



Controlling antibiotic resistance by quelling the epidemic of overuse and misuse of antibiotics

John Conly, MD

At the beginning of this century, illnesses caused by infectious diseases ranked as the most common cause of death in North America. By the middle of the century, the diagnosis, prevention, and management of infectious diseases had advanced dramatically, raising false hopes that many infectious diseases would be eliminated by the end of the 20th century.

Unfortunately, since the beginning of this decade, clinicians, public health officials, and microbiologists have confronted an unprecedented number of resurgent and “new” infectious diseases on a global scale, and Canada has not been spared. Antibiotic resistance among the new diseases represents one of the most serious threats to human health^{1,2}; Kunin refers to it as a worldwide calamity.¹ The problem of antibiotic resistance is not new, but it has increased so dramatically and rapidly during the last 5 to 10 years that it now poses a serious threat to the treatment of infectious diseases.³⁻¹⁰

Increasing rates of resistance

Examples of microorganisms that have exhibited increasing rates of resistance to commonly used antimicrobials include methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE), penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), multiple antibiotic-resistant *Shigella* species, and extended-spectrum β -lactam-resistant enteric Gram-negative bacilli (*Klebsiella-Enterobacter* species). Some of these organisms, such as MRSA and VRE, are most often associated with patients in health care facilities whereas PRSP and multiply resistant *Shigella* species are more common in the community.

The prevalence of MRSA was less than 5% in the late 1970s and 1980s in most hospitals worldwide. But a decade later the prevalence had increased to as high as 40% in many hospitals in the United States and Europe.^{11,12}

The first MRSA isolate was reported in Canada in 1981,¹³ and since then MRSA has been reported in many acute care and long-term care facilities.¹⁴⁻¹⁶

The frequency of isolation of MRSA in Canadian health care facilities was reported as less than 2% in 1995,¹⁷ but recent data from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP), a collaborative effort between the Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada and the Canadian Hospital Epidemiology Committee, a subcommittee of the Canadian Infectious Diseases Society, have revealed that the number of cases reported by 23 participating institutions has increased from 209 in 1995 to 475 in 1996¹⁸ and an estimated 600 or more during 1997. The proportion of MRSA isolates from these institutions has increased from 1.2% in 1995 to 3.8% in 1997, representing a 216% increase. Much of the increase has been attributed to a specific strain that has several features that could facilitate its spread throughout health care facilities.^{19,20} It is of some interest that the emergence and spread of this particular MRSA strain in Ontario has occurred during a period of rapid and fundamental change in the delivery of health care in Ontario as it undergoes a massive restructuring within its health care institutions.

Reports of vancomycin-resistant enterococci

Although VRE were first reported in Europe in 1988²¹ and in the United States in 1989,²² the first isolate of VRE in Canada was not reported until 1993.²³ The nosocomial prevalence of VRE in the United States has increased from 0.3% in 1989 to 7.9% in 1993²² and to 12% in 1997. The overall percentage of nosocomial VRE isolates reported to the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System of the Centers for Disease Control in intensive care units reveals an even more dramatic increase from 0.4% to

16% between 1989 and 1997. The increase of VRE as a nosocomial pathogen noted in the United States has not been seen in many European countries despite the presence of VRE for more than 10 years.

Greater use of broad-spectrum antimicrobials, including third-generation cephalosporins, has resulted in sizeable increases in hospital patient populations in the United States. The epidemiology of VRE in Canada is still evolving.²⁴ The first isolate of VRE was reported in 1993, and the first outbreak was reported in the autumn of 1995 involving 38 patients, most of whom were receiving dialysis²⁵ and were colonized rather than infected. Since then VRE has been recognized in almost all provinces across Canada. In a passive surveillance system established within the CNISP for reporting VRE occurrences within Canada, 408 cases of VRE were identified between 1994 and mid-1997.²⁵ Of this number, however, approximately 90% represented patients colonized with VRE.

Streptococcus pneumoniae is responsible both for life-threatening infectious diseases, such as meningitis, bacteremia, and pneumonia, for otitis media, and for acute exacerbations of chronic bronchitis and otitis media. It is one of the most commonly encountered microorganisms causing infectious diseases in the general population. Penicillin had been uniformly effective with predictable activity against *S pneumoniae* since its introduction in the 1940s. But during the past decade we have witnessed a dramatic shift in the susceptibility of this pathogen.

The article by Wang and colleagues (page 1881) provides an excellent perspective on the rapid evolution of PRSP. It is of some historical interest to note that resistance to penicillin in isolates of *S pneumoniae* was first noted in New Guinea and Australia in the late 1960s and early 1970s, but it was believed the impact would be minimal and was considered a medical curiosity. The authors point out the increasing prevalence of PRSP in Europe, South Africa, and the United States between 1974 and 1984 followed by the emergence of strains with resistance to multiple antibiotics. The prevalence of *S pneumoniae* with reduced susceptibility to penicillin varies markedly in the world with an astonishing 70% in Korea to moderately high rates of 25% in the United States. Wang and colleagues outline the results

of several Canadian studies, and it is apparent that *S pneumoniae* strains with reduced susceptibility to penicillin have increased greatly from 2% to 3% in the late 1980s to 7% to 12% since 1993. Recent data suggest that up to 5% of isolates have high levels of penicillin resistance.²⁶

Implications for therapy of infectious diseases due to PRSP are obvious. Although the rates of high-level resistance to penicillin are not yet considered high enough in Canada to warrant routine alternative therapy for most patients with infections in which *S pneumoniae* is a suspect pathogen, some authors²⁷ recommend the addition of vancomycin to the therapeutic regimen for cases of acute bacterial meningitis. Wang and colleagues outline the risk factors for carriage of drug-resistant *S pneumoniae*, including recent receipt of antibiotics, day-care attendance, and recent hospitalization.

Excessive antibiotic exposure promotes the growth of resistant strains by inhibiting the growth of susceptible strains. This practice provides a growth advantage for the resistant strains, representing the classic Darwinian evolutionary principle of "survival of the fittest." Wang et al (page 1881) point out that exposure to antibiotics increases the nasopharyngeal carriage of PRSP two to five times and the subsequent risk of invasive disease with these resistant strains by two to 10 times. The rise in antibiotic resistance occurs not only within populations but also in individuals. Notably, the carriage of penicillin-resistant organisms after amoxicillin exposure is reversible if exposure is lessened, which again follows evolutionary principles.

Global phenomenon

The rampant and uncontrolled growth in antibiotic use has been well documented in many settings in many countries and is a global phenomenon. Among industrialized nations France, Australia, the United States, Canada, Italy, and the United Kingdom have the highest rates of oral antimicrobial prescriptions, ranging from 33 to 16 defined daily doses for 1000 people per day.²⁸ Canadian data from the Compuscript database (Intercontinental Medical Statistics Canada) reveal that 26.3 million prescriptions for oral antibiotics were dispensed in 1996, making antibiotics the second most commonly prescribed class of agents,

after cardiovascular drugs.²⁹ More than 80% of all oral antibiotic prescriptions were written by general or family practitioners, who represent approximately 50% of the prescribing physician population in Canada. Data collected by Wang and colleagues from the Saskatchewan drug database reveal that 43% of more than 94 000 visits for respiratory tract infections in children younger than 5 years old resulted in oral antibiotic prescriptions. Because more than 80% of respiratory tract infections are viral, overuse of oral antibiotics is quite evident.

In a study of 10 primary care offices in south-central and eastern Ontario, Pennie (page 1850) observed that, of 2467 children younger than 16 years with acute respiratory illness without asthma, oral antibiotics were prescribed in 61% (1508) of cases. Of this group, 927 cases (61%) were classified as acute otitis media. Of 425 cases reported as pharyngitis, 76% received an antibiotic without a throat culture. Pennie also observed that physicians in urgent care centres (presumably walk-in clinics) were 2.6 to 4 times more likely to prescribe antibiotics for pharyngitis than pediatricians or family physicians. Additionally, this same group was significantly more likely to prescribe immediate antibiotics for a diagnosis of acute respiratory tract infection. It was also noteworthy that two groups of physicians were more likely to prescribe broad-spectrum antibiotics for acute otitis media.

The observations in this study are disturbing and raise questions with respect to the underuse of readily available diagnostic tests for pharyngitis and overprescribing for pharyngitis and bronchitis. Because only 10% to 15% of cases of pharyngitis are due to bacteria, usually Group A streptococcus, overprescribing of antibiotics is, in this setting, readily apparent. Because 90% to 95% of cases of bronchitis in children are viral and because the illness is self-limited, there should be little need to prescribe antibiotics. For otitis media, Pennie outlines the difficulties in establishing the diagnosis and the need for providing physicians with better treatment guidelines.

In the Netherlands, national guidelines are followed, and acute otitis media is infrequently treated on initial evaluation. The Netherlands has one of the lowest oral antibiotic consumption rates per capita of any of the industrialized countries in the world and, not surprisingly,


one of the lowest prevalence rates of antibiotic-resistant bacteria.

How to control antibiotic resistance?

Controlling the development and spread of antibiotic resistance focuses on three main strategies: reducing inappropriate antibiotic prescribing, reducing cross-transmission of resistant organisms through enhanced infection control practices, and identifying trends in resistance through surveillance. The overuse and misuse of antibiotics that has reached epidemic proportions in many countries, including Canada, is considered the main factor promoting the rapid emergence and dissemination of antibiotic-resistant organisms.³⁰

Appropriate use of antibiotics can quell the rising tide of antimicrobial resistance. Prescribing physicians need to heed the dynamic equilibrium of microbial ecosystems and the powerful forces of evolutionary biology on individuals and populations. A multifaceted approach on both a collective and individual basis is required to address the problem of antimicrobial resistance.

A national consensus conference was held in May 1997 in Montreal, organized by Health Canada and the Canadian Infectious Diseases Society and supported by several pharmaceutical companies, to outline a strategic plan to address antimicrobial resistance.²⁹ This conference, which is discussed in more detail in the article by Thomas (page 1901) made recommendations that might be applied nationally, regionally, and locally. Individual physicians and physician groups can make a difference, and a grass-roots approach by family physicians ultimately might be most successful. A project, coined PAACT (Pilot for Appropriate Anti-infective Community Therapy) used in the community of Port Perry, Ont (page 2015), provides an example of how appropriate antimicrobial use can be optimized at the community level. It is a sterling demonstration of how creative partnerships, community-based awareness, and local physician leadership can provide the impetus for change.

I hope that, with increasing awareness and a collective desire to provide optimal antibiotic prescribing, physicians, pharmacists, and the general public across Canada will recognize the importance of wise and prudent use of antibiotics to preserve them for future generations. 

Dr Conly is Director of the Infection Prevention and Control Unit at the Toronto Hospital and an Associate Professor in the Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, at the University of Toronto.

Correspondence to: Dr John Conly, The Toronto Hospital, Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, NU13-117, 200 Elizabeth St, Toronto, ON M5G 2C4

References

1. Kunin CM. Perspective: resistance to antimicrobial drugs—a world-wide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118:557-61.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States (Executive Summary). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43(No. RR-5):1-18.
3. Institution of Medicine. *Emerging infectious-microbial threats to health in the United States*. Washington, DC: National Academy Press, 1992.
4. Casellas JM, Blanco MG, Eugenia M. The sleeping giant—antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:29-44.
5. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993;328:521-6.
6. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF, Schreiber JR, Arnold JE, Facklam RR. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a daycare centre in Ohio. *J Infect Dis* 1992;166:1346-53.
7. Marton A, Gulyas M, Muoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic-resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991;163:542-8.
8. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;72:195-8.
9. Tauxe RV, Puhf ND, Wells JG, Hargrett-Bean N, Blake PA. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in the USA: the importance of international travelers. *J Infect Dis* 1990;162:1107-11.
10. Burwen DR, Banerjee SN, Gaynes RP, the National Nosocomial Infections Surveillance System. Ceftazidime resistance among selected nosocomial gram-negative bacilli in the United States. *J Infect Dis* 1994;170:1622-5.
11. Panlilio AL, Culver DG, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:582-6.
12. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Europe J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:50-5.
13. Low DE, Garcia M, Callery S, Velland H, Spence L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—Ontario. *Can Dis Wkly Rep* 1981;7:249-50.
14. Vortel JJ, Bell A, Farley JD, Shaw C, Guite A, Harper B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a British Columbia hospital—1990. *Can Dis Wkly Rep* 1991;17:71-2.
15. Boyd N, Gidwani R. Colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southwestern Ontario. *Can Dis Wkly Rep* 1991;17:72-3.
16. Simor AE, Augustin A, Ng J, Betschel S, McArthur M. Control of MRSA in a long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:69-70.
17. Conly J, Shafran S. Confronting antibiotic-resistant organisms—a Canadian perspective. *Can J Infect Dis (Adult ID Notes)* 1995;6(3):130-2.
18. Stoor A, Ofner-Agostini, Paton S. The Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program: results of the first 18 months of surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Can Commun Dis Rep* 1997;23:41-6.
19. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S2-S8.
20. Preston M, Borczyk A, Jamieson F. Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain—Ontario. *Can Commun Dis Rep* 1998;24(6):47-9.
21. LeClercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157-61.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin—United States 1989-93. *MMWR* 1993;42:597-9.
23. Kibsey PC, Willey B, Low DE, Cain LR, Boychuk L, Heule M. *Vancomycin-resistant Enterococcus faecium: first Canadian isolate* [abstract K5]. 61st Conjoint Meeting of Infectious Diseases. Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vancouver, November 8-10, 1993.
24. Conly JM, Shafran S. Emerging epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in Canada. *Can J Infect Dis (Adult ID Notes)* 1997;8(4):182-5.
25. Conly J, Ofner-Agostini M, Paton S, Johnston L, Kureishi A, Nicolle L, et al. The emerging epidemiology of VRE in Canada: results of the Canadian Nosocomial Surveillance Program (CNISP) Passive Reporting Network (PRN) [abstract]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1997.

26. Matsumura SO, Trpeski L, Pong-Porter S, Comette M, The Canadian Bacterial Surveillance Network, De Azavedo JC, McGeer A, Low DE. *Cross Canada surveillance of drug-resistant Streptococcus pneumoniae (DRSP) from 1988 to 1966* [abstract]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1997.
27. Paris MA, Ramilo O, McCracken GH. Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(10):2171-5.
28. Baird RW. Antibiotic prescribing, controls, and antimicrobial resistance: an Australian experience. *APUA Newslett* 1997;15(4):1-6.
29. Health Canada and the Canadian Infectious Disease Society. Controlling antimicrobial resistance: an integrated action plan for Canadians. *Can Commun Dis Rep* 1997;2357(Suppl):S1-S32.
30. Conly J, Shafraan S. Antimicrobial stewardship. *Can J Infect Dis (Adult ID Notes)* 1997;8(6):315-6.

Scientific uncertainty in clinical practice

Screening mammography for women younger than 50

Michelle Greiver, MD

There is an increasing (and welcome) tendency to try to incorporate scientific evidence into clinical practice. But what if the evidence from various sources is unclear or even contradictory? Several large studies have tried to determine whether screening mammography is of value in reducing mortality from breast cancer for women ages 40 to 50.

The Canadian National Breast Screening Study¹ concluded that there was "no impact on the rate of death from breast cancer up to 7 years' follow-up from entry." The Swedish Two County Trial² did find a 13% reduction in mortality, but those results have been disputed.³ There seems to be some agreement that, if younger women are screened, they should be screened yearly until 50, as cancers in younger people, although rarer, tend to be more aggressive. Screening younger women can, therefore, be reasonably defined as a toss-up at present.⁴

Factors for considering mammography

Because there is no clear path to the best care, other factors can be considered. One of those is cost. The cost per year of life saved is much higher for women younger than 50.⁵ Giving women the choice of undergoing earlier screening appears likely to increase health care costs. Another factor is the amount and type of media coverage, which might influence women's awareness and opinion of their own risk. Politics might play a role. In March 1997, the US Senate passed a resolution recommending mammograms for all women older than 40. Personal factors are likely to be very

important as well. If a woman is close to someone suffering from breast cancer, she will be much more aware of the devastation this disease can cause.

I believe the Consensus Statement issued by the National Institutes of Health about mammography for women younger than 50 represents, for now, the best approach to this problem:

Each woman should decide for herself whether to undergo mammography. Her decision may be based not only on an objective analysis of the scientific evidence and consideration of her individual medical history, but also on how she perceives and weighs each potential risk and benefit, the values she places on each, and how she deals with uncertainty. However, it is not sufficient just to advise a woman to make her own decision about mammograms. Given both the importance and the complexity of the issues involved in assessing the evidence, a woman should have access to the best possible relevant information regarding both benefits and risks, presented in an understandable and usable form.⁶

This statement, however, does not tell me whether I should actively introduce and discuss this topic with women who do not bring it up and who are therefore less likely to have a strong opinion on screening mammography. Evidence shows that one of the most important factors influencing a woman's decision about mammography is whether her physician discusses and recommends this test⁷; initiating a discussion is likely to lead to increased screening. I have decided to present the information, as I believe women are entitled to a choice in this matter.



Le contrôle de la résistance aux antibiotiques en faisant échec à l'utilisation excessive et abusive des antibiotiques

John Conly, MD

Au début du siècle, les maladies d'origine infectieuse se classaient au nombre des causes les plus fréquentes de mortalité en Amérique du Nord. Dès le milieu du siècle, le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies infectieuses avaient fait l'objet de progrès remarquables, créant ainsi le faux espoir que plusieurs maladies infectieuses seraient éradiquées d'ici la fin du XX^e siècle.

Malheureusement, depuis le début de la présente décennie, les cliniciens, les responsables de la santé publique et les microbiologistes sont confrontés à un nombre sans précédent de maladies infectieuses réurgentes et « nouvelles » dans tous les coins du monde, et le Canada n'a pas été épargné. La résistance aux antibiotiques qu'on retrouve dans les nouvelles maladies représente l'une des menaces les plus sérieuses à la santé humaine^{1,2}; Kunin en parle comme d'une calamité mondiale¹. Le problème de la résistance aux antibiotiques n'est pas un phénomène nouveau, mais il s'est propagé de manière si dramatique depuis les cinq ou dix dernières années qu'il compromet maintenant sérieusement le traitement des maladies infectieuses³⁻¹⁰.

Un degré accru de résistance

Au nombre des microorganismes qui ont manifesté des degrés croissants de résistance aux antimicrobiens d'usage courant figurent le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, les entérocoques résistants à la vancomycine, le *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline, les espèces de *Shigella* polyrésistantes aux antibiotiques ainsi que les bacilles Gram négatif entériques résistants à la lactamine à large spectre (les espèces de *Klebsiella-Enterobacter*). Certains de ces organismes, comme le *S aureus* résistant à la méthicilline et les

entérocoques résistants à la vancomycine, sont fréquemment associés aux patients hospitalisés dans des établissements de santé, tandis que le *S pneumoniae* et les espèces de *Shigella* polyrésistantes se retrouvent plus communément dans la collectivité.

Sur le plan mondial, le taux de prévalence des *S aureus* résistants à la méthicilline dans la plupart des hôpitaux était de moins de 5% à la fin des années 1970 et durant les années 1980. Mais une décennie plus tard, leur prévalence s'était accrue pour atteindre un taux aussi élevé que 40% dans plusieurs hôpitaux des États-Unis et de l'Europe^{11,12}. Le premier isolat de ce staphylococcus au Canada a été rapporté en 1981¹³ et depuis, sa présence a été identifiée dans de nombreux établissements de soins actifs et prolongés^{14,16}.

La fréquence des cas de détection du *S aureus* résistant dans les établissements de santé canadiens était de moins de 2% en 1995¹⁷; mais des données récentes du Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN), une initiative conjointe du Laboratoire de lutte contre la maladie de Santé Canada et du Comité canadien de l'épidémiologie hospitalière, soit un sous-comité de la Société canadienne des maladies infectieuses, ont révélé que le nombre de cas rapportés par 23 établissements participants a augmenté de 209 en 1995 à 475 en 1996¹⁸. On estime que ce chiffre s'élèverait à 600 et plus en 1997. La proportion d'isolats en provenance de ces établissements est passée de 1,2% en 1995 à 3,8% en 1997, ce qui représente une hausse de 216%. Cette augmentation est attribuable en grande partie à une souche spécifique dont plusieurs des caractéristiques la rendent susceptible de se propager dans tous les établissements de santé^{19,20}. Il est intéressant de constater que l'émergence et la propagation de cette souche

précise de *S aureus* se sont produites durant une période de changement rapide et fondamental dans la prestation des soins de santé en Ontario, où se déroule une restructuration massive des établissements de santé.

Les rapports sur les entérocoques résistants à la vancomycine

Malgré qu'on ait rapporté la présence de ces entérocoques pour la première fois en Europe en 1988²¹, et en 1989 aux États-Unis²², ce n'est qu'en 1993 qu'on en a signalé le premier isolat au Canada²³. La prévalence nosocomiale des entérocoques résistants à la vancomycine aux États-Unis s'est accrue de 0,3% en 1989 à 7,9% en 1993²², puis à 12% en 1997. Le pourcentage global des isolats de cet entérocoque nosocomial, dépistés dans les unités de soins intensifs et divulgués au Système national de surveillance des infections nosocomiales des Centres for Disease Control, révèle une augmentation encore plus dramatique, passant de 0,4% à 16% entre 1989 et 1997. La fréquence accrue des cas aux États-Unis, où l'entérocoque résistant à la vancomycine a été identifié comme le pathogène nosocomial, n'a pas été observée dans plusieurs pays européens, malgré la présence de cet entérocoque depuis plus de dix ans.

Un recours accru aux antimicrobiens à large spectre, notamment des céphalosporines de troisième génération, s'est traduit par des augmentations considérables de l'incidence chez la population des patients hospitalisés aux États-Unis. L'épidémiologie de l'entérocoque résistant à la vancomycine au Canada est toujours en évolution²⁴. On signalait le premier isolat en 1993 et la première urgence épidémiologie apparaissait à l'automne de 1995 chez les 38 patients, dont la plupart étaient en traitement de dialyse²⁵. Il s'agissait davantage d'une colonisation de ces patients par l'entérocoque que d'une infection. Depuis, on a détecté sa présence dans presque toutes les provinces canadiennes. Dans le contexte d'un programme de surveillance passive établi au sein du PCSIN pour repérer les manifestations de l'entérocoque au Canada, 408 cas ont été identifiés entre 1994 et le milieu de 1997²⁵. De ce nombre, il s'agissait dans 90% des cas d'une colonisation chez le patient.

Le *Streptococcus pneumoniae* est responsable à la fois de maladies infectieuses potentiellement mortelles, comme la méningite, la

bactériémie et la pneumonie, de l'otite moyenne et des complications aiguës de la bronchite chronique et de l'otite moyenne. Il s'agit du microorganisme le plus fréquemment à l'origine de maladies infectieuses au sein de la population générale. Depuis son apparition dans les années 1940, la pénicilline s'était révélée constamment efficace et d'une action prévisible contre le *S pneumoniae*. Mais, au cours de la dernière décennie, nous avons été témoins de changements considérables dans la susceptibilité de ce pathogène.

L'article de Wang et ses collègues (page 1881) donne une excellente vue d'ensemble de l'évolution rapide du *S Pneumoniae* résistant à la pénicilline. Le fait que la résistance à la pénicilline d'isolats de ce streptocoque ait initialement été identifiée en Nouvelle-Guinée et en Australie, à la fin des années 1960 et au début des années 1970, présente un certain intérêt historique. On croyait alors qu'il s'agissait d'une curiosité médicale, dont les répercussions seraient minimales. Les auteurs soulignent la prévalence croissante du *S Pneumoniae* résistant en Europe, en Afrique du Sud et aux États-Unis entre 1974 et 1984, période qui a été suivie par l'apparition de souches résistantes à de nombreux antibiotiques. L'incidence du *S Pneumoniae* avec une susceptibilité réduite à la pénicilline varie de façon marquée selon la région du monde, notamment une proportion étonnante de 70% en Corée et des taux moyennement élevés de 25% aux États-Unis. Wang et ses collègues font ressortir les résultats de diverses études canadiennes qui démontrent que les souches de *S Pneumoniae* dont la susceptibilité à la pénicilline est réduite ont connu une importante recrudescence, passant de 2 à 3% à la fin des années 1980 à de 7 à 12 depuis 1993. Les données récentes indiquent que jusqu'à 5% des isolats ont de forts degrés de résistance à la pénicilline²⁶.

Les répercussions de cette situation sur la thérapie des maladies infectieuses causées par le *S Pneumoniae* résistant sont bien évidentes. Même si on juge que les degrés de forte résistance à la pénicilline ne sont pas encore suffisamment élevés au Canada pour justifier une thérapie de rechange pour la plupart des patients souffrant d'infections dont l'origine suspectée serait le *S Pneumoniae*, certains auteurs²⁷ recommandent l'ajout de la vancomy-

cine au régime thérapeutique dans les cas de méningite bactérienne aiguë. Wang et ses collègues soulèvent les facteurs de risque d'être porteurs du *S Pneumoniae* pharmacorésistant, notamment une antibiothérapie récente, la fréquentation d'une garderie et une récente hospitalisation.

Une exposition excessive aux antibiotiques favorise la croissance des souches résistantes en empêchant la croissance des souches susceptibles. Cette pratique donne un avantage à la croissance des souches résistantes, démontrant ainsi le principe classique de l'évolution avancé par Darwin de la «survivance des plus aptes». Wang et ses collègues (page 1881) soulignent que l'exposition aux antibiotiques augmente de deux à cinq fois l'hébergement rhinopharyngien du *S Pneumoniae* et accroît de deux à dix fois les risques subséquents de maladie invasive causée par le streptocoque. Cette augmentation de la résistance aux antibiotiques ne survient pas seulement au sein de la population, mais aussi à l'intérieur même des personnes. Notamment, l'hébergement d'organismes résistants à la pénicilline après une exposition à l'amoxicilline est réversible si l'on en atténue l'exposition, ce qui encore une fois suit le principe de l'évolution.

Un phénomène mondial

La croissance déchaînée et incontrôlée de l'usage d'antibiotiques a été bien documentée dans de nombreux milieux et dans plusieurs pays. Elle se révèle un phénomène mondial. Au nombre des pays industrialisés, la France, l'Australie, les États-Unis, le Canada, l'Italie et le Royaume Uni sont ceux où le nombre d'ordonnances d'antibiotiques oraux est le plus élevé, variant de 33 à 16 doses quotidiennes prescrites par 1000 personnes par jour²⁸. Les données canadiennes, tirées de la base de données Compuscript (Intercontinental Medical Statistics Canada), révèlent qu'en 1996, un total de 26,3 millions d'ordonnances d'antibiotiques oraux ont été rédigées, c'est-à-dire la deuxième classe d'agent le plus fréquemment prescrit après les médicaments cardiovasculaires²⁹. Plus de 80% de toutes les ordonnances d'antibiotiques oraux ont été prescrites par des omnipraticiens ou des médecins de famille, qui représentent environ 50% de la population des médecins qui font des prescriptions au Canada. Les

données recueillies par Wang et ses collègues dans la base de données sur les médicaments en Saskatchewan indiquent que 43% des plus de 94 000 visites chez le médecin par des enfants de moins de cinq ans pour une infection des voies respiratoires se sont conclues par une prescription d'antibiotiques oraux. Étant donné que 80% des infections des voies respiratoires sont d'origine virale, il est bien évident que le recours aux antibiotiques est excessif.

Dans une étude réalisée auprès de dix cabinets de soins de première ligne dans la région du sud, du centre et de l'est de l'Ontario, Pennie (page 1850) a observé que chez 2 467 enfants de moins de 16 ans souffrant de maladies respiratoires aiguës sans asthme, on a prescrit des antibiotiques oraux dans 61% (1 508) des cas. De ce nombre, 927 cas (61%) se classaient dans la catégorie des otites moyennes aiguës. Des 425 cas rapportés comme étant des pharyngites, 76% ont reçu des antibiotiques sans faire au préalable une culture de gorge. Pennie a aussi observé que les médecins dans les cliniques de soins d'urgence (probablement des cliniques sans rendez-vous) étaient de 2,6 à 4 fois plus enclins à prescrire des antibiotiques pour une pharyngite que les pédiatres ou les médecins de famille. Ce même groupe était aussi considérablement plus susceptible de prescrire immédiatement des antibiotiques, lorsqu'une infection aiguë des voies respiratoires était diagnostiquée. Il importe aussi de remarquer que deux groupes de médecins avaient davantage tendance à prescrire des antibiotiques à large spectre pour des otites moyennes aiguës.

Les observations tirées de cette étude sont alarmantes et soulèvent des questions quant à la sous-utilisation des épreuves diagnostiques facilement accessibles pour la pharyngite et au recours excessif aux prescriptions pour les pharyngites et les bronchites. Étant donné que seulement de 10% à 15% des cas de pharyngites sont d'origine bactérienne, habituellement des streptocoques du groupe A, une prescription excessive est donc manifeste dans ces cas. Parce que de 90% à 95% des cas de bronchite chez les enfants sont d'origine virale et compte tenu de la nature résolutive de la maladie, il ne devrait pas y avoir beaucoup de cas où l'antibiothérapie s'impose. Pour l'otite moyenne, Pennie fait

remarquer les problèmes qui se posent dans le diagnostic et la nécessité de fournir aux médecins de meilleures lignes directrices pour la thérapie.

Aux Pays-Bas, des directives nationales sont suivies et on y traite rarement l'otite moyenne aiguë au moment de l'évaluation initiale. Les Pays-Bas détiennent l'un des plus bas taux de consommation d'antibiotiques par habitant de tous les pays industrialisés au monde et, rien de surprenant, l'un des plus bas taux de prévalence de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Comment contrôler la résistance aux antibiotiques?

Le contrôle du développement et de la propagation de la résistance aux antibiotiques repose sur trois principales stratégies: réduire les prescriptions abusives d'antibiotiques, freiner la transmission des organismes résistants au moyen de meilleures pratiques de prévention de l'infection et identifier les tendances dans la résistance grâce à la surveillance. L'usage excessif et abusif d'antibiotiques, qui a atteint des proportions épidémiques dans plusieurs pays, dont le Canada, est considéré comme la principale cause de l'émergence et de la dissémination rapide des organismes résistants aux antibiotiques³⁰.

Un recours approprié aux antibiotiques peut faire échec à la vague montante de la résistance aux antimicrobiens. Les médecins qui prescrivent doivent tenir compte de l'équilibre dynamique des écosystèmes microbiens et des forces puissantes de l'évolution biologique qui agissent sur les individus et les collectivités. Une approche à volets multiples, tant sur le plan individuel que collectif, est essentielle pour tenter de régler le problème de la résistance aux antimicrobiens.

Une conférence consensuelle nationale a eu lieu en mai 1997 à Montréal. Elle était organisée par Santé Canada et la Société canadienne des maladies infectieuses, et parrainée par quelques sociétés pharmaceutiques, aux fins de présenter un plan stratégique pour faire échec à la résistance aux antimicrobiens²⁹. L'article de Thomas (page 1904) traite plus en profondeur de la conférence, dont les recommandations peuvent s'appliquer sur le plan national, régional et local. Les médecins, à titre individuel et collectif, peuvent faire une différence et, en fin de compte, une approche à partir de la base adoptée par les médecins de

famille pourrait se révéler la plus fructueuse. Un projet appelé le PAACT (un projet-pilote pour une thérapie anti-infectieuse appropriée dans la communauté), réalisé dans la collectivité de Port Perry en Ontario (page 2015), donne un excellent exemple de la façon de favoriser un usage approprié des antibiotiques sur le plan communautaire. C'est une démonstration exemplaire que les partenariats créatifs, la sensibilisation du public et le leadership médical local peuvent servir de catalyseurs du changement.

J'espère que, grâce à une plus grande sensibilisation et à un désir collectif d'offrir les meilleures antibiothérapies possible, les médecins, les pharmaciens et le grand public de tous les coins du Canada reconnaîtront l'importance d'un recours prudent et sage aux antibiotiques si l'on souhaite préserver la santé des générations futures. ♣

D^r Conly est directeur de l'Unité de prévention des infections au Toronto Hospital et professeur associé à la Division des maladies infectieuses du Département de médecine de la Toronto University.

Correspondance à: D^r John Conly, The Toronto Hospital, Division of infectious diseases, Department of internal medicine, NU13-117, 200 Elizabeth St, Toronto, Ontario M5G 2C4

Références

1. Kunin CM. Perspective: resistance to antimicrobial drugs a world-wide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118:557-61.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States (Synthèse). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43(No. RR-5):1-18.
3. Institution of Medicine. *Emerging infectious-microbial threats to health in the United States*. Washington, DC: National Academy Press, 1992.
4. Casellas JM, Blanco MG, Eugenia M. The sleeping giant antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:29-44.
5. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993;328:521-6.
6. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF, Schreiber JR, Arnold JE, Facklam RR. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a daycare centre in Ohio. *J Infect Dis* 1992;166:1346-53. ➤

7. Marton A, Gulyas M, Muoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic-resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991;163:542-8.
 8. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;72:195-8.
 9. Tauxe RV, Puhf ND, Wells JG, Hargrett-Bean N, Blake PA. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in the USA: the importance of international travelers. *J Infect Dis* 1990;162:1107-11.
 10. Burwen DR, Banerjee SN, Gaynes RP, the National Nosocomial Infections Surveillance System. Ceftazidime resistance among selected nosocomial gram-negative bacilli in the United States. *J Infect Dis* 1994;170:1622-5.
 11. Panlilio AL, Culver DG, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:582-6.
 12. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Europe J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:50-5.
 13. Low DE, Garcia M, Callery S, Velland H, Spence L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Ontario. *Can Dis Wkly Rep* 1981;7:249-50.
 14. Vortel JJ, Bell A, Farley JD, Shaw C, Guite A, Harper B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a British Columbia hospital 1990. *Can Dis Wkly Rep* 1991;17:71-2.
 15. Boyd N, Gidwani R. Colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southwestern Ontario. *Can Dis Wkly Rep* 1991;17:72-3.
 16. Simor AE, Augustin A, Ng J, Betschel S, McArthur M. Control of MRSA in a long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:69-70.
 17. Conly J, Shafran S. Confronting antibiotic-resistant organisms a Canadian perspective. *Can J Infect Dis (Adult ID Notes)* 1995;6(3):130-2.
 18. Stoor A, Ofner-Agostini, Paton S. The Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program: results of the first 18 months of surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Can Commun Dis Rep* 1997;23:41-6.
 19. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S2-S8.
 20. Preston M, Borczyk A, Jamieson F. Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain Ontario. *Can Commun Dis Rep* 1998;24(6):47-9.
 21. LeClercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157-61.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin - United States 1989-93. *MMWR* 1993;42:597-9.
 23. Kibsey PC, Willey B, Low DE, Cain LR, Boychuk L, Heule M. *Vancomycin-resistant Enterococcus faecium: first Canadian isolate* [abstract K5]. 61st Conjoint Meeting of Infectious Diseases. Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vancouver, November 8-10, 1993.
 24. Conly JM, Shafran S. Emerging epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in Canada. *Can J Infect Dis (Adult ID Notes)* 1997;8(4):182-5.
 25. Conly J, Ofner-Agostini M, Paton S, Johnston L, Kureishi A, Nicolle L, et al. The emerging epidemiology of VRE in Canada: results of the Canadian Nosocomial Surveillance Program (CNISP) Passive Reporting Network (PRN) [résumé]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1997.
 26. Matsumura SO, Trpeski L, Pong-Porter S, Comette M, The Canadian Bacterial Surveillance Network, De Azavedo JC, McGeer A, Low DE. *Cross Canada surveillance of drug-resistant Streptococcus pneumoniae (DRSP) from 1988 to 1966* [abstract]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1997.
 27. Paris MA, Ramilo O, McCracken GH. Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(10):2171-5.
 28. Baird RW. Antibiotic prescribing, controls, and antimicrobial resistance: an Australian experience. *APUA Newslett* 1997;15(4):1-6.
 29. Santé Canada et la Société canadienne des maladies infectieuses. Controlling antimicrobial resistance: an integrated action plan for Canadians. *Can Commun Dis Rep* 1997;2357(Suppl):S1-S32.
 30. Conly J, Shafran S. Antimicrobial stewardship. *Can J Infect Dis (Adult ID Notes)* 1997;8(6):315-6.
- . . .