

- 9 Johnson AP, Burns L, Woodford N, Threlfall EJ, Naidoo J, Cooke EM, et al. Gentamicin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* encoded by genes of veterinary origin. *J Med Microbiol* 1994;40:221-6.
- 10 Hunter JEB, Hart CA, Shelley JC, Walton JR, Bennett M. Human isolates of apramycin-resistant *Escherichia coli* which contain the genes for the AAC(3)IV enzyme. *Epidemiol Infect* 1993;110:252-9.
- 11 Threlfall EJ, Rowe B, Ward LR. A comparison of multiple drug resistance in salmonellas from humans and food animals in England and Wales, 1981 and 1990. *Epidemiol Infect* 1993;111:189-97.
- 12 Feinmann SE. Antibiotics in animal feed-drug resistance revisited. *ASM News* 1998;64:24-30.
- 13 Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 1998;279:996-7.
- 14 Levy SB, Fitzgerald GG, Macone AB. Changes in the intestinal flora of farm personnel after introduction of tetracycline-supplemented feed on a farm. *N Engl J Med* 1976;295:583-8.
- 15 Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, Cohen ML. Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. *N Engl J Med* 1984;311:617-22.
- 16 Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *J Hosp Infect* 1997;37:89-101.
- 17 Perreten V, Schwarz F, Cresta L, Boeglin M, Dasen G, Teuber M. Antibiotic resistance spread in food. *Nature* 1997;389:801-2.

Antibiotiques: utilités et dangers pour l'individu et la société (première partie)

Groupe de travail interdisciplinaire en faveur d'une prescription rationnelle des antibiotiques chez l'homme:

R. Weber^a, K. P. Fuchs^b, J. Jost^c, D. Nadal^c, M. Opravil^d, P. M. Ott^d,
A. P. Perruchoud^e, C. Ruef^f, R. Steffen^f, R. Zbinden^g

^a Service des maladies infectieuses et d'hygiène hospitalière, département de médecine interne, hôpital universitaire, Zurich

^b Cabinet médical, Männedorf

^c Clinique universitaire pédiatrique, Zurich

^d Policlinique ORL, hôpital universitaire, Zurich

^e Département de médecine interne, hôpital cantonal universitaire, Bâle

^f Institut de médecine sociale et préventive, hôpital universitaire, Zurich

^g Institut de microbiologie, Université de Zurich.

Les antibiotiques ont contribué à une importante diminution de la morbidité et de la létalité des infections bactériennes. Les problèmes et dangers de l'emploi des antibiotiques sont cependant de plus en plus reconnus. Ils sont le plus souvent la conséquence d'un emploi inadéquat chez l'homme et chez l'animal (particulièrement dans l'élevage industriel). Notre groupe de travail a pour but de promouvoir une prescription rationnelle et responsable d'antibiotiques et

par conséquent de réduire leur emploi inadéquat, surtout en médecine humaine. Pour atteindre ces buts nous voulons informer médecins et patients sur les possibles conséquences négatives de l'emploi d'antibiotiques chez l'individu et dans la société, ainsi qu'émettre des recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour la pratique médicale ambulatoire.

Une série d'articles sera publiée ces prochains mois sur les thèmes de l'épidémiologie, des mécanismes de développement de résistance et de ses possibles conséquences; des propositions pour l'emploi adéquat des antibiotiques en médecine ambulatoire y seront formulées.

Ces articles développeront les directives présentées dans le tableau 2.

Le problème

Les antibiotiques furent introduits dans la pratique clinique il y a 50 ans. Depuis lors ils sont employés avec succès pour la thérapie des infections bactériennes. Les antibiotiques sont les médicaments les plus prescrits, à l'exception des analgésiques. La majorité des gens sont traités au cours de leur vie au moins une fois par un antibiotique. Environ 50% de la production d'antibiotiques est actuellement employée pour l'élevage d'animaux, souvent non pas dans un but thérapeutique mais prophylactique ou en tant que facteur de croissance. De nombreuses études montrent en outre que jusqu'à 50% des prescriptions d'antibiotiques en médecine humaine ne sont pas indiquées [1-4].

Tout emploi d'antibiotiques contient en soi le grave danger de sélectionner des souches de bactéries (multi-)résistantes. Le développement des résistances est une réponse naturelle et évolutionniste des bactéries à leur exposition à une substance antibiotique. Bien que le lien de causalité soit difficile à prouver, il est de plus en plus reconnu que l'emploi inadéquat des antibiotiques a provoqué dans de nombreux pays une augmentation dramatique des taux de résistances chez différents pathogènes [5-8].

Le tableau 1 énumère les résistances bactériennes de toute première importance clinique. Le taux de pneu-

Correspondance:

PD Dr med. R. Weber,

Département de médecine interne,

Services des maladies infectieuses et d'hygiène hospitalière,

Rämistr. 100

CH-8091 Zurich

Tableau 1
Bactéries résistantes à différents antibiotiques.

Infections des voies respiratoires
- Pneumocoques résistants à la pénicilline et aux macrolides (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
- Streptocoques du groupe A résistants aux macrolides
- Tuberculose multirésistante
Maladies sexuellement transmissibles
- Gonocoques résistants à la pénicilline et aux quinolones
Infections transmises par les aliments
- Salmonelles non-typhoïdes résistants à la pénicilline
- <i>Campylobacter</i> spp. résistants aux quinolones
- Shigelles multirésistantes
Autres infections acquises à domicile
- Méningocoques résistants à la pénicilline
- <i>Helicobacter pylori</i> résistants au métronidazole et à la clarithromycine
Infections par des champignons
- <i>Candida</i> spp. résistants aux azoles
Infections nosocomiales
- Entérocoques résistants à la vancomycine
- <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) résistants à l'oxacilline-(méthicilline)
- <i>Staphylococcus aureus</i> à sensibilité amoindrie à la vancomycine
- <i>Enterobacteriaceae</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistants

mocoques résistants à la pénicilline est dans beaucoup de pays d'Europe, particulièrement du sud, de 30 à 50% (en Suisse 2 à 6%) [7, 9, 10]. La plupart des pneumocoques résistants à la pénicilline sont aussi moins sensibles aux macrolides et à d'autres antibiotiques employés fréquemment tel le cotrimoxazole. Dans différents pays d'Europe (par exemple la Finlande et l'Italie du Nord) on observe jusqu'à 40% de streptocoques du Groupe A (pathogène fréquent de l'angine) résistants aux macrolides [6]. Les salmonelles transmises par la chaîne alimentaire sont dans de nombreux pays occidentaux de plus en plus multirésistantes aux antibiotiques. Dans des hôpitaux des USA on identifie de plus en plus fréquemment des souches d'entérocoques résistants à la vancomycine. On a rapporté récemment au Japon, aux USA et en France les premières souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité réduite à la vancomycine [7, 11]. En comparaison avec d'autres pays, la situation en Suisse est actuellement relativement bonne [10].

Si les multirésistances continuent à se développer, il faut craindre que des infections actuellement guérissables deviennent à l'avenir difficilement traitables ou même intraitables, pour autant qu'aucune nouvelle substance anti-microbienne ne soit disponible.

Flore bactérienne et antibiotiques

La microflore physiologique chez l'homme (peau, voies respiratoires, intestins) comprend plus de 400 espèces de bactéries. Celles-ci remplissent des fonctions dans le métabolisme des aliments, des vitamines, des hormones endogènes, des médicaments et des

carcinogènes. Ces mécanismes sont encore en grande partie inexpliqués, ils ont cependant vraisemblablement une fonction capitale pour l'équilibre biologique.

La microflore exerce vraisemblablement une fonction protectrice envers les micro-organismes invasifs. Le *Clostridium difficile* s'établit par exemple sur une flore intestinale transformée par des antibiotiques. D'autres bactéries comme le *Lactobacillus acidophilus* peuvent vraisemblablement rendre plus difficile ou même empêcher la colonisation et l'infection par des pathogènes des muqueuses urogénitales [12].

Les antibiotiques ne tuent pas seulement les germes pathogènes, mais endommagent aussi la microflore physiologique. Il est de plus en plus reconnu que le maintien d'une microflore intacte est très important. Il peut de plus aussi se développer des résistances aux antibiotiques dans la microflore. Ces gènes de résistance semblent pouvoir se transmettre à des bactéries pathogènes [13-15].

Causes des résistances

Bien que la preuve scientifique définitive ne soit pas encore établie dans chaque cas, les données épidémiologiques et expérimentales suggèrent les causes suivantes:

- emploi croissant des antibiotiques;
- emploi non indiqué d'antibiotique pour le traitement d'infections virales, en particulier des voies respiratoires;
- augmentation des thérapies empiriques par antibiotiques à large spectre;
- diffusion des bactéries résistantes par les voyageurs;
- thérapie ou prophylaxie antibiotique trop longue;
- automédication inadéquate d'antibiotiques;
- non observance au traitement;
- dosage sous-thérapeutique pour la prophylaxie;
- augmentation du nombre de patients immuno-déficients et indications de plus en plus fréquentes à un traitement antibiotique;
- emploi courant des antibiotiques dans l'élevage industriel d'animaux comme facteur de croissance;
- emploi d'antibiotiques dans l'agriculture et l'aquaculture.

Explications possibles de l'emploi inadéquat des antibiotiques

Différentes études ont examiné le comportement des médecins et des patients par rapport à la prescription d'antibiotiques ainsi que l'attente du patient face à un tel traitement [1-3, 16]. Les raisons d'un emploi inadéquat sont souvent un bilan diagnostique insuffisant, par manque d'une hypothèse de travail et par conséquent d'un diagnostic, avant la prescription de l'antibiotique. D'autres causes sont la peur de possibles complications, d'un échec thérapeutique, le

Tableau 2

Directives pour une prescription rationnelle et responsable des antibiotiques.

Rôle du diagnostic

- L'antibiothérapie est empirique dans la plupart des infections simples; elle est introduite sans recherche préalable du pathogène.
- L'antibiothérapie empirique est basée sur l'«educated guess», en considérant:
 - les pathogènes probables;
 - le taux local de résistance du pathogène probable.
- Les tests rapides (par exemple test d'antigènes aux streptocoques, bandelette urinaire) sont utiles pour poser l'indication à une thérapie antibiotique.
- Lors d'infections compliquées, la recherche du pathogène est indispensable.
- L'antibiothérapie au cabinet médical n'est pas indiquée lors de fièvre d'origine indéterminée.
- Lors de suspicion d'infections particulières (par exemple endocardite, spondylite, ostéomyélite, infection chez l'immuno-déficient) la démarche diagnostique précède toujours la thérapie. Une thérapie empirique est indiquée après le prélèvement de cultures de sang et/ou des échantillons nécessaires pour examens microbiologiques et seulement jusqu'à l'identification du pathogène et des tests de sensibilités aux antibiotiques.

Principes de la thérapie

- L'antibiothérapie repose par principe sur une indication claire ou une hypothèse de travail.
- L'antibiothérapie doit, en connaissance du pathogène (résultats de laboratoire ou données épidémiologiques), être aussi étroite que possible, l'emploi inutile d'antibiotique à large spectre doit être évité.
- Toutes les infections bactériennes ne doivent pas nécessairement être traitées par un antibiotique.
- Les antibiotiques ne sont pas indiqués lors d'une toux simple, d'un refroidissement ou lors d'une rhinopharyngite.
- Pas de prescription téléphonique d'antibiotiques.

Patients et observance thérapeutique (adherence to therapy)

- Pour garantir une prise correcte de la médication il faut bien informer le patient et assurer un suivi régulier.

Effets concomitants de l'antibiothérapie et développement de résistances

- Les antibiotiques n'agissent pas seulement à l'endroit de l'infection.
- Les antibiotiques favorisent la sélection de souches résistantes et induisent le développement de résistances.
- Les antibiotiques endommagent la flore bactérienne normale et peuvent y induire le développement de souches résistantes.
- Les gènes de résistance peuvent être transmis entre différentes espèces de bactéries.
- L'emploi d'un antibiotique chez un individu a des répercussions sur toute la population.
- Les bactéries résistantes peuvent non seulement se transmettre d'homme à homme mais aussi de l'animal à l'homme.

Conséquences de l'emploi inadéquat de l'antibiothérapie et multirésistance

- Mortalité et létalité accrues
- Prolongation de la durée de la thérapie et de l'hospitalisation
- Augmentation des coûts
- Nécessité d'introduire une nouvelle thérapie, souvent plus complexe que la première et provoquant fréquemment des effets secondaires plus importants
- Rend difficile la thérapie empirique d'infections menaçant le pronostic vital.
- Les infections par certains germes multirésistants sont parfois intraitables.

manque de temps, l'attente du patient, une communication insuffisante entre le médecin et son patient, l'influence de la publicité par les industries pharmaceutiques. La prescription d'un antibiotique peut être un moyen facile pour terminer une consultation, elle peut aussi donner une (fausse) assurance au prescripteur et au patient. Le spectre choisi est souvent faux, trop large; la dose inadéquate, et la durée du traitement inappropriée.

Dans de nombreux cas la prise d'un antibiotique n'est même pas indiquée. De nombreux parents et de nom-

breux adultes attendent souvent lors d'un «refroidissement» ou d'une «grippe» d'être traités tout de suite pour devenir plus rapidement asymptomatique. Ils poussent par conséquent le médecin à leur prescrire un antibiotique [16]. Des traitements «par précaution» ou des «cures d'antibiotiques» inutiles sont aussi parfois prescrites. De plus, des infections bactériennes sont traitées par antibiotiques bien qu'elles se guériraient sans traitement (par exemple l'entérite à salmonelles non-typhoïdes).

Conclusions et directives

Nous avons déduit des données existantes qu'un aspect du problème actuel des résistances réside dans l'emploi fréquent et en partie inadéquat d'antibiotiques en médecine humaine. Une amélioration de la situation doit être obtenue par une pratique de prescription rationnelle et responsable. Les directives énoncées dans le tableau 2 seront discutées de façon plus approfondies ces prochains mois.

Environ 75% des antibiotiques prescrits au cabinet médical le sont pour des infections respiratoires. Une prescription rationnelle et un contrôle de leur utilisation pour cette indication sont nécessaires afin d'empêcher le développement de résistances chez les bactéries grampositives (*Streptococcus pneumoniae*) [17]. Le développement de résistances chez quelques pathogènes gramnégatifs (par exemple *Salmonella*) est très vraisemblablement la conséquence de l'emploi d'antibiotiques dans l'élevage industriel d'animaux. Des mesures de contrôle sont par conséquent nécessaires. Les résistances chez les bactéries responsables des infections nosocomiales se développent en fonction de l'emploi des différents antibiotiques prescrits dans ces hôpitaux.

Des mesures pour empêcher le développement de bactéries (multi-)résistantes sont impératives. Des efforts de prévention correspondants sont aussi importants au cabinet médical [7]. L'emploi d'un antibiotique n'a pas seulement un effet sur la santé des individus traités, mais a aussi des implications écologiques et sociales. L'efficacité d'une thérapie chez un individu donné peut être influencée par une prescription précédente d'antibiotiques chez d'autres patients ou animaux; ces antibiotiques utilisés précédemment ayant entraîné le développement de résistances [7]. Cette situation se distingue des autres thérapies médicamenteuses, qui, en général, n'engendrent, à l'exception de l'aspect financier, pas de conséquences dépassant le cadre de l'individu.

Références

- 1 Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. JAMA 1997;278:901-4.
- 2 McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. JAMA 1995;273:214-9.