

---

---

# Utilisation appropriée des antibiotiques dans les infections des voies respiratoires : Laissez l'anamnèse éclairer votre choix

**Allison McGeer, M.D., FRCPC**  
Directrice, Prévention des infections  
Hôpital Mount Sinai  
Professeure agrégée  
Biopathologie, Médecine de  
laboratoire et Sciences de la santé  
publique  
University of Toronto  
Toronto (Ontario)

**James Kellner, M.D., M.Sc., FRCPC**  
Directeur, Maladies infectieuses  
Hôpital pour enfants de l'Alberta  
Professeur  
Microbiologie et maladies  
infectieuses et Pédiatrie  
University of Calgary  
Calgary (Alberta)

D<sup>re</sup> Allison McGeer  
D<sup>r</sup> James Kellner

Le large éventail d'antibiotiques offert actuellement permet, en théorie, de traiter chaque pathogène. Il est, toutefois, impossible de déterminer le pathogène en cause dans de nombreuses infections. Ainsi, pendant qu'on recherche un pathogène précis, le patient risque de voir son infection s'aggraver en attendant un traitement. Par conséquent, la plupart des antibiothérapies doivent être empiriques. Toutefois, la résistance aux antibiotiques diminue maintenant l'efficacité autrefois attribuée au traitement empirique. Quel serait, alors, le meilleur emploi de ces ressources antibiotiques afin d'obtenir le traitement le plus efficace tout en évitant les échecs thérapeutiques attribuables à la résistance?

## RECHERCHER LES FACTEURS DE RISQUE DE LA RÉSISTANCE

Les infections des voies respiratoires (IVR) sont un exemple idéal pour étudier la question de la réaction à la résistance aux antibiotiques. Les IVR motivent la majorité des consultations médicales et une proportion importante des ordonnances d'antibiotiques<sup>1,2</sup>. Les directives, notamment les lignes directrices ontariennes pour le traitement anti-infectieux des infections d'origine extrahospitalière (*Anti-infective Guidelines for Community-acquired Infections, 2005*), contiennent des recommandations pour le traitement de première, de deuxième et de troisième intention à l'aide de différents agents choisis dans plusieurs classes d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, fluoroquinolones, macrolides). Ces recommandations ont pour but d'aider les médecins à employer chaque classe et chaque agent de la manière la plus judicieuse<sup>3</sup>.

## RECHERCHE CLINIQUE

*Streptococcus pneumoniae* est l'agent étiologique le plus fréquent dans les IVR extrahospitalières comme la bronchite, la sinusite et la pneumonie. La résistance à toutes les classes d'antibiotiques détectées dans des isolats de *S. pneumoniae* continue de progresser dans le monde entier. Parce que la plupart des antibiotiques sont d'abord prescrits en traitement empirique, réussir à prévoir quels patients sont à risque accru d'être infectés par une souche résistante de *S. pneumoniae* serait un immense atout clinique.

Pour déterminer si des caractéristiques reliées au patient et à la maladie auraient une valeur prédictive de la résistance aux antibiotiques d'isolats de *S. pneumoniae*, le *Toronto Invasive Bacterial Diseases Network* (TIBDN) a réalisé une étude de cohorte prospective dans la communauté urbaine de

Toronto et la municipalité régionale de Peel, de 1995 à 2002; cette étude a été menée auprès de 3 339 patients atteints d'une infection pneumococcique invasive<sup>4</sup>. On a relevé les antécédents d'antibiothérapie pendant les trois mois précédant l'admission à l'étude.

Les chercheurs ont constaté qu'un antécédent d'antibiothérapie récente augmentait la probabilité d'antibiorésistance, surtout aux agents d'une même classe. Par exemple, les patients qui avaient reçu des macrolides, du triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) ou des fluoroquinolones pendant les trois mois précédant leur infection couraient un risque quatre fois plus élevé d'être infectés par un isolat résistant à la même classe d'antibiotiques. Les résultats montrent une résistance spécifique à un agent dans la classe des macrolides. Les patients ayant été exposés à l'azithromycine étaient beaucoup plus susceptibles d'être infectés par un pathogène résistant aux macrolides, comparativement aux patients qui avaient été exposés à l'érythromycine ou à la clarithromycine.

Ce phénomène a également été observé dans d'autres études en population, au Canada et ailleurs dans le monde<sup>5,6</sup>. Dans les régions à forts taux de prescription de l'azithromycine, on observe des taux élevés de résistance aux macrolides dans les isolats de *S. pneumoniae*, plus élevés que dans les régions où l'on prescrit moins fréquemment l'azithromycine<sup>4,7</sup>.

Une seconde étude de surveillance a été menée par le TIBDN entre 2000 et 2004 à Toronto et dans la municipalité régionale de Peel, pour vérifier si la résistance aux macrolides cause l'échec du traitement par des macrolides dans les infections pneumococciques graves<sup>8</sup>. Ces chercheurs ont d'abord répertorié les échecs du traitement par les macrolides se soldant par une bactériémie pneumococcique, puis ils ont évalué la proportion relative des isolats résistants aux macrolides. L'échec du traitement était défini par la présence de *S. pneumoniae* dans l'hémoculture après l'instauration du traitement par un macrolide ou dans les deux jours suivant la fin du traitement. Les données cliniques, notamment les antécédents d'antibiothérapie pendant les trois mois précédant l'infection, ont aussi été examinées.

Sur cinq ans, 60 des 1 696 cas répertoriés de bactériémie pneumococcique, soit 3,5 %, satisfaisaient aux critères de l'échec du traitement par les macrolides. Quarante-vingt pourcent des patients dont le traitement par macrolide a échoué étaient infectés par un isolat résistant aux macrolides, et 35 % des patients qui avaient pris un macrolide au cours des trois mois précédents pour une raison autre que l'infection actuelle, avaient un isolat résistant aux macrolides. Par contre, seulement 15 % des patients qui n'avaient pas été exposés à un antibiotique de la classe des macrolides présentaient un isolat résistant.

## ADMINISTRER LE TRAITEMENT OPTIMAL GRÂCE À L'ANAMNÈSE ET À LA ROTATION DES ANTIBIOTIQUES

Lorsqu'un antibiotique est clairement indiqué, le médecin peut optimiser l'emploi des antibiotiques en choisissant un agent qui cible le pathogène et en tenant compte d'une antibiothérapie au cours des trois mois précédents. Pour la prise de décisions, les lignes directrices sur l'antibiothérapie constituent le point de départ et l'histoire individuelle du patient devient un autre facteur déterminant.

Selon les lignes directrices ontariennes pour le traitement anti-infectieux des infections d'origine extrahospitalière, les meilleures stratégies de prévention de la résistance aux antibiotiques chez un patient donné sont les suivantes :

- Vérifier les antibiotiques prescrits depuis trois mois pour traiter une infection, peu importe laquelle, et choisir un agent appartenant à une autre classe s'il y a eu exposition importante<sup>3,9</sup>.
- Ne pas prescrire un macrolide à un patient qui a pris un macrolide au cours des trois mois précédents, peu importe pour quel motif.
- Ne pas prescrire une fluoroquinolone à un patient qui a pris une fluoroquinolone au cours des trois derniers mois ni aux patients en centre d'hébergement de soins de longue durée.

La rotation des antibiotiques est une stratégie qui vise à obtenir les meilleurs résultats thérapeutiques tout en préservant l'efficacité des antimicrobiens. La tactique clé de cette stratégie est de tenir compte de l'histoire du patient au moment de choisir le traitement de l'infection présente et d'utiliser différentes classes d'agents au fil du temps pour préserver l'efficacité et prévenir la résistance. Des études sont menées pour répondre à des questions clés au sujet de la rotation des antibiotiques, entre autres les suivantes :

- 1) Dans une maladie donnée, quels antibiotiques doit-on administrer en rotation?
- 2) Quel devrait être l'ordre de rotation?
- 3) Quelle devrait être la durée de chaque cycle<sup>10,11</sup>?

Entretemps, les données probantes sont suffisantes pour orienter les décisions sur le traitement des IVR extrahospitalières.

La résistance aux antibiotiques représente une grande difficulté pour les médecins parce que des traitements auparavant fiables risquent de ne pas procurer les résultats souhaités. Nous pouvons préserver la puissance de nos ressources antibiotiques par les moyens suivants :

- 1) insister pour prescrire des antibiotiques seulement lorsque ces agents sont nécessaires;
- 2) prescrire des antibiotiques ayant le spectre d'action le plus étroit possible;
- 3) vérifier les antécédents d'antibiothérapie avant de prescrire un antibiotique;
- 4) connaître les taux de résistance régionaux.

## RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ENFANT

La résistance aux antibiotiques est une préoccupation particulière dans le traitement de l'enfant parce qu'elle peut restreindre les options actuelles et futures d'une antibiothérapie efficace. Au Canada, les lignes directrices générales visant à préserver l'efficacité des antibiotiques incluent les recommandations suivantes :

- Ne traiter que les infections bactériennes, et expliquer votre décision aux parents, qui réclament un antibiotique pour soulager immédiatement leur enfant.
- Se conformer aux recommandations pour le traitement de première intention des patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques, et réserver les « gros canons »—agents de deuxième et de troisième intention—pour les infections récidivantes ou rebelles, conformément aux lignes directrices.
- Expliquer aux parents l'importance de respecter vos consignes quant à la dose et à la posologie du médicament, et d'administrer le traitement complet même si l'état de l'enfant semble s'améliorer.

Étant donné que certains antibiotiques ne sont pas indiqués chez l'enfant et que la résistance aux antibiotiques nuit à l'efficacité des agents qui conviennent à l'usage pédiatrique, il est essentiel de prendre les mesures qui s'imposent pour protéger les options thérapeutiques disponibles. Il importe donc d'appliquer les recommandations des lignes directrices pour choisir la classe d'antibiotiques et l'agent, tout en tenant compte des recommandations générales en matière d'antibiothérapie.

### IMPORTANCE DE L'ANAMNÈSE CHEZ L'ENFANT

*S. pneumoniae* est le pathogène le plus souvent en cause dans l'otite moyenne. Cette bactérie est aussi l'agent étiologique le plus fréquent dans la pneumonie extra-hospitalière (PEH) « type ». Les infections causées par *S. pneumoniae*, surtout la pneumonie, sont à l'origine de plus de 700 000 décès dans le monde chaque année chez des enfants de moins de cinq ans<sup>12</sup>.

L'étude du TIBDN a montré que l'usage des antimicrobiens pendant les trois mois précédant l'infection était le principal facteur de risque chez des patients atteints d'une infection dont l'agent étiologique possible était *S. pneumoniae*. Ces résultats, qui se reflètent dans les lignes directrices sur le traitement anti-infectieux, montrent que l'histoire récente du patient revêt une importance cruciale dans la sélection d'un traitement approprié. Outre la prise récente d'antibiotiques, l'autre principal facteur de risque chez l'enfant d'être infecté par une souche antibiorésistante de *S. pneumoniae* et d'être atteint de cette infection est la fréquentation d'une garderie<sup>13,14</sup>.

Les chercheurs de l'étude TIBDN ont constaté une spécificité non seulement pour la classe d'antibiotiques mais

aussi pour l'agent au sein d'une classe dans le cas des *S. pneumoniae* résistant aux macrolides. Dans les régions à forts taux de prescription de l'azithromycine, on a noté une incidence élevée de la résistance aux macrolides; la résistance à l'érythromycine des isolats de *S. pneumoniae* était presque deux fois plus élevée lorsqu'il y avait antécédent de traitement par l'azithromycine, par rapport à la clarithromycine, dans les trois mois précédents<sup>4</sup>. La résistance croissante de *S. pneumoniae* aux macrolides inquiète gravement parce que cette classe d'agents compte parmi les médicaments prescrits le plus souvent pour traiter les IVR extra-hospitalières<sup>15</sup>.

Malgré des taux de résistance pneumococcique supérieurs à 25 %, les macrolides continuent d'être prescrits en traitement de première intention de la pneumonie extra-hospitalière. Pour traiter des enfants de plus de cinq ans, on recommande un macrolide en traitement de première intention de la pneumonie extra-hospitalière parce que *M. pneumoniae* est le pathogène le plus fréquent dans ce groupe d'âge, au contraire des très jeunes enfants chez qui *S. pneumoniae* est le pathogène bactérien prévalent<sup>16</sup>. Toutefois, la seconde étude de surveillance par le TIBDN (entre 2000 et 2004, à Toronto et dans sa grande région) a montré que les patients ayant présenté un échec au traitement par un macrolide remplissaient le plus souvent les conditions suivantes : ils avaient plus de 15 ans, étaient par ailleurs en bonne santé et avaient été traités par un macrolide dans les trois mois précédents<sup>8</sup>. Voilà pourquoi chez les enfants d'âge scolaire et chez les adolescents atteints d'une PEH, *S. pneumoniae* demeure un pathogène candidat, en particulier lorsque ces patients présentent des caractéristiques cliniques plus marquées et/ou une consolidation radiographique à la radiographie pulmonaire. Chez ces enfants, tout comme chez l'adulte, une monothérapie par un macrolide ne convient pas si l'enfant a déjà reçu un agent de cette classe pendant les trois mois précédents<sup>17,18</sup>.

### LE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ENFANT

La principale stratégie pour réduire l'antibiorésistance chez les enfants est de restreindre l'emploi des antibiotiques et de les prescrire plus judicieusement. Chez les enfants au Canada, la prescription d'antibiotiques oraux a diminué radicalement depuis quelques années<sup>19,20</sup>. Par conséquent, les taux de résistance aux antibiotiques dans les cas d'infection bactérienne de l'enfant sont en général bas au Canada, par rapport à d'autres pays.

Toutefois, lorsqu'on soupçonne une résistance aux antibiotiques (p. ex., chez un enfant ayant un antécédent d'antibiothérapie récent ou fréquentant une garderie), on doit envisager de prescrire des agents de deuxième ou de troisième intention pour traiter ces infections de façon efficace.

Il est possible de préserver l'efficacité des antibiotiques pour traiter les IVR de l'enfant. Pour ce faire, il suffit d'observer les recommandations au sujet des IVR d'étiologie bactérienne, et en particuli-

er, de prescrire de manière judicieuse, en tenant compte de l'histoire récente du patient et en se renseignant sur les modèles de résistance selon la région géographique.

### RÉDUIRE LE RISQUE D'IVR POUR COMBATTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La première stratégie visant à combattre la résistance aux antibiotiques est d'adopter des pratiques cliniques qui réduisent le plus possible le risque d'IVR. En recommandant deux mesures importantes à vos patients —la vaccination et l'hygiène des mains—, vous les aiderez à se protéger et à protéger leurs enfants. Pendant un hiver, le vaccin antigrippal a réduit le risque d'IVR chez les adultes de 35 % à 45 %<sup>21</sup>. Des réductions semblables ont été décrites pour l'otite moyenne de l'enfant<sup>22</sup>. Chez des adultes plus âgés et chez les personnes atteintes de maladies chroniques, le vaccin antipneumococcique a réduit le risque de bactériémie pneumococcique de 50 % à 60 %<sup>23</sup>.

Une bonne hygiène des mains—se laver les mains cinq fois par jour dans le cas des personnes non hospitalisées— a réduit de 30 % à 40 % les taux de toutes les infections respiratoires et gastro-intestinales pendant l'hiver<sup>24,25</sup>.

Il est donc primordial de veiller à bien renseigner vos patients : leur expliquer les faits touchant la vaccination et l'hygiène des mains est un élément critique de la prévention de la résistance aux antibiotiques.

#### RÉFÉRENCES :

- 1 Chan BTB et Schultz SE. Supply and utilization of general practitioner and family physician services in Ontario. ICES Investigative Report. Toronto: Institute for Clinical Evaluative Sciences; 2005.
- 2 Thacker SB et Berkelman RL. Public health surveillance in the United States. *Epidemiol Rev* 1988; 10:164-90.
- 3 Rosser WW, Pennie RA, Pilla NJ et the Anti-infective Review Panel. Anti-infective guidelines for community-acquired infections. Toronto: MUMS Guideline Clearinghouse; 2005.
- 4 Vanderkooi OG, Low DE, Green K et coll. for the Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial Resistance in Invasive Pneumococcal Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:1288-97.
- 5 Blondeau JM. Update on the use of the macrolides for community-acquired respiratory tract infections. *Therapy* 2006; 3(5):619-50.
- 6 Bergman M, Huikko S, Huovinen P, et coll. and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe) Network. Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in streptococcus pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(11):3646-50.
- 7 Davidson R, Chan C, Doern G, et coll. Poster: Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada: Correlation with azithromycin use. Poster; CCAMID 2003.
- 8 Daneman H, McGeer A, Green K et coll. for the Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. *Clin Infect Dis* 2006; 43:432-8.
- 9 Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et coll. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37(11):1405-33.
- 10 Dubberke ER et Fraser VJ. cycling and other strategies to slow and reverse antibiotic resistance. *Infect Med* 2004;21(11):544-56.
- 11 Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et coll. Strategy of Antibiotic Rotation: Long-Term Effect on Incidence and Susceptibilities Responsible for Ventilator-Associated Pneumonia. *Critical Care Medicine* 2003; 31(7):1908-14.
- 12 Anon. Vaccine-preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006. 12 mai; 55(18):511-5.
- 13 Regev-Yochay G, Raz M, Shainberg B, et coll. Independent risk factors for carriage of penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Scan J Infect Dis* 2003; 35:219-22.
- 14 Levine OS, Farley M, Harrison LH, et coll. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case control study in North America. *Pediatrics* 1999;103(3):e28.
- 15 Nuernberger E et Bishai WR. The Clinical Significance of Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae*: It's all relative. *Clin Infect Dis* 2004;38:99-103.
- 16 British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. British Thoracic Society of Standards of Care Committee. *Thorax* 2002;57 (Suppl 1):1-24.
- 17 Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et coll. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
- 18 Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et coll. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):347-82.
- 19 Kozyrskyj AL, Carrie AG, Mazowita GB, et coll. Decrease in antibiotic use among children in the 1990s: not all antibiotics, not all children. *CMAJ* 2004;171(2):133-8.
- 20 Marra F, Patrick DM, Chong M, et coll. Antibiotic use among children in British Columbia, Canada. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(4):830-9.
- 21 Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et coll. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333(14):889-93.
- 22 Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, et coll. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991; 145(4):445-8.
- 23 Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et coll. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270:1826-31.
- 24 Meadows E et Le Saux N. A systematic review of the effectiveness of antimicrobial rinse-free hand sanitizers for prevention of illness-related absenteeism in elementary school children. *BMC Public Health* 2004;4:50.
- 25 Sandora TJ, Taveras EM, Shih MC, et coll. A randomized, controlled trial of a multifaceted intervention including alcohol-based hand sanitizer and hand-hygiene education to reduce illness transmission in the home. *Pediatrics* 2005;116(3):587-94.