

Etant donné le constat alarmant d'une utilisation inadéquate des antibiotiques dans près de 50% des cas, notre prescription peut certainement être optimisée, que ce soit en médecine générale ou en pratique hospitalière!

Toute affection fébrile ne veut pas dire infection bactérienne et, par ailleurs, la présence d'une bactérie au niveau d'un site infecté n'implique nullement qu'un traitement antibiotique améliore significativement la symptomatologie ou l'évolution -de l'infection.

La bronchite aiguë en dehors d'un terrain de bronchite chronique, 85% des OMA (19, 20) et 95% des angines (21, 22) diagnostiquées en médecine générale évoluent spontanément favorablement, la rhinosinusite est une atteinte classique dans l'évolution du «common cold» qui se résout spontanément en sept à dix jours (23).

Ne fut-ce qu'au niveau des infections de la sphère respiratoire, responsables par ailleurs de la majorité des prescriptions antibiotiques, nos habitudes de prescription peuvent clairement être modifiées:

- pas d'antibiotique dans le «common cold» ni dans la bronchite aiguë en dehors d'un terrain BPCO;
- pas d'antibiotique dans les sept à dix jours d'une rhinosinusite (maxillaire) développée dans les suites d'un common cold. Prescription d'un traitement symptomatique et réévaluation si nécessaire au-delà de ce délai: la persistance d'une symptomatologie (petit nombre de patients) peut alors justifier une antibiothérapie;
- étant donné la résolution spontanée en 48 heures de 85% des OMA, un traitement symptomatique peut être initialement proposé, les antibiotiques n'étant prescrits qu'en cas de persistance de la symptomatologie au-delà de ce délai;
- traitement symptomatique de l'angine pendant 48 à 72 heures ou réalisation d'un strepttest/culture à la recherche de strepto A. L'absence d'amélioration de la symptomatologie au-delà de 48 à 72 h (5-10% des patients) ou un résultat bactériologique (+) avec persistance de symptômes cliniques peuvent alors justifier la prescription d'antibiotiques.

Le choix de l'antibiotique

Le choix de la molécule antibiotique peut certainement être optimisé.

Pas besoin de fluoroquinolones dans ce type d'infection respiratoire en dehors d'allergie grave aux β -lactamines. La pénicilline suffit s'il faut traiter une angine à Strepto A, l'ampicilline reste l'antibiotique de première intention pour une OMA ou une sinusite.

Les macrolides et les tétracyclines ne sont pas un premier choix dans les infections où le pneumocoque est majoritairement incriminé (> 30% de résistance) et l'augmentation rapide de la résistance du streptocoque A aux macrolides doit aussi nous inciter à rester vigilant.

Les posologies

Les posologies doivent être adéquates de mêmes que la compliance du patient.

Pour les β -lactams, une efficacité de 85-100% est obtenue si les concentrations sériques dépassent la CMI du germe pendant plus de 40% de l'intervalle de dose: au contraire des quinolones et des aminosides, ce ne sont pas des posologies élevées qui vont être plus efficaces, mais bien un nombre adéquat d'administrations journalières.

Dans les infections nécessitant un traitement, et où le pneumocoque est le pathogène principalement incriminé, des posologies adaptées d'ampicilline seront prescrites en présence de facteurs de risque de pneumocoque résistant à la pénicilline: enfant de moins de 2 ans, antibiothérapie préalable, fréquentation d'un centre de jour (adultes 1 g 3 x/j, enfant 80 mg/kg/j en 3 prises).

La durée du traitement

Les traitements trop courts (pour éradiquer l'infection) seront évités (compliance!) de même que les traitements prolongés (exposition de la flore commensale).

Les durées de traitement préconisées sont ainsi de cinq à sept jours pour une OMA, de trois à cinq jours pour une sinusite, de cinq à sept jours pour une angine, de sept à dix jours pour une pneumonie extra-hospitalière.

6. CONCLUSIONS

Nous sommes confrontés en Belgique et ailleurs à une émergence rapide et inquiétante de la résistance aux antibiotiques des pathogènes hospitaliers et communautaires, phénomène dont nous sommes entièrement responsables, en raison de l'utilisation abusive et inadéquate de ces molécules tant en médecine humaine, qu'en usage vétérinaire et dans l'agriculture.

Aussi longtemps que la découverte de nouvelles molécules et de nouvelles classes de molécules était importante, ce phénomène de résistance n'a que peu inquiété. Actuellement, confrontés aux capacités étendues d'«engineering génétique» des bactéries et aux limites de la mise au point de nouveaux antibiotiques, il paraît indispensable de responsabiliser les différents prescripteurs et la communauté dans la rationalisation de l'usage des antibiotiques, ceci afin de diminuer la pression de sélection exercée sur les bactéries.

La régression de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène beaucoup plus lent que son apparition et une diminution drastique de la consommation des antibiotiques sera nécessaire pour espérer juguler ce problème.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Laboratoire de Référence pour le *S. pneumoniae*, J. Verhaeghen, Katholieke Universiteit of Leuven.
2. SCHRAG S.J. et al. - Limiting the spread of resistant pneumococci: biological and epidemiologic evidence for the effectiveness of alternative interventions. *Clin Microbiol Review* 13:588-601, 2000.
3. DEMOL P - Centre Hospitalier Universitaire de Liège, unpublished data.
4. DESCHEEMAER P et al. - Macrolide resistance and erythromycin resistance determinants among Belgian *S. pyogenes* and *S. pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Therapy* 45: 167-173 2000.
5. GOOSSENS H. - Universitair Ziekenhuis Antwerpen, unpublished data.
6. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, fifth edition 2000.
7. DAVIES J. - Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia Sem* 12: 9-16, 1996.
8. HoiBY N. - Ecological antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 46, suppl. 1: 59-62, 2000.
9. ARASON V. et al. - Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? *Br Med J* 313: 387-391, 1996.
10. GUILLEMOT D. et al. - Low dosage and long treatment duration of beta-lactams: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*, 279:365-370 1998.
11. PETERSEN K. - Provider and community education decrease antimicrobial use and carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in rural Alaska communities. Abstract 62, Infectious Diseases Society of America, Philadelphia 1999.
12. SEPPALA H. et al. - The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococcus in Finland. *N Engl J Med* 337: 441-446, 1997.
13. LESTER et al. - The carriage of *E. coli* resistant to antimicrobials agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela and in Qutn Pu, China. *N Engl J Med* 323: 285-289, 1990.
14. VAN DEN BOGAARD A.L. et al. - Epidemiology of resistance to antibiotics, links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents* 14:327-335,2000.

15. APOTHEKER A., DE SWAEF - RIZIV, Conference de Consensus «usage adéquat des antibiotiques dans les infections des voies respiratoires chez le patient ambulatoire». Palais des Congrès, Bruxelles, le 27 novembre 2000.
16. MCCAIG L.E et al.- Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in United States. JAMA 273: 214-219, 1995.
17. MAINOUS A.G. et al. - Antibiotics and upper respiratory infection. Do some folks think there is a cure for a common cold. J Fam Pract 42: 357-361, 1996.
18. CARME A.G., ZHANEL G.G. - Antibacterial use in community practice. Assessing quantity, indications and appropriateness and relationship to the development of antibacterial resistance. Drugs 57: 871-881, 1999.
19. Cochrane Library 2000, issue 3.
20. DEL MAR C. et al. - Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? a metaanalysis. Br Med J 314: 1526-1529, 1997.
21. DAGNELIE GE et al. - Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blinded placebo-controlled trial with penicillin V in general practice. Br J Gen Pract 46: 589-593, 1996.
22. BASS J.W. - Antibiotic management of group A streptococcal pharyngotonsillitis. Pediatr Infect Dis J 10: 126-130, 1991.
23. VAN BUCHEM EL. - Primary care based randomised placebo controlled trial of antibiotics treatment in acute maxillary sinusitis. Lancet 349: 683-687, 1997.