

CE GUIDE D'USAGE OPTIMAL EST PRÉSENTÉ À TITRE INDICATIF ET NE REMPLACE PAS LE JUGEMENT DU PRATICIEN.

Cette fiche informative destinée aux professionnels de la santé impliqués dans les soins de première ligne a été élaborée afin de guider la prescription d'antibiotiques en milieu ambulatoire et en soins de longue durée où le traitement est généralement basé sur une approche empirique. L'information véhiculée fait référence aux guides d'antibiothérapie (insss.qc.ca), lesquels tiennent compte du phénomène de résistance bactérienne.

## CONTEXTE

Certaines bactéries ont développé des mécanismes pour résister à l'action des antibiotiques tels que la production d'enzymes inactivant les antibiotiques ou la modification de la structure de leur paroi cellulaire, ce qui rend le pathogène « imperméable » à l'antibiotique.

Au cours des dernières décennies, nous avons assisté à une hausse préoccupante de la résistance aux antibiotiques. L'utilisation élargie et l'usage non optimal des antibiotiques ont favorisé l'émergence de la résistance bactérienne et ont contribué à l'augmentation de la mortalité en lien avec les infections à l'échelle mondiale. De plus, l'utilisation des antibiotiques dans le monde animal (médecine vétérinaire ou agriculture) contribue également à cette problématique. Le lien entre l'usage d'antibiotiques et l'émergence de résistances bactériennes est clairement établi. Par ailleurs, plusieurs éléments contribuent à la propagation des résistances : les mesures d'hygiène inadéquates, la promiscuité des patients hospitalisés, les voyages internationaux, etc.

Comme la prescription individuelle d'antibiotiques a des répercussions directes à l'échelle collective, il s'avère important, pour le praticien, de prendre en considération cet aspect de santé publique lors de la rédaction d'une ordonnance. Il s'agit d'un geste concret dans la lutte contre l'émergence de la résistance bactérienne.

## DÉFINITIONS ET IMPLICATIONS CLINIQUES

Les bactéries deviennent résistantes soit par une mutation génétique, soit par acquisition de matériel génétique. Ensuite, l'usage des antibiotiques favorise l'émergence de résistances par l'élimination des bactéries sensibles, en faveur de la sélection des bactéries résistantes. Ce phénomène se nomme « pression sélective ».

### PRINCIPAUX MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

**Inhibition enzymatique (ex. : *Staphylococcus aureus*)**  
Production d'une enzyme qui inactive ou détruit l'antibiotique

**Exemples :**

**β-lactamines (●)**

Les β-lactamases peuvent dégrader les pénicillines et les céphalosporines pour les rendre inactives.

**Aminosides**

Trois enzymes ont la capacité d'inhiber ces antibiotiques.

**Altération des sites de liaison ciblés par l'antibiotique (ex. : *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*)**

Modification du site d'action sur la membrane cellulaire ou dans le cytosol qui entraîne une baisse de l'affinité de l'antibiotique (●).

**Exemples :**

**Pénicilline**

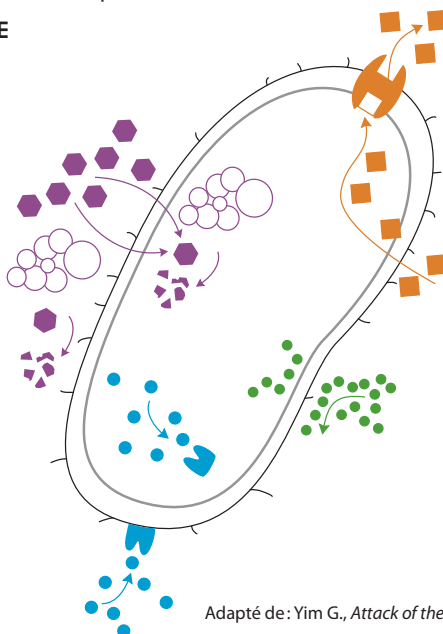
L'altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) réduit l'affinité pour l'antibiotique.

**Fluoroquinolones**

Une mutation spontanée d'un seul acide aminé de l'ADN gyrase ou de la topoisomérase IV engendre de la résistance aux fluoroquinolones.

**Macrolides**

La modification intracellulaire de la cible ribosomale dans la bactérie peut réduire l'effet des macrolides.



**Pompes à efflux**

(ex. : *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*)

Présence de transporteurs membranaires qui expulsent l'antibiotique (■) de la cellule et l'empêchent d'atteindre des concentrations adéquates. Ces pompes sont spécifiques à une ou plusieurs classes d'antibiotiques.

**Exemples :**

**Tétracycline**

Tétracycline, doxycycline

**Macrolides**

Azithromycine, clarithromycine

**Fluoroquinolones**

Ciprofloxacine, lévofloxacine

**Réduction de la perméabilité de la membrane cellulaire (ex. : *Escherichia coli*)**

Fermeture des pores de la membrane par lesquels l'antibiotique (●) pénètre dans la cellule.

**Exemples :**

**Fluoroquinolones**

Ciprofloxacine, lévofloxacine

Adapté de : Yim G., *Attack of the Superbugs: Antibiotic Resistance*, www.scq.ubc.ca.

## En pratique, on peut définir principalement deux types de résistance bactérienne

**La résistance microbiologique (*in vitro*)** se traduit par la croissance d'une souche bactérienne malgré la présence d'un antibiotique. Elle s'exprime en fonction de la concentration sérique que peut atteindre l'antibiotique. Dans les cas d'infections menaçantes pour la vie (bactériémies, méningites), la notion de résistance *in vitro* revêt une grande importance.

**La résistance clinique (*in vivo*)** se manifeste par une absence d'amélioration des signes et symptômes (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement. Elle est plus pertinente dans la pratique médicale courante puisqu'elle se traduit par un échec thérapeutique lors de la prise d'un antibiotique.

Dans certaines circonstances, la résistance microbiologique ne se traduit pas par une résistance clinique. À cet égard, la concentration tissulaire de l'antibiotique joue un rôle prépondérant et doit être considérée de pair avec l'antibiogramme. Voici quelques exemples :

- ▶ Les macrolides et certaines fluoroquinolones se concentrent de façon importante dans l'arbre respiratoire. Par conséquent, ces molécules peuvent demeurer efficaces cliniquement en dépit d'une résistance *in vitro*.
- ▶ À l'exception de la moxifloxacine, les fluoroquinolones atteignent des concentrations élevées dans les voies urinaires parce qu'elles sont principalement éliminées sous forme inchangée par voie rénale. Leurs concentrations urinaires peuvent ainsi dépasser le seuil de résistance bactérienne.
- ▶ Le *Streptococcus pneumoniae* peut développer une résistance à la pénicilline en modifiant l'affinité du site de liaison pour cet antibiotique. Ce type de résistance peut généralement être surmonté par l'utilisation d'amoxicilline à haute dose, comme dans l'otite moyenne aiguë.

## FACTEURS CONTRIBUANT À L'ÉMERGENCE ET À LA PROPAGATION

| ÉLÉMENTS EN LIEN AVEC LA PRESCRIPTION   | ÉLÉMENTS EN LIEN AVEC LE PATIENT  | ÉLÉMENTS EN LIEN AVEC LE MILIEU HOSPITALIER   |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usage libéral des antibiotiques</li> <li>▪ Usage d'antibiotiques à large spectre</li> <li>▪ Usage d'antibiotiques à longue demi-vie tissulaire (ex. : azithromycine, concentration résiduelle sous thérapeutique prolongée après la fin du traitement)</li> <li>▪ Usage non optimal des antibiotiques (durée de traitement trop courte ou trop longue, dose sous-thérapeutique)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exposition récente à un antibiotique d'une classe donnée (prédispose à l'émergence de résistance, généralement dans cette même classe)</li> <li>▪ Enfant âgé de moins de 2 ans</li> <li>▪ Enfant fréquentant la garderie</li> <li>▪ Immunosuppression</li> <li>▪ Non-adhésion au traitement en raison d'effets indésirables, d'une posologie trop complexe, de l'inaccessibilité du médicament</li> <li>▪ Voyage à l'étranger</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Non-respect des politiques et des mesures recommandées pour la lutte contre les infections comme le lavage des mains, l'hygiène et la salubrité</li> <li>▪ Non-respect des politiques et des procédures de communication intra et inter-établissements lors des transferts des patients</li> </ul> |

## QUESTIONS À SE POSER AVANT DE PRESCRIRE UN ANTIBIOTIQUE

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>PATHOGÈNE</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quelle est la probabilité d'une étiologie bactérienne ?</li> <li>▪ Quelles sont les bactéries les plus susceptibles de causer ce type d'infection ?</li> <li>▪ Est-il recommandé de confirmer l'étiologie bactérienne préalablement au traitement ?</li> <li>▪ Quel est le profil de sensibilité habituel des pathogènes impliqués ?</li> <li>▪ Quels sont les antibiotiques les plus susceptibles d'agir contre ces bactéries ?</li> </ul>  |
| <b>PATIENT</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A-t-il pris des antibiotiques dans les trois derniers mois et, si oui, lesquels ?</li> <li>▪ Fréquente-t-il un endroit où le risque de résistance bactérienne est augmenté comme les garderies ?</li> <li>▪ A-t-il voyagé dans une zone connue de résistance bactérienne ?</li> <li>▪ Est-il connu comme étant porteur d'une bactérie résistante ?</li> <li>▪ Présente-t-il une comorbidité importante ou une immunosuppression significative ?</li> <li>▪ Est-il à risque de ne pas prendre la médication correctement ?</li> </ul> |
| <b>ANTIBIOTIQUE</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quel est l'antibiotique de choix pour ce type d'infection ?</li> <li>▪ Quels sont les principaux paramètres pharmacocinétiques (distribution tissulaire, voie d'élimination, etc.) de l'antibiotique envisagé ?</li> <li>▪ Y a-t-il un risque d'interaction médicamenteuse pouvant modifier son efficacité ?</li> <li>▪ Quelles sont la dose et la durée de traitement appropriées ?</li> </ul>  |

## EXEMPLES DE SITUATIONS CLINIQUES

| TYPE D'INFECTION (pathogène)   | INDICES DE LA PRÉSENCE D'UN PATHOGENE RÉSISTANT  | ANTIBIOTIQUES CONCERNÉS        | APPROCHES À PRIVILÉGIER EN TRAITEMENT EMPIRIQUE ET COMMENTAIRES  |
|--|--|--------------------------------|--|
| <b>OTITE MOYENNE AIGUË CHEZ L'ENFANT ET PNEUMONIE ACQUISE EN COMMUNAUTÉ CHEZ L'ENFANT</b><br>( <i>Streptococcus pneumoniae</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Enfant de moins de 2 ans</li> <li>▶ Fréquentation de la garderie</li> <li>▶ Traitement antibiotique récent</li> </ul> | <b>PÉNICILLINES</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ La résistance du pneumocoque est stable au Québec. Cette résistance, lorsqu'il est indiqué de traiter, peut être facilement contrée par l'augmentation de la dose d'AMOXICILLINE (90 mg/kg/jour) : concentration adéquate dans l'oreille moyenne ainsi que dans le parenchyme pulmonaire pour le traitement des pneumocoques de résistance intermédiaire à la pénicilline et de la plupart des pneumocoques hautement résistants à la pénicilline.</li> </ul>   |
| <b>PNEUMONIE ACQUISE EN COMMUNAUTÉ CHEZ L'ADULTE</b><br>( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Prise de macrolides dans les 3 derniers mois</li> </ul>   | <b>MACROLIDES</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Les macrolides demeurent les agents de choix pour les patients à faible risque de complications. Par l'atteinte de concentrations tissulaires élevées des macrolides dans les poumons, une résistance microbiologique ne se traduit pas toujours par une résistance clinique;</li> <li>▶ Il est recommandé de recourir à une autre classe d'antibiotiques en cas d'exposition aux macrolides dans les trois derniers mois;</li> <li>▶ Dans le cas où une résistance microbiologique est documentée par des résultats de culture, une autre option de traitement devrait être envisagée;</li> <li>▶ Un risque plus élevé d'émergence de résistance aux macrolides a été démontré lors de l'utilisation de l'azithromycine en comparaison avec la clarithromycine.</li> </ul> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Prise d'une fluoroquinolone dans les 3 derniers mois</li> </ul>   | <b>FLUORO-QUINOLONES</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Il est recommandé de recourir à une autre classe d'antibiotiques en cas d'exposition aux fluoroquinolones dans les trois derniers mois;</li> <li>▶ L'usage des fluoroquinolones devrait être réservé aux patients les plus à risque, porteurs connus ou susceptibles d'être porteurs de souches de <i>Streptococcus pneumoniae</i> résistantes aux agents de première intention. Cette classe est aussi préconisée pour les patients à risque élevé de complications (comorbidités, immunosuppression, etc.);</li> <li>▶ La résistance du <i>Streptococcus pneumoniae</i> aux fluoroquinolones est rare.</li> </ul>   |
| <b>PHARYNGITE-AMYGDALITE</b><br>( <i>Streptococcus pyogenes</i> ou streptocoque β-hémolytique du groupe A)                       |  | <b>MACROLIDES CLINDAMYCINE</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Le <i>Streptococcus pyogenes</i>, ou streptocoque β-hémolytique du groupe A, est sensible à la pénicilline;</li> <li>▶ Les macrolides sont une option de traitement en présence d'allergie à la pénicilline. Cependant, des résistances du <i>Streptococcus pyogenes</i>, ou streptocoque β-hémolytique du groupe A, aux macrolides et à la clindamycine existent.</li> </ul>   |
| <b>INFECTIONS URINAIRES NON COMPLIQUÉES</b><br>( <i>Escherichia coli</i> )   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Prise d'antibiotique dans les derniers mois</li> </ul>  | <b>TMP-SMX</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Le TMP-SMX devrait être considéré en 1<sup>re</sup> intention de traitement SAUF si traitement récent avec TMP-SMX ou hospitalisation récente;</li> <li>▶ En cas d'allergie aux sulfamidés, le traitement avec le TMP seul est un traitement de rechange.</li> </ul>  |
|  |  | <b>FLUORO-QUINOLONES</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ L'usage des fluoroquinolones devrait être réservé : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pour les infections urinaires compliquées</li> <li>▪ après un traitement antibiotique récent avec TMP-SMX</li> <li>▪ s'il y a eu une hospitalisation récemment</li> </ul> </li> <li>▶ Il existe un risque élevé d'être en présence d'un <i>Escherichia coli</i> résistant aux quinolones si un traitement avec un antibiotique de cette classe a été utilisé récemment.</li> </ul>   |

Pour plus d'information sur le traitement des infections discutées, l'INESSS vous invite à consulter les guides cliniques en antibiothérapie - Série I sur son site Web au : [insss.qc.ca](http://insss.qc.ca) dans la section *Publications et projets en cours*.

## CONSÉQUENCES POSSIBLES DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE

- Échec du traitement et risque de complications
- Utilisation d'antibiotiques potentiellement plus toxiques et plus coûteux
- Augmentation des interventions invasives/chirurgicales
- Augmentation de la durée de séjour en établissement
- Augmentation du taux de mortalité
- Dépenses accrues

## PISTES POUR L'ÉVALUATION D'UN ÉCHEC DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

- ▶ Intervention de première intention non effectuée ou inefficace, comme le drainage d'abcès
- ▶ Diagnostic erroné, par exemple infection virale plutôt que bactérienne ou réaction inflammatoire non infectieuse
- ▶ Pathogène non couvert par l'antibiotique
- ▶ Pathogène résistant à l'antibiotique
- ▶ Perte de l'intégrité du tube digestif engendrant, par exemple, des problèmes de malabsorption de l'antibiotique
- ▶ Non-adhésion du patient au traitement
- ▶ Interaction médicamenteuse affectant les paramètres pharmacocinétiques du médicament (par exemple: diminution de l'absorption des quinolones avec une prise simultanée de calcium)
- ▶ Vascularisation du site d'infection compromise

## RECOMMANDATIONS

- Limiter l'usage des antibiotiques aux indications appropriées.
- Choisir le bon antibiotique, à la dose et pour la durée de traitement optimales, en se référant aux guides cliniques reconnus.
- Favoriser l'enseignement clinique par le prescripteur et le pharmacien pour renforcer l'adhésion du patient au traitement.
- Respecter les politiques et les mesures d'hygiène recommandées pour la lutte contre les infections.
- Favoriser la vaccination lorsqu'elle est indiquée en se référant au *Protocole d'immunisation du Québec*.

## LIENS SUGGÉRÉS POUR CONSULTATION

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/ucm134359.htm> (animation visuelle)  
<http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialresistance/Pages/default.aspx>  
<http://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>  
<http://www.can-r.com>  
<http://www.inspq.qc.ca/domaines/index.asp?Dom=60&Axe=64>

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES

Carle S. La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important! *Pharmactuel* 2010;42(S2):6-21.  
Cohen R. Approaches to reduce antibiotic resistance in the community. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(10):977-80.  
Conly J. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002;167(8):885-91.  
Dandekar T et Dandekar G. Pharmacogenomic strategies against microbial resistance: from bright to bleak to innovative. *Pharmacogenomics* 2010;11(9):1193-6.  
Mulvey MR et Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? *CMAJ* 2009;180(4):408-15.  
Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 2000;406(6797):775-81.  
Weiss K. La résistance bactérienne: la nouvelle guerre froide. *Perspective infirmière* 2004;(Sept.-Oct.):38-40.