

La résistance aux antibiotiques à l'hôpital

La résistance aux antibiotiques est un problème mondial mais qui se manifeste différemment selon les pays. À tous les niveaux, national et international, recherche et prévention s'organisent.

La résistance aux antibiotiques est un problème mondial^{1, 2} mais qui est particulièrement aigu en France, comme le montrent les résultats de plusieurs enquêtes de prévalence portant sur un grand nombre de malades réalisées dans divers pays européens au cours des vingt dernières années. Une vaste enquête de prévalence portant sur 230 000 malades dans 830 hôpitaux a été réalisée en France en 1996. Ces enquêtes donnent des informations précieuses, à la fois sur la prévalence de l'infection nosocomiale et sur le niveau de résistance bactérienne aux antibiotiques.

La fréquence de la résistance aux antibiotiques n'est pas homogène au sein des pays européens

La fréquence de la résistance aux antibiotiques est profondément différente d'un pays européen à l'autre. L'étude présentée en 1992 au grand congrès américain d'antibiothérapie (Icaac) par Voss *et al.*, publiée quelques années plus tard³, avait montré des différences considérables de taux de résistance des staphylocoques dorés à la méticilline (SDMR) entre les pays

européens, les taux allant de 0 % dans certains pays du Nord (Finlande, Danemark, Suède) à environ 35 % à 40 % dans certains pays plus « latins » (Italie, France). Cette étude, ainsi que quelques autres^{3, 4}, montrait également qu'au sein des SDMR, la quasi-totalité des souches étaient, dans certains pays, résistantes à d'autres antibiotiques, en particulier les quinolones et la rifampicine. La résistance du staphylocoque à la méticilline touche de nombreux pays, en particulier les États-Unis d'Amérique⁵. Elle atteint y compris des pays dans lesquels le niveau était très bas il y a quelques années, comme l'Allemagne, passant de presque 0 % à 9 % en quelques années. Certaines souches de SDMR sont maintenant détectées en dehors de l'hôpital⁶. D'autres cocci à gram positif jusque là très sensibles aux antibiotiques et pour lesquels il n'y avait pas *a priori* d'inquiétude, sont également très touchés par la résistance, en particulier les pneumocoques⁷ et les entérocoques^{8, 9}. Dans certains pays européens la résistance des pneumocoques à la pénicilline est importante, en particulier en Espagne et en France⁷. Paradoxalement, la résistance des entérocoques aux glycopeptides^{8, 9}, très préoccupante aux États-Unis, a moins touché les pays européens, en particulier la France. On connaît mal les raisons de cette différence. Plus inquiétant encore : des souches de staphylocoques moins sensibles aux glycopeptides ont été décrites récemment au Japon¹⁰ puis dans d'autres pays (États-Unis d'Amérique).

Les taux de résistance des bacilles à gram négatif sont également élevés dans certains pays européens, prenant parfois l'aspect de véritables bouffées épidémiques, comme pour les *Klebsiella pneumoniae* productives d'une β -lactamase à spectre étendu^{11, 13}.

Il y a moins de données comparatives pour ces types de résistance, mais la France n'est pas dans une position particulièrement favorable¹⁴. Certains pays sont aussi confrontés à des phénomènes épidémiques liés à deux espèces de bacilles à gram négatif volontiers multirésistants (*Acinetobacter baumannii*¹⁵ et *Stenotrophomonas maltophilia*). Des différences impressionnantes entre les taux de résistance aux antibiotiques sont notées entre les unités de soins intensifs des différents pays d'Europe dans l'enquête Epic¹⁶. Ceci devient caricatural pour les SDMR. L'incidence des SDMR va en effet de 0 % en Hollande, à 78 % en France et 81 % en Italie. Le nombre de malades porteurs du SDMR le jour de l'étude que l'on peut assimiler à une sorte « d'inoculum national » de SDMR va de 0,3 % en Suède à 10,2 % en Italie (6,4 % en France). De nombreuses explications peuvent être envisagées. Il existe par exemple une relation assez nette entre le pourcentage de malades porteurs de SDMR et la durée de séjour. Des différences de « case mix » (population) peuvent ainsi jouer un rôle fondamental.

Ainsi, même si le pourcentage de souches résistantes est parfois comparable d'un pays

à l'autre, « l'inoculum national » de bactéries résistantes est beaucoup plus important dans certains pays et rend le risque de transmission beaucoup plus élevé.

Pourquoi ces différences ?

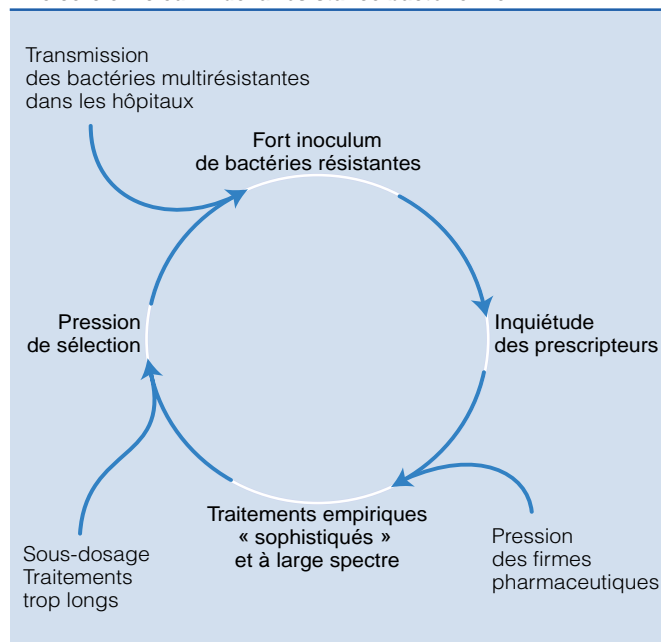
Des différences de pratique d'antibiothérapie sont sans aucun doute parmi les causes possibles de cette différence¹⁷. Des protocoles écrits d'antibiothérapie sont disponibles dans certains pays et pas dans d'autres¹⁶.

Il se crée ainsi un véritable cercle vicieux dans certains pays, les antibiotiques les plus récents étant souvent massivement employés de façon empirique parce que la fréquence de résistance est élevée dans ces pays (voir page suivante). Ceci favorise l'apparition de nouvelles résistances. De plus, les bactéries résistantes sont aisément transmises d'un malade à l'autre par les mains des soignants (transmission croisée) avec parfois relais par l'environnement. C'est pourquoi il faut essayer rapidement de trouver les moyens pour sortir de cette spirale infernale.

Les « centers for diseases control » (CDC) et la « National Foundation for infectious diseases » (NFID) ont organisé un colloque en 1994, réunissant une cinquantaine de spécialistes sur le thème de la multirésistance aux antibiotiques. Cette réunion a abouti à des recommandations¹⁸ portant à la fois sur le bon usage des antibiotiques et sur la prévention de la transmission croisée. De même, en France, l'Agence nationale pour le dé-

La résistance aux antibiotiques à l'hôpital : une urgence

« Le cercle vicieux » de la résistance bactérienne



veloppement et l'évaluation médicale (Andem) et le Comité technique national de lutte contre les infections nosocomiales (CTIN) ont fait paraître récemment, en 1996, des recommandations sur le bon usage des antibiotiques. Il existe maintenant plusieurs groupes de réflexion sur le problème de la résistance aux antibiotiques en Europe, en particulier dans le cadre de l'OMS et de la Communauté européenne. Une réunion organisée à l'échelon européen se tiendra en septembre 1998, à Copenhague. La France vient de mettre en place l'Observatoire national de la résistance bactérienne (Onerba). Comme cela était recommandé dans le texte de l'Andem, l'OMS a créé il y a quelques années un programme de surveillance de la résistance (Whonet). La société européenne de microbiologie clinique

et de maladies infectieuses a mis en place en 1997 un groupe européen pour la surveillance de la résistance (Esgars) et les CDC commencent une étude dans plusieurs pays (Inspcar).

Comment lutter contre la résistance bactérienne ?

Depuis plus de quinze ans, des stratégies visant à contrôler la résistance aux antibiotiques en milieu hospitalier ont été proposées. Elles concernent surtout la transmission croisée des bactéries résistantes de malade à malade lors des soins et reposent essentiellement sur l'identification des malades porteurs de bactéries résistantes (les réservoirs), les techniques de prévention de la transmission (lavage des mains, politique de désinfection et d'élimination des déchets, antiseptie), mesures techniques dont l'ap-

plication est favorisée par des décisions organisationnelles (séparation des malades porteurs et des malades indemnes). Ce sont des stratégies de ce type qui ont été utilisées avec succès au Danemark et en Hollande, et qui ont été récemment recommandées successivement par les autorités sanitaires de l'AP-HP, par le centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (C-Clin) de Paris-Nord et par le CTIN.

Les premiers résultats obtenus depuis 1993 dans les hôpitaux de l'AP-HP (voir graphiques page suivante) sont encourageants et justifient la poursuite de ces stratégies¹⁹. En effet, la proportion de souches multirésistantes a beaucoup diminué dans toutes les catégories d'hôpitaux et tous les types de service chez les klebsiellés, bacilles à gram négatif volontiers multirésistants en France^{11, 12}. La diminution a été moins marquée chez les staphylocoques dorés et n'a pas été observée dans certaines catégories d'hôpitaux (moyen et long séjour) et certains types de services (médecine).

Les stratégies proposées doivent maintenant être complétées par d'autres mesures pour être efficaces. Ces mesures doivent prendre en compte les structures et le mode de fonctionnement des hôpitaux, et la politique d'utilisation des antibiotiques, qui diffèrent d'un pays à l'autre. L'enquête Euronis-A réalisée en 1990-1991 a permis de décrire les mesures de prévention contre l'infection nosocomiale mises en place dans 1 005 unités de réani-

mation de quatorze pays européens²⁰.

Une surveillance de l'infection était réalisée dans 0 % des cas au Portugal et jusqu'à 77 % au Danemark (3 % en France). Le pourcentage des services disposant de plus de 50 % de chambres à un lit allait de 0 % au Portugal à 62 % en France. Le nombre de services avec au moins un lavabo par chambre allait de 17 % en Grèce à 74 % au Danemark (48 % en France). Une politique d'utilisation précise des antibiotiques était en place dans 7 % des services en France et jusqu'à 44 % en Hollande. Des résultats comparables sont retrouvés dans l'enquête Epic¹⁶. Il ne semble cependant pas exister de relation simple et univoque entre politique antibiotique et niveau de résistance aux antibiotiques, mais ce point nécessiterait un travail spécifique et prospectif.

L'enquête Euronis a aussi montré que les recommandations sur les bonnes pratiques de soins étaient variablement suivies selon les pays, mais il faut remarquer que les recommandations des CDC employées dans cette enquête étaient déjà fort anciennes.

Des recommandations pour le bon usage des antibiotiques sont disponibles dans de nombreux pays. En France, l'Andem et le CTIN en ont récemment proposé. Il serait souhaitable qu'une certaine homogénéité soit prochainement recherchée à l'échelon européen.

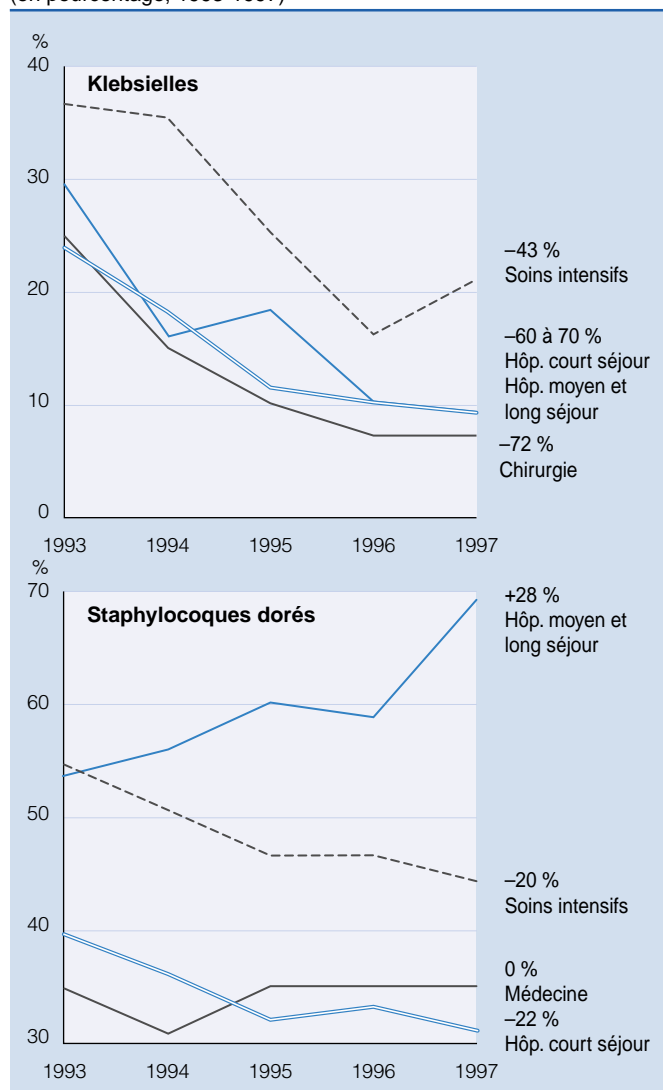
Bien sûr, l'hôpital n'est pas le seul lieu où se développe la résistance bactérienne. La communauté est aussi le

siège de nombreux problèmes de ce type comme le montre l'évolution de la résistance chez les pneumocoques et les bactéries entéro-pathogènes (salmonella), ainsi que le monde agricole où se pose aujourd'hui le problème de l'utilisation des anti-

biotiques dans les élevages d'animaux et l'emploi de gènes de résistance dans la mise au point d'espèces végétales génétiquement modifiées.

Jean Carlet, Vincent Jarlier,
Bernard Regnier

Évolution de la proportion de souches multirésistantes chez les Kiebsielles et les staphylocoques dorés dans les hôpitaux de l'AP-HP depuis la mise en place des stratégies de prévention contre les infections nosocomiales à bactéries multirésistantes (en pourcentage, 1993-1997)



Références

1. C. Kunin. Resistance to antimicrobial drugs. A worldwide calamity. *Ann. Intern. Méd.* 1993, 118, 557-561.
2. H. S. Gold, R. C. Moellering. Antimicrobial-drug resistance. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1445-1453.
3. A. Voss, D. Milatovic, C. Wallrauch-Schwartz, V. Rosdahl, I. Braveny. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994, 13, 50-55.
4. F. Goldstein, J. ACAR. Epidemiology of quinolone resistance : Europe and North and South America. *Drugs*, 1995, 49 (supl. 2), 36-42.
5. R. Gaynes, D. Culver, T. Horan et al. Trends in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in United States hospitals. *Infect. Dis. Clin. Practice*. 1993, 2, 452-455.
6. F. Moreno, C. Crips, J. Jorgesen. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. *Clin. Infect. Dis.* 1995, 21, 1308-1312.
7. R. Pallares, J. Linares, M. Vadillo. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona. Spain. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 474-480.
8. J. Morris, D. Shay, J. Hebden. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents including vancomycin. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 250-259.
9. M. J. M. Bonten, M. K. Hayden, C. Nathan. Epidemiology of colonization of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*, 1996, 348, 1615-1619.
10. K. Hiramatsu, N. Aritaka, H. Hanaki, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet*, 1997, 350, 1670-73.
11. D. Sirot, F. Goldstein, C. Soussy. Resistance to cefotaxime and seven other (-lactams in members of the family enterobacteriaceae : a three years survey in France. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36, 1667-1681.
12. J. C. Lucet, S. Chevret, D. Decre et al. Outbreak of multiresistant enterobacteriaceae in an intensive care unit : epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, 430-436.
13. D. Burwin, S. Banerjee, R. Gaynes. Cefazidime resistance among selected nosocomial gram-negative bacilli in United States. *J. Infect. Dis.*, 1994, 170, 1622-1625.
14. V. Jarlier, T. Fosse, A. Philippon and the ICU study group. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care unit in 39 french teaching hospital (ICU study). *Intensive Care Med.*, 1996, 22, 1057-1065.
15. O. Lortholary, J. Y. Fagon, A. Buu Hoi, M. A. Slama et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii* : risk factors and prognosis. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, 790-796.
16. J. Vincent, D. Bihari, P. Suter. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe : results of the European Prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA*, 1995, 274, 639-644.
17. A. Fomsgaard, N. Hoiby, H. Friis et al. Prevalence and antibiotic sensitivity of Danish versus other European bacterial isolates from intensive and hematology oncology units. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* 1995, 14, (4), 275-281.
18. D. Goldman, R. Weiwstein, R. Wenzel et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in the hospitals : a challenge to hospital leadership. *JAMA*. 1996, 275, (3), 234-240.
19. Collège de bactériologie-virologie-hygiène du centre hospitalier universitaire de Paris. Surveillance des staphylocoques dorés et klebsielles multirésistants à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (1993-1996). *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* n° 10, 10 mars 1998.
20. M. Moro, O. Jepsen, and the Euronis group. Infection control practices in intensive care units in 14 european countries. *Intensive Care Med.*, 1996, 22, 872-879.