

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UNE RESPONSABILITÉ PARTAGÉE

Les antibiotiques sont des agents antibactériens naturels d'origine biologique, synthétiques ou semi-synthétiques. Leur rôle est d'empêcher la multiplication des bactéries (bactériostase) ou d'entraîner leur destruction (bactéricide) par une action au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie. Mais l'utilisation intempestive des antibiotiques a conduit à une émergence très préoccupante de bactéries de plus en plus résistantes. Tous les scientifiques, les acteurs de la santé et les décideurs politiques sont aujourd'hui unanimes sur la nécessité d'entreprendre une lutte efficace contre le développement de la résistance des bactéries aux antibiotiques. Cette lutte ne peut se faire qu'en adoptant une approche intersectorielle. Faute de quoi nous devons faire face à la situation qui prévalait avant la découverte des antibiotiques. De nombreuses maladies infectieuses, que nous arrivons aujourd'hui à guérir grâce à l'arsenal antibiotique dont nous disposons, ne pourront plus être soignées. D'autre part, les méthodes de diagnostic systématiques et invasives exposeront les malades aux infections nosocomiales à germes résistants, ce qui pourrait compromettre leur pronostic vital et augmenter la mortalité et la morbidité.

La résistance aux antibiotiques touche toutes les familles d'antibiotiques et elle est essentiellement induite par la surconsommation de cette classe de médicaments qui entraîne une "pression sélective" sur les populations bactériennes. Sur le plan génétique, la résistance des bactéries aux antibiotiques résulte soit d'une résistance naturelle soit d'une résistance acquise. La résistance naturelle ou intrinsèque est un caractère d'espèce qui touche toutes les cellules de toutes les souches alors que la résistance acquise est un caractère qui ne concerne que quelques (ou parfois

de nombreuses) souches d'une espèce donnée. La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance, mais pas ou peu transmissible sur un mode horizontal. Inversement, la résistance acquise est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. Le non-respect des posologies et des durées de traitement favorise ce phénomène. D'autre part, l'utilisation massive des antibiotiques à titre préventif chez les animaux en bonne santé et à de faibles doses dans les élevages, favorise également les sélections de germes résistants qui peuvent ensuite se propager tout au long de la chaîne alimentaire.

En Europe, plus de 25000 patients décèdent des suites d'une infection bactérienne résistante aux antibiotiques et souvent d'origine nosocomiale. Pour orienter les décideurs politiques, le bureau régional de l'OMS pour l'Europe a élaboré un plan d'action. Ce plan reprend les grandes lignes d'une stratégie pour lutter efficacement contre les résistances aux antibiotiques. Cette stratégie est résumée en sept points essentiels :

1. Renforcer la coordination nationale multisectorielle en mettant en place un comité de coordination capable de surveiller les risques et l'impact de ce phénomène. Ce comité est chargé d'élaborer des recommandations nécessaires à l'adoption des stratégies nationales de lutte contre la résistance aux antibiotiques.
2. Renforcer la surveillance nationale de la résistance aux antibiotiques grâce à la mise en place de systèmes inspirés des normes internationales. Chaque nation devrait pouvoir suivre l'apparition des résistances aux antibiotiques.
3. Promouvoir des stratégies nationales pour l'utilisation rationnelle des antibiotiques et renforcer la surveillance nationale de leur consommation.

4. Renforcer la lutte anti-infectieuse et la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les services et établissements de soins de santé.

5. Prévenir et surveiller le développement et la propagation de la résistance aux antibiotiques dans la chaîne alimentaire.

6. Promouvoir l'innovation et la recherche sur les nouveaux médicaments et les nouvelles technologies.

7. Améliorer la sensibilisation, la sécurité des patients et impliquer un large éventail de partenaires.

Le pharmacien d'officine est un acteur majeur en termes de santé publique et il a incontestablement un rôle à jouer dans la lutte contre ces phénomènes de résistance. C'est même un devoir. Sa proximité avec les malades, son accessibilité et ses capacités à conseiller et à persuader font de lui un allié de choix. Le pharmacien au Maroc, comme ses collègues européens, doit avoir un rôle primordial pour limiter la propagation de la résistance, particulièrement en sensibilisant ses collaborateurs et ses patients sur la nécessité d'une utilisation rationnelle des antibiotiques. Ceci ne peut se faire qu'en respectant les posologies et la durée de traitement des antibiotiques. Des campagnes d'information, avec une mise à disposition de supports tels que des affiches et des flyers au sein de la pharmacie, ne pourraient que l'aider dans cette mission. Le pharmacien devrait inciter ses patients à ne pas renouveler des ordonnances contenant des antibiotiques sans que cela soit explicitement mentionné. Malgré le fait que la plupart des antibiotiques appartiennent au tableau A, leur automédication contribue, à coup sûr, à la multiplication de la résistance des bactéries.

La Rédaction

RÉSISTANCES BACTÉRIENNES, CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET POLITIQUE DE GESTION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

Par B. Houssni, H. Berkhli, H. Madani, A. Azzouzi
Faculté de Médecine et de Pharmacie-Oujda

Introduction

L'acquisition de résistances bactériennes aux antibiotiques (AB) est un phénomène mondial. Elle est complexe, faisant intervenir une multitude de facteurs : niveau d'hygiène hospitalière, migration de personnel et de nourriture, antibiothérapie en milieu vétérinaire, facteurs socio-économiques, etc.

Néanmoins, le facteur essentiel demeure sans aucun doute la consommation d'AB en pratique médicale humaine, que ce soit en milieu hospitalier ou en communautaire.

Consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes

L'impact de la consommation d'AB est largement documenté, que ce soit au plan collectif c'est-à-dire à l'échelle d'un pays, d'un continent, voire du monde entier, ou au plan individuel c'est-à-dire à l'échelle d'un hôpital donné ou d'un service hospitalier.

Il est important de noter à ce titre que les pays les plus consommateurs d'AB en Europe, soit en gros les pays du sud, France,

Espagne, Italie, Grèce, sont ceux qui connaissent les plus hauts taux de résistances bactériennes par rapport aux pays de l'Europe du Nord, Norvège, Suède et Pays-Bas par exemple ⁽¹⁾.

C'est le cas notamment pour le pneumocoque résistant ou à sensibilité diminuée aux pénicillines (PDSP) : 50% en France, moins de 5% aux Pays-Bas ^(1, 2). C'est le cas aussi des entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE) : entre 25 et 50% en Turquie et aux Balkans, entre 10 et 25% en Italie pour *Escherichia coli*; entre 10 et 25% en Espagne et en France et jusqu'à plus de 50% pour *Klebsiella pneumoniae*, alors qu'en Europe du Nord les niveaux ne dépassent pas 5% pour les deux espèces bactériennes ⁽³⁾.

Par ailleurs, au Danemark, le niveau de résistance d'*E.coli* aux fluoroquinolones est passé, de 2001 à 2007, de moins de 2% à plus de 5% à mesure qu'augmentait la consommation des AB ⁽⁴⁾.

Rodriguez-Bano, dans une étude cas/témoin en Espagne, montrait que l'usage préalable d'AB dans un service hospitalier multipliait le risque d'émergence d'*E.Coli* résistant par 3.7 pour les aminopénicillines, 12.3 pour les cépha-

losporines de troisième génération (C III G) et 4.5 pour les fluoroquinolones ⁽⁵⁾.

S'agissant de staphylocoque auréus résistant aux méthicillines (SARM), une méta-analyse incluant 76 études et 24230 patients montrait une multiplication du risque d'acquisition de résistances par 1.8 ⁽⁶⁾.

A contrario, il est intéressant de noter qu'une politique de maîtrise de la consommation d'AB peut sur le long court réduire les taux de résistance, ce que montrait une étude multicentrique : en Finlande sur 8 ans concernant le couple macrolide/*S.pyogenès*, en Islande sur 3 ans pour *S.pneumoniae* et plusieurs types d'AB, en Israël sur 8 mois pour le couple *E.Coli*/fluoroquinolones ⁽⁷⁾.

Au Maroc, il existe une multitude de données relatant l'état des résistances bactériennes. Elles sont éparées et concernent essentiellement la pratique hospitalière.

Des enquêtes réalisées entre 2005 et 2010 concernant l'infection nosocomiale (IN) dans différents CHU montraient à côté d'une prévalence élevée de l'IN (en 2005 17.8% à l'hôpital Ibn Sina de Rabat, 8.2% au CHU Fès, et en 2010 10.3% à Rabat et 13.3% à Fès), un usage très large

d'AB : 20% à Rabat et 56.4% à Fès en 2005, 32.8% et 42.9% respectivement à Rabat et à Fès en 2010⁽⁸⁾.

Dans les différentes enquêtes, des taux de résistances bactériennes très élevés ont été notés: 50% de *Staphylococcus* spp méthicillino-résistant, 45.5% de *Klébsiella* spp BLSE, 66.7% d'*Acinetobacter* spp imipénem résistant⁽⁸⁾.

Des taux plus élevés sont relevés dans une enquête d'incidence de l'IN sur 3 ans réalisée dans un service de réanimation médicale du CHU Ibn Sina de Rabat : 75% de *Klébsiella* spp, 31% d'*E.Coli* et 68.4% d'*Entérobacter* spp résistants aux C III G ; 35% de *Pseudomonas* spp résistants à la Céfotaxime⁽⁹⁾.

S'agissant de la pratique communautaire, les données quoique rares sont tout aussi inquiétantes. Une étude récente montrait notamment un taux de PSDP de 40% et une résistance de 20% d'*E.Coli* aux fluoroquinolones⁽¹⁰⁾.

Politique de gestion de l'antibiothérapie

Toutes ces données doivent inciter les protagonistes, pouvoirs publics et professionnels de santé, à se pencher sur la problématique des résistances bactériennes.

Il s'agit d'établir une vraie stratégie de maîtrise des résistances, passant essentiellement par une politique de gestion des AB, et ce, au moins en milieu hospitalier sachant qu'en communautaire l'entreprise est autrement plus difficile et plus compliquée.

Une telle politique, forcément volontariste et de longue haleine, doit procéder d'une double démarche à la fois éducative et restrictive.

La Haute autorité de santé (HAS) en France a édité des recommandations en 2008, en guise de réactualisation de celles de 1997,

concernant la stratégie d'antibiothérapie et de prévention des résistances bactériennes en établissement de santé⁽¹¹⁾. Elles peuvent être adoptées par toute instance s'intéressant à la problématique et adaptées à la pratique locale, ce qu'a fait le comité du médicament de l'hôpital Ibn Sina, premier du genre au Maroc en 1997, avec un succès certes relatif mais indéniable.

Ces recommandations comportent :

- Des dispositions relatives à la prescription d'AB : organisation générale de la prescription avec notamment l'ordonnance nominative, modalités de prescription destinées à prévenir l'émergence de résistances que ce soit pour l'antibiothérapie curative, l'antibioprophylaxie chirurgicale ou l'association d'AB.

- Le rôle des acteurs hospitaliers: services cliniques, laboratoire de microbiologie, pharmacie et surtout acteurs institutionnels, comité du médicament et son émanation, la commission des anti-infectieux.

Ces derniers, au rôle capital parce que pilotes et promoteurs de la politique de gestion, ont pour prérogatives entre autres :

- la validation des AB utilisables à l'hôpital ;
- l'établissement de la liste d'AB à distribution contrôlée ainsi que des modalités de cette distribution ;
- la mise en place et l'évaluation de protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques en définissant les services prioritaires dans lesquels ces protocoles doivent être impérativement implantés (service d'accueil des urgences, blocs opératoires par exemple).
- la réalisation d'audits de prescription
- la communication d'informations relatives aux consommations, au coût et aux nouveaux AB approuvés.

Conclusion

Les données disponibles sur l'état des résistances bactériennes situent le Maroc parmi les pays aux plus hauts taux de résistances. La corrélation avec la consommation des AB est vraisemblable même si elle n'est pas établie.

Une vraie stratégie de maîtrise des résistances et donc de la consommation d'AB s'impose par conséquent à tous les protagonistes.

Références :

- 1- **Goossens.** Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance : a cross-national database study. *Lancet.* 2005 Feb 12-18;365(9459):579-87.
- 2- **Van de sande-bruinsma.** Global Antibiotic Resistance Partnership(2008) *Emerg Infect Dis* 14:1722-30
- 3- **Jean-Ralph Zahar, Emmanuelle Bille, David Schnell, Fanny Lanternier, Frédéric Mechai, Virginie Masse, Xavier Nassif et Olivier Lortholary,** Diffusion communautaire des entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE) *Med Sci (Paris)* 2009;25:939-944
- 4- **Jensen et Al.** Resistance Mechanisms and Trends in Human Isolates : Frequency of Macrolide Resistance in Human Isolates (2009). *J.Antimicrob chemother* 63:612-5
- 5- **Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Gálvez J, Perea EJ, Pascual A.** Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Feb;14(2):180-3. *Epub* 2007 Nov 15.
- 6- **Mical Paul, Anders D Nielsen, Elad Goldberg, Steen Andreassen, Evelina Tacconelli.** Prediction of specific pathogens in patients with sepsis : evaluation of TREAT, a computerized decision support system. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2007;59(6):1204-1207
- 7- **Virve I.** Enne. Reducing antimicrobial resistance in the community by restricting prescribing: can it be done? *J. Antimicrob chemother* 2010;65: 179-182
- 8- **Jrondi I, Azzouzi A, Aboqal R et All.** prevalence of hospital-acquired infection in a Moroccan university hospital. *American journal of infection control* 2007;35(6):412-12
- 9- **Madani N, Rosenthal VD, Aboqal R.** Healthcare associated infection rates, length of stay, and bacterial resistance in an intensive care unit of morocco: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *International archives of medicine* 2009;2:29
- 10- **Benouda A, Ben Redjeb S, Hammami A, Sibille S, Tazir M, Ramdani-Bougoussa N.** Antimicrobial resistances of respiratory pathogens in North African Countries. *J Chemother* 2009 Dec; 21(6):627-32
- 11- **HAS :** stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé *Recommandations* Avril 2008

DU “BON USAGE” AU “MOINDRE USAGE” DES ANTIBIOTIQUES

Sans remettre en cause l'intérêt des antibiotiques dans les situations qui les nécessitent et pour lesquelles ils ont fait la preuve de leur efficacité, il faut réduire la pression de sélection due aux antibiotiques prescrits inutilement et en ce sens, la notion de “bon usage” des antibiotiques doit être élargie à la notion de “moindre usage”. Il est indispensable de bien respecter les situations dans lesquelles il est recommandé aujourd'hui de ne pas prescrire d'antibiotiques telles qu'identifiées dans les recommandations de bonnes pratiques/mises au point de l'Afssaps, notamment dans les infections respiratoires et urinaires. Le tableau ci-dessous présente un extrait synthétisé des recommandations⁽¹⁾ élaborées par l'Afssaps. Le respect de ces recommandations est important pour réduire l'émergence de résistances aux antibiotiques. Un effort est demandé à tous afin de préserver l'avenir en diminuant au maximum les prescriptions d'antibiotiques.

Pathologies (les plus fréquentes en pratique courante)	Situations où les antibiotiques ne sont pas recommandés aujourd'hui
INFECTIONS RESPIRATOIRES	
Rhinopharyngites aiguës	Chez l'adulte et chez l'enfant, car ils n'accélèrent pas la guérison et ne préviennent pas la survenue de complications
Angines aiguës érythémateuses ou érythématopultacées	Si le test de diagnostic rapide (TDR) du streptocoque bêta-hémolytique du groupe A est négatif
Otitites moyennes aiguës	
Otite purulente (<i>otalgie, hypoacousie, fièvre, inflammation tympanique, épanchement rétrotympanique extériorisé ou non</i>)	Chez l'enfant, après l'âge de 2 ans, sauf en cas de symptomatologie bruyante (fièvre élevée, otalgie intense)
Otite congestive (<i>congestion, reliefs normaux sans bombement, début rhinopharyngite</i>)	Chez l'enfant quel que soit son âge
Otite sérumuqueuse (<i>épanchement rétrotympanique, sans inflammation, ni otalgie, ni signes généraux</i>)	Chez l'enfant sauf en cas de persistance des symptômes au-delà de 3 mois
Sinusites maxillaires aiguës	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte, en cas de symptômes rhinologiques diffus, bilatéraux, d'intensité modérée, dominés par une congestion avec rhinorrhée séreuse ou puriforme banale, survenant dans un contexte épidémique ; - Chez l'enfant, en dehors des formes sévères, des formes subaiguës (symptômes > 10 jours), sans tendance à l'amélioration
Bronchiolites	Chez l'enfant sans facteur de risques, antibiothérapie inutile en première intention
Bronchites aiguës	<ul style="list-style-type: none"> - Chez un enfant sans facteur de risques; - Chez un adulte sain, sans pathologie respiratoire chronique ou sans co-morbidité
Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) <i>Chez l'adulte, le diagnostic de BPCO repose sur des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) effectuées en dehors de tout épisode d'exacerbations chez des sujets à risque de BPCO (tabac) et/ou devant une symptomatologie chronique (toux, exacerbation, dyspnée) et/ou devant des épisodes de bronchite aiguë à répétition</i>	Devant une exacerbation chez un patient “BPCO”, dont l'état en dehors de toute exacerbation est : <ul style="list-style-type: none"> - une absence de dyspnée ou un VEMS > 50 % aux EFR, - une dyspnée d'effort ou un VEMS < 50 % aux EFR, si l'expectoration n'est pas franchement purulente verdâtre
INFECTIONS URINAIRES	
Colonisation urinaire ou bactériurie asymptomatique <i>= situations de portage (présence de bactéries détectées à l'examen cyto bactériologique des urines sans que celles-ci ne génèrent de manifestations cliniques)</i>	Chez l'adulte, en dehors de la grossesse

1- Les recommandations de bonnes pratiques et les mises au point sont téléchargeables dans leur intégralité sur le site Internet de l'Afssaps, dans le dossier thématique “Antibiotiques”.

HISTOIRE D'UNE SALMONELLE MULTIRÉSISTANTE

Pour mieux comprendre le phénomène très préoccupant de l'apparition et la propagation des multirésistances des souches bactériennes, des chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'INRA et de l'Institut de veille sanitaire (France) ont étroitement surveillé une entérobactérie, connue sous le nom de *Salmonella* Kentucky, qui a la particularité d'avoir développé de nombreuses résistances aux antibiotiques.

Les investigations de ces chercheurs ont permis d'apprécier l'évolution de cette entérobactérie durant un demi-siècle. Ils ont ainsi mis en évidence la chronologie de l'apparition des différentes résistances, de leurs mécanismes d'apparition et de leurs principaux vecteurs.

Dès 2002, le Centre national de référence (CNR-France) a détecté chez quelques voyageurs ayant séjourné en Egypte, au Kenya ou en Tanzanie des "*Salmonella* Kentucky". Les souches isolées de cette bactérie montraient une résistance aux fluoroquinolones, antibiotiques qui constituent actuellement le dernier rempart contre les infections sévères à *Salmonella*.

Pour mieux apprécier ce phénomène de résistance, l'équipe du CNR de l'Institut Pasteur a mené à bien une prospection à l'échelle internationale, en associant d'autres institutions de surveillance et de recherche en Europe, aux États-Unis et en Afrique à ce travail.

Cette étude épidémiologique a permis aux chercheurs de suivre, pas à pas, l'augmentation exponentielle de ce bacille résistant dès 2006. Le nom-

bre de patients infectés par cette bactérie est passé de 500 cas, entre 2002 à 2008 en France, au Royaume-Uni et au Danemark, à 270 cas rien qu'en France entre 2009 et 2010. La zone de contamination, initialement limitée à l'Afrique du Nord-Est et de l'Est, s'est élargie, par ailleurs, à l'Afrique du Nord et de l'Ouest, ainsi qu'au Moyen-Orient.

Les scientifiques expliquent cette résistance par l'intégration dans le chromosome de *Salmonella* Kentucky d'un fragment d'ADN comprenant des gènes de résistance à six molécules, dont certaines étaient déjà largement utilisées au début des années quatre-vingt-dix. Quelques années plus tard, ce bacille a acquis par mutation une résistance aux quinolones et c'est au début des années 2000 qu'il est devenu résistant aux fluoroquinolones.

Selon les scientifiques, tout laisse à croire que l'Egypte aurait pu être le berceau géographique de ces trois étapes d'apparition des résistances aux antibiotiques. Ils estiment par ailleurs probable que cette salmonelle ait acquis cette résistance en transitant par les filières aquacoles et avicoles, les élevages étant connus pour leur grande consommation d'antibiotiques.

Aujourd'hui, l'émergence de cette bactérie résistante inquiète d'autant plus les scientifiques, qu'ils constatent qu'un patient français sur 10 qui en est affecté n'a pas effectué de séjour à l'étranger.

Récemment, des chercheurs de l'Institut Pasteur ont mis en évidence l'existence en Afrique du Nord d'un phénomène de résistance aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes chez ces mêmes entérobactéries. Or, ces antibiotiques constituent le dernier recours contre les souches de salmonelles les plus dangereuses.

Par cette étude, les scientifiques ont mis en exergue le péril de cette situation et l'importance d'une surveillance accrue de ces germes sur le plan national et international, ainsi que d'une collaboration entre les différentes nations. Ils ont également démontré le danger que constitue l'utilisation d'antibiotiques, notamment celle systématique chez des animaux d'élevage non malades. La propagation des gènes résistants qui en résulte pourrait être à l'origine d'épidémies que nous ne pourrions plus soigner faute d'antibiotiques efficaces.

Par M. A. Derraji



ANTIBIOTIQUES : DES CHIFFRES ET DES DATES

De tous les médicaments découverts ces 60 dernières années, les antibiotiques ont sans doute été les plus révolutionnaires. Ils ont permis de guérir tant de maladies infectieuses que nous avons fondé beaucoup d'espoirs en eux. Nous les avons cependant utilisés souvent à mauvais escient et cet usage inadapté et irrationnel a favorisé l'émergence de micro-organismes résistants aux traitements antibiotiques — une réalité connue de tous les professionnels de santé. Il est temps de réagir face à ce problème complexe et de prendre des mesures, tant au niveau national qu'international, pour combattre ce qui est une menace croissante, faute de quoi l'humanité pourrait se retrouver à nouveau confrontée à de graves épidémies. Pour appréhender l'ampleur de cet état de fait et aider à la prise de conscience de tous, voici un panorama de chiffres et de dates clés.

LE PATRIMOINE ANTIBIOTIQUE DOIT ÊTRE REGARDÉ COMME UN BIEN DURABLE, MENACÉ, DONT NOUS AVONS LE DEVOIR DE PRÉSERVER L'EFFICACITÉ POUR NOTRE GÉNÉRATION ET LES GÉNÉRATIONS FUTURES. *Source Afssaps*

En Europe, environ **25 000** décès par an seraient dus à des infections liées à des bactéries multirésistantes n'ayant pu être traitées faute d'antibiotique efficace.

(Technical report ECDCEMA, The bacterial challenge : time to react, September 2009)

Près de **440 000** nouveaux cas de tuberculose multirésistante font leur apparition chaque année dans le monde, entraînant au moins 150 000 décès. *(OMS, Fév. 2011 www.who.int)*

Une tuberculose ultra résistante a été signalée dans **64** pays. *(OMS, Fév. 2011 www.who.int)*

En août **2010**, des souches d'entérobactéries dites "NDM-1" hautement résistantes aux antibiotiques ont été retrouvées notamment en Grande-Bretagne, en Belgique, au Canada, en Suède, aux États-Unis et en Australie chez des patients ayant été hospitalisés pour la plupart dans le sous-continent indien.

(www.sante.gouv.fr)

En **2001**, le ministère français de la Santé a lancé un premier plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. La France était alors le pays européen qui consommait le plus d'antibiotiques et possédait un des taux les plus élevés de résistance bactérienne, tant en ville qu'à l'hôpital. *(www.sante.gouv.fr)*

En Suisse, en **2004**, **3,8 millions** d'emballages d'antibiotiques ont été vendus. En France, c'est environ **100 millions** de prescriptions pour un antibiotique qu'on délivre par an. *(www.tsr.ch)*

Depuis la campagne de communication instaurée en France en **2002** pour limiter la consommation d'antibiotiques, ce sont plus de **40 millions** de prescriptions qui ont été évitées.

Au Québec, en **2005**, les recommandations faites pour limiter la consommation d'antibiotiques ont permis d'économiser **2000** dollars canadiens par tranche de **1000** habitants. *(www.advin.org)*

Antibiotiques : des chiffres et des dates

Le 18 novembre **2008**, fut instaurée la première journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques, à l'initiative du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC, www.ecdc.europa.eu)

En Europe, de nombreux patients hospitalisés reçoivent des antibiotiques. Or **30% à 50%** des prescriptions d'antibiotiques dans les établissements de santé seraient inappropriées.

(European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC))

Entre **2000 et 2007**, la consommation d'antibiotiques en France exprimée en nombre de DDJ pour **1000** habitants et par jour a diminué de **14,4%** en ville. Malgré cette baisse, la France continue à se placer parmi les pays européens consommant le plus d'antibiotiques en ville. (European Surveillance of Antimicrobial Consumption).

Selon la Cnam*, c'est chez les enfants de **0 à 5 ans** que cette baisse a été la plus marquée avec **6,4 millions de traitements évités**. (www.ameli.fr)

En **2007** en France, les ventes d'antibiotiques en ville s'élevaient à **663,2 millions de doses définies journalières** (les pénicillines à large spectre représentaient **28,4%** des ventes, les associations de pénicilline **21,8%**, les tétracyclines **11,7%** et les céphalosporines toutes générations confondues **10,3%**). Les ventes d'antibiotiques aux établissements hospitaliers publics et privés s'élevaient à **50,8 millions de doses définies journalières** (les associations de pénicillines représentaient **34,5%** des ventes, les pénicillines à large spectre **18,4%** et les quinolones **15,6%**). (Objectif 30, www.invs.sante.fr)

En juin **2006**, d'après une enquête nationale de prévalence (ENP) sur des infections nosocomiales (IN) : **3** sites infectieux représentaient près de **60%** des IN (infection urinaire, pneumopathie et infection du site opératoire). Les **3** micro-organismes les plus fréquents étaient *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (dont **52%** résistants à la pénicilline, SARM) et *Pseudomonas aeruginosa*. La comparaison des résultats des ENP **2001** et **2006** suggère une diminution de plus de **10%** de la prévalence des patients infectés et de plus de **40%** pour les patients infectés à SARM, ce qui est en faveur de l'impact des plans de lutte contre les IN et les bactéries multirésistantes. (www.invs.sante.fr)

Une enquête réalisée en **2010** concernant l'infection nosocomiale (IN) dans différents CHU du Maroc montrait une prévalence élevée de l'IN (**10.3%** à Rabat et **13.3%** à Fès) et un usage très large d'AB (**32.8%** et **42.9%** respectivement à Rabat et à Fès).

(Jrondi I, Azzouzi A, Abouqal R et All prevalence of hospital-acquired infection in a Moroccan university hospital. American journal of infection control (2007;35(6):412-1)

Les infections nosocomiales sont en recul en France, grâce aux nombreuses mesures mises en place au cours des dernières années. Elles ont globalement baissé de **10%** en **10 ans**. Leur taux en **2011** est de **4,9%**. (www.advin.org)

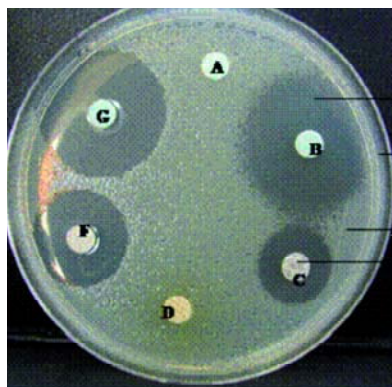
* Caisse nationale d'assurance maladie

L'ANTIBIOGRAMME

Par M. Zitouni Imounachen

Principe

Un antibiogramme (fig.1) est une technique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques. Il a pour but de déterminer les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) d'une souche bactérienne vis-à-vis des divers antibiotiques. Par définition (O.M.S.), la CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée après une période d'incubation donnée.



Zones sans bactérie
Boîtes de pétri
Zones avec bactéries
Pastille d'antibiotique

Les antibiogrammes permettent de tester l'efficacité des antibiotiques et de trouver le plus efficace contre une bactérie donnée. On dispose plusieurs pastilles imbibées d'antibiotiques différents sur un milieu colonisé par un type de bactérie pathogène.

Fig. 1 : Antibiogramme standard

Indications de l'antibiogramme

- Aide à la décision thérapeutique
- Adaptation d'un traitement probabiliste
- Contrôle post-traitement
- Surveillance de la résistance bactérienne
- Intérêt épidémiologique : suivi des bactéries multi-résistantes
- Comparaison de souches bactériennes
- Recherche d'une souche épidémique au cours d'infections nosocomiales
- Identification bactérienne

Techniques utilisées

• Méthodes de dilution

Les méthodes de dilution sont effectuées en milieu liquide ou en milieu solide. Elles consistent à mettre un inoculum bactérien standardisé au contact de concentrations croissantes d'antibiotiques selon une progression géométrique de raison 2.

En milieu liquide, l'inoculum bactérien est distribué dans une série de tubes (méthode de macrodilution (fig. 2)) ou de cupules (méthode de microdilution (fig. 3)) contenant l'antibiotique. Après incubation, la CMI est indiquée par le tube ou la cupule qui contient la plus faible concentration d'antibiotique et où aucune croissance n'est visible.

En milieu solide, l'antibiotique est incorporé dans un milieu gélosé coulé en boîtes de pétri. La surface de la gélose estensemencée avec un inoculum des souches à étudier. Après incubation, la CMI de chaque souche est déterminée par l'inhibition de la croissance sur le milieu contenant la plus faible concentration d'antibiotique.

La méthode de dilution en milieu gélosé (fig. 4), réalisée avec une gamme de concentrations en progression géométrique de raison 2 (ou de raison 1,25), est la méthode de référence.

Les techniques de dilution en milieu gélosé permettent également de mesurer la concentration inhibitrice 99 p. cent (concentration qui inhibe la croissance de 99 p. cent des cellules d'une souche bactérienne) ou la concentration inhibitrice 50 p. cent (concentration qui inhibe la croissance de 50 p. cent des cellules d'une souche bactérienne). Les déterminations des concentrations inhibitrices 99

p. cent et 50 p. cent sont plus précises que la détermination des CMI puisque les écarts-types moyens sont respectivement de 0,3 log base 2 et de 0,07 log base 2 contre 0,7 log base 2 pour la CMI.

Dans la pratique courante, les méthodes de dilution sont de mises en œuvre délicates et onéreuses et elles sont réservées à des laboratoires spécialisés.

• **Méthodes de diffusion : antibiogramme standard (fig. 1)**

Les méthodes de diffusion ou antibiogrammes standards sont les plus utilisées par les laboratoires de diagnostic. Des disques de papier buvard, imprégnés des antibiotiques à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablementensemencé avec une culture pure de la souche à étudier. Dès l'application des disques, les antibiotiques diffusent de manière uniforme si bien que leurs concentrations sont inversement

proportionnelles à la distance du disque. Après incubation, les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence de culture. Lorsque la technique est parfaitement standardisée, les diamètres des zones d'inhibition dépendent uniquement de la sensibilité du germe. À la limite des zones d'inhibition, il existe dans la gélose des concentrations d'antibiotiques égales aux CMI. Les méthodes de diffusion ne permettent pas de chiffrer directement ces valeurs. Toutefois, il existe une relation simple entre les diamètres des zones d'inhibition et les log₂ des CMI mesurées par les techniques de dilution. Ces relations, appelées droites de concordance ou droites de régression (fig. 5), ont été établies par des laboratoires spécialisés travaillant dans des conditions standardisées.

À condition de respecter un protocole identique, ces courbes sont utilisables par les laboratoires de diagnostic.

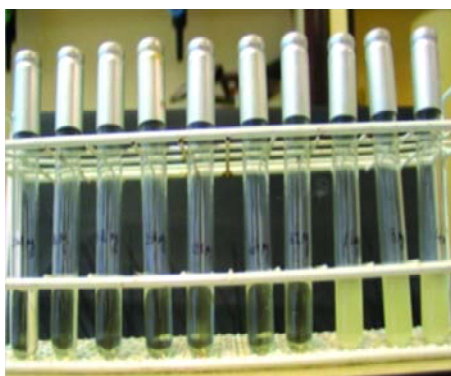


Fig. 2 : Méthode dite de macrodilution

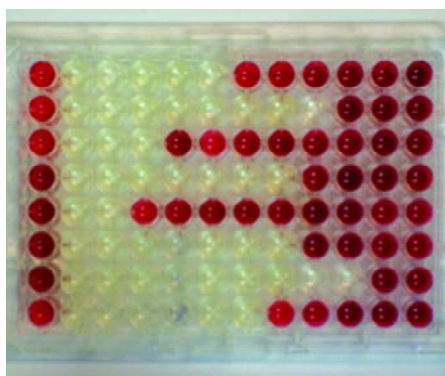


Fig. 3 : Méthode dite de microdilution

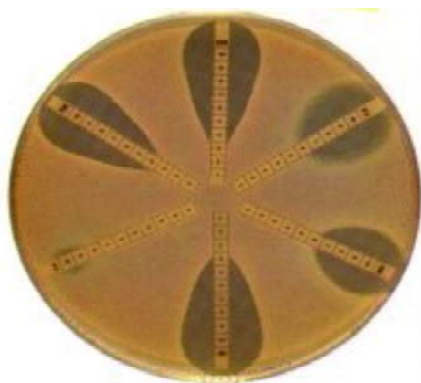


Fig. 4 : Méthode de dilution en milieu gélosé

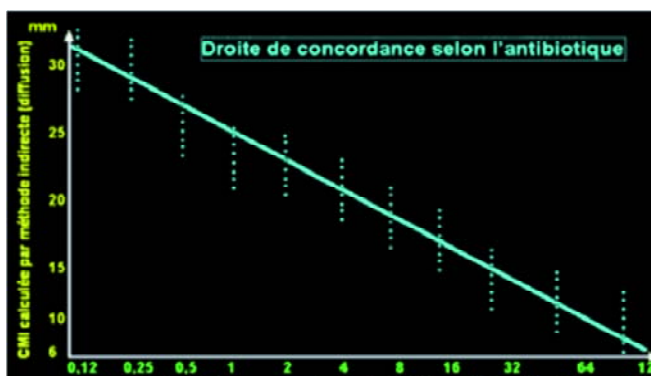


Fig. 5 : Droite de concordance selon l'antibiotique

• Lecture des résultats

Pour lire les résultats, il suffit de mesurer les diamètres des auréoles (zones d'inhibition de croissance de la souche microbienne). Pour chaque souche microbienne, la sensibilité ou la résistance à un antibiotique est différente. Elle fait appel aux notions de concentration critique inférieure (c : dose minimale d'antibiotique qu'un malade peut recevoir sans danger et qui fait effet sur la souche bactérienne) et de concentration critique supérieure (C : dose maximale d'antibiotique qu'un malade peut recevoir sans danger et qui fait effet sur la souche bactérienne).

Un traitement optimal par antibiotique implique une concentration d'antibiotique dans l'organisme qui oscille entre la concentration critique inférieure et supérieure.

Ces données sont disponibles sur des abaques (fig. 6).

Pour chaque couple bactérie-antibiotique, on détermine une concentration minima inhibitrice (ou concentration minimale inhibitrice, ou CMI). La CMI est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible.

En comparant la CMI aux concentrations critiques, on détermine la sensibilité ou la résistance de la bactérie à l'antibiotique.

- la bactérie est sensible (S) à l'antibiotique quand la CMI est inférieure à la concentration critique inférieure. Concrètement, ceci signifie qu'il suffit d'une faible concentration d'antibiotique pour tuer les bactéries et que cette dose nécessaire est encore plus

faible que la plus faible des doses qu'on peut administrer chez l'homme. Donc si on traite quelqu'un avec l'antibiotique, la concentration de celui-ci dans l'organisme sera toujours suffisante pour tuer les bactéries.

- la bactérie est résistante (R) à l'antibiotique quand la CMI est supérieure à la concentration critique supérieure. Concrètement, la dose nécessaire pour tuer les bactéries est bien trop élevée pour être supportée chez l'homme sans effets secondaires importants. Cet antibiotique ne peut pas être utilisé pour traiter une infection.

- la bactérie est intermédiaire (I) à l'antibiotique quand la CMI est comprise entre les deux concentrations critiques. En pratique, ça correspond à une situation où la concentration est tantôt suffisante pour tuer les bactéries, tantôt insuffisante. Il faut considérer que la bactérie sera résistante in vivo et il ne faut pas utiliser cet antibiotique.

Lecture interprétative de l'antibiogramme

La lecture interprétative de l'antibiogramme est fondée sur la connaissance des phénotypes de résistance. Elle doit être réalisée par le microbiologiste à partir de ses connaissances sur les mécanismes de résistance.

Pour interpréter un test de sensibilité aux antibiotiques, il ne suffit pas simplement de comparer les diamètres ou CMI aux diamètres et concentrations critiques mais

aussi de les comparer entre eux, voire d'utiliser des artifices particuliers, et ceci afin de mettre en évidence le ou les mécanismes de résistance pour prédire le phénotype.

La lecture interprétative a pour principal but de transformer un résultat catégorisé "sensible" en un résultat "intermédiaire" ou "résistant" en raison d'un risque d'échec thérapeutique. De plus, pour quelques couples bactérie-antibiotique, malgré une catégorisation "sensible", le risque accru de sélection in vivo de mutants résistants justifie un commentaire particulier destiné au clinicien. La lecture interprétative nécessite donc une identification correcte de la souche et une méthode d'antibiogramme parfaitement standardisée. La mise en évidence de phénotypes de résistance hautement improbables compte tenu de l'identification de la souche doit conduire à vérifier l'identification bactérienne, à contrôler la pureté de l'inoculum et à contrôler la technique de l'antibiogramme.

Limite de l'antibiogramme

L'antibiogramme est un outil extrêmement utile en routine pour orienter le clinicien vers le meilleur choix thérapeutique. Cependant, il ne faut pas oublier certaines limites de l'antibiogramme :

- Il reste un test in vitro qui ne prédit pas l'activité des antibiotiques in vivo;
- C'est un test prenant en compte uniquement la bacteriostase;
- La réponse ne tient pas compte du site de l'infection, mais seulement des concentrations sériques pour des posologies usuelles ;
- C'est un test simple à réaliser mais très délicat à interpréter.

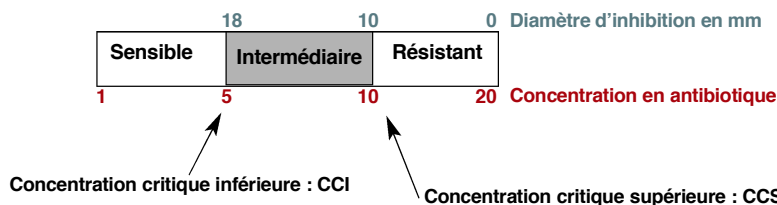


Fig. 6 : Abaque de lecture d'une souche à un antibiotique