

La résistance aux antibiotiques : origine, impact et perspectives de santé publique

The threat of antibiotic resistance : origin, impact and public health perspectives

M.J. Struelens, O. Denis, H. Rodriguez-Villalobos et M. Hallin

Service de Microbiologie, Hôpital Erasme et Ecole de Santé Publique, Unité d'Epidémiologie des Maladies Infectieuses, U.L.B.

RESUME

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène adaptatif naturel aussi ancien que le monde vivant, lorsque les bactéries et leurs produits de lutte fratricide, les antibiotiques, sont apparus il y a plus de 3 milliards d'années. Les bactéries peuvent développer facilement une panoplie de mécanismes de résistance aux antibiotiques. D'abord, par sélection de mutants présentant une cible d'action modifiée avec perte d'affinité pour l'agent antibactérien, ou une imperméabilité membranaire sélective ou un efflux actif extracellulaire. Ensuite, par acquisition de matériel génétique mobile conférant des moyens de destruction de l'antibiotique ou d'évitement par protection ou contournement de la cible. Ce phénomène d'antibiorésistance s'est fortement accéléré et diffusé dans la flore bactérienne des animaux et de l'homme suite à l'usage massif des antibiotiques depuis un demi-siècle en thérapie et prophylaxie humaine et vétérinaire et dans l'élevage industriel. La prévalence croissante de résistance parmi de nombreuses bactéries pathogènes n'est plus contrebalancée par la mise sur le marché d'antibiotiques innovants et actifs. Ce déséquilibre dans la "course aux armements" antibactériens accroît les risques d'échec thérapeutique, d'effets secondaires indésirables et de surcoûts de soins. L'accumulation de gènes de résistance et leur diffusion globale et épidémique est accélérée par la pression d'utilisation excessive et souvent inappropriée des antibiotiques, combinée à l'insuffisance des mesures d'hygiène et de maîtrise des épidémies. Face à cette menace globale, des stratégies nouvelles doivent être déployées au niveau global, national et local et mobiliser tous les secteurs de soins et de l'agriculture.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 381-4

ABSTRACT

Bacterial resistance to antibiotics is as old as the living planet, i.e. over 3 billion years ago when bacterial life emerged together with its biological warfare weapons, the antibiotics. Bacteria can readily develop a diverse array of antibiotic resistance mechanisms, including selection of mutants which produce modified low-affinity drug targets, exhibit reduced drug permeability or increased drug efflux. Another pathway is through acquisition of mobile genetic determinants of drug inactivating enzymes, target protection or bypass mechanisms. Antibiotic resistance has accelerated and spread across the community of human and animal bacteria following massive use of antibiotics for over half-a century in human and veterinary medicine and agriculture. Today, the increasing prevalence of resistance among many bacterial pathogens is no longer counterbalanced by the launching of innovative and active antibiotics. This imbalanced "arms race" undermines the escalating use of broad-spectrum antibiotics and increases the risk of therapeutic failure, drug side effects and excess costs of care. The accumulation of antibiotic resistance genes and their epidemic dissemination is fuelled by the selective pressure associated with excess and inappropriate use of antibiotics combined with insufficient infection prevention and control measures. Confronting this threat effectively requires new strategies to be implemented globally, nationally, and locally across all healthcare and agricultural sectors.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 381-4

Key words : antibiotic resistance, treatment failure, pneumococcus, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, epidemiology, control measures, antibiotic policy

Lorsque les bactéries sont apparues sur la Terre il y a plus de 3 milliards d'années, il est vraisemblable que les antibiotiques soient également apparus et que le phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques se soit manifesté comme mécanisme adaptatif naturel. Les bactéries peuvent en effet produire des antibiotiques et développer facilement une panoplie de mécanismes de résistance contre ces produits, par deux voies de modification génétique, les mutations et l'échange d'ADN mobile (Tableau 1). La première voie consiste en une sélection de mutants présentant soit une cible d'action modifiée avec perte d'affinité pour l'agent antibactérien, soit une hyperproduction d'enzyme inactivatrice, soit une imperméabilité membranaire sélective ou encore un efflux extracellulaire¹. Connaissant le temps de génération et de réplication génomique (qui varie de 20 min pour *E. coli* à 20 h pour *M. tuberculosis*) et la fréquence de telles mutations qui varie de 10⁻⁵ à 10⁻⁸ selon le gène et l'environnement, il est compréhensible que ce mécanisme soit capable de rendre tout pathogène rapidement résistant à tout antibiotique. Par ailleurs, les bactéries sont capables de s'échanger du matériel génétique de cellule à cellule par divers modes, qui comprennent la conjugaison (passage de mini-chromosomes facultatifs appelés plasmides à travers un pont inter-cellulaire), la transformation (perméabilisation et captation transmembranaire de fragments d'ADN étranger du milieu extérieur) et la transduction (mobilisation de gènes chromosomiques empaquetés par des virus bactériophages)¹. De plus, les gènes de résistance aux antibiotiques peuvent être concentrés sur des mini-éléments génétiques " auto-mobiles " dénommés " transposons " et s'associer en cassette à haut niveau d'expression dans des structures de type " intégrons ", elles-mêmes portées par des plasmides. Ces matériels génétiques mobiles confèrent aux bactéries exposées aux antibiotiques des moyens de destruction de l'antibiotique (tels que les β-lactamases) ou d'évitement par protection de la cible (par exemple ribosomes pour les tétracyclines) ou de contournement de la cible (par exemple résistance aux glycopeptides par néo-synthèse de la paroi bactérienne avec d'autres précurseurs)¹.

Ce phénomène naturel d'antibiorésistance s'est fortement accéléré et a largement diffusé dans la flore bactérienne commensale et pathogène des animaux et de l'homme suite à l'usage massif des antibiotiques

depuis un demi-siècle en thérapie et prophylaxie humaine et vétérinaire et dans l'élevage industriel. On estime l'usage mondial pour moitié en élevage et agriculture et pour moitié en médecine humaine, dont 90 % en médecine ambulatoire. Quelles sont les résistances cliniquement les plus significatives par leur fréquence et leur impact sur les traitements de première ligne ? Celles-ci varient à travers le monde et les populations, selon la nature et l'origine des pathologies infectieuses et la " pollution antibiotique " ambiante. Le Tableau 2 reprend quelques exemples qui affectent divers secteurs de soins.

Le problème a longtemps été considéré comme essentiellement du ressort de la pratique hospitalière². Ce n'est plus le cas aujourd'hui (Tableau 2) ! Même si l'infection par bactéries multi-résistantes aux antibiotiques se concentre dans les secteurs de soins hospitaliers qui rassemblent les facteurs de risque liés à l'hôte (maladies graves, immunodépression) à l'intensité des soins (réanimation, chirurgie, chimiothérapie) et à la sélection et transmission de résistance (emploi massif d'antibiotiques à large spectre, infection croisée manuportée lors des soins), cette concentration est aussi le reflet d'un suivi microbiologique plus exhaustif en milieu hospitalier². En médecine générale, la résistance des bactéries causant des infections communautaires est également un problème croissant. En Belgique, les infections respiratoires à pneumocoques, premier agent étiologique des pneumonies, otites ou sinusites, sont trop fréquemment causées par des souches résistantes aux macrolides (> 35 %) pour pouvoir utiliser ces produits en traitement empirique³. De même, la fréquente résistance de bas niveau aux bêta-lactamines (> 10 %) des pneumocoques requiert des doses maximales de pénicillines ou céphalosporines dans ces indications. La résistance des *E. coli*, premier agent étiologique d'infection urinaire et de sepsis, à l'ampicilline (50 %) rend cette molécule inadéquate depuis des années. La résistance croissante des souches invasives d'*E. coli* aux fluoroquinolones atteint ou dépasse 15 % dans plusieurs pays européens, dont la Belgique, et est souvent associée à la résistance au cotrimoxazole et aux céphalosporines³. Cette évolution va sérieusement compliquer la prise en charge de ces pathologies dans les années à venir. De même, la résistance aux fluoroquinolones s'accélère fortement parmi des pathogènes comme le gonocoque et les

Tableau 1 : Exemples de mécanismes génétiques d'acquisition de résistance aux antibiotiques par les bactéries.

Mécanisme		Exemple
Mutations	Gène cible	ARN polymérase (<i>rpoB</i>) : résistance à la rifampicine (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
	Gène activateur/répresseur	Céphalosporinase AmpC (<i>ampR</i>) : résistance aux céphalosporines (<i>Enterobacter sp</i>)
Transfert horizontal	Transposon/plasmide	<i>Tn3</i> contenant le gène de β-lactamase TEM-1 : résistance à l'ampicilline (<i>E. coli</i>)
	Transformation	Gène de transpeptidase <i>pbp2X</i> : recombinaison entre <i>Streptococcus oralis</i> et <i>S. pneumoniae</i> : résistance aux β-lactamines

Tableau 2 : Exemples de bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques présentant des problèmes thérapeutiques majeurs par secteur de soins.

Pathogène	Résistance	Secteur de soins
Pneumocoque	Pénicilline, macrolides	A, H, C
Staph. doré	Oxacilline, macrolides, fluoroquinolones	A, H, C
<i>E. coli</i>	Ampicilline, céphalosporines, SXT, fluoroquinolones	A, H, C
Gonocoque	Pénicilline, fluoroquinolones	A
<i>Salmonella</i>	Fluoroquinolones, SXT	A, H, C
<i>M. tuberculosis</i>	Isoniazide, rifampicine	A, H

Secteur de soins : A : ambulatoire ; H : hospitalier ; C : soins chroniques.

Salmonella, vis-à-vis desquels ces médicaments, considérés comme traitement de choix, sont remis en question devant un risque accru d'échec thérapeutique⁴.

Les staphylocoques dorés, qui sont des pathogènes très fréquents en médecine ambulatoire et hospitalière, montrent également une évolution préoccupante. En effet, les souches oxacilline-résistantes de *S. aureus* (MRSA) ont longtemps été sources d'épidémies hospitalières grevées d'une lourde morbi-mortalité et ont constitué la priorité des équipes d'hygiène dans nos hôpitaux. Aujourd'hui, tous les secteurs de soins sont touchés par la dissémination ou l'émergence multi-focale de nouvelles souches de MRSA. Ainsi une enquête récente dans les maisons de repos et de soins belges a révélé un taux de portage de 19 % de MRSA parmi leurs résidents, avec une concentration locale de certains clones épidémiques hospitaliers⁵. Parmi la population générale, on voit apparaître, depuis une dizaine d'années, des infections par d'autres souches de MRSA rendues plus virulentes par production de toxine de Panton-Valentine, surtout chez les enfants et personnes jeunes. Ces souches de MRSA, associées à des infections des tissus mous mais aussi invasives, paraissent encore sporadiques en Belgique⁶. Cependant, leur incidence réelle reste indéterminée suite à l'absence habituelle d'analyse bactériologique dans la pratique ambulatoire. Aux Etats-Unis, des souches de MRSA communautaires ont envahi de manière explosive la population et sont devenues en quelques années la première cause en fréquence des infections cutanées et des tissus mous⁷. Plus récemment encore, un nouveau réservoir animal de nouvelles souches de MRSA a été découvert dans le secteur de l'élevage porcin et affecte les personnes professionnellement exposées à ces animaux tels que fermiers, vétérinaires et ouvriers d'abattoirs dans plusieurs pays d'Europe⁸. Plusieurs enquêtes sont en cours pour évaluer ce risque et y apporter une réponse appropriée.

De manière générale, l'impact global ou spécifique, par pathologie, de la résistance aux antibiotiques est difficile à quantifier en termes de morbidité, mortalité et coûts, du fait de la complexité et la variabilité des facteurs impliqués dans le pronostic

des maladies infectieuses². Cependant, il est clair que la multi-résistance de certains pathogènes peut obérer le pronostic d'infections telles que la méningite pneumococcique, la pneumonie nosocomiale, la bactériémie à staphylocoques ou la tuberculose. Aux USA, on a récemment estimé à 17.000 par an les décès dus aux infections à MRSA. En Europe, une estimation de 17 milliards d'euros de coût annuel de l'antibiorésistance a été proposée⁹.

La prévalence croissante de résistance parmi de nombreuses bactéries pathogènes n'est plus contrebalancée par la mise sur le marché d'antibiotiques innovants et actifs. En effet, du fait de la stagnation du marché mondial à environ 25 milliards de dollars et des coûts croissants de développement de nouveaux antibiotiques, une majorité de firmes pharmaceutiques a désinvesti de l'innovation dans ce secteur moins rentable que d'autres domaines thérapeutiques¹⁰. Cette situation met en péril le développement et la mise sur le marché de nouveaux médicaments efficaces pour traiter les infections causées par des bactéries multi-résistantes dans les années à venir. Il faut donc, de toute urgence, optimiser l'usage des antibiotiques disponibles et freiner la diffusion des pathogènes multi-résistants pour sauvegarder cette ressource médicale menacée d'obsolescence. Par ailleurs, un débat est actuellement très vif tant en Europe qu'aux Etats-Unis quant aux incitants qu'il faudrait déployer pour redresser cet désinvestissement^{10,11}.

L'accumulation de gènes de résistance et leur diffusion épidémique est accélérée par la pression d'utilisation excessive et souvent inappropriée des antibiotiques, combinée à l'insuffisance des mesures d'hygiène et de maîtrise des épidémies. Face à cette menace, des stratégies nouvelles doivent être déployées au niveau mondial, national et local et mobiliser tous les secteurs de soins et de l'agriculture. Le Conseil Européen a défini, en 2001, les grands axes d'une stratégie visant à mener une politique plus prudente en antibiothérapie médicale afin de contenir l'antibiorésistance¹². Ceux-ci incluent l'établissement de systèmes de surveillance de la résistance et de l'utilisation d'agents antimicrobiens, le renforcement des

mesures de contrôle et de prévention des maladies transmissibles, la formation des professionnels de la santé à l'utilisation plus rationnelle des antibiotiques et la sensibilisation du public à cette problématique. En Belgique, comme dans une majorité des états membres de l'Union Européenne, des initiatives gouvernementales et professionnelles ont été prises en conjonction avec celles de la Commission. Des systèmes de surveillance nationaux et européens de la résistance et des consommations d'antibiotiques sont opérationnels (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System - EARSS, European Surveillance of Antimicrobial Consumption - ESAC*), une nouvelle agence, l'*European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)* coordonne avec l'O.M.S. des politiques de prévention renforcée. Des structures de concertation intersectorielles se sont établies au niveau national pour mobiliser les acteurs des soins de santé et de l'agriculture. En Belgique, c'est la Commission de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC) qui remplit cette fonction. Parmi ses réalisations, on peut relever les campagnes annuelles de sensibilisation des praticiens et du public à l'abstention d'antibiotiques pour les affections respiratoires virales, qui s'est accompagnée d'une réduction graduelle d'environ 8 % par an des consommations en médecine générale et d'une stabilisation de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques et streptocoques β -hémolytiques du groupe A¹³. Par ailleurs, un antibioguide et des recommandations thérapeutiques concernant les infections courantes ont été établis et diffusés gratuitement aux praticiens. En médecine hospitalière, des cours de formation en gestion de l'antibiothérapie et des groupes pluridisciplinaires sont financés afin de promouvoir la qualité des traitements anti-infectieux et limiter leur impact sur la résistance de la flore locale. Les moyens d'hygiène hospitalière disponibles pour la surveillance et la prévention des infections liées aux soins ont été considérablement renforcés et mieux coordonnés. En médecine vétérinaire, des enquêtes sur la résistance des bactéries zoonotiques et pathogènes ont été mises en place de même que des recommandations de bonne pratique. Un des enjeux majeurs des années à venir est de renforcer la coopération entre les secteurs de soins hospitaliers aigus et chroniques, maisons de repos et de soins, soins à domicile et ambulatoires ainsi que médecine vétérinaire, afin de mieux appréhender l'épidémiologie et l'écologie de l'antibiorésistance dans sa continuité et de coordonner efficacement les mesures de lutte contre cette menace. Notre capacité future de traiter efficacement les infections en dépend.

BIBLIOGRAPHIE

1. Struelens MJ : The Problem of Resistance. Chapter 3. In : Finch R, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, eds. *Antibiotics and Chemotherapy*, 8th Ed. Churchill - Livingstone, 2003
2. Struelens MJ : The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections : problems and possible solutions. *BMJ* 1998 ; 317 : 652-4
3. EARSS Annual report 2005 : www.earss.rivm.nl
4. Collard JM, Place S, Denis O *et al.* : Travel-acquired salmonellosis due to *Salmonella* Kentucky resistant to ciprofloxacin, ceftriaxone and co-trimoxazole and associated with treatment failure. *J Antimicrob Chemother* 2007 : in press
5. Jans B *et al.* : Report of national survey of MRSA in Belgian nursing homes, 2005 : www.belgianinfectioncontrolsociety.be
6. Denis O, Deplano A, De Beenhouwer H *et al.* : Polyclonal emergence and importation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harbouring *Panton-Valentine leucocidin* genes in Belgium. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 56 : 1103-6
7. Chapman AL, Greig JM, Innes JA : MRSA in the community. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 530-2
8. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 1965-6
9. SCORE report 2004 ; www.scoreproject.org
10. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG : Bad bugs need drugs : an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 657-68
11. Norrby SR, Nord CE, Finch R : Lack of development of new antimicrobial drugs : a potential serious threat to public health. *Lancet Infect Dis* 2005 ; 5 : 115-9
12. Council recommendation on the prudent utilisation of antimicrobial agents in human medicine. *J Officiel Comm Eur* 2002 ; L34 : 13-6
13. Institut Scientifique de la Santé Publique. Programme de surveillance des maladies transmissibles. Rapport annuel 2006. www.iph.fgov.be

Correspondance et tirés à part :

M. STRUELENS
Hôpital Erasme
Service de Microbiologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 21 juin 2007 ; accepté dans sa version définitive le 22 juin 2007.