

Bactéries multirésistantes et hautement résistantes aux antibiotiques : le défi du XXI^e siècle

Bruno Grandbastien

Faculté de médecine Henri Warembourg, Université de Lille 2, Service de gestion du risque infectieux, des vigilances et d'infectiologie, CHRU de Lille, membre du Haut Conseil de la santé publique

L'émergence de la résistance aux antibiotiques est un enjeu de santé publique. La lutte contre les bactéries multi ou hautement résistantes repose sur la réduction de la prescription des antibiotiques et la prévention de leur diffusion.

La résistance aux antibiotiques est aussi ancienne que les antibiotiques eux-mêmes et, pour partie même, antérieure à leur utilisation par l'homme. Cette antibiorésistance s'est cependant largement développée depuis qu'ils sont connus et largement utilisés. En effet, si les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du XX^e siècle, leur remarquable efficacité s'est accompagnée de leur utilisation massive en santé humaine et animale, voire d'une mauvaise utilisation (traitements trop courts ou trop longs, parfois mal dosés). Ce phénomène a généré une pression de sélection sur les bactéries, qui ont très vite développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques. Ces bactéries ont acquis progressivement des résistances à de plus en plus d'antibiotiques, justifiant ainsi leur appellation de « bactéries multirésistantes » (BMR), et même, pour certaines d'entre elles, l'appellation de « bactéries hautement résistantes ».

L'impact de l'apparition de résistances aux antibiotiques a pour conséquence d'affaiblir leur efficacité dans le traitement des infections dues à ces bactéries résistantes chez l'animal ou l'homme. Mais les mécanismes de résistance peuvent aussi se propager dans l'environnement ou par l'alimentation à d'autres bactéries qui développeront à leur tour de nouvelles résistances à des antibiotiques de la même famille ou d'autres familles.

Un phénomène justifiant des actions à l'échelle mondiale

Dans un rapport récent de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)¹ – le premier portant sur la résistance aux antimicrobiens, dont la résistance aux antibiotiques, à l'échelle mondiale – il est rappelé que cette grave menace n'est plus une prévision, mais bien une réalité, et ce, dans chaque région du monde, touchant tous les hommes et femmes, quels que soient leur âge et leur pays. Combinée à la raréfaction des nouveaux antibiotiques mis sur le marché ces dernières années, cette augmentation des résistances bactériennes à l'échelle mondiale représente une menace majeure pour la santé publique. « À moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures, qui ont été soignées depuis des décennies, pourraient à nouveau tuer », déclare le Dr Keiji Fukuda, sous-directeur général de l'OMS pour la sécurité sanitaire.

L'Alliance contre le développement des bactéries multirésistantes (ACdeBMR), pilotée par le Dr Jean Carlet, est sur la même ligne². Avec le même objectif de maî-

1. Organisation mondiale de la santé. Résistance aux antimicrobiens : rapport mondial sur la surveillance. Genève, 2014. Accessible sur <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>
2. Carlet J., Collignon P., Goldmann D. et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet* 2011; 378 : 369-371.

trise de ces BMR, elle milite pour un panel de mesures destinées à préserver les antibiotiques dont nous disposons aujourd'hui. Une mesure portée par l'ACdeBMR symbolise ce combat : la reconnaissance du statut « d'espèce en voie de disparition » pour les antibiotiques, avec classement au patrimoine mondial de l'Unesco³.

Quelles sont ces bactéries multi ou hautement résistantes aux antibiotiques ?

Le modèle de la bactérie multirésistante est le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) résistant à la pénicilline ou SARM). Cette bactérie fut la première à présenter une résistance à la pénicilline dès 1947, soit cinq ans après le début de la production de masse de cet antibiotique. Le SARM est aussi le modèle de la bactérie transmissible au décours des soins, essentiellement par les mains, dans le cadre des infections associées aux soins. C'est ce qui en fait une cible accessible à la prévention par une mesure simple, l'hygiène des mains. L'OMS promeut d'ailleurs cette prévention de la transmission croisée de micro-organismes, avec le développement de la friction hydro-alcoolique des mains, dans le cadre du premier défi mondial pour la sécurité des patients, et ce depuis 2004 : « un soin propre est un soin plus sûr »⁴. Depuis la fin des années 1970, nous observons dans de nombreux pays une diffusion épidémique des SARM dans les établissements de santé. Ce phénomène n'était cependant pas retrouvé dans des pays plus vertueux quant au respect des règles d'hygiène ou de juste usage des antibiotiques (ex : pays scandinaves...). Les SARM sont cependant en diminution constante ces dernières années en France. À noter que depuis les années 1990, les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), notamment *Escherichia coli*, se sont considérablement développées.

Ces BMR sont essentiellement rencontrées à l'hôpital ; c'est aussi le lieu où sont consommés près de la moitié des antibiotiques en France... Les BMR ont longtemps été associées aux infections nosocomiales. Leur diffusion en médecine de ville est aujourd'hui une réalité, même si la proportion de formes multirésistantes

reste beaucoup plus faible que dans les établissements de santé.

D'autres familles de bactéries ont vu également leur résistance aux antibiotiques se développer ; c'est le cas de *Pseudomonas aeruginosa* ou d'*Acinetobacter baumannii*, essentiellement dans des secteurs d'hospitalisation à haut risque (réanimations...) ⁵. Ainsi, le phénomène de multirésistance, qui était essentiellement hospitalier, s'est également diffusé, à un niveau moindre, en médecine de ville.

À l'hôpital, on voit même apparaître depuis quelques années, des bactéries présentant des profils de résistance de plus en plus sévères et dont le mécanisme de résistance est potentiellement transférable d'une bactérie à l'autre par l'intermédiaire d'éléments génétiques mobiles. Ces bactéries sont ainsi susceptibles de conduire à terme à des impasses thérapeutiques. Ce sont ces bactéries que l'on a dénommées les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRé). Cette dénomination « BHRé » repose sur l'épidémiologie de ces bactéries en France en 2014 qui sont retrouvées essentiellement sous la forme de cas sporadiques ou d'épidémies de petite taille. Parmi ces BHRé, on retrouve *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG) et les entérobactéries productrices de carbapénèmes (EPC). Ces définitions de BHRé, ainsi que les mesures pour prévenir leur diffusion, ont été posées dans plusieurs recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP), dont le dernier rapport de 2013 en fait la synthèse ⁶.

Des bactéries sous haute surveillance

Depuis plus de 20 ans, les BMR sont surveillées à l'hôpital. Leur fréquence est mesurée au travers de réseaux associant largement les laboratoires de microbiologie des établissements de santé. L'Institut de veille sanitaire, en lien avec les centres interrégionaux de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN),

anime le Réseau d'alerte, de surveillance et d'investigation des infections nosocomiales (Raisin) qui assure chaque année la surveillance des infections à SARM et à entérobactéries BLSE⁷. Une partie de ces données, centrée sur les infections invasives (les plus graves), est colligée à l'échelle européenne par le réseau European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)⁸ piloté par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), créé en 2008⁹. En 1997, était créé l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba)¹⁰, réseau fédérant largement des réseaux de microbiologistes.

Aujourd'hui, les données de surveillance de la résistance aux antibiotiques en ville restent encore fragmentaires. Des laboratoires d'analyses et de biologie médicale participent aux réseaux de surveillance animés par les centres nationaux de référence (CNR), mais leurs données sont agrégées à celles d'établissements de santé.

Quelles politiques de lutte contre ces bactéries multi ou hautement résistantes aux antibiotiques ?

Aujourd'hui, les actions portent à la fois sur la consommation des antibiotiques (en santé humaine, mais aussi animale) et sur les mesures pour prévenir la diffusion de ces BMR/BHRé. Ainsi, depuis 1995, divers plans et programmes de santé publique visent en priorité la lutte contre l'antibiorésistance. En 1995, le premier programme de lutte contre les infections nosocomiales retrouvait cette priorité¹¹, suivi par le programme 2005-2008, puis le PROPIN 2009-2013. En parallèle, le 1^{er} plan d'action pluriannuel « antibiotiques » était publié en 2001, prolongé et complété par le plan 2007-2010, puis le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016¹². Tous ces plans ont pour objectifs de maîtriser et de rationaliser la prescription des antibiotiques pour en préserver l'efficacité.

3. <http://www.ac2bmr.fr/index.php/fr/declaration-waar>
4. <http://www.who.int/gpsc/fr/>

5. InVS. Dossier thématique « antibiorésistance ». Accessible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux>
6. Haut Conseil de la santé publique. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé) ». Paris, 2013. Accessible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>

7. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses>
8. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/pages/index.aspx
9. <http://www.ecdc.europa.eu>
10. <http://www.onerba.org>
11. <http://www.sante.gouv.fr/programme-national-de-prevention-des-infections-nosocomiales,460.html>
12. <http://www.sante.gouv.fr/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques.html>

Le paysage réglementaire s'est également enrichi de mesures favorisant directement la mise en place des mesures proposées dans ces plans et programmes (désignation d'un référent antibiotique, organisation de la lutte contre les infections nosocomiales...).

Le tableau de bord de la performance des établissements de santé publie chaque année des indicateurs rendant compte de la lutte contre ces bactéries (indicateur SARM et depuis cette année ICA-BMR). Ces indicateurs sont maintenant intégrés au tableau de bord publié sur Scope santé par la Haute Autorité de santé¹³.

La certification des établissements de santé identifie la maîtrise du risque infectieux comme un des processus majeurs de la qualité et la sécurité des soins délivrés par l'établissement.

Comment lutter contre l'émergence de ces bactéries multi ou hautement résistantes aux antibiotiques ?

Les politiques de bon usage des antibiotiques sont un des piliers de la lutte contre l'émergence des BMR/BHRe. Elles visent autant l'usage en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire ou encore dans l'élevage. D'après l'OMS, au moins 50 % des antibiotiques produits dans le monde sont destinés aux animaux. Aux États-Unis, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance, une pratique interdite en Europe depuis 2006. Or, comme chez l'homme, la surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est responsable de l'apparition de résistances. Les bactéries multirésistantes issues des élevages peuvent se transmettre à l'homme directement ou via la chaîne alimentaire.

En France, les prescriptions d'antibiotiques effectuées en ville représentent plus de 90 % des prescriptions d'antibiotiques en santé humaine. Des enquêtes révèlent que, dans 40 % des cas à l'hôpital et dans 60 % des cas en ville, le traitement antibiotique est contraire aux recommandations des experts. Ce sont les habitudes de tout un pays, y compris celles des médecins, qui doivent être revues. Si des avancées notables ont été enregistrées dans ce domaine grâce aux plans antibiotiques successifs (le slogan « les antibiotiques,

13. <http://www.scopesante.fr/>

c'est pas automatique » a été très largement médiatisé) et les consommations d'antibiotiques diminuées, ceci est surtout observé entre 2000 à 2004. Depuis 2005, l'évolution est irrégulière mais s'inscrit dans une légère tendance à la hausse. La France reste encore parmi les plus gros consommateurs d'Europe (données du réseau European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network – ESAC-Net)¹⁴.

Si les habitudes de prescription semblent avoir évolué, de nombreuses actions doivent encore être engagées ou poursuivies pour aboutir à cette « juste utilisation » que le plan national d'alerte sur les antibiotiques s'est fixé comme objectif prioritaire pour les années à venir.

Comment lutter contre la diffusion de ces bactéries ?

Dans le cadre des politiques de prévention du risque infectieux, tout d'abord centrées sur l'hôpital, de nombreuses mesures ont été développées depuis plus de 10 ans. Les règles d'hygiène ont été rappelées et clairement définies dans les « 100 recommandations pour prévenir les infections nosocomiales » dès 1999¹⁵, puis actualisées en 2010, sous l'égide du Haut Conseil de la santé publique, en lien étroit avec la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H)¹⁶. La SF2H a également publié en 2009, puis en 2013, des guides de bonnes pratiques pour maîtriser la transmission croisée de micro-organismes (BMR ou non), selon les différents modes de transmission^{17, 18}. Aujourd'hui, tous les professionnels de santé peuvent accéder

14. <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/esac-net/pages/index.aspx>

15. Comité technique des infections nosocomiales (CTIN). 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. Ministère de la Santé, Paris 1999. Accessible sur http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Ministere_Sante/1999_100_recommandations_ministere.pdf

16. Haut Conseil de la santé publique. Surveiller et Prévenir les infections associées aux soins. *HygièneS* 2010 ; 18 (4). Accessible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Surveiller_et_prevenir_les_infections_associees_aux_soins.pdf

17. Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations nationales pour la prévention de la transmission croisée : précautions standard et précautions complémentaires contact. *HygièneS* 2009 ; 17 (2) : 84-138. Accessible sur http://sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_prevention-transmission-croisee-2009.pdf

18. Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations nationales pour la prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air et gouttelettes. *HygièneS* 2013 ; 21 (1) : 3-53.

facilement à l'ensemble des recommandations qui devraient permettre de réduire la fréquence des BMR.

L'évolution épidémiologique des BMR, avec un glissement vers la ville, a conduit le Haut Conseil de la santé publique à publier des recommandations plus spécifiques relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination¹⁹.

Plusieurs textes de recommandations ont été émis dans les dernières années pour prévenir la diffusion de ces bactéries. En raison de l'évolution de l'épidémiologie en France et dans le monde, et de l'expérience acquise dans la gestion des premières alertes et épidémies dans notre pays, le HCSP a actualisé ces recommandations en 2013²⁰. Ce nouvel avis permet ainsi d'harmoniser les anciennes recommandations concernant la prévention de la transmission des BHRe. Cet avis a été relayé en janvier 2014 par une instruction du ministère de la Santé²¹.

Aujourd'hui, l'ensemble des outils pour lutter contre les BMR/BHRe est disponible. Tous les professionnels de santé, en milieu hospitalier ou en médecine de ville, peuvent les mettre en œuvre. Le contrôle de cet enjeu majeur de santé publique passe par un changement des comportements de chacun. ■

19. Haut Conseil de la santé publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Rapport, Paris 2010. Accessible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=162>

20. cf. note 6.

21. Instruction DGOS/PF2/DGS/R11 du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes.