

[La problématique est désormais réelle](#)

Résistance bactérienne: début de l'ère post-antibiotique

Kathrin Herzog^a und Martin Krause^b

Kantonsspital Münsterlingen; ^a Mikrobiologie und ^b Medizinische Klinik

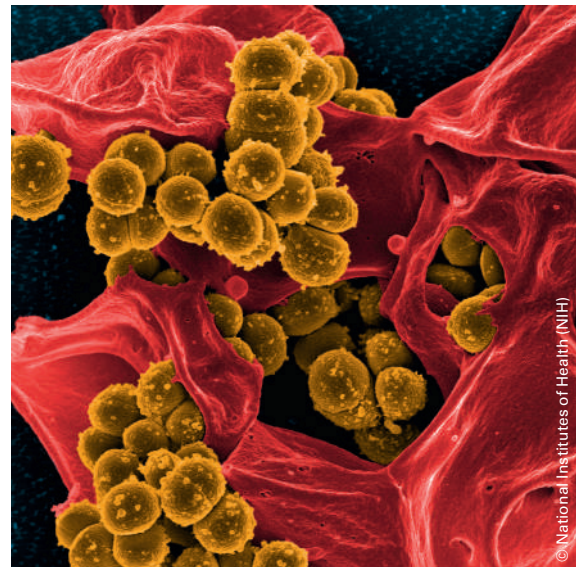
Quintessence

- La résistance bactérienne a pour conséquence une cessation de l'effet antibactérien d'un antibiotique au cours d'une infection. La fréquence de résistance a continuellement augmenté pour de nombreuses bactéries pathogènes au cours des dernières décennies.
- Le recours massif aux antibiotiques en médecine humaine, animale et dans l'industrie alimentaire a pour conséquence de sélectionner des bactéries résistantes uniques. Les antibiotiques accélèrent ainsi le rythme de développement de la résistance et font croître la population de bactéries résistantes. De plus, le nombre élevé de voyages et de déplacements entraîne une propagation géographique rapide.
- Aujourd'hui, la résistance est non seulement un problème de médecine hospitalière, mais également un problème pour le quotidien du cabinet médical. Le panel d'antibiotiques efficaces contre les infections cutanées, les infections urinaires et les pneumonies s'est réduit.
- Il ne fait aucun doute que le développement global d'une résistance doit être freiné. Cela semble n'être possible que par des actions communes concertées et transnationales aux niveaux du corps médical, de l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire, de la politique et des patients.

Introduction

Les antibiotiques ont sauvé la vie à un nombre incalculable de personnes. Il est par conséquent presque cynique de constater que leur propre effet est réduit à néant par le développement croissant de résistances bactériennes. Le développement d'une résistance aux antibiotiques est devenu un problème global. Toutefois, dans de nombreuses régions du monde, ce problème n'est pas encore pris avec le sérieux que les infectiologues et microbiologues lui confèrent.

La conséquence du développement de la résistance est simple à prévoir. Le choix d'antibiotiques pour le traitement des infections bactériennes se réduit, voire se limite à une seule classe d'antibiotiques. Pour certains cas extrêmes, plus aucun antibiotique n'a d'effet. Une infection peut alors se développer naturellement, comme si aucun traitement n'avait été initié: la fièvre et le mauvais état général persistent en cas de pneumonie, la dysurie ne disparaît que lentement en cas de cystite et l'ulcère gastrique récidive



peu après une éradication d'*Helicobacter pylori*. En outre, l'évolution est entravée par les effets indésirables des antibiotiques eux-mêmes. La situation des infections ne pouvant être traitées que par antibiotiques est particulièrement grave. On compte parmi elles l'endocardite, la méningite et la fièvre en cas d'agranulocytose.

Que signifie «résistance»?

Dans le quotidien clinique, la résistance signifie que l'effet antibactérien d'un antibiotique ne se manifeste pas en cas d'infection. Ce phénomène peut être dû au fait que l'antibiotique n'affiche pas de concentration suffisante lorsqu'il atteint son lieu d'action. En cas de méningite, d'endocardite, de prostatite ou d'ostéomyélite par exemple, les antibiotiques n'accèdent que difficilement au tissu infecté. Pour ces infections, il est donc nécessaire que les antibiotiques soient administrés à fortes doses et sur une longue période.

En revanche, la résistance clinique au sens propre décrit le comportement résistant des bactéries qui, en dépit de concentrations antibiotiques suffisamment élevées, survivent ou continuent à se développer à l'endroit de l'infection. Cela peut être prédit par un test de résistance en laboratoire de microbiologie. Lors de ce test, on mesure les niveaux de concentration de différents antibiotiques sous lesquels la bactérie isolée voit sa croissance inhibée ou bien est détruite. Pour l'interprétation des résultats, ces derniers sont mis en relation avec les concentrations antibiotiques atteintes à l'endroit de l'infection. Ces valeurs seuil cliniques sont définies dans les directives de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) et du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, Etats-Unis) et se basent sur la posologie normale, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des antibiotiques. Plus le nombre d'antibiotiques non efficaces est élevé, plus le choix pour un traitement est réduit. Un groupe de travail commun américano-européen a proposé trois degrés de sévérité de la résistance [1]. Lorsqu'une bactérie résiste à trois classes d'antibiotiques (par ex. les pénicillines, les quinolones et les clindamycines), il s'agit d'un cas de «multirésistance» (*multidrug-resistant*, MDR). Un agent pathogène est qualifié de résistant extensif (*extensively drug-resistant*, XDR) lorsqu'une seule ou deux classes d'antibiotiques sont efficaces. Lorsqu'enfin plus aucun antibiotique ne peut être employé, on parle de «pan-résistance» (*pan-drug-resistant*, PDR) (tab. 1).

Comment naissent les résistances?

On impute en principe la responsabilité du développement de la résistance au recours massif aux antibiotiques en médecine humaine. Ce n'est qu'en partie vrai. Il y a quatre millions d'années déjà, il existait des bactéries porteuses de nombreux gènes de résistance antibiotique, même vis-à-vis des antibiotiques modernes ayant seulement été synthétisés récemment en laboratoire [2]. En outre, le taux naturel de mutation d'une population de bactéries fait que des bactéries isolées deviennent «spontanément» résistantes. Plus elles se divisent rapidement et moins la qualité de leur appareil de réparation des mutations est bonne, plus les mutations sont fréquentes. La transmission de gènes résistants dans le monde bactérien est rendue possible par différents mécanismes de transfert raffiné et assure ainsi leur propagation à plusieurs espèces de bactéries.

La résistance est donc un phénomène qui existait déjà avant les antibiotiques et qui, en raison de l'activité mutationnelle du génome bactérien et de la

propagation dans le monde bactérien, sera toujours présent.

Une résistance développée en raison de l'utilisation fréquente d'antibiotiques?

Quel rôle joue actuellement à cet égard le recours aux antibiotiques dans la médecine? Les antibiotiques sont des promoteurs de la résistance. Ils sélectionnent les bactéries résistantes isolées, au départ peu nombreuses. Celles-ci «profitent» de l'avantage de pouvoir continuer à se diviser sans entrave et d'ainsi «envahir» la population bactérienne originale. Le nombre de bactéries résistantes sur la peau, dans le nez ou dans l'intestin augmente. Si une infection est déclenchée par ces bactéries, les antibiotiques n'ont dès le départ aucun effet.

Jusqu'à maintenant, l'attention était uniquement portée sur l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine, et très peu d'importance était accordée à son utilisation dans le monde animal. A tort, comme le montrent aujourd'hui diverses études. Le recours aux antibiotiques est plus important dans l'élevage animalier qu'en médecine humaine. Alors qu'aux Etats-Unis, 3000 tonnes d'antibiotiques ont été vendus pour l'homme au cours de l'année passée, ce chiffre est de 13 000 tonnes pour les animaux [2]. Le plus souvent, les antibiotiques sont utilisés pour l'élevage comme accélérateurs de croissance, principalement pour l'engraissement des cochons et des volailles. On sait depuis longtemps que dans de telles productions, de nombreuses populations de bactéries résistantes peuvent se propager. Le passage de ces résistances bactériennes du monde animal au monde humain fait l'objet de controverses. «Le chemin entre la ferme et l'assiette est long», ne cessent de souligner les représentants de l'industrie de la viande; il est cependant bien plus court que ce que l'on pensait jusqu'à maintenant. Il n'est pas difficile de suivre la trace des agents pathogènes résistants de l'abattoir jusqu'au boucher, puis jusqu'à la cuisine et l'assiette [3, 4].

Quelle est l'étendue du problème?

Diverses organisations internationales et nationales rappellent depuis des années avec une pression grandissante que le développement de la résistance bactérienne finira par nous dépasser. Lors du Forum économique mondial (World Economic Forum) en 2013 à Davos, le développement de la résistance a été jugé comme le plus grand risque sanitaire actuel pour l'homme [2]. Même au sein des commissions politiques de différents pays, une attention grandissante est prêtée à ce sujet.

Tableau 1: Degrés de sévérité de résistance (d'après [1]).

Degré de sévérité	Abréviation	Nombre de classes d'antibiotiques	
		Plus efficace	Encore efficace
Multi-résistance (<i>multidrug-resistant</i>)	MDR	≥3	>2
Résistance extensive (<i>extensively drug-resistant</i>)	XDR	–	1–2
Pan-résistance (<i>pandrug-resistant</i>)	PDR	Tous	0

Certains lecteurs se demanderont alors pourquoi ils n'ont encore pas ou que peu rencontré de problèmes de résistance sérieux, soit en tant que patient, soit en tant que médecin exerçant en cabinet ou en clinique. Est-ce qu'on n'alimenterait pas l'hystérie? Les pronostics ne sont-ils pas moins sombres que ça?

Dans la suite de cet article, les problèmes de résistance seront discutés sur la base de trois infections courantes dans le quotidien du cabinet médical. La fréquence de ces résistances en Suisse sera également donnée. Depuis 2008, le Centre suisse pour le contrôle de l'Antibiorésistance (www.anresis.ch) offre une banque de données fédérale qui regroupe les chiffres nationaux concernant la résistance bactérienne en se basant sur des rapports issus de 22 laboratoires hospitaliers et privés [5].

Infections cutanées

Staphylococcus aureus est l'agent pathogène le plus fréquent en cas d'abcès cutané, de furoncle et d'anthrax. Il possède une virulence élevée et peut se propager rapidement localement ou de manière systémique. C'est quatre années après l'utilisation réussie de la pénicilline contre *S. aureus* que les premiers rapports concernant la résistance sont apparus. La raison en était l'incorporation d'un plasmide qui encode une enzyme pour le clivage de la pénicilline. Aujourd'hui, en Suisse et dans le monde, >75% des bactéries *S. aureus* sont résistantes à la pénicilline. Cette résistance semblait vaincue par les pénicillines résistantes aux pénicillinases telles que la méticilline ou la flucloxacilline, mais seulement cinq ans plus tard, des souches de *S. aureus* qui avaient modifié leur site de fixation pour la méticilline au sein de la paroi cellulaire ont été isolées. Cela a entraîné une inefficacité de la méticilline (SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) et également une résistance contre tous les antibiotiques bêta-lactame courants. En Europe, entre 20 et 50% des isolats de *S. aureus* sont résistants à la méticilline. En Suisse, ce chiffre est en moyenne de 10%, la fréquence étant nettement plus élevée dans les cantons de l'ouest de la Suisse. La prévalence a légèrement baissé au cours des trois dernières années. La vancomycine, un glycopeptide, est efficace contre les SARM, mais ne peut être administrée que par voie

parentérale. Il y a environ dix ans, la première souche de *S. aureus* résistante à la vancomycine (SARV) a fait son apparition. Toutefois, elle n'a cependant à ce jour été isolée que sporadiquement à l'échelle mondiale.

Infections urinaires

Escherichia coli et les espèces *Klebsiella* sont les agents pathogènes les plus fréquents responsables d'infections urinaires. Pour ces deux bactéries, une augmentation préoccupante de la résistance a été observée au cours des dernières années. A l'origine de cette résistance se trouve un plasmide, transmis dans l'intestin par d'autres bactéries gram-négatif en bâtonnet aux agents pathogènes *E. coli* et *Klebsiella*. Une enzyme qui clive de nombreux antibiotiques bêta-lactamase est encodée sur ce plasmide. On l'abrège en BLSE (bêta-lactamase à spectre étendu). Auparavant, les *Enterobacteriaceae* productrices de BSLE se présentaient comme un rare problème dans les services de soins intensifs. Aujourd'hui, les *E. coli* et *Klebsiella* avec BLSE sont non seulement isolées dans tous les hôpitaux et établissements de soins de longue durée, mais ils sont également très présents en médecine ambulatoire. En Europe, la fréquence a été multipliée par 3 à 5 ces dix dernières années et atteint dans certains pays jusqu'à 25%. En Suisse, elle se trouve encore en-dessous des 10%. Contre les agents pathogènes BLSE, toutes les pénicillines et la plupart des céphalosporines sont inefficaces. Pour plus de la moitié des cas, on rencontre également une résistance croisée aux fluoroquinolones et au cotrimoxazole. Les carbapénèmes et certains anciens antibiotiques presque tombés dans l'oubli tels que la fosfomycine et la nitrofurantoïne sont ici encore efficaces. En cas d'infection sévère, la mortalité est nettement augmentée en regard des agents pathogènes non-BLSE.

En plus de ces souches BLSE, le monde de l'infectiologie et de la microbiologie est à présent également préoccupé par les souches bactériennes productrices de carbapénémases (par ex. NDM-1 = New Delhi métallo-bêta-lactamase). L'enzyme rend la dernière classe d'antibiotiques encore bien efficaces, les carbapénèmes, caduque, de telle manière qu'il devient nécessaire de recourir à des antibiotiques de réserve qui s'accompagnent de puissants effets indésirables (par ex. la colistine). La propagation rapide de ces souches en Amérique du Nord et du Sud, en Europe, au Proche-Orient et en Inde est relativement bien visible [6].

Pneumonies

Il a longtemps été possible de traiter sans hésitation et de manière empirique les pneumonies par des antibiotiques bêta-lactamase ou des macrolides. Ces

deux classes d'antibiotiques permettaient de bien traiter les infections par *Streptococcus pneumoniae*, l'agent pathogène des pneumonies le plus fréquent. Mais il y a déjà 40 ans, des pneumocoques résistants à la pénicilline ont été isolés dans un cas de méningite de l'enfant en Afrique du Sud, ce qui a rendu clair le fait que le *Streptococcus pneumoniae* aussi allait causer des problèmes de résistance. En ce qui concerne les macrolides, la résistance à l'échelle mondiale concerne aujourd'hui 25% des isolats. En Suisse, la situation actuelle est la suivante: 6% des pneumocoques présentent une résistance intermédiaire à la pénicilline, 3% une résistance totale; 16% sont résistants aux macrolides, 14% aux tétracyclines, 12% à la clindamycine et 11% au cotrimoxazole. Fort heureusement, ces chiffres sont restés stables voire ont régressé au cours des dernières années. En ce qui concerne les récentes fluoroquinolones, la prévalence de la résistance n'est que <2%, raison pour laquelle cette classe constitue aujourd'hui le premier choix dans de nombreuses directives.

Ces trois exemples permettent de tirer différentes conclusions majeures: La problématique de la résistance n'est pas un sujet futuriste, elle est déjà là. Elle ne représente pas un développement isolé dans des régions et pays lointains, mais existe aussi en Suisse. Il y a bien longtemps qu'elle n'est plus «seulement» un problème dans les hôpitaux ou services de soins intensifs, mais également présente dans le quotidien du cabinet médical (bactéries SARM et BLSE). Les résistances se multiplient progressivement au fil des années et des décennies, mais la fréquence est cependant soumise à des fluctuations. Le nombre d'antibiotiques ayant une bonne efficacité contre les infections baisse progressivement, à l'hôpital comme au cabinet médical. Et les infections nécessitant un traitement par antibiotiques de réserve s'accompagnent de mauvais pronostics.

Ce qui est dangereux, c'est la rapide propagation géographique des résistances. Le fait que des agents pathogènes résistants puissent se propager à plusieurs continents en l'espace de quelques jours ou semaines est à mettre sur le compte de nos innombrables déplacements. Dans une certaine mesure, l'agent pathogène résistant voyage dans votre bagage à main. Le rapatriement de patients en provenance d'hôpitaux lointains comporte toujours le risque que des problèmes de résistance d'autres pays ou continents deviennent brusquement les nôtres. Cela est également valable lorsque l'agent pathogène résistant n'a voyagé que comme colon. Le récent exemple des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénèmes est la preuve de la rapide diffusion à l'échelle globale [6].

Il est indubitable que le moment est venu de freiner et de contrôler ce développement, sans quoi il échapperait à tout contrôle. Certains pessimistes pensent que c'est déjà le cas.

Que peut-on faire contre les résistances?

Le développement global des résistances peut-il être freiné? Cela ne semble possible que par la mise en place d'un concept intercontinental global qui implique des actions aux niveaux du corps médical, de l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire, de la politique et des patients. Il existe de nombreuses idées et stratégies quant à la possibilité de garder le contrôle sur des infections dans cette «crise de résistance des antibiotiques» actuelle [2, 7]. Cependant, la mise en œuvre n'en est qu'à ses balbutiements ou n'est qu'une simple vision.

1. Une utilisation contrôlée des antibiotiques

Le recours aux antibiotiques en médecine humaine doit être régulé. Il s'agit en premier lieu de conserver l'efficacité des antibiotiques actuels. Seule une utilisation correcte et restrictive des antibiotiques permet de freiner la sélection et la transmission de la résistance.

Que veut dire «correct»?

En principe, les antibiotiques doivent être administrés à fortes doses sur une courte durée. Des antibiotiques sous-dosés favorisent l'effet de sélection et ainsi la formation de la résistance. Le sous-dosage résulte d'interactions qui réduisent l'effet ou de doses prises de manière irrégulière et/ou oubliées. Ce dernier cas de figure s'observe principalement lorsque des patients constituent leurs propres réserves d'antibiotiques et décident eux-mêmes de leur utilisation. Les antibiotiques doivent être prescrits pour des durées les plus courtes possibles. Plus la durée pendant laquelle les bactéries sont en contact avec l'antibiotique est réduite, plus la probabilité d'un développement de résistance est réduite. Malheureusement, la durée de traitement nécessaire n'a fait l'objet d'études que pour une minorité d'infections. Il existe de premières approches qui montrent de manière surprenante qu'en cas de pneumonie, un traitement sur 3 jours a le même effet qu'un traitement sur 7 à 10 jours.

Que veut dire «restrictif»?

Il a maintes fois pu être montré dans des études épidémiologiques qu'une limitation du recours aux antibiotiques à des indications claires réduit la fréquence

des résistances. Le fait que les antibiotiques sont, en médecine humaine, beaucoup trop souvent prescrits pour des infections virales ou sans indication correcte n'est pas une nouveauté. En cas d'angine, d'otite, de sinusite, de bronchite, de diarrhée et de fièvre, aucun antibiotique n'est en principe indiqué. Paradoxalement, en médecine humaine, environ la moitié des antibiotiques sont prescrits précisément pour ces infections. Pourquoi nous, médecins, n'arrivons pas à être cohérents? Pourquoi nous, médecins, n'apportons pas notre contribution pour freiner ces résistances? Habitude, manque de temps, CRP élevée, pensée sécuritaire ainsi qu'attentes et exigences des patients sont les explications les plus fréquentes.

La régulation et le contrôle de l'utilisation des antibiotiques seront à l'avenir un important défi pour les médecins comme pour les patients. De nombreuses oppositions et émotions viendront entraver une telle régulation, quelle que soit la manière dont elle est mise en œuvre dans la pratique.

2. Une réduction de l'utilisation d'antibiotiques dans l'élevage animalier

Le recours aux antibiotiques dans l'élevage animalier doit être réduit. Alors qu'en Suisse, des restrictions claires sont en vigueur, l'utilisation est à peine régulée dans les autres pays. Au Danemark, l'utilisation d'antibiotiques a pu être réduite de 60% dans l'élevage porcin grâce à un concept commun d'éleveurs, de politiciens et d'autres acteurs, sans pour autant engendrer la chute de productivité annoncée [8]. Ce n'est pas le cas aux Etats-Unis, où la forte utilisation en élevage animalier reste inchangée, et ce malgré les restrictions décrétées par la FDA (Food and Drug Administration, ou Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux).

3. Le développement de nouveaux antibiotiques

Il nous faut de nouveaux antibiotiques. La machinerie «antibiotique» de l'industrie pharmaceutique, qui pendant de nombreuses années avait devant ses yeux la réalité du développement des résistances, s'est entre-temps pratiquement arrêtée. L'attrait de l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouveaux antibiotiques est, pour des raisons financières, mince. Mais cela n'est pas tout à fait vrai: il n'en est pas moins qu'actuellement, 39 nouveaux antibiotiques font l'objet d'études cliniques. Des antibiotiques présentant un mécanisme d'action tout nouveau sont également en évaluation [7, 9].

4. Le développement de traitements innovants, indépendants des résistances

Il nous faut des traitements innovants «indirects et antibactériens» qui fonctionnent indépendamment de la résistance d'un germe. Il existe par exemple des toxines bactériennes qui se font intercepter par des liposomes et grâce à ce mécanisme, la virulence des bactéries est désactivée [10]. Dans d'autres approches de recherche, on essaie de stimuler le système immunitaire dans sa lutte contre les infections moyennant des anticorps monoclonaux ou par l'activation de phagocytes perfusés. Alternativement, il a également été possible de réduire le stimulus inflammatoire, à l'origine des lésions tissulaires lors des infections, grâce à des anti-cytokines. Un exemple récent et simple à cet égard est l'utilisation d'antirhumaux non stéroïdiens à la place des antibiotiques en cas d'infection urinaire non compliquée: le processus de guérison, les symptômes et le pronostic sont équivalents à ceux d'un traitement antibiotique. La privation d'apport nutritionnel des bactéries dans le foyer infectieux (les affamer) serait également une méthode intéressante. Enfin, les probiotiques pourraient être administrés de manière encore plus ciblée et plus précise afin d'offrir une concurrence aux agents pathogènes.

Financement / Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- Magiorakos A P, Srinivasan A, Carey R B, Carmeli Y, Falagas M E, Giske CG, et al., Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3):268–81.
- Spellberg B, Bartlett J, Gilbert DN.: The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013; 368:299–302.
- Mole B.: Farming up trouble. *Nature* 2013; 499:398–400.
- Abgottsporn H., Stephan R., Bagutti C., Brodmann P., Hächler H., Zurfluh K.: Characteristics of extended spectrum cephalosporin resistant *Escherichia coli* isolated from Swiss and imported poultry meat. 2013. *Journal of Food Protection.* (im Druck).
- BAG-Bulletin 26 Juni 2014 S. 446–448.
- Mckenna M.: The last resort. *Nature* 2013; 499: 394–396.
- Nathan C. and Cars O.: Antibiotic resistance—problems, progress and prospects. *N Engl J Med* 2014; 371:1761–63.
- Aarestrup F. Sustainable farming: get pigs out off antibiotics. *Nature* 2012;486:465–466.
- Pucci MJ., Page MGP, Bush K.: Cautious optimism for the antibacterial pipeline. *Microbe* 2014; 9:147–152.
- Henry B., Neill D., Becker K., Gore S., Bricio-Moreno L., et al. Engineered liposomes sequester bacterial exotoxins and protect from severe invasive infections in mice. *Nature Biotechnology*, 2.11.2014, doi:10.1038/nbt.3037.

Correspondance:
Prof. Martin Krause
Medizinische Klinik
Kantonsspital Münsterlingen,
Spital TG AG
CH-8596 Münsterlingen
martin.krause[at]stgag.ch