

La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important !

Sylvie Carle

Résumé

Objectifs : Décrire les facteurs épidémiologiques responsables de la résistance ; présenter les étapes du développement de la résistance ; énumérer les principaux mécanismes de résistance ; identifier les bactéries résistantes les plus préoccupantes et les moyens de prévention.

Source de données et sélection des études : Nous avons procédé à une revue de la littérature scientifique à l'aide de PubMed, consulté les bibliographies des articles retenus pour trouver toute autre référence pertinente et mené des recherches traitant de la résistance sur des sites Internet.

Analyse des données : La découverte des antibiotiques a constitué un progrès médical extraordinaire, qui a permis d'améliorer le pronostic des infections. Cependant, une résistance à ces produits s'est rapidement développée et a évolué jusqu'à constituer un problème de santé important à l'échelle mondiale. Les conséquences en sont très nombreuses, dont une augmentation de la morbidité et de la mortalité, un accroissement des coûts des soins de santé, causé par des hospitalisations plus longues, et la nécessité d'utiliser des médicaments plus coûteux et souvent plus toxiques. Certaines infections résistent même à tous les antibiotiques actuellement disponibles sur le marché.

Conclusion

Exerçant une pression sur les micro-organismes, l'usage abusif des antibiotiques est le principal facteur épidémiologique responsable de l'émergence de la résistance. De nombreuses espèces bactériennes ont développé des mécanismes de résistance à plusieurs classes d'antibiotiques. En milieu hospitalier, le traitement des infections causées par ces bactéries multirésistantes devient de plus en plus problématique. L'usage optimal des antibiotiques constitue la pierre angulaire de la réduction de l'antibiorésistance. Une collaboration multidisciplinaire et la mise sur pied d'un programme de surveillance efficace de l'usage des antimicrobiens devraient être intégrées dans les objectifs d'amélioration de la qualité des soins dans tous les établissements de santé.

Mots clés : résistance bactérienne, résistance aux antibiotiques, mécanismes de résistance, programmes de surveillance antibiotique.

Introduction

L'avènement de l'antibiothérapie, dans les années 1940, a complètement révolutionné le domaine médical et entraîné une réduction significative de la mortalité associée aux maladies infectieuses¹. Malheureusement, la résistance bactérienne aux antibiotiques traditionnels a rapidement constitué un problème de santé important à l'échelle mondiale¹. La résistance à la pénicilline s'est développée dans les années 1950, aux céphalosporines de première génération dans les années 1970 et aux céphalosporines de troisième génération dans les années 1990. Au cours des dernières années, la fréquence et l'ampleur des infections causées par des bactéries résistantes ont augmenté autant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire². On peut maintenant observer de la résistance chez presque toutes les bactéries potentiellement pathogènes. Il y a environ 25 millions d'ordonnances d'antibiotiques écrites annuellement au Canada, et l'on considère que plus de 50 % des antibiotiques prescrits seraient inappropriés, il n'est donc pas surprenant de constater le développement de résistance^{2,3}.

Les personnes hospitalisées sont particulièrement vulnérables à la transmission des bactéries résistantes, en particulier dans les unités de soins intensifs. On estime que 60 % des infections nosocomiales sur le plan mondial sont provoquées par des bactéries résistantes¹. En Amérique du Nord, environ un tiers des patients hospitalisés reçoivent un antibiotique pendant leur séjour hospitalier. L'usage inapproprié des antibiotiques en prophylaxie varie entre 40 % à 75 % selon les diverses études, et 30 % à 75 % des patients présentant des infiltrats pulmonaires reçoivent des antibiotiques pour une cause non infectieuse^{4,6}. L'exposition inutile aux antibiotiques augmente non seulement le risque de toxicité pour le patient, comme les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les surinfections, la prolongation des maladies et même la mort, mais est aussi principalement responsable de l'émergence de la résistance. Le lien entre l'usage d'antibiotiques et l'émergence d'une résistance bactérienne est clair : le recours indiscriminé aux antibiotiques favorise l'émergence d'une résistance bactérienne⁷.

Sylvie Carle, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne et adjointe aux soins pharmaceutiques au Centre universitaire de santé McGill

Résistance bactérienne

Définitions

Un micro-organisme est considéré « résistant » lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce¹. Les CMI ciblées pour une sensibilité, une sensibilité intermédiaire ou une résistance microbiologique pour chaque espèce de bactéries et pour chacun des antibiotiques sont déterminées par un laboratoire indépendant, le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et mises à jour régulièrement. En fait, une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre *in vivo* à la suite d'un traitement.

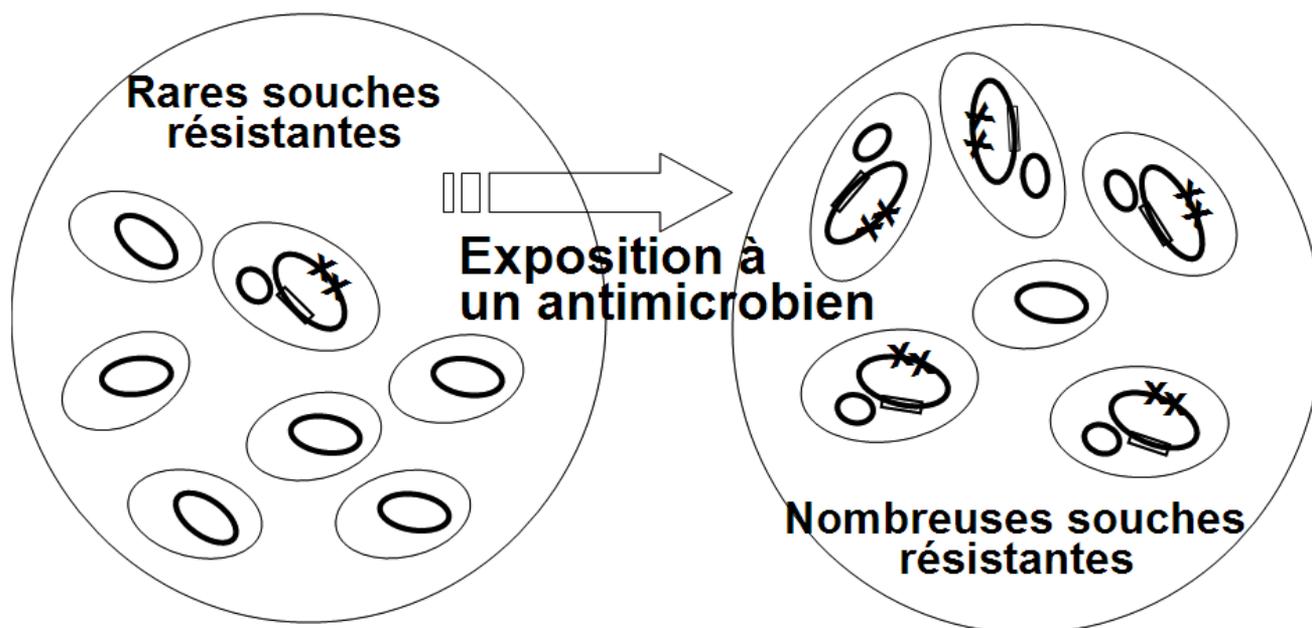
Parfois, la résistance à un antibiotique confère de la résistance à un autre antibiotique, et c'est ce que l'on appelle la résistance croisée. Les bactéries sont dites multirésistantes lorsqu'à la suite d'une accumulation de résistances naturelles et acquises, elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques. Elles sont alors résistantes à plusieurs antibiotiques ou classes pharmacologiques d'antibiotiques⁸⁻¹⁰.

Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance

L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques sont le résultat d'une pression sélective exercée par les agents antimicrobiens et de la transmission de micro-organismes résistants⁹. L'exposition à un antimicrobien favorise la survie des souches bactériennes résistantes présentes dans une population. La réduction de la pression sélective des antibiotiques est importante pour prévenir l'émergence d'une résistance microbienne et préserver le plus longtemps possible l'efficacité des médicaments disponibles. La figure 1 présente la manière dont la pression sélective de la résistance s'effectue¹¹. Elle décrit les événements qui suivent une mutation spontanée dans une population bactérienne. Si la mutation favorise l'émergence d'une résistance à un antibiotique, celui-ci va détruire les autres bactéries et sélectionner la souche mutante. Les mutants vont se multiplier et devenir prédominants.

Lorsque les mesures de lutte contre les infections sont inadéquates, comme le lavage des mains, les clones résistants peuvent se propager d'un patient à l'autre en produisant une éclosion monoclonale ou oligoclonale, c'est-à-dire que toutes les bactéries résistantes sont

Figure 1. Sélection de souches résistantes aux antimicrobiens¹¹



Traduit de la référence 11, Campagne de prévention de la résistance antimicrobienne du CDC américain.

identiques à la souche originale mutante ou présentent un nombre restreint de clones. Par opposition, la pression de sélection aux antibiotiques favorise une épidémiologie polyclonale, c'est-à-dire la présence de clones multiples. La figure 2 illustre l'interaction de ces deux facteurs sur l'émergence et la propagation de souches bactériennes résistantes¹⁰.

Les principaux facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance bactérienne sont présentés au tableau I^{12,13}.

Usage inapproprié d'antibiotiques

L'usage abusif des antibiotiques ou leur utilisation inadéquate est principalement responsable de l'émergence de la résistance microbienne, et celle-ci augmente à

Figure 2. Émergence et propagation de souches résistantes¹⁰

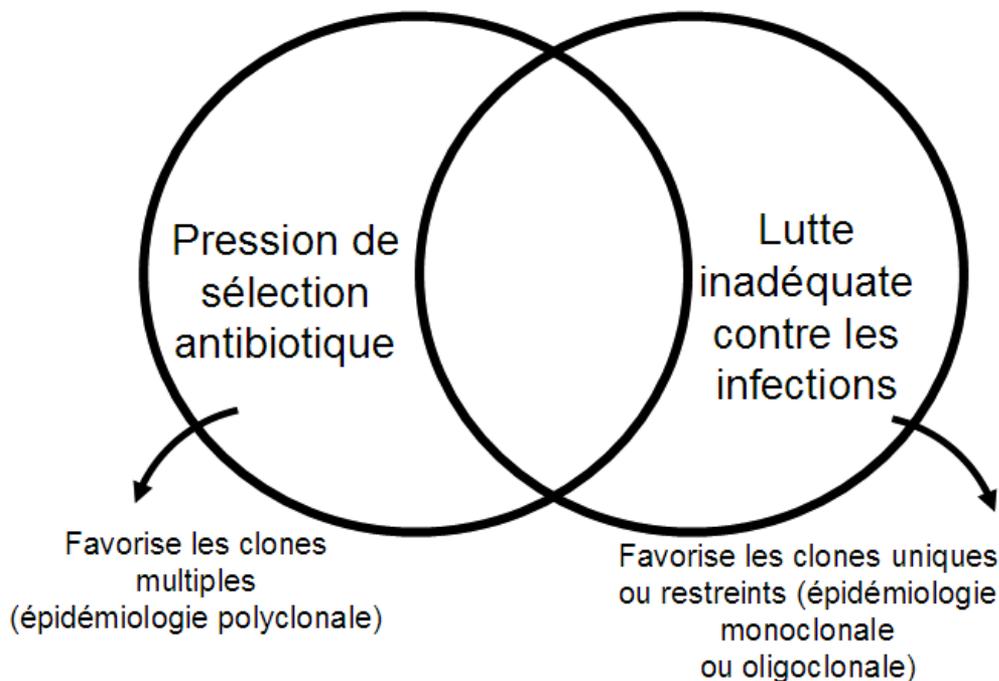


Tableau I : Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques^{12,13}

Facteurs	Exemples (liste non exhaustive)
Émergence de la résistance	Usage abusif d'antibiotiques ; Gravité accrue de l'état des malades hospitalisés ; Manque de fidélité au traitement ; Durée trop courte ou dose sous-thérapeutique ; Diagnostic non confirmé d'infection bactérienne ; Utilisation inadéquate d'antibiotiques dans les pays en voie de développement.
Propagation des souches résistantes	Mesures d'hygiène inadéquates dans les hôpitaux ; Non-respect des directives de lutte contre les infections ; Promiscuité des patients hospitalisés ; Réduction du personnel infirmier et de soutien ; Déplacements accrus des patients (transferts de patients colonisés ou infectés entre hôpitaux et milieu communautaire) ; Voyages internationaux.
Utilisation d'antibiotiques dans le secteur agro-alimentaire	Animaux destinés à la consommation ; Agriculture et aquaculture.
Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants	Agents antibactériens dans les produits d'entretien ménager, le dentifrice, les pastilles contre le mal de gorge, les savons, etc.

l'échelle mondiale¹. Le nombre croissant de patients plus âgés ou présentant des déficits immunitaires plus marqués, les interventions chirurgicales plus complexes, l'utilisation accrue de procédures invasives, les systèmes de soutien des fonctions vitales plus avancés, comme la ventilation assistée, favorisent une utilisation fréquente et parfois inappropriée d'antibiotiques à large spectre d'activité^{9,13}. Les traitements des patients simplement contaminés ou colonisés constituent un des principaux exemples d'usage abusif des antibiotiques. L'arrêt du traitement empirique lorsque les cultures sont négatives pourrait réduire considérablement l'utilisation d'antimicrobiens. En milieu communautaire, la pression environnementale sur le corps médical pour l'obtention d'une ordonnance a également contribué fortement au développement de la résistance. Paradoxalement, la sous-utilisation par manque d'accès, posologie insuffisante, mauvaise observance ou antibiotique non approprié semble jouer un rôle aussi important dans l'accroissement de la résistance que la sur-utilisation^{1,9,13}.

Utilisation d'antimicrobiens dans le secteur agro-alimentaire

L'utilisation d'antimicrobiens dans le secteur agro-alimentaire contribue au fardeau environnemental de la résistance, puisque des populations bactériennes comportant de nombreuses souches résistantes aux antibiotiques sont libérées dans les excréments. Le transfert d'agents pathogènes résistants des animaux aux êtres humains peut aussi se faire par voie de contact direct ou au moyen d'eau ou de nourriture contaminées et permettre le transfert de gènes de résistance aux bactéries humaines. Le tableau II présente les principaux antibiotiques utilisés et les principales raisons de leur utilisation¹⁴⁻¹⁸.

Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants

Les antibactériens, présents dans les dentifrices et incorporés dans de nombreux produits d'entretien ménager, accroissent la pression sélective de souches bactériennes résistantes à ces agents. Une fois présent, le

Tableau II : Antibiotiques utilisés dans le secteur agro-alimentaire¹⁴⁻¹⁸

Secteur agro-alimentaire	Raisons de leur utilisation	Antibiotiques utilisés
Animaux destinés à la consommation	Favoriser la croissance ; Prévenir les infections chez les animaux en santé vivant dans des espaces restreints ; Traiter les animaux malades.	Glycopeptides, quinolones, streptogramines, aminosides et céphalosporines.
Aquaculture	Limiter la production de bactéries sur les poissons.	Salmoniculture utilisant de grandes quantités de tétracyclines et de quinolones.
Fruits et légumes	Allonger la période de conservation ; Contrôler et prévenir les infections d'origine bactérienne.	Maraîchers américains pulvérisant les cultures avec de la tétracycline ou de la streptomycine.

mécanisme conférant la résistance peut entraîner une résistance croisée à l'égard d'autres antimicrobiens¹². L'usage d'antibiotiques topiques a aussi été associé au développement de résistance aux agents utilisés¹⁹.

Étapes du développement de résistance à grande échelle

Les bactéries développent de la résistance à la suite d'une exposition aux antibiotiques. La résistance antibiotique se développe à grande échelle selon les étapes suivantes : sélection d'organismes résistants, élimination de la flore normale sensible au médicament et colonisation avec ces micro-organismes résistants, contact d'une personne à l'autre et transmission dans l'environnement puis finalement la transmission globale¹².

Origine génétique de la résistance et modalités de transfert génétique

La résistance bactérienne à un antibiotique est d'origine génétique. Les gènes de résistance se trouvent soit dans le chromosome (résistance chromosomique), soit dans un élément mobile, comme les plasmides, les éléments transposables ou les intégrons (résistance extra-chromosomique). La résistance peut être soit naturelle, soit acquise^{20,21}.

Résistance naturelle (ou intrinsèque)

Les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie. La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Ce type de résistance est détecté dès les

premières études réalisées sur l'antibiotique afin de déterminer son activité et contribue à définir son spectre antibactérien. Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible. Par exemple, la résistance des entérobactéries et du *Pseudomonas* aux macrolides ou des bactéries à gram négatif à la vancomycine est naturelle. La résistance bactérienne naturelle est permanente et d'origine chromosomique. La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale)²⁰⁻²².

Résistance acquise

Les bactéries peuvent développer de la résistance à un antibiotique préalablement sensible, ce qui implique des changements génétiques. Cette résistance est souvent instable. Ces changements peuvent être de deux types : soit une mutation spontanée, soit l'acquisition de gènes par un autre micro-organisme²⁰⁻²².

Mutation chromosomique spontanée (évolution verticale)

La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20 % des bactéries. Les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la bactérie. Une mutation n'affecte qu'un caractère, et la résistance ne concerne généralement qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques ayant le même mécanisme d'action. L'utilisation d'une association de deux ou de plusieurs antibiotiques semble pouvoir prévenir l'émergence de mutants résistants. Par exemple, la résistance à la rifampicine et aux quinolones résulte toujours d'une mutation²⁰⁻²².

Acquisition de gènes de résistance par un autre organisme (évolution horizontale)

La résistance bactérienne par acquisition d'information génétique exogène représente la majorité des cas isolés en clinique et s'observe aussi bien chez les bactéries à gram positif qu'à gram négatif. L'acquisition de nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles. Dans ce dernier cas, les gènes de résistance se trouvent dans un fragment d'ADN bactérien situé à l'extérieur et sur certains éléments mobiles du chromosome, tels les plasmides. Cette forme de résistance est transférable d'une bactérie à l'autre et même à des bactéries d'espèces différentes. Le transfert d'un seul plasmide augmente aussi le risque d'une résistance à plusieurs médicaments. Par exemple, le *Shigella*, responsable de la diarrhée, peut transférer un plasmide avec résistance à quatre ou cinq antibiotiques différents.

Les gènes ou les groupes de gènes de résistance peuvent s'acquérir par transformation, transduction ou conjugaison. La *transformation* permet l'acquisition et l'incorporation d'ADN libre dans l'environnement (dénudé) à la suite de la mort de la bactérie mère. (Exemple: le gonocoque résistant à la pénicilline). La *transduction* est un mécanisme de transfert de gènes, dont le vecteur est un virus bactérien appelé bactériophage. Ce mécanisme permet le transfert d'information génétique entre bactéries appartenant essentiellement à la même espèce. Les plasmides sont souvent transférés par conjugaison. La *conjugaison* est un processus au cours duquel l'ADN est transféré d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice par un mécanisme complexe nécessitant un étroit contact cellulaire et responsable en grande partie de l'émergence d'une résistance chez les bactéries pathogènes. En pareil cas, la résistance se transmet aux bactéries filles. Les bactéries ayant reçu cet élément mobile peuvent se rétablir et redevenir sensibles aux antibiotiques si elles ne sont pas exposées à ces derniers²⁰⁻²². La figure 3 résume la manière dont les bactéries peuvent acquérir de la résistance aux antibiotiques¹¹.

Mécanismes de résistance

Il existe quatre mécanismes principaux par lesquels les micro-organismes développent de la résistance, et ils sont présentés au tableau III²⁰.

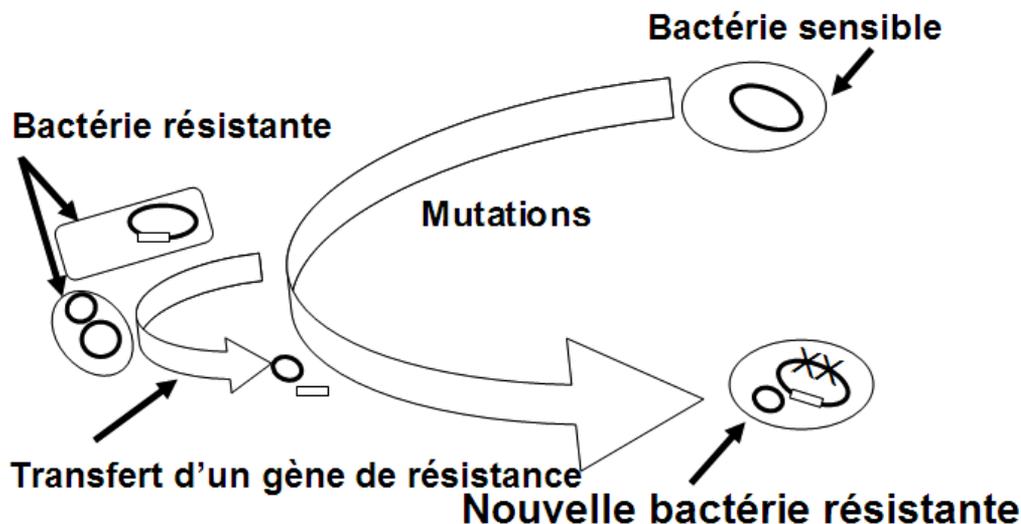
Inhibition enzymatique

Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimuli externes). On appelle inductible une résistance qui se produit à la suite d'une exposition à un agent d'une classe pharmacologique donnée et constitutive lorsque les gènes à l'origine de la résistances'expriment en permanence, même en l'absence de tout antibiotique²⁰⁻²².

Production de β -lactamases

Les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries et transmises par des chromosomes ou des plasmides. Elles constituent un mécanisme de résistance très efficace. Les β -lactamases inactivent les lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame. Puisque ce sont les antibiotiques les plus prescrits au monde, il n'est pas étonnant que la résistance à cette importante classe de médicaments pose un problème inquiétant²⁰⁻²². Parmi les bactéries à gram positif, le *Staphylococcus aureus* ainsi que l'entérocoque sont les pathogènes les plus susceptibles de produire des β -lactamases transmises par des plasmides et d'hydrolyser les pénicillines ou les céphalosporines. Les bacilles à gram négatif (BGN), en particulier les entérobactéries, produisent une grande variété de β -lactamases, qui sont subdivisées en plusieurs sous-groupes. Ainsi, il existe

Figure 3. Émergence d'une résistance acquise aux antimicrobiens¹¹



Traduit de la référence 11, Campagne de prévention de la résistance antimicrobienne du CDC américain. Les XX de la nouvelle bactérie signifient qu'elle a maintenant acquis de la résistance.

Tableau III : Mécanismes de résistance²⁰

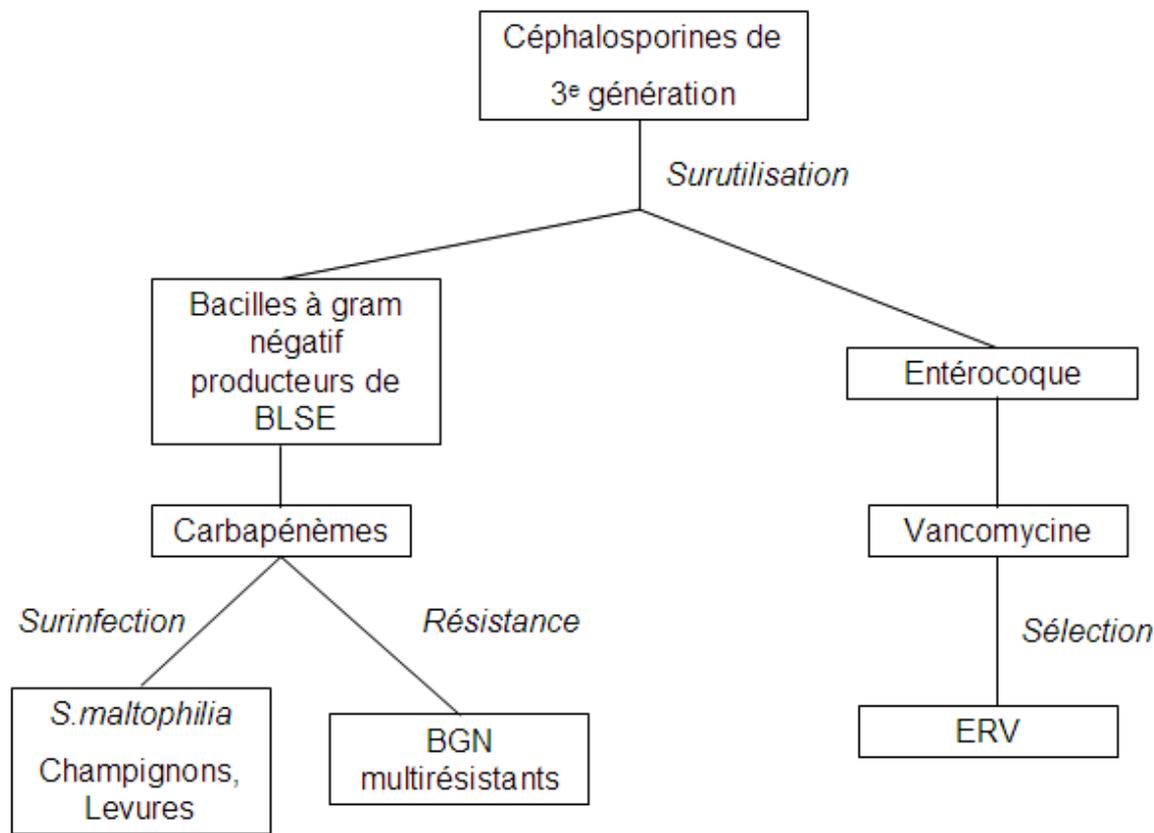
Mécanismes de résistance	Conséquences
Inhibition enzymatique	Production d'une enzyme qui inactive ou détruit l'antibiotique; Mécanisme de résistance le plus répandu.
Réduction de la perméabilité cellulaire	Changements de perméabilité de la paroi ou de la membrane bactérienne empêchant le médicament d'atteindre sa cible.
Altération des sites de liaison ciblés par l'antibiotique	Baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action.
Pompes à efflux	Antibiotique éjecté de la cellule par transport actif et site d'action devenant inaccessible.

plusieurs familles de β -lactamases, et on découvre régulièrement de nouvelles familles importantes d'enzymes²⁰⁻²².

Au début des années 1980, les céphalosporines de troisième génération (C3G) ont été commercialisées, mais à la suite de leur sur-utilisation pour le traitement de plusieurs infections, des changements relativement mineurs des séquences des gènes originaux ont entraîné une modification significative de l'affinité des enzymes pour le substrat, et il s'est développé un groupe de β -lactamases à spectre étendu, les BLSE ou ESBL. La majorité de ces BLSE est dérivée des spectres TEM-1 et SHV-1²³⁻²⁶. Actuellement, il existe plus de 90 types de β -lactamases TEM et 25 types de β -lactamases SHV. De nouvelles familles de BLSE ont été décrites récemment (CTX-M, OXA, etc.). La figure 4 présente un exemple de conséquences dues à une surutilisation des C3G²³⁻²⁶.

La résistance a évolué rapidement, et la substitution d'un petit nombre d'acides aminés des β -lactamases a permis ensuite à un certain nombre de bactéries de devenir encore plus résistantes, les β -lactamases médiées par le gène AmpC ou céphalosporinases de haut niveau. Récemment, l'hyperproduction de céphalosporinases chromosomiques de très haut niveau a conféré également une nouvelle sorte de résistance aux C3G. Ces enzymes ne détruisent pas l'antibiotique mais inhibent l'accès à son site d'action. Elles sont synthétisées chez des espèces naturellement productrices de céphalosporinases inductibles (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) qui, à la suite d'une mutation, en produisent en très grandes quantités. Il s'agit d'un phénotype qualifié de « hyperproduction de céphalosporinases » ou de « céphalosporinases dérégimées »²³⁻²⁶.

Figure 4. Conséquences d'une surutilisation de céphalosporines de 3^e génération²³⁻²⁶



BGN : Bacilles à gram négatif; BLSE : β -lactamases à spectre étendu; ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine

Par surcroît, la production de carbapénémases ou de métallo- β -lactamases par les BGN peut les rendre résistantes à toutes les β -lactamines, y compris les carbapénèmes.

Bref, l'augmentation progressive de la résistance aux pénicillines, aux C1G, C2G et aux C3G avec l'apparition des BLSE, puis la diminution de l'efficacité des inhibiteurs de β -lactamases et finalement la production de carbapénémases inactivant les carbapénèmes restreignent considérablement l'arsenal thérapeutique dont nous disposons et rendent le traitement antibiotique des infections résistantes de plus en plus complexe²³⁻²⁶. Le tableau IV présente les différents types de β -lactamases²³⁻²⁶.

Mentionnons qu'il existe d'autres enzymes pouvant détruire d'autres classes pharmacologiques : l'aminoglycoside (AMG) acétyltransférase, l'AMG adényltransférase ou l'AMG phosphotransférase peuvent détruire les aminosides, et l'érythromycine estérase ou le chloramphénicol acétyltransférase en sont d'autres exemples²³⁻²⁶.

Réduction de la perméabilité cellulaire

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires : une membrane cytoplasmique sépare leur cytoplasme du milieu externe. Les bactéries à gram négatif sont également munies d'une enveloppe additionnelle, la paroi externe, qui sert de barrière et protège les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) du milieu externe. Les nutriments et les antibiotiques doivent traverser cette enveloppe pour pénétrer dans la bactérie. Le passage se fait par diffusion passive à travers les canaux que forment les protéines canaliculaires nommées porines^{25,26}. La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie. Une altération des porines dans la paroi des bactéries à gram négatif peut réduire ou bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action. Cette forme de résistance s'exerce généralement à l'endroit de plusieurs antibiotiques appartenant à plus d'une classe, étant donné que de nombreux médicaments différents peuvent emprunter la même porine. D'autre part, la résistance est spécifique quand un seul agent emprunte cette porine. Par exemple, la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénem illustre la résistance spécifique causée par la perte d'une porine

Tableau IV : Famille de β -lactamases²³⁻²⁶

Types de β -lactamases	Antibiotiques inactivés	Ne sont pas inactivés
Pénicillinases	Pénicilline G, aminopénicillines, carboxypénicillines et uréidopénicillines.	Cloxacilline, céphalosporines.
Céphalosporinases de bas niveau	Pénicillines, C1G et parfois C2G.	C3G, céphamycines ¹ , carbapénèmes.
BLSE	Pénicillines, C1G, C2G, C3G.	Céphamycines ¹ , Association avec un inhibiteur de β -lactamases ² carbapénèmes.
Céphalosporinases de haut et très haut niveau (hyperproductive)	Pénicillines, C1G, C2G, C3G, céphamycines ¹ et association avec inhibiteur de β -lactamases.	Céfépime, Carbapénèmes.
Carbapénémases	Toutes les β -lactamines y compris les carbapénèmes.	Fluoroquinolones (parfois résistance associée).

BLSE: β -lactamases à spectre étendu ; CGI : Céphalosporines de 1^{re} génération ; CG2 : Céphalosporines de 2^e génération ; CG3 : Céphalosporines de 3^e génération

1- Céfoxitine, céfotétan

2- Acide clavulanique et tazobactam

propre aux carbapénèmes^{25,26}. Les mutations des porines joueraient un rôle important dans l'émergence d'une résistance, particulièrement à la suite d'une réduction du calibre des canaux ou du nombre de porines. L'imperméabilité liée aux porines s'associe souvent à la synthèse de β -lactamases pour conférer une résistance à la bactérie. Il arrive à l'occasion qu'une bactérie ne devienne résistante que lorsque ces deux phénomènes se produisent simultanément. Par exemple, pour les bactéries *Enterobacter sp.* et *Serratia sp.*, la résistance à l'imipénem résulte à la fois d'une modification de la perméabilité cellulaire et d'une hausse de la synthèse des β -lactamases chromosomiques^{25,26}.

Altération (ou modification) des sites de liaison

Phénomène engendré par des chromosomes ou des plasmides, ce mécanisme de résistance produit une baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action. Voici quelques exemples de ce mécanisme de résistance:

1. Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) aussi connues sous PBP (*Penicillin Binding Protein*)

Ce phénomène réduit l'affinité de la cible (PLP) pour les β -lactamines soit par une mutation des gènes chromosomiques, soit par l'acquisition de gènes supplémentaires exprimant de nouvelles PLP. Ce mécanisme de résistance est important chez les cocci à gram positif, comme le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pneumoniae*, alors qu'il serait beaucoup plus rare chez les bactéries à gram négatif. Parmi les

bactéries à gram négatif, la résistance par altération des PLP s'observe chez les espèces du genre *Neisseria* et, plus rarement, chez l'*Haemophilus influenzae*^{20,22,26}.

2. Altération des sites de liaison ribosomiaux

L'altération intracellulaire de la sous-unité ribosomale ciblée dans la bactérie peut atténuer les effets antibactériens des macrolides, de la clindamycine, des aminosides ou du chloramphénicol. Cette altération cause une inhabilité d'inhibition de la synthèse protéique et de la croissance bactérienne pour les antibiotiques qui ne peuvent plus se lier au site ribosomal^{20,22,26}.

3. Altération de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase

L'ADN gyrase est une enzyme nécessaire à l'activité des quinolones. Des mutations spontanées d'un seul acide aminé de l'ADN gyrase engendrent de la résistance. Il en est de même pour les mutations de la topoisomérase IV^{20,22,26}.

4. Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne

Ce phénomène peut être induit par l'utilisation de la vancomycine, comme pour l'entérocoque résistant à la vancomycine^{20,22,26}.

5. Altération des enzymes cibles

Une modification de la dihydroptéroate synthétase résistant à la liaison avec les sulfamidés et de la dihydroptéroate réductase insensible au triméthoprim entraîne également une résistance. La résistance des bactéries à gram négatif envers les sulfamidés est

attribuable aux plasmides générant des enzymes résistantes^{20,22,26}.

Pompes (transporteurs) à efflux

L'antibiotique ne peut atteindre son site d'action par pompage actif de l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie (efflux). Les transporteurs d'efflux de plusieurs médicaments sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens. Ces pompes ont besoin d'énergie. L'exposition aux antibiotiques favorise une surexpression par mutation de transporteurs, entraînant une hausse de la résistance bactérienne. Il est également possible qu'une résistance par efflux apparaisse à cause de l'exposition à un antibiotique d'une autre classe. Ainsi, on sait que la ciprofloxacine peut favoriser l'émergence d'une résistance à la céphalosporine par la voie de ce mécanisme. Parmi les bactéries d'importance clinique munies d'une pompe à efflux comme mécanisme de résistance, on trouve l'*E. coli* et le *Shigella*. Le *S. aureus* peut également comporter une pompe à efflux lui permettant d'acquérir une résistance aux macrolides^{20,22,26}.

Le tableau V présente les mécanismes de résistance majeurs des principales classes pharmacologiques^{1-3,20}.

Bactéries pathogènes résistantes préoccupantes

La résistance aux bactéries à gram positif et à gram négatif constitue un problème important qui prend de l'ampleur. En fait, il constitue même un enjeu de santé publique, et c'est en milieu hospitalier que l'on retrouve le plus grand nombre de bactéries résistantes, en particulier dans les unités de soins intensifs, où les patients présentent souvent des facteurs de risque importants, tels l'exposition antérieure aux antibiotiques, l'immunosuppression ou une chirurgie majeure récente ainsi qu'un état fragilisé nécessitant la présence d'un cathéter veineux central ou d'une sonde urinaire, la ventilation mécanique assistée, l'intubation ou l'alimentation parentérale²⁷.

Bactéries à gram positif

Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est une bactérie à gram positif pouvant causer des infections nosocomiales graves. Il fut isolé en Europe pour la première fois en 1960. Les infections à SARM semblent s'être disséminées rapidement aux États-Unis et être devenues endémiques dans plusieurs hôpitaux américains durant les années 1980 alors que 10 à 40 % des isolats de *S. aureus* étaient confirmés résistants à la méthicilline. Au Canada, la première souche fut identifiée en 1979, et la première épidémie se produisit en 1981. Les résultats d'une étude nationale réalisée dans le cadre du

Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales révélèrent qu'entre 1995 et 2004, le taux de SARM dans les hôpitaux canadiens était passé de 0,46 à 5,9 cas pour 1000 hospitalisations²⁸. Selon une autre étude effectuée dans 48 centres canadiens en 2006, 11 700 des 29 000 patients hospitalisés porteurs de SARM présentaient une infection. Au Québec, le nombre de souches de SARM soumises au Laboratoire de santé publique pour analyse a augmenté considérablement à la fin des années 1990^{28,29}. La figure 5 présente le taux d'incidence globale de SARM pour 1 000 admissions dans les hôpitaux du Canada, de 1995 à 2007, et met en évidence la hausse constante du nombre de cas²⁷.

SARM hospitalier (SARM-N)

Le SARM devient résistant à la méthicilline par l'acquisition d'un gène produisant une modification de la protéine liant la pénicilline (PLP2a). Cette protéine est encodée par le gène *mecA* localisé sur un élément génétique mobile. Elle agit comme transpeptidase, reliant les peptidoglycannes essentiels à la structure membranaire de la cellule bactérienne. Les PLP2a sont différentes des PLP ordinaires par leur très faible affinité pour les antibiotiques possédant un anneau β -lactame. Pour cette raison, les pénicillines, les céphalosporines et autres β -lactamines ne sont pas actives contre le SARM-N, et une résistance croisée se produit avec la clindamycine, les carbapénèmes, les macrolides et les tétracyclines. La vancomycine devient une alternative possible de première intention. Au cours des dernières années, de nouvelles molécules plus coûteuses et toxiques ont été synthétisées pour nous aider dans la lutte contre le SARM, tels le linézolide, la tigécycline, la daptomycine, le ceftobiprole et la dalbavancine^{28,29}.

SARM-communautaire (SARM-C)

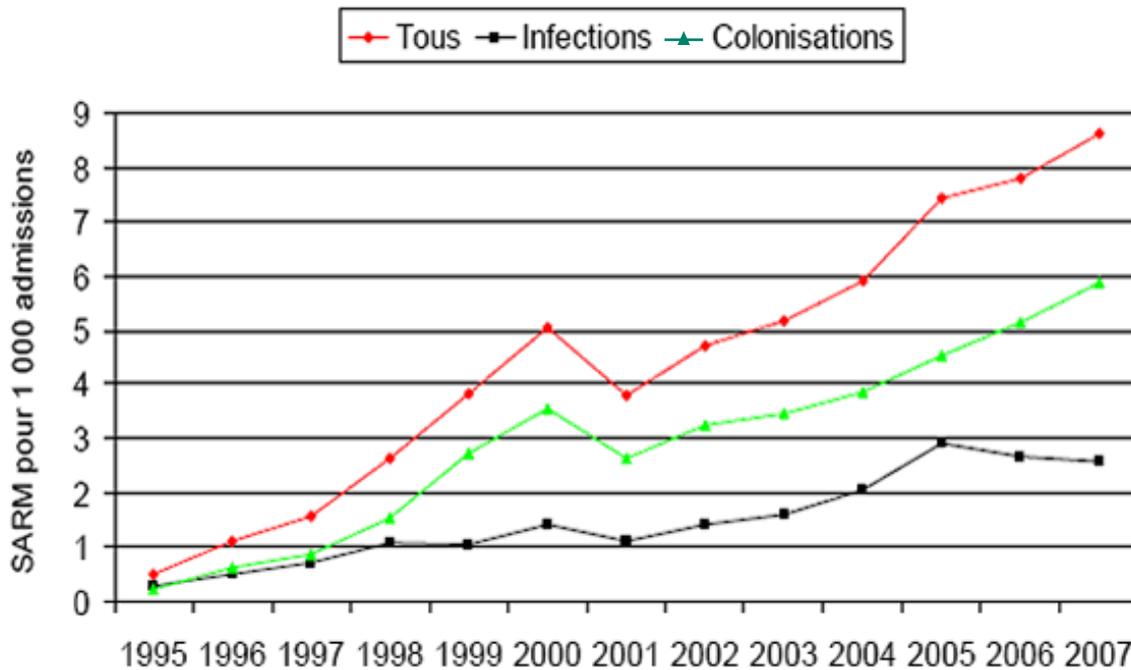
On contracte généralement le SARM généralement en milieu hospitalier mais depuis quelques années, de nouvelles souches de SARM apparaissent en milieu communautaire. Contrairement au SARM-N, le SARM-C se propage dans la population en bonne santé, où les individus sont en contact physique étroit, comme chez les sportifs, les enfants en garderie, les détenus, les militaires et les autochtones. Le premier cas a été décrit aux États-Unis en 1982 avec une souche peu invasive, résistante aux β -lactamines, mais sensible à d'autres antibiotiques, comme la doxycycline et la clindamycine. Depuis, la fréquence et la gravité de ces infections est en augmentation constante^{30,31}. Depuis 2004, certaines souches plus pathogènes ont émergé et sont apparues au Canada. Les souches USA300 et USA400 présentent une multirésistance et peuvent être la cause de nécrose tissulaire et d'infections invasives plus graves. Une excellente revue sur le sujet a été publiée dans un précédent numéro du *Pharmactuel*³¹.

Tableau V : Principaux mécanismes de résistance selon la classe pharmacologique^{1-3,20}

Antibiotiques	Résistance chromosomique	Résistance extra-chromosomique
Aminosides	↓ perméabilité, Modification de la cible (protéine S12 sous-unité 30S).	Inactivation par acétyltransférases, nucléotidyltransférases et phosphotransférases.
β-lactamines	↓ perméabilité, ↓ affinité des PLP, ↓ synthèse des PLP, Synthèse de nouvelles PLP, Inactivation enzymatique par des céphalosporinases.	Inactivation par diverses β-lactamases ou carbapénémases.
β-lactamines & inhibiteurs de β-lactamases	Inactivation par des céphalosporinases chromosomiques.	Inactivation par β-lactamases hyperproductrices et β-lactamases résistantes aux inhibiteurs.
Glycopeptides		Modification de la cible, ↓ affinité, ERV, 6 gènes de résistance identifiés (VanA, VanB, etc).
Macrolides		Méthylation du ribosome bactérien (ARN 23S).
Chloramphénicol	↓ perméabilité	Efflux actif, Inactivation par acétyltransférases.
Quinolones	Modification de la cible ADN-gyrase ou topoisomérase IV (gène gyrA, gyrB ou parC) par mutation spontanée, ↓ perméabilité.	
Rifampicine	Modification de la cible (ARN polymérase ADN dépendante).	
Sulfamidés	↓ perméabilité, Modification par mutation de la dihydroptéroate synthétase.	Dihydroptéroate synthétase additionnelle sans affinité pour sulfamidés.
Tétracyclines	↓ perméabilité	Efflux actif spécifique.
Triméthoprim	↓ perméabilité, Mutation de dihydrofolate réductase.	Dihydrofolate réductase additionnelle insensible au triméthoprim.

ADN : Acide désoxyribonucléique ; ARN : Acide ribonucléique ; ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine ; PLP : Protéine liant la pénicilline

Figure 5. Taux d'incidence globale de SARM pour 1 000 admissions, au Canada, de 1995 à 2007²⁸



SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

Tiré de la référence 28, avec autorisation, rapport du Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales

Streptococcus pneumoniae multirésistant

Les infections à *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) sont relativement fréquentes et affectent aussi bien l'enfant que l'adulte avec toutefois une incidence plus élevée aux extrêmes de l'âge. Les pneumocoques sont responsables d'infections invasives, principalement la pneumonie bactérienne, la méningite et la septicémie, et sont la principale cause d'otite moyenne aiguë chez l'enfant³². Ce type d'infection représente un enjeu de santé publique important. En 1999, un programme de vaccination gratuite a été introduit pour les jeunes enfants et pour les individus avec facteurs de risque particuliers. En 2000, le programme a été étendu aux individus de 65 ans ou plus. L'introduction du vaccin au calendrier d'immunisation des jeunes enfants a eu un impact majeur sur l'incidence des pneumocoques invasives dans ce groupe d'âge. Par opposition, il n'y a pas eu de diminution importante dans le nombre de cas dans la population adulte depuis 2000³².

Selon le rapport de surveillance de l'année 2007 de l'INSPQ (Institut national de santé publique du Québec), pour les souches provenant des hôpitaux sentinelles, la résistance aux macrolides est passée de 10 % en 1997 à 21,7 % en 2007 ; le taux de résistance à la clindamycine était de 12,4 % et le taux de résistance au triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) de 7 %. Par contre, 16,2 % des souches n'étaient pas sensibles à la pénicilline G. L'analyse démontre une résistance croisée entre la pénicilline G et d'autres classes d'antibiotiques,

particulièrement les macrolides, la clindamycine et le TMP-SMX³³. Heureusement, pour le moment au Québec, le taux de résistance aux fluoroquinolones des souches invasives demeure faible, avec un taux inférieur à 2 %³³.

Entérocoque résistant à la vancomycine

L'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) a fait son apparition en Ontario en 1993 et au Québec à la fin des années 1990 dans certains centres hospitaliers de soins aigus. Les données de surveillance pour l'année 2006-2007 font état de 834 nouveaux cas d'ERV. On observe ce phénomène surtout à Montréal et dans ses régions limitrophes ainsi que dans la région de la Mauricie et Centre-du-Québec. Les infections à ERV peuvent être dangereuses chez les hôtes fragiles et sont difficiles à traiter en raison des options thérapeutiques limitées. De plus, le potentiel réel de transfert des gènes de résistance de l'ERV vers des espèces virulentes, tel le *Staphylococcus aureus*, en inquiète plusieurs. L'utilisation abusive de la vancomycine est le facteur principalement responsable de l'émergence de cette résistance³⁴.

Bactéries à gram négatif

Entérobactéries productrices de BLSE

Parmi les BGN, les entérobactéries sont responsables de la majorité des infections nosocomiales. L'un des mécanismes courants de la résistance bactérienne des

BGN est la production de β -lactamases. Le premier isolat producteur de BLSE à transmission plasmidique a été observé en Allemagne en 1983 et rapidement après en Amérique³. Cette lactamase a été tout d'abord identifiée chez une souche de *Klebsiella pneumoniae*. Cette enzyme s'est rapidement et facilement transmise aux autres BGN, dont l'*Escherichia coli*. Par la suite, l'augmentation spectaculaire de la résistance des bactéries aux β -lactamines a été largement associée à la propagation des BLSE. Même si les souches de *K. pneumoniae* et d'*E. coli* sont le plus souvent associées à la production de BLSE, d'autres isolats de BGN, producteurs de BLSE, ont déjà été détectés, mais semblent relativement rares^{35,36}. La prévalence des bactéries productrices de BLSE demeure mal connue dans la plupart des hôpitaux, malgré les nombreux rapports d'éclosions d'infections nosocomiales dues à ces microorganismes. L'impact de cette résistance est très important, surtout dans les unités de soins intensifs. La difficulté de détecter la production de BLSE au moyen des méthodes courantes de détermination de la sensibilité aux antibiotiques a fait l'objet d'articles bien documentés^{26,35,36}.

Entérobactéries productrices de céphalosporinases chromosomiques de haut niveau (ou β -lactamases de type AmpC)

Initialement, les céphalosporinases étaient connues comme des enzymes chromosomiques retrouvées chez le *Pseudomonas aeruginosa* et pouvaient être induites par des antibiotiques, comme la céfoxitine, la céfotaxime et la ceftazidime. L'hyperproduction de ces enzymes est associée à une diminution du nombre de porines dans la membrane externe des bactéries. La transmission plasmidique et la promiscuité dans la famille des entérobactéries entraînent des taux très élevés de céphalosporinases chez les *E. coli* et *K. pneumoniae* mais aussi chez les souches d'*Enterobacter* et de *Citrobacter*. L'expression de cette céphalosporinase est médiée par le gène Amp-C. Plus de 20 lactamases de type Amp-C différentes ont été retrouvées. Ceci entraîne une résistance de haut niveau aux lactamines. Seule la sensibilité à la céfépime et aux carbapénèmes est maintenue^{10,26,37}.

Bactéries productrices de carbapénémases

Des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* producteurs de carbapénémases peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales graves et difficiles à traiter^{10,26}.

Résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones

Au Québec, les lactamines et les fluoroquinolones (FQ) sont les antibiotiques les plus prescrits dans le traitement des infections à BGN. Parallèlement

à la résistance aux β -lactamines, la résistance des entérobactéries aux FQ s'est également développée. Elle est principalement due à une augmentation significative de l'utilisation des FQ dans le traitement des pneumonies, des infections urinaires, des infections de la peau et des tissus mous. Les mécanismes de résistance aux FQ sont de deux types : altération de la cible aux FQ et efflux avec diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique. C'est l'expression d'une protéine acR par mutation du gène qui entraîne cet effet³⁷.

Autres bactéries résistantes préoccupantes

En milieu communautaire, la recrudescence de la tuberculose causée par des souches de *Mycobacterium* multirésistantes peut retarder le début d'un traitement adéquat et mener le patient à une détérioration rapide de sa condition et à une hospitalisation. Le gonocoque résistant à la pénicilline en est aussi un autre exemple³⁸. Au Québec, les infections urinaires à *E. coli* présentent maintenant un taux de résistance d'environ 15 % au TMP-SMX, médicament qui constitue habituellement le traitement de première intention³⁹.

Prévention de la résistance

Rôle du pharmacien

L'émergence de résistance, bien qu'étant un phénomène naturel d'adaptation des micro-organismes à leur environnement, peut être accélérée par divers facteurs. Toute mauvaise utilisation des antimicrobiens, tout usage abusif et traitement trop court, toute posologie insuffisante, activité trop faible et maladie ne relevant pas du médicament en question renforcent considérablement la probabilité que la bactérie ou d'autres micro-organismes s'adaptent et se multiplient au lieu de disparaître. En tant que pharmaciens, nous devons nous assurer que les antibiotiques soient utilisés de façon appropriée. L'usage éclairé d'antibiotiques se définit comme étant la sélection optimale de l'agent, de la dose et de la durée du traitement antibactérien résultant en la meilleure évolution clinique en termes de thérapie ou de prévention, avec le moins de toxicité et d'impact sur la résistance⁴⁰.

Pour toutes ces raisons, l'amélioration de l'emploi de ces médicaments est une priorité si on veut lutter contre l'émergence et la propagation des résistances. En établissement de santé, il faut s'assurer que nos systèmes de distribution des antibiotiques soient bien adaptés. Souvent des systèmes d'arrêt automatique, mis en place pour éviter des traitements prolongés inutilement, peuvent à l'inverse causer un retard de renouvellement des ordonnances d'antibiotiques pour des infections sérieuses et ainsi favoriser l'émergence de résistance si l'attente se prolonge. Le pharmacien devrait également participer activement aux comités multidisciplinaires favorisant l'usage approprié des médicaments et la prévention des infections.

Tableau VI : Stratégies de prévention selon approche multidisciplinaire^{2,11,12,41}

Stratégies	Moyens	Effets
Lutte contre les infections	Vaccination, retrait rapide des cathéters.	Prévient infection, réduit exposition aux antimicrobiens, émergence et sélection de souches résistantes.
Diagnostic adéquat et traitement efficace des infections	Identification rapide du pathogène, détermination de la sensibilité, sélection, posologie et durée optimales du traitement, consultation des spécialistes au besoin.	Contribue à réduire risque d'émergence et de sélection de micro-organismes résistants.
Utilisation judicieuse des antimicrobiens	Utilisation des données de sensibilité locale en traitement empirique, programmes de surveillance quantitative et qualitative de l'usage des antibiotiques, traitement de l'infection et non- contamination ou colonisation, savoir dire non à la vancomycine, cesser le traitement si l'infection est résolue ou non probable.	Prévient usage abusif d'antimicrobiens à large spectre et traitements inutiles.
Prévention de la transmission	Dépistage des patients/du personnel colonisés, identification précoce des micro-organismes résistants, isolement et lavage des mains, barrières préventives importantes (gants, masque, blouse), communication entre les établissements lors du transfert d'un patient colonisé, bon rapport nombre de patients/membres du personnel, espacement des lits.	Permet de réduire la transmission des micro-organismes résistants d'une personne à l'autre, permet de réduire la résistance à grande échelle, préserve l'efficacité des antibiotiques courants.

Stratégies de prévention

La prévention de la résistance doit s'effectuer selon une approche multidisciplinaire. Quatre stratégies pour prévenir ou retarder l'émergence de résistance ont été établies et sont présentées au tableau VI^{2,11,12,41}.

Surveillance quantitative et qualitative de l'usage des antibiotiques

Afin de favoriser l'utilisation appropriée des anti-infectieux et ainsi prévenir l'émergence de résistance, la mise en place des programmes de surveillance quantitative et qualitative de l'usage des antibiotiques dans les établissements de santé du Québec est primordiale. Une prise de position récente de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) et de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) stipule que la réduction de la consommation des antibiotiques est l'une des mesures les plus importantes pour lutter contre le développement des résistances^{3,42}. Un cadre de référence provincial relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier a récemment été publié par le Conseil du médicament⁴³. Un article complet est consacré au parrainage de l'usage des antimicrobiens dans le présent numéro du *Pharmactuel*⁴⁴.

Discussion et conséquences de la résistance

Il est actuellement prouvé que l'utilisation des antibiotiques est le facteur de risque le plus important dans le développement de la résistance bactérienne. De nombreuses études ont démontré le rôle prépondérant des antibiotiques dans l'émergence de la résistance. En effet, les antibiotiques agissent à plusieurs niveaux : ils peuvent transformer la flore normale du patient, favoriser la colonisation par des bactéries résistantes et faciliter leur dissémination. Cette pression de sélection est d'autant plus marquée que le nombre de patients traités est important et que la durée d'hospitalisation est longue.

La résistance antimicrobienne comporte de graves conséquences ayant des impacts majeurs tant sur la qualité des soins que sur les patients et les coûts. La résistance bactérienne entraîne une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts en soins de santé, causée par des hospitalisations plus longues et la nécessité d'utiliser des médicaments plus coûteux et souvent plus toxiques⁴⁵. Lors d'une étude cas-témoins, on a évalué les répercussions cliniques et économiques de l'émergence de résistance aux C3G chez des espèces d'*Enterobacter*. L'émergence de résistance a été associée à une augmentation de la mortalité (risque relatif : 5,02 ; p = 0,01), de la durée d'hospitalisation (1,5 fois, p < 0,001) et des coûts hospitaliers (1,5 fois, p < 0,001). Elle a été liée à une durée médiane d'hospitalisation de neuf jours et à des coûts hospitaliers moyens de 29 379 \$⁴⁶.

Les taux de résistance bactérienne aux antibiotiques ont un impact important sur le choix de l'agent thérapeutique en traitement empirique. Plusieurs études menées au cours des deux dernières décennies ont démontré qu'un traitement antimicrobien initial inadéquat constitue un facteur de risque indépendant de toute mortalité chez les patients⁴⁷⁻⁵³.

Les dépenses encourues par les individus comme par les gouvernements pour traiter les infections multirésistantes sont parfois extrêmement élevées⁴⁶. Les infections causées par des micro-organismes résistants ajoutent environ 200 millions \$ par année aux coûts directs d'hospitalisation au Canada^{2,54,55}. Selon une autre étude pharmaco-économique canadienne, étant donné la rapidité de l'escalade des bactéries résistantes dans les hôpitaux, on estime qu'il faudrait un budget annuel d'au moins 1,8 milliard \$, uniquement en frais de médicaments pour traiter les infections résistantes^{56,57}. Pour le Québec, le Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ), à partir des données de 2000-2001, a estimé que le coût attribuable au traitement d'une infection à SARM est évalué à 14 360 \$ et il peut même atteindre 29 000 \$ dans les cas de bactériémie²⁹.

L'émergence d'une résistance bactérienne a incité les compagnies pharmaceutiques à mettre au point des antibiotiques plus puissants, ayant un spectre d'activité plus large. Cependant, l'utilisation de ces agents mène à l'apparition de souches bactériennes démontrant de nouveaux modes de résistance. Parfois, les bactéries acquièrent une résistance aux antibiotiques plus rapidement qu'il n'est possible pour l'industrie de créer de nouveaux médicaments. Au Canada, plusieurs maladies infectieuses d'origine bactérienne résistent déjà à certains antibiotiques, et quelques-unes résistent même à tous les antibiotiques actuels. Le nombre d'antibiotiques dont nous disposons actuellement est limité, en particulier ceux contre les bactéries à gram négatif. Il serait donc nécessaire d'élaborer de nouvelles stratégies tenant compte à la fois du besoin de traiter les patients et de la nécessité de prévenir l'émergence de nouvelles souches bactériennes résistantes.

Il faut, de façon concomitante, développer différentes stratégies de prévention : lutte contre les infections, diagnostic adéquat et traitement efficace des infections, usage judicieux des antimicrobiens et prévention de la transmission des micro-organismes résistants. Des programmes de surveillance quantitative et qualitative de l'usage des antibiotiques jumelés à la surveillance du taux de résistance sont nécessaires. La prévention de la résistance doit s'effectuer selon une approche multidisciplinaire, et le pharmacien est appelé à y jouer un rôle primordial. Les conséquences de l'inefficacité des antimicrobiens et les dangers de la transmission des bactéries résistantes entre les patients hospitalisés se

répercutent directement sur la qualité des soins fournis dans les établissements de santé. La croissance des bactéries multirésistantes dans le milieu hospitalier nous oblige donc à reconnaître tant l'importance du phénomène que l'urgence d'agir.

Conclusion

Le nombre croissant de sujets immunosupprimés, les interventions chirurgicales nombreuses, l'utilisation accrue de procédures invasives surtout à l'unité de soins intensifs, les failles dans le système de contrôle des infections et l'usage extensif d'antibiotiques en agriculture et pour l'élevage animal sont au nombre des facteurs épidémiologiques responsables du développement et de la propagation de souches résistantes aux antibiotiques. Cependant, le nombre de micro-organismes pathogènes résistants augmente surtout en raison de l'utilisation inappropriée des antimicrobiens et du respect insuffisant des recommandations concernant la lutte contre les infections.

L'usage abusif des antibiotiques exerce une pression sur les micro-organismes, qui développent de la résistance par plusieurs mécanismes, dont l'inhibition enzymatique, la réduction de la perméabilité cellulaire, l'altération des sites de liaison ciblés par l'antibiotique et la production de pompes à efflux. La résistance se développe selon les différentes étapes. À la suite de l'émergence de micro-organismes résistants, nous observons l'élimination graduelle de la flore normale sensible au médicament et la colonisation par des micro-organismes résistants. Le contact d'une personne à l'autre favorise leur transmission dans l'environnement, et finalement la transmission globale se produit.

En milieu hospitalier, le traitement des infections causées par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, l'entérocoque résistant à la vancomycine et les bacilles à gram négatif multirésistants devient de plus en plus problématique. L'émergence d'une résistance est inévitable, puisque les bactéries continueront d'évoluer en réponse aux antibactériens présents dans leur environnement. Il est cependant possible d'accroître le rendement des antibiotiques existants et de réduire la menace que constitue la résistance bactérienne. Parmi les stratégies de prévention, l'usage optimal des antibiotiques constitue la pierre angulaire de la réduction de l'antibiorésistance. La lutte contre les infections et les mesures préventives contribueraient également à limiter la propagation de souches bactériennes résistantes. Une collaboration multidisciplinaire et la mise sur pied d'un programme de surveillance efficace de l'usage des antimicrobiens devraient être intégrées dans les objectifs d'amélioration de la qualité des soins dans tous les établissements de santé.

Remerciements

J'aimerais remercier tout particulièrement Mme Hélène Paradis, pharmacienne, pour sa révision minutieuse et ses commentaires pertinents qui furent grandement appréciés lors de la rédaction de cet article.

Pour toute correspondance :

Sylvie Carle

Centre universitaire de santé McGill

Hôpital Royal Victoria

Département de pharmacie, C8.11A

687, avenue des Pins ouest

Montréal, QC, H3A 1A1

Téléphone : 514 934-1934, poste 34363

Télécopieur : 514 843-1614

Courriel : sylvie.carle@muhc.mcgill.ca

Téléavertisseur : 514 406-4535

Références

1. Avorn JL, Barrett JF, Davey PG, McEwen SA, O'Brien TF, Levy SB. Organisation mondiale de la santé (OMS). Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups: alliance for the prudent use of antibiotics, 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf (site visité le 30 mars 2009).
2. Conly J. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002;167:885-91.
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et coll. Infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
4. Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2005;25:1116-25.
5. Avorn JL, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000;133:128-35.
6. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infections. *N Engl J Med* 1992;326:281-6.
7. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia* 1996;12:9-16.
8. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest* 2001;119(suppl 2):397-404.
9. Simonsen GS, Tapsall JW, Allegranzi B, Talbot EA, Lazzari S. The antimicrobial resistance containment and surveillance approach – a public health tool. *Bulletin of World Health Organization* 2004;82:928-34.
10. Ahmad M, Urban C, Mariano N, Bradford PA, Calgani E, Projan JS et coll. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1999;29:352-5.
11. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings ». <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/ha/slideset.htm> (site visité le 23 avril 2009).
12. Murthy R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. *Chest* 2001;119(suppl 2):405-11.
13. Rybak MJ. Resistance to antimicrobial agents: an update. *Pharmacotherapy* 2004;24(suppl 12):203-15.
14. Morley PS, Apley MD, Besser TE, Burney DP, Fedorka-Cray PJ, Papich MG et coll. Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 2005;19:617-29.
15. Sorensen TL, Blom M, Monnet DL, Fridmott-Møller N, Poulsen RL, Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Engl J Med* 2001;345:1161-6.
16. Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques : Agroalimentaire, 2005. <http://www.ccar-ccra.com/french/agrifood-f.shtml> (site visité le 31 mars 2009).
17. McEwen S. Santé Canada. Rapport du Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine. Direction des médicaments vétérinaires, 2002. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-mam_final_report-rapport_06-27_cp-pc_f.html (site visité le 31 mars 2009).
18. Younes T, Diouri A. Antibiorésistance et consommation de viande. *Reviews in Biology and Biochemistry* 2004;3:2-15.

19. Graham DR, Correa-Villasenor A, Anderson RL, Vollman JH, Baine WB. Epidemic neonatal gentamicin-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection associated with nonspecific topical use of gentamicin. *J Pediatr* 1980;97:972-8.
20. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Sixième édition, Elsevier, Churchill Livingstone éditeurs, USA. Édition en ligne. <http://www.ppidon-line.com> (site visité le 1er avril 2009).
21. Lewis R. US Food and Drug Administration (FDA). The rise of antibiotic-resistant infections. http://www.fda.gov/fdac/features/795_antibio.html (site visité le 23 avril 2009).
22. Yamashita SK, Louie M, Simor AE, Rachlis A. Microbiological surveillance and parenteral antibiotic use in a critical care unit. *Can J Infect Dis* 2000;11:107-11.
23. Sanders CC, Sanders WE Jr. β -lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992;15:824-39.
24. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
25. Knothe GP, Shah P, Kremery V, Antai M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftioxin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11:315-7.
26. Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum β -lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M Genes. *Clin Infect Dis* 2004;38:1736-41.
27. Kollef MR, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134:298-314.
28. Agence de la santé publique du Canada. Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales : Surveillance de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) chez les patients hospitalisés dans des hôpitaux canadiens de soins de courte durée. http://www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/reports-rapport/mrsa-sarm_result-fra.php (site visité le 19 avril 2009).
29. Jetté L, Lefebvre J, Ismail J. Institut national de santé publique du Québec. Laboratoire de santé publique du Québec. Programme de surveillance passive de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/039_staphylococcus_aureus_2000.pdf (site visité le 19 avril 2009).
30. Rybak MJ, Laplante KL. Community-associated-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. *Pharmacotherapy* 2005;25:74-85.
31. Tremblay C. Mise à jour du traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. *Pharmactuel* 2008;41:284-95.
32. Agence de santé publique du Canada. Maladies évitables par la vaccination : le pneumocoque. <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/pneumococcal-fra.php> (site visité le 19 avril 2009).
33. Jetté L, Bourgault AM, De Wals P. Institut national de santé publique du Québec. Laboratoire de santé publique du Québec. Rapport de surveillance du pneumocoque. Rapport 2007. http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/796_Rapport_2007_Pneumocoque.pdf (site visité le 20 avril 2009).
34. Vigeant P, Jetté L, Frenette C, Gourdeau M, Létourneau J. Institut national de santé publique du Québec. Laboratoire de santé publique du Québec. Rapport de surveillance de l'entérocoque résistant à la vancomycine. Rapport de septembre 2006 à août 2007. http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/791_Rapport_SPIN_ERV2006_2007.pdf (site visité le 20 avril 2009).
35. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
36. Dubois SK, Marriott MS, Amyes SGB. TEM and SHV-derived extended spectrum β -lactamases: relationship between selection, structure, and function. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:7-32.
37. Agence de santé publique du Canada. Lignes directrices pour l'évaluation de la sensibilité des *Enterobacteriaceae* résistants aux antibiotiques à cause des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et le signalement des cas. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ceqa-pceeq/esbl98-fra.php> (site visité le 22 avril 2009).
38. Hooton TM, Levy SB. Antimicrobial Resistance: A Plan of Action for Community Practice. *Am Fam Phys* 2001;63:1087-98.
39. Conseil du médicament. Guides cliniques en antibiothérapie. Infections urinaires chez l'adulte. Québec. Janvier 2005. http://www.cdm.gouv.qc.ca/site/fr_publications_guides_antibiotherapie.phtml (site visité le 20 septembre 2009).
40. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1284-90.
41. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:638-56.
42. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA et coll. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997;25:584-99.
43. Conseil du médicament. Direction scientifique du suivi et de l'usage optimal. Cadre de référence relatif à l'usage optimal des anti-infectieux et au suivi de l'utilisation de ces médicaments en milieu hospitalier. Québec : Conseil du médicament, 2008. 76 p.
44. Bergeron L, Carle S, Michel MC, Thirion D. Le cadre de référence provinciale pour le parrainage des antimicrobiens en établissement de santé: encore des vœux pieux ? *Pharmactuel* 2009;42(suppl 2):22-32.
45. Kollef MH. Gram-negative bacterial resistance: evolving patterns and treatment paradigms. *Clin Infect Dis* 2005;40:85-8.
46. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med* 2002;162:185-90.
47. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired pneumonia study group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
48. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
49. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20.
50. Luna CM, Vujacic P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J et coll. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
51. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcala MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615-24.
52. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
53. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G et coll. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
54. Agence de santé publique du Canada. Conférence d'orientation nationale sur la résistance aux antibiotiques du 5 au 7 octobre 2002 : sommaire des délibérations. Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC) 2003:153-64. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index-fra.php> (site visité le 30 mars 2009).
55. Simor A, Ofner-Agostini M, Paton S. Le programme canadien de surveillance des infections nosocomiales : résultats des 18 premiers mois de surveillance des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans les hôpitaux canadiens. Relevé des maladies transmissibles au Canada 1997;23:41-5.
56. Kim T, Oh PA, Simor AE. The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:99-104.
57. Goetghebuer M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A public health issue with economic consequences. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18:27-34.