

Résistance aux antibiotiques et réchauffement climatique : même combat

R. Cohen (pédiatre-infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIIP, AFPA et ACTIV)

Un parallèle étroit peut être établi entre le réchauffement climatique et l'antibiorésistance. Nous savons que, dans les 2 cas, le phénomène s'aggrave de façon rapide et que les mesures qui permettraient de le contrôler, bien qu'elles soient connues, ne sont pas prises ou, en tout cas, ne sont pas appliquées de façon suffisamment rigoureuse pour permettre de contrôler des situations qui s'avèreront catastrophiques pour l'humanité dans les prochaines années. Un article publié dans *The Lancet* il y a quelques semaines chiffre à près de 5 millions le nombre de décès associés à la résistance aux antibiotiques, dont près de 1,3 million lui sont directement imputables [1]. L'antibiorésistance est donc devenue l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Sans grand risque d'erreur, on peut estimer que les études à ce sujet sous-estiment la réalité, les données de nombreux pays étant peu fiables.

Il y a une vingtaine d'années, au moment de l'émergence des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes, très peu d'antibiotiques avaient encore une activité efficace sur ces souches multirésistantes ; il s'agissait de la colimycine, de la tigécycline et de la fosfomycine. Tous ces antibiotiques, même si les bactéries semblaient y être sensibles "in vitro", entraînaient, quand ils étaient prescrits, une perte de chance considérable pour les malades par rapport aux céphalosporines de 3^e génération ou aux pénèmes lorsqu'ils étaient encore actifs. Depuis une dizaine d'années, des molécules plus intéressantes ont été mises sur le marché dans les pays développés et, surtout, de nouveaux inhibiteurs, qui ont permis de restaurer une partie des chances pour les malades. Leurs résultats cliniques, en termes de guérison ou de décès, sont très supérieurs à ceux qui étaient obtenus avec la colimycine, la tigécycline ou la fosfomycine ; en partie seulement, car aucun antibiotique n'est actif sur l'ensemble des mécanismes de résistance. Une bonne étude microbiologique du profil de sensibilité est nécessaire, et on observe déjà des mécanismes de résistance à ces antibiotiques, apparaissant parfois même sous traitement. Certains de ces antibiotiques ont une AMM depuis quelques années et des posologies pédiatriques sont disponibles.

Pour lutter contre l'antibiorésistance, les solutions sont pourtant connues :

- ▶ ne pas prescrire inutilement des antibiotiques (certainement la mesure la plus importante) ;
- ▶ prescrire les antibiotiques les moins sélectionnants (2^e mesure en termes d'efficacité) ;
- ▶ raccourcir les durées de traitement (mesure la plus facilement acceptée par les prescripteurs et les malades, mais probablement la moins efficace) ;
- ▶ enfin, prescrire les doses les plus adaptées lorsque les antibiotiques sont utiles.

Réduire les prescriptions d'antibiotiques

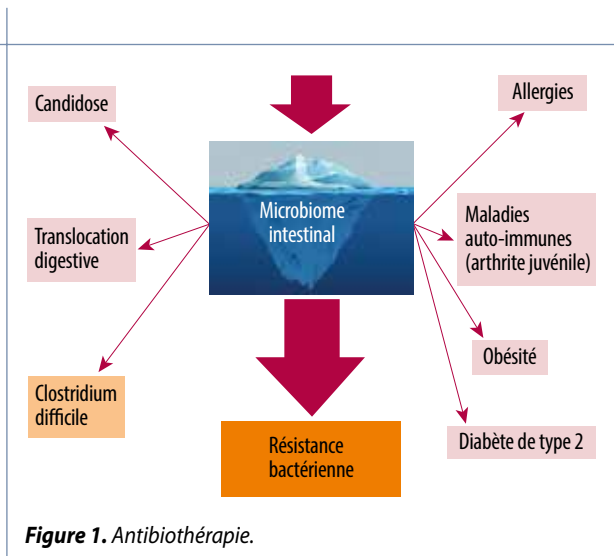
Les 2 points prédominants qui contribuent à la surprescription d'antibiotiques sont la minimisation de leurs effets indésirables et l'incertitude diagnostique.

Minimisation des effets indésirables

L'effet indésirable le mieux connu est l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, dont on vient de voir qu'elle constitue désormais une cause majeure de mortalité. Mais, comme tous les médicaments, les antibiotiques ont des effets toxicologiques propres et de sérieux "warning" sont en train d'émerger, par exemple pour les quinolones et les macrolides. De plus, des effets indésirables à distance, notamment du fait de l'impact sur les microbiomes, sont également décrits de plus en plus fréquemment, avec des associations qui paraissent robustes. Les dysbioses induites par les antibiotiques peuvent avoir des conséquences immunitaires à distance, telle l'augmentation des maladies auto-immunes, auto-inflammatoires et allergiques (figure 1). Il faut noter que ces effets indésirables à long terme paraissent d'autant plus fréquents que les prescriptions touchent des sujets jeunes, en particulier des nouveau-nés.

L'incertitude diagnostique

La crainte de ne pas faire le diagnostic d'une maladie bactérienne grave pour lequel une antibiothérapie pourrait être urgente induit régulièrement des prescriptions non fondées.



Des outils diagnostiques peu coûteux, utilisables en cabinet de ville ou aux urgences, sont pourtant à disposition ; outre les bandelettes urinaires, les TDR SGA qui, on l'espère, sont entrés dans les habitudes des pédiatres et médecins généralistes, et d'autres examens peu coûteux sont déjà disponibles.

► La CRP : une CRP basse chez un enfant qui présente une fièvre isolée ou une toux fébrile évoluant au-delà de 24 heures (si l'examen clinique est rassurant) indique qu'il n'y a pas d'infection bactérienne justifiant une antibiothérapie. Il s'agit probablement de l'examen qui permet le plus d'éviter des antibiothérapies inutiles en pratique ambulatoire : plus de 80 % des enfants venant consulter sont dans cette situation.

► Les multiples tests permettant de dépister les virus respiratoires dans le rhinopharynx existent depuis des années et ne se pratiquent qu'en hospitalisation compte tenu de leur coût (plus de 100 €) et du délai de réponse (plusieurs heures). La pandémie de Covid-19 a permis de développer des tests antigéniques multiples concernant, outre le coronavirus, la grippe et le VRS, les 2 principaux virus respiratoires impliqués en pathologie humaine. Leur coût (moins de 10 €) et leur réponse en moins de 15 minutes pendant la consultation changent la donne. En quelques instants, le diagnostic de maladie virale ne justifiant pas d'antibiotique peut être établi.

En réalité, une bonne expérience du clinicien, une analyse "systématisée" de la situation ainsi qu'un examen clinique de qualité permettent de surseoir à toute prescription d'antibiotiques : les pathologies pour lesquelles une antibiothérapie est réellement urgente comportent toutes des troubles hémodynamiques et/ou une détresse respiratoire.

La notion "d'antibiotique critique" [2]

Le bon usage des antibiotiques doit également tenir compte des capacités de sélection des résistances bactériennes des

molécules prescrites. La sélection de bactéries résistantes est un processus complexe dont il faut comprendre quelques principes :

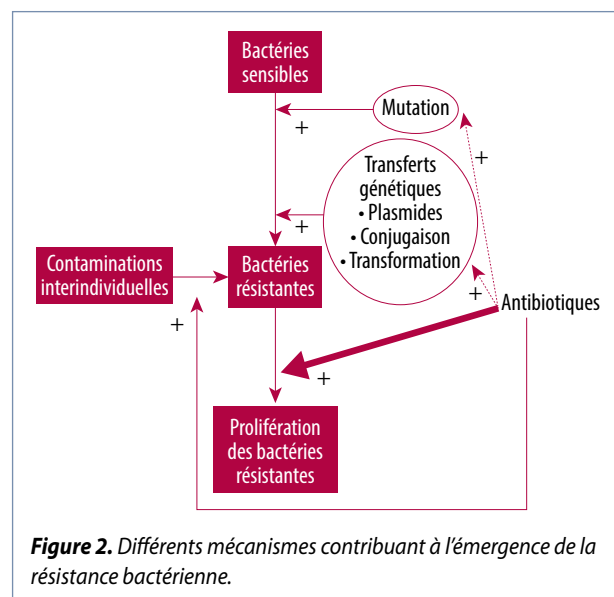
► Tout antibiotique actif est forcément sélectionnant : les espèces bactériennes qui nous infectent et/ou nous colonisent n'ont pas d'autre alternative que de devenir résistantes à un moment ou à un autre aux antibiotiques prescrits, et ce, d'une façon ou d'une autre : si un antibiotique ne génère pas de résistance, c'est probablement qu'il n'est pas actif au niveau des sites où les bactéries sont les plus nombreuses.

► La résistance aux antibiotiques existait bien avant leur utilisation en clinique. On l'observait en effet dans d'autres espèces microbiennes, et ce sont des transferts génétiques qui ont abouti à la résistance aux antibiotiques de bactéries responsables d'infections humaines.

► L'émergence de la résistance a lieu, le plus souvent, non pas au niveau du site de l'infection, mais au niveau des écosystèmes des microbiomes (en particulier digestifs), qui comportent un nombre considérable de bactéries et où les échanges génétiques sont facilités.

Lorsque la résistance aux antibiotiques n'était pas un problème de santé publique, certes, il arrivait de se trouver confronté avec quelques patients infectés avec des bactéries résistantes, mais l'émergence de souches résistantes sous traitement était exceptionnelle. À présent, des souches déjà résistantes existent dans les microbiomes ; chaque antibiothérapie comporte davantage de risques d'augmenter les résistances (figure 2).

Certains antibiotiques sont plus sélectionnants que d'autres, soit parce qu'ils ont des concentrations proches des concentrations minimales d'inhibition (CMI), soit parce qu'ils ont une demi-vie longue entraînant une exposition prolongée des bacté-



ries à ces anti-infectieux, soit parce qu'ils impactent fortement les microbiomes, notamment digestifs, soit enfin parce que les résistances qu'ils suscitent offrent peu d'alternatives thérapeutiques aux cliniciens.

Plusieurs exemples peuvent être cités :

► Les céphalosporines de 2^e et 3^e générations favorisent l'émergence des entérobactéries, notamment productrices de β -lactamases à spectre étendu, suscitant une résistance non seulement à toutes les céphalosporines, mais aussi à la quasi-totalité des pénicillines. C'est la raison essentielle qui avait été prise en compte en 2011 par le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) et la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) pour établir des recommandations dans le cadre des infections ORL, faisant ainsi de l'impact écologique l'élément majeur de choix, pour la 1^{re} fois [3]. Ces recommandations ont été reprises par la HAS en 2021 [4].

► Les quinolones favorisent non seulement l'émergence de bactéries résistantes à cette classe d'antibiotiques, mais aussi l'émergence d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^e génération.

► Les pénèmes, qui sont le traitement de référence en cas d'infection due à des bactéries résistantes aux céphalosporines de 3^e génération, favorisent l'émergence de bactéries à Gram négatif résistantes à toutes les β -lactamines.

► L'azithromycine, du fait de sa demi-vie très longue, favorise l'émergence de cocci à Gram positif (notamment des pneumocoques) résistants non seulement aux macrolides, mais aussi aux pénicillines. Son indication doit être très limitée (**encadré**).

► Enfin, l'association amoxicilline + acide clavulanique, qui a un spectre très large au niveau des anaérobies, induit des perturbations du microbiome extrêmement massives.

Ainsi, les antibiotiques dont nous disposons peuvent être répartis en 3 classes :

- la classe 1 : ce sont les molécules à utiliser de préférence ;
- la classe 2 : ce sont des molécules à indications restreintes parce qu'elles ont un impact plus important sur la résistance bactérienne ;

- Shigelloses ;
- Salmonelloses justifiant d'une antibiothérapie (typhoïde) ?
- Diarrhée glairo-sanglante à traiter (campylo, ECEH) ?
- Coqueluche ? Alternative : clarithromycine 7 jours ;
- Traitements au long cours (prescription par le service de référence) :
 - mucoviscidose ;
 - dilatation des bronches sévère.

Encadré. Quelles indications pour l'azithromycine ?

► la classe 3 : elle comporte des molécules réservées, notamment en milieu hospitalier, pour préserver leur efficacité, car elles sont utilisées dans des infections graves pour lesquelles très peu d'alternatives existent.

La classe d'un même antibiotique peut varier selon qu'il s'agit d'un patient ambulatoire ou d'un patient hospitalisé. Il est bien évident que dans le 2^e cas, l'état des patients peut être plus grave, ou ils peuvent présenter des pathologies sous-jacentes les fragilisant, ou un risque plus élevé de résistance bactérienne.

À notre sens, un certain nombre d'antibiotiques dits « critiques » de classe 2 ou de classe 3 ne devraient pouvoir être prescrits que par des praticiens qualifiés en maladies infectieuses ou, tout du moins, devraient impliquer une bonne formation des prescripteurs, incluant la connaissance des outils permettant de réduire l'incertitude diagnostique.

En pratique pédiatrique ambulatoire :

► la classe 1 se résume à l'amoxicilline, aux céphalosporines de 1^{re} génération, au cotrimoxazole, aux macrolides à demi-vie courte (clarithromycine) et à la doxycycline ;

► la classe 2, qu'il faut éviter en pratique ambulatoire dans la mesure du possible, sont les céphalosporines de 2^e ou 3^e génération, l'azithromycine et l'amoxicilline-acide clavulanique.

Pour les patients hospitalisés, l'amoxicilline-acide clavulanique ou les céphalosporines de 2^e ou 3^e génération font partie des antibiotiques de la classe 1, car ils peuvent permettre d'épargner des antibiotiques encore plus sélectionnants, comme les pénèmes ou l'association pipéracilline-tazobactam.

Les aminosides (gentamicine, amikacine) sont encore actifs sur l'immense majorité des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi. Ils constituent une classe particulière car, d'une part, ils ne peuvent être utilisés en monothérapie que pour les infections urinaires, et, d'autre part, ils ont l'avantage, du fait de leur passage digestif quasi nul, d'induire très peu de résistance bactérienne.

Tableau. Type d'antibiotiques prescrits dans les situations les plus fréquentes.

	Enfant	Adulte
Angine à SGA	Amoxicilline	Amoxicilline
Otite moyenne aiguë	Amoxicilline	Amoxicilline
Sinusite max	Amoxicilline	Amoxicilline
Pneumonie	Amoxicilline	Amoxicilline
P avec suspicion G atypique	Clarithromycine	Clarithromycine

Conclusion

La "qualité" d'un médecin, en ce qui concerne les prescriptions d'antibiotiques, ne se juge pas uniquement sur le volume d'antibiotiques prescrits ou le pourcentage de patients qu'il traite. Il faut également prendre en compte la proportion d'amoxicilline qu'il prescrit (l'objectif est d'au moins 80 %) et le faible pourcentage d'azithromycine, d'amoxicilline-acide clavulanique et, chez l'adulte, de quinolones (**tableau**). ■■

R. Cohen déclare avoir des liens d'intérêts avec Pfizer, GSK, MSD et Sanofi.

Références bibliographiques

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325):629-55.
2. Infectiologie.com. Antibiotiques critiques disponibles en France. 9 février 2022. https://www.infectiologie.com/fr/actualites/antibiotiques-critiques-disponibles-en-france_-n.html
3. Infectiologie.com. Antibiothérapie dans les infections respiratoires hautes. Novembre 2011. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-princ-messages.pdf>
4. Haute Autorité de santé. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes. Juillet 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi_2021_07_15_v2.pdf

AGENDA

Contact :

Mr Pascal Manera
manera.ssi@wanadoo.fr
06 75 53 11 06

Inscription :

www.lesjmdp.com

Journée Marseillaise de Dermatologie Pédiatrique

34^e édition

au World Trade Center à Marseille, le 7 octobre 2022

