



**Le risque lié au médicament peut être environnemental, si l'on considère par exemple les conséquences d'un usage excessif**

# Médicament et risque

**d'antibiotique sur le développement des résistances, ou concerner une population. Enfin la réalité des bénéfices thérapeutiques doit être évaluée au niveau individuel et populationnel.**

## Risque collectif lié à l'antibiothérapie

**Didier Guillemot**  
Médecin épidémiologiste, Inserm U 258

Les antibiotiques, s'ils ont été découverts accidentellement par Fleming en septembre 1928 (la pénicilline), ont été introduits en thérapeutique humaine dans les années qui ont suivi. Il s'agit d'une des avancées thérapeutiques les plus importantes du xx<sup>e</sup> siècle puisque son utilisation a permis de rendre accessible la guérison des maladies infectieuses bactériennes qui constituaient jusqu'alors une des causes principales de mortalité. Ils ont permis de réduire de façon déterminante le risque de décès et le risque de complications des infections bactériennes.

Avec plus de 250 antibiotiques systémiques disponibles, l'apparition des inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases, des céphalosporines et des fluoroquinolones, on a pu croire que la lutte contre les maladies infectieuses bactériennes n'était plus qu'un problème de choix de la bonne molécule et les investissements publics et privés ont diminué dans le domaine de la recherche et du développement de nouveaux antibiotiques.

Alors qu'il existe une quasi-absence de perspective de famille d'antibiotiques réellement nouvelle dans les années à venir, la sensibilité aux antibiotiques disponibles des bactéries pathogènes pour l'homme diminue [1-3]. Il s'agit d'un problème qui concerne tous les pays du monde, dont les conséquences se mesurent déjà par des difficultés thérapeutiques accrues dans certaines situations cliniques et vis-à-vis duquel l'inquié-

tude du « public » n'est probablement pas négligeable comme en témoignent les nombreux articles parus dans des journaux non scientifiques.

Les antibiotiques, bien que suivant les règles classiques de la pharmacologie clinique, se différencient des autres classes thérapeutiques par la nature de leur cible. Celle-ci n'est pas une cellule de l'organisme mais des bactéries qui sont des unités vivantes autonomes. C'est pourquoi l'exposition des populations (humaines, animales et végétales) a des conséquences écologiques en termes d'évolution des bactéries dont la sensibilité naturelle aux antibiotiques se modifie (il s'agit de résistances dites acquises). Ceci peut avoir des conséquences sanitaires en termes d'infections à ces bactéries résistantes et dont les conséquences cliniques se mesurent déjà par des difficultés thérapeutiques accrues dans certaines situations cliniques (infection nosocomiale à bactéries multirésistantes, tuberculose multirésistante...).

### Un problème environnemental

Étymologiquement, l'épidémiologie s'intéresse aux épidémies. Mais cette définition pour historique qu'elle puisse être est aujourd'hui restrictive. En effet, l'épidémiologie est une discipline scientifique dont l'objet est le risque ; risque qu'elle objective, quantifie et dont elle analyse les composantes en termes de facteurs de risque. L'épidémiologie définit la probabilité du risque et le mesure par une fréquence dans une population. Dès lors on voit se dessiner le triptyque de base de l'analyse épidémiologique, triptyque qui prend tout son sens si on envisage la question de l'évolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques : l'agent

(la bactérie), l'hôte (l'individu) et l'environnement (l'exposition).

Le concept de pression de sélection antibiotique fait référence aux conditions environnementales qui favorisent l'émergence puis la diffusion de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, quel que soit le mode d'acquisition de cette résistance. Il est généralement admis que la pression de sélection antibiotique est une condition indispensable à l'émergence et à la diffusion de la bactérie résistante, c'est-à-dire que dans un environnement dépourvu d'antibiotique la bactérie résistante ne peut survivre. En fait, pour mieux comprendre comment les résistances acquises aux antibiotiques se développent, il faut examiner différemment les conséquences de l'exposition d'une population à un antibiotique (ou une classe d'antibiotique) selon que l'on s'intéresse à l'émergence de la résistance ou à sa diffusion (figure 1).

L'émergence du phénomène dans une population peut être liée, soit à l'introduction dans cette population (ou dans son environnement) d'une bactérie résistante, d'une bactérie dont la résistance est inductible ou du matériel génétique codant pour cette résistance, soit à la survenue *de novo* de cette résistance par mutation d'une bactérie sensible. En effet, les bactéries mutent et échangent de l'ADN avec d'autres bactéries de façon naturelle. À titre d'exemple, le transfert de matériel génétique s'opère par différents moyens qui peuvent être responsables de transfert de gène dans la nature ou dans les écosystèmes individuels : la conjugaison qui nécessite un contact physique entre la bactérie émettrice et la bactérie réceptrice et lors de laquelle un plasmide transite de l'une à l'autre ; la transformation,

lors de laquelle une bactérie dite « compétente » incorpore de l'ADN nu présent dans l'environnement ; et la transduction, lors de laquelle l'ADN est véhiculé par un bactériophage. Cette modification génétique peut avoir pour conséquence la modification de sensibilité à un antibiotique.

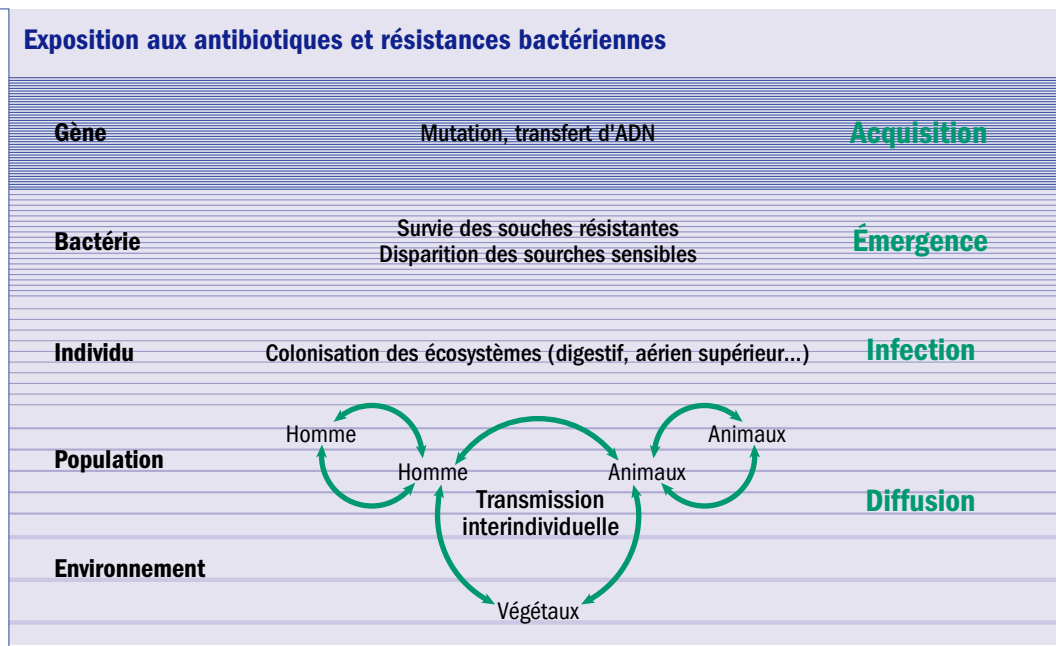
La conséquence de l'exposition antibiotique sur l'émergence peut s'expliquer de plusieurs manières. Tout d'abord certains travaux récents montrent que l'exposition aux antibiotiques favorise la mutation ou l'échange de matériel génétique entre bactérie [4, 5]. Par ailleurs, l'acquisition par une bactérie d'une résistance à un antibiotique induit un coût pour la bactérie. Ce coût a pour conséquence que dans un milieu dépourvu de l'antibiotique concerné, les bactéries résistantes survivent plus difficilement que les sensibles ; elles ont un désavantage écologique et les bactéries sensibles peuvent rester dominantes. Mais dès lors qu'il y a présence de l'antibiotique ce sont les bactéries sensibles qui se multiplient plus difficilement. L'avantage écologique est donc à la bactérie résistante. Enfin l'action s'exerce tant auprès des bactéries qui sont responsables de l'infection à traiter que sur les bactéries non impliquées dans l'infection mais qui font partie des écosystèmes internes des individus (peau, muqueuse, tube digestif, oro et rhinopharynx, vagin...) ou dans l'environnement. La modification de ces écosystèmes internes peut favoriser l'implantation des espèces résistantes par une diminution des effets de « barrière » ; ceci aboutissant à la colonisation des individus soumis à l'exposition antibiotique.

Il est donc certain que l'exposition par les antibiotiques des populations humaines, animales et végéta-

### Bibliographie

1. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 1994 ; 264 : 375-82
2. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance : implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992 ; 257 : 1050-5
3. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992 ; 257 : 1064-73
4. Mazodier P, Davies J. Gene transfer between distantly related bacteria. *Annu Rev Genet* 1991 ; 25 : 147-71
5. Torres OR, Korman RZ, Zahler SA, Dunny GM. The conjugative transposon Tn925 : enhancement of conjugal transfer by tetracycline in *Enterococcus faecalis* and mobilization of chromosomal genes in *Bacillus subtilis* and *E. faecalis*. *Mol Gen Genet* 1991 ; 225 : 395-400
6. Schrag SJ, Perrot V. Reducing antibiotic resistance [lettre]. *Nature* 1996 ; 381 : 120-1
7. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoer H, Vauzelle-Kervroedan F, Bouvenot G, Eschwege E. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam : risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Jama* 1998 ; 279 : 365-70
8. Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroedan F, Balkau B, Maison P, Bouvenot G, Eschwege E. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51 : 61-8
9. Carbon C, Bax RP. Regulating the use of antibiotics in the community. *Bmj* 1998 ; 317 : 663-5

figure 1





les crée les conditions favorables à l'émergence et à l'implantation des résistances.

Pour comprendre la diffusion dans les populations, il faut considérer que l'exposition des individus est double : exposition aux antibiotiques et exposition aux bactéries résistantes *via* la transmission inter-individuelle ; transmission qui peut être inter-humaine, inter-espèce (entre les hommes et les animaux), mais aussi entre l'homme et les plantes.

Si on considère un trio bactérie-antibiotique-mécanisme de résistance, ces deux facteurs sont *a priori* indépendants. La transmission des bactéries résistantes amène à considérer la question du risque lié à l'environnement, c'est-à-dire l'environnement social (malades hospitalisés, enfants en crèche, personnes âgées en collectivité...) et les pratiques qui lui sont associées (hygiène, isolement des porteurs de bactéries résistantes, habitudes alimentaires, déplacement des individus...), mais aussi à l'environnement physique qui peut avoir une influence sur les contacts directs ou indirects entre les individus voire l'environnement naturel (élevage d'animaux ou cultures exposées aux antibiotiques, organisme génétiquement modifié). Le risque de devenir porteur d'une bactérie résistante n'est pas le même selon que l'on se trouve au sein d'une population dans laquelle le taux de résistance est élevé ou non, mais il dépend aussi de la probabilité de contact entre les individus de la population. L'exposition de la population à l'antibiotique considéré est liée aux habitudes de prescription, à la nature des pathologies rencontrées, et éventuellement à la sensibilité des bactéries pathogènes à d'autres antibiotiques. Par exemple, l'augmentation de l'exposition des populations hospitalisées aux glycopeptides est très clairement la conséquence d'une modification de la sensibilité aux  $\beta$ -lactamines des flores bactériennes (*staphylococcus aureus* et enterocoques) au sein des services hospitaliers.

Mais ces deux facteurs (antibiotique et transmission) interagissent l'un avec l'autre et c'est de cette interaction que naît le risque évolutif de la résistance de cette bactérie à cet antibiotique. Il ne peut y avoir d'augmentation de la fréquence de portage de la bactérie résistante sans que les deux facteurs soient associés, sauf en faisant l'hypothèse qu'acquérir la résistance à un antibiotique confère à une bactérie une aptitude particulière à se transmettre. En effet, la diffusion des résistances bactériennes dans une population passe nécessairement par une colonisation des individus dont nous avons vu que l'exposition aux antibiotiques en était le préalable et conférerait chez les individus exposés un avantage écologique aux bactéries résistantes. L'exposition d'une population à un antibiotique constitue généralement la condition indispensable à la diffusion d'une bactérie résistante à cet antibiotique.

### Les enjeux

Pour mesurer les enjeux de l'évolution des résistances

bactériennes, il est nécessaire de prendre en compte les éléments suivants :

- toutes les bactéries pathogènes pour l'homme sont concernées,
- tous les antibiotiques actuellement disponibles sont concernés,
- quels que soient les concepts, les cibles et les mécanismes d'action des futurs agents antibactériens, ils seront vraisemblablement concernés,
- la multirésistance des bactéries a pour conséquence que l'exposition à une classe d'antibiotique peut favoriser la diffusion de la résistance à une autre classe,
- dès lors qu'il y a émergence d'un mécanisme de résistance dans une population ou dans son environnement, sa disparition complète est vraisemblablement impossible,
- certains travaux expérimentaux récents montrent qu'il est possible que le coût bactérien induit par l'acquisition d'une résistance puisse disparaître, annulant le désavantage écologique des souches résistantes en l'absence d'antibiotique dans le milieu [6].

Au-delà de l'enjeu sanitaire qui est déjà tangible en termes de morbidité et de mortalité, il y a l'enjeu économique. En effet, si cette évolution n'est pas maîtrisée, il n'y aura comme réponses que celles que pourraient apporter d'hypothétiques nouveaux antibiotiques dont les coûts seront nécessairement très importants.

### Cette évolution est-elle maîtrisable ?

Concernant l'émergence, les recherches de laboratoire ont clairement montré les possibilités d'échange interspécifique de matériel génétique et des travaux déjà anciens ont montré que certaines résistances bactériennes étaient susceptibles de passer de l'animal à l'homme. Le principe de précaution reste de rigueur. Ceci invite à éviter de répandre dans l'environnement un tel matériel codant pour la résistance à des antibiotiques et à ne pas exposer l'environnement (animaux, plantes) aux antibiotiques sans motif sanitaire. Si les recherches fondamentales décrivent les champs des possibles, nous restons actuellement impuissants à prédire quantitativement et géographiquement les risques d'émergence. Par ailleurs, il y a très peu d'études qui permettent de quantifier précisément ce qui est attribuable à l'émergence, à la diffusion des résistances et à l'usage des antibiotiques. Pourtant une telle quantification serait particulièrement utile pour adapter les politiques d'usage des antibiotiques aux spécificités de tel ou tel contexte environnemental. Il y a donc nécessité de développer des recherches pharmaco-épidémiologiques dans ce domaine. Cela requiert entre autre de mettre en place des systèmes d'alerte qui soient suffisamment sensibles et rapides, mais aussi de développer des systèmes d'information sur l'usage des antibiotiques dont les données puissent être mises en relation avec l'émergence de souches résistantes.

Concernant la diffusion des résistances aux antibiotiques, la maîtrise en est possible. Si l'on prend comme

critère de jugement global la prévalence ou le taux de résistance d'une espèce bactérienne à un antibiotique ou une classe d'antibiotiques, la réversibilité de la résistance a pu être démontrée. Il apparaît très clairement que la modification de l'usage des antibiotiques et la modification des conditions environnementales (diminution de la transmission) permettent de contrôler dans une population donnée l'évolution des résistances bactériennes à un antibiotique. Les expériences tant communautaires qu'hospitalières en attestent. Mais ces expériences montrent aussi que cette maîtrise requiert une volonté politique déterminée et durable et que les stratégies visant à réduire une classe d'antibiotique sans se préoccuper des autres risquent d'aboutir à des transferts de prescription et d'induire des résistances bactériennes aux antibiotiques dont l'utilisation se retrouve de fait privilégiée. Par ailleurs, les méthodologies d'évaluation qui ont généralement été utilisées dans ces expériences ne permettent pas de faire la part entre ce qui est attribuable à la modification de l'usage des antibiotiques et relatif à l'évolution naturelle d'un phénomène épidémique. Enfin, concernant les modifications de l'usage des antibiotiques ces expériences se sont pour la plupart centrées exclusivement sur une réduction de l'usage, alors que des travaux récents suggèrent que les durées et les doses d'exposition peuvent influencer le risque de portage de bactéries résistantes [7].

#### Accentuer la recherche et améliorer l'usage

L'évolution des résistances bactériennes est un phénomène multifactoriel mais qui n'est pas hors de contrôle. Pour maîtriser cette évolution, il convient donc d'envisager l'ensemble des facteurs qui la détermine. Dans ce domaine, comme dans les autres domaines de santé publique, la prévention s'appuie sur une estimation quantitative des risques et sur la prédiction de ces risques. Il est donc essentiel que des travaux de recherche épidémiologique soient développés dans un futur proche, afin de mieux estimer ces risques et que des travaux de modélisation soient menés afin de pouvoir prédire ces risques en fonction des facteurs d'exposition aux antibiotiques et des conditions environnementales des populations. Il est tout aussi important que des travaux rigoureux permettent d'évaluer la réversibilité de cette évolution. À ce titre, et parce que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des antibiotiques ne peut plus se juger sans prendre en compte le risque écologique bactérien, il est essentiel que l'observation de l'utilisation des antibiotiques chez l'homme ne soit pas dissociée de l'observation des résistances bactériennes, tant à l'hôpital que dans la communauté.

Néanmoins, ce n'est pas parce que la connaissance des risques n'est pas encore optimale que l'action n'est pas possible. Concernant la maîtrise des résistances bactériennes communautaires, l'amélioration de l'usage des antibiotiques peut déjà s'envisager au regard de critères strictement cliniques. Les études récentes

montrent qu'en France, une diminution de l'antibiothérapie dans les situations d'affections respiratoires ORL présumées virales permettrait de réduire de façon tout à fait notable l'exposition aux antibiotiques [8] ceci tant chez l'enfant que chez l'adulte. La généralisation de l'utilisation des tests de diagnostic rapide dans l'angine et une réduction de la prescription dans les situations de rhinopharyngite ou de bronchite constituent donc des axes stratégiques envisageables. Dans une telle perspective, il est nécessaire de prendre en compte le fait que les mesures visant principalement à réduire les coûts à court terme ou à restreindre l'usage d'un nombre limité d'antibiotiques ne sont pas nécessairement des réponses en adéquation avec un problème de nature écologique [9].

## Risque iatrogène et population âgée

Les personnes âgées constituent une population particulièrement exposée aux conséquences iatrogènes des médicaments. On les considère classiquement comme des personnes à risque.

La réalité de ce risque ne fait l'objet d'aucune controverse et a été démontrée au cours de différentes études de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance depuis de nombreuses années. Tous les travaux qui ont été entrepris confirment l'ampleur du phénomène même si on peut regretter l'absence de grandes études en population générale.

#### Le risque iatrogène et ses causes potentielles

Dix pour cent des motifs d'hospitalisation des personnes âgées de plus de 70 ans a pour cause un effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments. Le taux d'événements iatrogènes augmente avec l'âge, il est deux fois plus fréquent après 65 ans qu'avant 45 ans. Dans une étude américaine [1], les patients hospitalisés de plus de 64 ans, qui ne représentaient que 27 % de la population de l'étude, cumulaient 43 % de tous les effets indésirables. Les manifestations les plus fréquentes de ces effets iatrogènes sont la déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, l'hypotension orthostatique souvent compliquée de chute, les hémorragies digestives et les états confusionnels. Les principales classes thérapeutiques en cause sont les médicaments à visée cardio-vasculaire, les anti-inflammatoires et les psychotropes. Les conséquences en terme de santé publique sont importantes compte tenu de la fréquence du problème, de son retentissement en termes de morbidité, de déclin fonctionnel et de mortalité ainsi que des répercussions économiques et sociales.

Pour expliquer ce phénomène, le premier facteur

**Joël Ankri**  
Médecin,  
Université Paris V