

GESTION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Schémas de résistance et effets sur l'exercice de la médecine

Rédacteur médical : Donald E. Low, M.D., FRCPC

Microbiologiste en chef, Hôpital Mount Sinai

Chef, Département de microbiologie, Toronto Medical Laboratories et Hôpital Mount Sinai

Professeur, Département de médecine de laboratoire et de pathologie et Département de médecine, Université de Toronto

Chef, Division de microbiologie, Département de médecine de laboratoire et de pathologie, Université de Toronto Toronto (Ontario)

Introduction

La résistance aux antibiotiques n'est pas un phénomène récent : on l'observe depuis le début de l'utilisation des antibiotiques. Au départ, on ne croyait pas que la résistance posait un problème, car elle était rare et facile à contrecarrer par l'administration de doses plus élevées ou de médicaments plus puissants. Toutefois, l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques a entraîné une augmentation de la résistance. Finalement, au début des années 90, on a commencé à se rendre compte qu'il fallait s'en inquiéter. Les agents pathogènes résistants étaient de plus en plus difficiles à éliminer et il semblait que l'efficacité globale des antimicrobiens était menacée¹.

Ces dernières années, des progrès ont toutefois été accomplis dans la lutte contre la résistance^{2,3,4}. D'abord et avant tout, les cliniciens ont réagi à l'augmentation de la résistance en prescrivant moins souvent des antibiotiques^{1,3}. Ils font preuve d'une vigilance croissante et s'assurent de ne traiter par un antibiotique que les infections d'origine bactérienne¹. Au Canada, depuis une dizaine d'années, il y a eu une importante baisse de la prescription des antibiotiques aux patients externes, même si au cours de la même période, six nouveaux médicaments ont été lancés³. Cela semble confirmer que l'attitude envers la prescription des antibiotiques est en train de changer de façon positive : on ne les prescrit plus aveuglément, mais avec circonspection. Résultat encourageant, on a constaté que les taux de résistance avaient baissé dans les régions où les antibiotiques étaient moins souvent prescrits¹.

Non seulement les cliniciens doivent-ils pouvoir déterminer dans quelles situations un antibiotique doit être administré, mais le cas échéant, ils doivent aussi savoir quel médicament convient le mieux.

La résistance aux antibiotiques demeure toutefois source de préoccupation, surtout en ce qui concerne *S. pneumoniae*⁴.

La réduction de l'utilisation des antibiotiques n'est pas la seule stratégie qui permet de lutter contre la résistance : en fait, dans de nombreux cas, il ne faut absolument pas hésiter à prescrire un antibiotique. Non seulement les cliniciens doivent-ils pouvoir déterminer dans quelles situations un antibiotique doit être administré, mais le cas échéant, ils doivent aussi savoir quel médicament convient le mieux.

Souvent, l'agent pathogène responsable n'est pas résistant et répond donc à la plupart des médicaments disponibles^{5,6}. Par contre, si un agent pathogène résistant est présent, un médicament plus puissant ou plus spécifique peut être nécessaire. Toutefois, comme dans la majorité des cas le traitement antimicrobien est empirique⁷ parce qu'on ignore quel est l'agent pathogène responsable, il demeure difficile de choisir le bon antimicrobien. Sans une culture, il est impossible de déterminer sans l'ombre d'un doute quel est l'agent pathogène responsable ou s'il est ou non résistant. La recherche se poursuit toutefois et de nouvelles

Quelles sont les répercussions de la résistance sur vos patients et votre exercice?^{1,7}

L'infection par un agent pathogène résistant aux antibiotiques pourrait entraîner :

- un échec du traitement et des consultations médicales supplémentaires
- une hausse du coût des médicaments
- une prolongation du délai de disparition des symptômes
- une augmentation du nombre de jours d'absence du travail
- une augmentation de la morbidité, de la fréquence et de la durée des hospitalisations et de la mortalité
- une augmentation du nombre de souches bactériennes résistantes dans toute la région.

stratégies pour déterminer si une infection est susceptible d'être causée par un agent pathogène résistant voient le jour, ce qui facilite le choix du traitement optimal.

En présence d'une infection des voies respiratoires (IVR), par exemple, les lignes directrices actuelles donnent une certaine idée du traitement qui convient le mieux^{5,6}. On remet toutefois en question le bien-fondé des lignes directrices actuelles sur le traitement empirique, qui s'appuient sur des principes généraux, compte tenu de l'évolution rapide et de la disparité géographique des schémas de résistance^{7,8}.

L'utilisation de nouveaux prédicteurs pour guider le traitement empirique est examinée ci-dessous. Les prédicteurs de l'efficacité fondés sur les caractéristiques pharmacodynamiques des médicaments sont évalués, ainsi que des facteurs de risque comme l'origine de l'infection, l'antibiothérapie antérieure et la présence de maladies sous-jacentes. Le clinicien peut se servir de ces indicateurs pour évaluer le risque d'infection par des microorganismes résistants aux antibiotiques.

Les enjeux sont élevés. De plus en plus de données indiquent que l'administration de traitements non adaptés est responsable de la hausse de la morbidité et de la mortalité⁹⁻¹³. Il est donc important d'administrer d'emblée le médicament qui convient.

Les traitements non adaptés sont responsables de la hausse de la morbidité et de la mortalité.

Il est raisonnable d'espérer que les recherches en cours donneront aux cliniciens des moyens «d'affiner» l'antibiothérapie. En choisissant le médicament qui convient le mieux dans chaque cas, nous serons mieux en mesure de contenir la résistance.

GESTION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Schémas de résistance

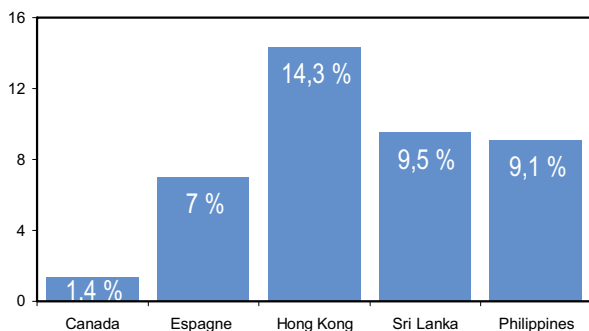
Les taux de résistance ont toujours été en corrélation directe avec l'utilisation des antibiotiques : il semble que plus l'utilisation augmente, plus la résistance augmente. Cela a été clairement démontré par l'augmentation de la résistance des pneumocoques aux bêta-lactamines et aux macrolides^{1,4}.

Fait intéressant, une tendance inverse est observée aux Pays-Bas, où la politique visant à ne prescrire un antibiotique chez les enfants que dans les cas les plus graves d'otite moyenne a abouti à des taux de résistance nettement plus bas que dans d'autres pays¹⁴.

La ciprofloxacine, fluoroquinolone originale, a été commercialisée en 1987 et très vite adoptée. Au départ, les taux de résistance ont augmenté avec l'utilisation et les fluoroquinolones semblaient destinées à subir le même sort que les bêta-lactamines et les macrolides².

Au Canada, il y a eu un changement léger mais perceptible de la résistance aux fluoroquinolones avec l'augmentation de l'utilisation. La prévalence globale des isolats non sensibles à la ciprofloxacine était de 0 % en 1993, mais était passée à 1,7 % en 1997-1998 ($p = 0,01$)¹⁵.

Les changements ont été plus spectaculaires dans d'autres pays. Par exemple, la prévalence des pneumocoques résistants à la lévofloxacine à Hong Kong est passée de 5,5 % en 1998 à 13,3 % en 2000¹⁸. Ces chiffres semblaient indiquer que la classe des fluoroquinolones était menacée.



En 2000, les taux de résistance aux fluoroquinolones étaient très élevés dans certains pays¹⁹⁻²¹.

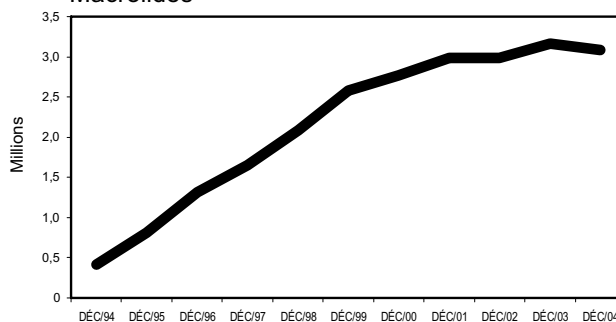
Le taux de résistance aux fluoroquinolones de *S. pneumoniae* semble toutefois se stabiliser en Amérique du Nord^{2,4,22-25}. Cette tendance s'est nettement amorcée en l'an 2000 et fait des fluoroquinolones une intéressante exception à la règle voulant que l'augmentation de l'utilisation entraîne une augmentation de la résistance. Bien que l'utilisation des fluoroquinolones ait nettement augmenté, les taux globaux de non-sensibilité aux fluoroquinolones demeurent faibles²²⁻²⁵. Selon une étude américaine, il y aurait même une baisse de la prévalence des isolats de *S. pneumoniae* résistants à la lévofloxacine²⁴. Au Canada, on a constaté que la prévalence des isolats résistants correspond à celle observée aux États-Unis²³.

Les fluoroquinolones sont l'exception à la règle?

Pourquoi les taux de résistance aux fluoroquinolones de *S. pneumoniae* demeurent-ils faibles malgré la hausse de l'utilisation?

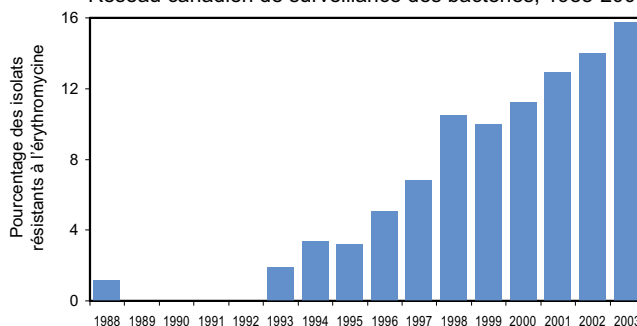
Deux choses survenues en 2000 peuvent contribuer à expliquer ce phénomène et sa survenue en Amérique du Nord. D'abord, de nouvelles fluoroquinolones plus actives sur les germes Gram positif ont été lancées. Ensuite, le vaccin antipneumococcique conjugué a été commercialisé. Il est possible que ces deux facteurs produisent un effet synergique réduisant la pression sélective qui, non contrecarrée, entraînerait l'émergence de mutants résistants de *S. pneumoniae*².

Macrolides



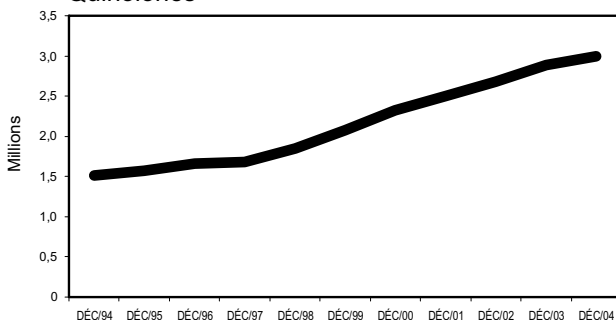
Augmentation de l'utilisation des macrolides au Canada jusqu'à 2004³.

Pneumocoques résistants aux macrolides : Réseau canadien de surveillance des bactéries, 1988-2003



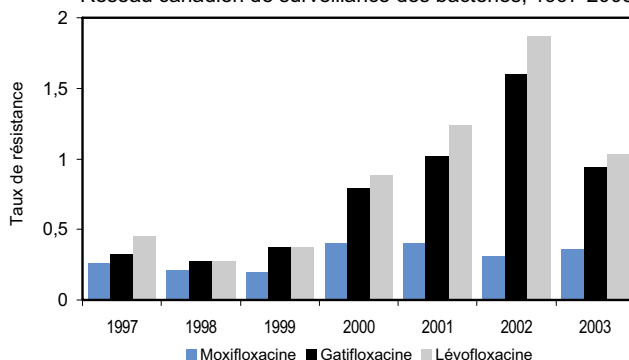
Augmentation de la prévalence des pneumocoques résistants aux macrolides au Canada jusqu'en 2003⁴. Les taux de résistance augmentent avec l'utilisation et la prévalence est élevée.

Quinolones



Augmentation de l'utilisation des fluoroquinolones au Canada jusqu'à 2004³.

Pneumocoques résistants aux fluoroquinolones : Réseau canadien de surveillance des bactéries, 1997-2003



Au Canada, la prévalence des pneumocoques résistants aux fluoroquinolones, contrairement aux macrolides, demeure faible et commence à baisser malgré la hausse de l'utilisation⁴.

Effet des plus récentes fluoroquinolones

En 2000, deux puissantes quinolones à visée respiratoire, la moxifloxacin et la gatifloxacin, ayant une plus grande activité sur *S. pneumoniae* ont été lancées en Amérique du Nord. Ces quinolones ont eu d'importantes répercussions sur l'arsenal thérapeutique employé pour le traitement de l'infection à pneumocoques².

Avant la commercialisation de la moxifloxacin et de la gatifloxacin, la ciprofloxacine et la lévofloxacine étaient largement utilisées pour le traitement des infections des voies respiratoires, mais leur activité antipneumococcique limite semblait entraîner des taux d'élimination médiocres et une hausse de la résistance des pneumocoques¹⁵⁻¹⁷. Quand la ciprofloxacine et la lévofloxacine ont commencé à être remplacées par les plus récentes fluoroquinolones pour le traitement des infections des voies respiratoires, la résistance des pneumocoques aux médicaments de l'ensemble de la classe a commencé à se stabiliser². Un examen des propriétés pharmacodynamiques des diverses fluoroquinolones fait ressortir d'importantes différences, ce qui contribue à expliquer l'impact des plus récents médicaments sur les taux de résistance des pneumocoques.

Profil pharmacodynamique : prédicteur de l'efficacité

L'évaluation des caractéristiques pharmacodynamiques/pharmacocinétiques des antibiotiques peut contribuer à déterminer les chances de succès clinique.

Des recherches récentes démontrent que le rapport entre l'ASC et la CMI peut être employé comme prédicteur de l'efficacité^{7,17,26}. Il faut que le rapport ASC/CMI soit supérieur à 30 pour assurer le succès clinique en présence d'une infection à pneumocoques. Le tableau ci-dessous montre que le rapport ASC/CMI de la ciprofloxacine pour les pneumocoques est sous-optimal, tandis que celui de la gatifloxacin et, surtout, de la moxifloxacine, sont particulièrement élevés. Bien que la lévofloxacine ait une activité antipneumococcique convenable, elle est beaucoup moins active contre les pneumocoques que les plus récentes fluoroquinolones^{17,20}.

Les plus récentes fluoroquinolones sont plus susceptibles d'être efficaces contre *S. pneumoniae*

Puisqu'un traitement sous-optimal peut produire une élimination insuffisante et entraîner l'émergence de mutants résistants¹⁷, il est clair que les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques tels que le rapport ASC/CMI peuvent être des prédicteurs utiles de l'efficacité antibactérienne.

Médicament	Rapport entre l'ASC ₂₄ (µg/h/L) et la CMI ₉₀
Ciprofloxacine (750 mg)	21
Lévofloxacine (500 mg)	36
Gatifloxacine (400 mg)	83
Moxifloxacine (400 mg)	128

Il faut que le rapport ASC/CMI soit supérieur à 30 pour assurer le succès clinique en présence d'une infection à pneumocoques².

Effet du vaccin antipneumococcique conjugué

La stabilisation de la résistance aux fluoroquinolones peut aussi être en partie attribuable à la commercialisation du vaccin antipneumococcique conjugué. Ce vaccin est efficace contre de nombreux sérotypes de pneumocoques résistants et on croit que les programmes de vaccination de grande envergure, particulièrement chez les enfants, ont joué un rôle dans la prévention de la propagation de pneumocoques résistants dans la population².

Facteurs de risque d'IVR par des microbes résistants

Le cas des pneumocoques montre comment on peut s'appuyer sur l'évaluation du profil pharmacocinétique/pharmacodynamique pour prédire l'efficacité relative de deux médicaments.

Les facteurs qui permettent de prédire le risque sont un autre moyen de choisir un traitement empirique. Les facteurs de risque liés au milieu et au patient peuvent être utilisés pour déterminer si une infection est susceptible d'être causée par un agent pathogène résistant. Selon cette évaluation, le médecin prescrira un vieux médicament ou un médicament plus récent, plus puissant ou plus spécifique.

Les facteurs de risque ci-dessous de portage de pneumocoques résistants et d'infection par des pneumocoques résistants sont employés comme critères de prédiction pour faciliter le choix du traitement optimal^{1,5,6}.

1. Schémas de résistance locaux : Isolats résistants présents dans la région.

Conseil pratique : Le médecin pourrait trouver utile d'avoir des données à jour sur les schémas de résistance dans sa région pour guider ses choix thérapeutiques (p. ex. réseaux de surveillance locaux tels que le Réseau canadien de surveillance des bactéries, (<http://microbiology.mtsinai.on.ca/research/cbsn.shtml>)).

2. Présence d'une maladie sous-jacente : BCO, altération du VEMS, trouble cardio-pulmonaire, déficit immunitaire, traitement à long terme par un corticostéroïde; le patient dont l'état est grave est plus susceptible de présenter une infection par un agent pathogène Gram négatif particulièrement virulent ou par des pneumocoques résistants.

Conseil pratique : Une stratégie particulièrement énergique s'impose chez les patients immunodéprimés.

3. Placement en établissement (soins de jour, centre d'accueil pour personnes âgées, hôpital) : Les infections contractées à l'hôpital ou dans un centre d'accueil pour personnes âgées sont plus susceptibles d'être résistantes.

Conseil pratique : Les décisions relatives au traitement doivent tenir compte des facteurs environnementaux.

4. Prise récente d'un antibiotique (moins de 3 mois auparavant) : La prise antérieure d'un antimicrobien est associée à une hausse du risque que l'agent pathogène responsable de l'infection soit résistant à cet antimicrobien.

Conseil pratique : Déterminer si le patient a reçu un antibiotique au cours des trois derniers mois et, le cas échéant, le quel, et rédigé l'ordonnance en conséquence.

Conclusion

Il y a de nombreuses raisons d'être optimiste en ce qui concerne la gestion de la résistance aux antibiotiques. Les médecins prescrivent déjà les antibiotiques de façon plus judicieuse, ce qui a un effet sur les taux de résistance. Pour choisir l'antibiotique qui convient le mieux, on peut se fonder sur l'évaluation des prédicteurs de l'efficacité et les facteurs de risque d'infection par un microorganisme résistant.

La plupart des antibiotiques de l'arsenal thérapeutique demeurent utiles quand la résistance ne pose pas de problème. Toutefois, dans le cas contraire, il est important de prescrire le bon antibiotique pour que l'élimination des bactéries soit totale. Les plus récentes fluoroquinolones (moxifloxacin et gatifloxacin) sont plus puissantes, par exemple contre de *S. pneumoniae*, et peuvent être optimales, surtout quand on soupçonne la présence de bactéries résistantes. Pour évaluer le risque d'infection résistante, on conseille de faire une évaluation préalable du patient en tenant compte des schémas de résistance locaux et des problèmes de santé sous-jacents, tels que la BCO, et en déterminant si le patient a été hospitalisé ou s'il a séjourné dans un centre d'accueil pour personnes âgées et, surtout, s'il a reçu une antibiothérapie au cours des trois derniers mois.

En conclusion, les pneumocoques résistants aux médicaments demeurent une menace, mais de plus en plus de données semblent indiquer que la progression de la résistance peut être ralentie en continuant de mettre l'accent sur la prescription judicieuse des antimicrobiens. Des recherches continuent d'être menées pour découvrir de nouveaux moyens d'aider les cliniciens à accomplir la difficile tâche de prédire quelles infections sont causées par des microorganismes résistants aux médicaments.

Exemples de cas d'IVR :

Femme de 54 ans

- tableau clinique : dyspnée, toux, expectorations purulentes
- pas de maladie sous-jacente
- VEMS > 50 % de la théorique
- 2^e exacerbation en trois mois
- antibiotique antérieur : azithromycine

Options thérapeutiques :

- a) pas d'antibiotique; l'infection disparaîtra d'elle-même
- b) érythromycine
- c) fluoroquinolone à visée respiratoire ou β -lactamine/inhibiteur de β -lactamases
- d) médicament antipseudomonas (ciprofloxacine)

Homme de 32 ans

- tableau clinique : dyspnée, toux, fièvre
- pneumonie selon la radiographie thoracique
- diabète de type II
- pas d'antibiothérapie au cours des trois derniers mois

Options thérapeutiques :

- a) macrolide de pointe ou fluoroquinolone à visée respiratoire
- b) macrolide de pointe et β -lactamine ou fluoroquinolone à visée respiratoire
- c) macrolide ou doxycycline
- d) amoxicilline-clavulanate ou clindamycine

Réponses : (v z 'o I

RÉFÉRENCES :

1. Santé Canada, Direction de la recherche appliquée et de l'analyse, Bulletin de recherche sur les politiques de santé, La résistance aux antimicrobiens : À garder sous le couvert!. Consultation du site <http://www.hc-sc.gc.ca/fiacb-dgiac/arad-draa/English/rmdd/bulletin/microbial/html#page5> January 15/2005.
2. Low D.E., Fluoroquinolone-resistant pneumococci: Maybe resistance isn't futile? *CID*, 2005, 40, p. 236-238.
3. IMS Canadian Compuscript, 2004.
4. Réseau canadien de surveillance des bactéries, 15 avril 2004. Consultation le 17 janvier 2005 du site <http://microbiology.mtsinai.on.ca/data/sp/index.shtml>.
5. Mandell L. et coll., Update of Practice Guidelines for the Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults, *CID*, 2003, 37, p. 1405-1433.
6. Balter M.S. et coll., Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis, *Can J Respir*, 2003, 10 (suppl.), p. 3B-32B.
7. Klugman K.P., Implications for antimicrobial prescribing of strategies based on bacterial eradication, *Int J Infect Dis*, 2003, 7 (suppl. 1), p. S27-31.
8. Metlay J.P., Outcomes in lower respiratory tract infections and the impact of antimicrobial drug resistance, *CMI* 2002, 8 (suppl. 2), p. 1-11.
9. Perez-Trallero E., Fluoroquinolone and macrolide treatment failure in pneumococcal pneumonia and selection of multidrug resistant isolates, *Emerging Infectious Diseases*, 2003, 9 (9), p. 1159-1162.
10. Yu V.L. et coll., An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome, *Clin Infect Dis*, 2003, 37, p. 230-237.
11. Lonsk J.R. et coll., Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin resistant *streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis*, 2002, 35, p. 556-564.
12. Van Kerkhoven D., Breakthrough pneumococcal bacteraemia in patients treated with clarithromycin or oral (beta)-lactams, *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51, p. 691-696.
13. Kays M.B. et coll., Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolone resistant *streptococcus pneumoniae* pneumonia, *Pharmacotherapy*, 2002, 22, p. 395-399.
14. de Melker et coll., Management of upper respiratory tract infections in Dutch family practice, *J Fam Pract*, 1994, 38 (4), p. 353-357.
15. Chen D.K. et coll., Decreased susceptibility of *streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada, *N Engl J Med*, 1999, 341, p. 233-239.
16. Davidson R. et coll., Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia, *N Engl J Med*, 2002, 346 (10), p. 747-750.
17. Dalhoff A. et coll., In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003, 22, p. 203-221.
18. Ho P.I. et coll., Increasing resistance of *streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicenter study in 2000, *J Antimicrob Chemother*, 2001, 48, p. 659-665.
19. Song et coll., High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study), *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48, p. 2101-2107.
20. Canton R. et coll., Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *streptococcus pneumoniae* data from the PROTEKT surveillance programme, *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52, p. 944-952.
21. Perez-Trallero E. et coll., Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *streptococcus pneumoniae* and 2,039 *streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a one year (1998-99) multicenter surveillance study in Spain, *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45, p. 3334-3340.
22. Richter S.S. et coll., Molecular epidemiology of *streptococcus pneumoniae* with quinolones resistance mutations, *Clin Infect Dis*, 2004, 40, p. 225-235.
23. Powis J. et coll., In vitro antimicrobial susceptibilities of *streptococcus pneumoniae* clinical isolates obtained in Canada in 2002, *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48, p. 3305-3311.
24. Pletz et coll., Levofloxacin-resistant invasive *streptococcus pneumoniae* in the United States and the impact of conjugate pneumococcal vaccine, *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48, p. 3491-3497.
25. Karlowsky et coll., Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002, *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 2004, 3, p. 7.
26. Ambrose et coll., Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *streptococcus pneumoniae* in patients with community acquired respiratory tract infections, *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45, p. 2793-2797.

Offert grâce à une subvention à l'éducation sans restriction de :



Les opinions exprimées dans cette publication sont celles des collaborateurs et ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ni du commanditaire. Avant de prescrire un produit dont il est question dans cette publication, consulter la monographie du fabricant pour connaître les contre-indications, les mises en garde et les renseignements d'ordonnance qui se rapportent à ce produit. Les commentaires des lecteurs sont les bienvenus.

Production et publication : Discovery Canada
420 Wellington Street West
Toronto, ON M5V 1E3
Tél. 416.847.5252 Téléc. 416.847.5250
reply@discovery-canada.com
© Tous droits réservés, 2005 Imprimé au Canada.