

# **Staphylococcus aureus : place et impact dans la prise en charge des pneumopathies nosocomiales**

D. Benhamou, A. S. Carrié, F. Lecomte

## **Résumé**

**Introduction** *Staphylococcus aureus* (SA) a acquis une place primordiale dans les pneumopathies nosocomiales en termes de fréquence et de gravité et pose des problèmes thérapeutiques du fait essentiellement de ses résistances aux antibiotiques et des difficultés de gérer les antistaphylococciques majeurs.

**État des connaissances** Les données épidémiologiques confirment que SA est impliqué dans près du quart des pneumopathies nosocomiales dont environ la moitié sont dues à des SA résistants à la méticilline (SARM) en France. La physiopathologie de ces infections se fait le plus souvent par des micro-inhalations à partir d'un portage oro-pharyngé. Aux facteurs de risque communs à toutes les pneumopathies nosocomiales, s'ajoute le rôle particulier des traumatismes crâniens et des comas rendant compte de la fréquence accrue de SA chez les patients neuro-chirurgicaux.

**Perspectives** Le tableau clinique non spécifique, le pronostic sévère de ces pneumopathies nosocomiales à SA et l'absence d'activité sur SARM des antibiotiques actifs, par ailleurs, sur les bacilles à Gram négatifs, rendent le traitement empirique difficile.

**Conclusions** Aux antibiotiques classiques actifs sur SA (dont notamment la méticilline pour les souches sensibles et les glycopeptides pour les SARM), se sont ajoutées récemment des molécules qui devraient permettre d'améliorer le traitement de ces patients même si leur place n'est pas encore définitivement établie.

**Mots-clés** : *Staphylococcus aureus* • Pneumopathie à staphylocoque • Pneumopathie nosocomiale • Antibiotiques • Résistance méticilline.

Service de Pneumologie Hôpital de Bois-Guillaume,  
CHU de Rouen, France.

**Correspondance** : D. Benhamou  
Service de Pneumologie Hôpital de Bois-Guillaume,  
CHU de Rouen, 76031 Rouen.  
daniel.benhamou@chu-rouen.fr

Réception version princeps à la Revue : 07.12.2004.  
Retour aux auteurs pour révision : 14.01.2005.  
Réception 1<sup>ère</sup> version révisée : 6.05.2005.  
Réception 2<sup>e</sup> version révisée : 14.05.2005.  
Acceptation définitive : 17.05.2005.

Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 595-603

## **Staphylococcus aureus : role and impact in the treatment of nosocomial pneumonia**

D. Benhamou, A. S. Carrie, F. Lecomte

### **Summary**

**Introduction** Staphylococcus aureus (SA) has acquired a leading role in nosocomial pneumonia in terms of both frequency and severity, and poses therapeutic problems, namely antibiotic resistance and difficulties in the management of anti-staphylococcal drugs.

**State of the art** Epidemiological data confirm that SA is implicated in almost a quarter nosocomial pneumonias, of which about a half are due to methicillin resistant SA (MRSA) in France. The patho-physiology of these infections most often involves inhalation following oro-pharyngeal carriage. In addition to the risk factors common to all nosocomial pneumonias there are the particular roles of head injury and coma, leading to an increased frequency of SA infection in neuro-surgical patients.

**Perspectives** The non-specific clinical picture, the grave prognosis of these pneumonias and the ineffectiveness against MRSA of the antibiotics used in the treatment of Gram negative infections make empirical treatment difficult.

**Conclusion** In addition to the antibiotics classically active against SA (notably methicillin for sensitive strains and glycopeptides for MRSA) new agents may allow improvement in the treatment of these patients, even if their place is not yet definitively established

**Key-words:** Staphylococcus aureus • Staphylococcal pneumonia • Nosocomial pneumonia • Antibiotics • Methicillin resistance..

Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 595-603  
daniel.benhamou@chu-rouen.fr

## **Introduction**

Le staphylocoque, premier germe sur lequel a été découverte l'efficacité de la pénicilline, reste un germe à problèmes dans les infections respiratoires. Si sa place est modeste dans pneumopathies aiguës communautaires, elle est au premier plan dans les infections respiratoires nosocomiales par sa fréquence et son pronostic. Sur le plan thérapeutique, les problèmes posés sont multiples et liés, à ses résistances acquises aux antibiotiques [1], sachant que *Staphylococcus aureus* (SA) résistant à la méticilline (SARM) est la bactérie multirésistante la plus fréquemment rencontrée dans les hôpitaux [2]. C'est pourquoi nous essaierons de répondre à deux questions : Dans le traitement probabiliste des pneumopathies nosocomiales, quelle est la place des antibiotiques anti-staphylococciques (dont le spectre est assez spécifique et limité aux cocci à Gram positif pour les molécules actives sur les souches méticilline résistantes) ? Quel est le traitement optimal des infections invasives à souches multirésistantes dont le pronostic, plus mauvais que les infections à souches sensibles à la méticilline [1], pourrait être lié au terrain [3] ou la prise en charge thérapeutique.

## **Place du staphylocoque : données épidémiologiques**

Les données épidémiologiques confirment l'importance du staphylocoque au sein de toutes les infections nosocomiales. Dans le rapport du CCLIN Paris-Nord 2003 [4], l'incidence des infections à *S. aureus* est de 0,82 pour 1 000 jours d'hospitalisation et atteint 0,98/1 000 jours d'hospitalisation dans les services de court séjour, soit 0,48/100 admissions. Dans les services de réanimation et unités de soins intensifs, la prévalence des infections nosocomiales est très supérieure et atteint 21 % dans l'étude EPIC dont 30 % sont dues à SA, premier germe en cause [1]. Concernant les pneumopathies nosocomiales, SA est également le premier germe trouvé : 24 % dans l'étude KISS en Allemagne [5] et 20 % aux États-Unis (national nosocomial infection surveillance) [6]. Ces chiffres sont confirmés dans les séries mono-centriques de plus petite taille et en particulier chez les patients sous ventilation assistée comme rapportée dans le *tableau I* ou dans la revue de Chastre et coll. [7-9].

La fréquence des staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) peut varier selon le service, l'hôpital, le pays : elle atteint 40 % des infections nosocomiales à SA en France dans l'étude du CCLIN-Paris Nord [4], 60 % des infections nosocomiales en réanimation dans l'étude européenne EPIC [1], mais seulement 14 % des infections nosocomiales de réanimation en Allemagne dans l'étude KISS [5, 10]. Cette fréquence varie également selon que la pneumopathie nosocomiale est précoce (survenant dans les premiers jours d'hospitalisation) avec une prédominance de souches sensibles à la méticilline, ou tardive (après 3 ou 4 jours d'hospitalisation) avec une prédominance des souches résistantes à la méticilline. Dans ces derniers cas (pneumopathies tardives), l'autre germe le plus fréquent est *Pseudomonas aeruginosa* [8, 10].

**Tableau I.**  
Incidence des pneumopathies nosocomiales à *Staphylococcus aureus*.

Auteur (année)	Type de malades	Nombre de patients	Incidence SA (/ total des pneumopathies)	Type de prélèvement
Richards [6], 1999	Reanimation	49 138	20 %	
Gastmeier [10] (2003)	Reanimation	6 888	24,1 %	
Ibelings [1] (1998)	Reanimation	2 100	30 %	
Allaouchiche [14] (1996)	Reanimation	164	29/164	LBA
George [7] (1998)	Reanimation	358	20 %	BBP
Hayon [26] (2002)	Reanimation	125	20 %	BBP
Fagon [45] (1996)	Reanimation	328	33 %	BBP
Lee [42] (2005)	Reanimation	132	21,2 %	Divers

## Physiopathologie

*Staphylococcus aureus* est une bactérie commensale de la peau et des muqueuses isolée chez près de 30 % des patients et également présent chez les soignants, surtout présente dans les zones humides (muqueuses nasales, pharyngée et périnée), mais pouvant survivre sur des surfaces inertes (vêtements, objets, instruments...), d'où une transmission facile. Sa pathogénicité est liée à son caractère pyogène, à l'origine des infections suppuratives, mais également à sa diffusion hématogène favorisée par des phénomènes de microthromboses locales et à la production de toxines à l'origine de syndromes toxiques. Parmi elles, la leucocidine de Pantone Valentine est particulièrement redoutable car à l'origine de pneumonie nécrosante [11] et la transmission nosocomiale de souches productrices de cette leucocidine a déjà été rapportée [12].

La physiopathologie des pneumopathies fait intervenir plusieurs mécanismes possibles : la contamination des voies aériennes par voie aéroportée n'est pratiquement pas impliquée pour ce germe ; la transmission par contiguïté est rare ; la transmission par voie hématogène à partir d'un foyer à distance (cutanée, veineux, endocardite du cœur droit...) est possible et assez caractéristique des infections staphylococciques (pneumopathies des sujets toxicomanes par exemple) ; mais le mécanisme principal est lié aux micro-inhalations. Plusieurs étapes sont nécessaires à l'acquisition de la pneumopathie.

### Colonisation oro-pharyngée

Les inhalations se font à partir des germes de portage oro-pharyngé et donc soit des germes de la flore commensale portés par le patient avant son admission, soit des germes pro-

venant de l'environnement hospitalier. Ainsi dans l'étude de Campbell et coll.[13], la fréquence des pneumopathies à SA est plus élevée chez les patients porteurs de SA au niveau des narines à l'admission (15,3 %) que chez les patients non porteurs (2,1 %) et les souches de SA isolées des pneumonies sont souvent identiques aux souches isolées des cultures nasales à l'admission.

### Colonisation trachéo-bronchique

Ces micro-inhalations sont à l'origine d'une colonisation trachéale qui précède la pneumopathie nosocomiale. Ainsi dans l'étude de Georges et coll. [7], la colonisation trachéale apparaît après ou en même temps que dans les voies aériennes supérieures et précède en moyenne de 3 jours la survenue de la pneumopathie à SA. La fréquence de la colonisation bronchique à SA est évaluée dans l'étude de Allaouchiche et coll. [14] à 22 % sur 164 lavages broncho-alvéolaires (dont 18 % avec des concentrations > 10<sup>4</sup> UFC/ml).

La contamination trachéobronchique (et donc secondairement la colonisation) pourrait également se faire directement de l'environnement vers les voies aériennes inférieures, *via* les gestes endobronchiques (aspirations endotrachéales, endoscopies). Ainsi dans l'étude de Pujol et coll. [15], l'endoscopie est un facteur de risque indépendant de pneumopathie nosocomiale à SARM. Néanmoins, l'endoscopie pourrait intervenir en favorisant l'introduction d'un fort inoculum de SARM déjà présent sur les parois internes du tube endotrachéal d'autant que ces patients ont souvent une colonisation nasopharyngée à SARM préalable ou concomitante.

### Infection bronchique ou parenchymateuse

Cette colonisation aboutit à l'infection selon l'importance de l'inoculum (volume et répétition des inhalations et pullulation ultérieure). Ainsi sur 220 patients sous ventilation mécanique et porteurs de SA dans les sécrétions bronchiques, 53 % étaient considérés comme simplement colonisés, 26 % avaient une trachéo-bronchite et 19 % une pneumopathie aiguë. Quatre-vingt pour cent des patients qui développent une pneumopathie nosocomiale à SA avaient préalablement une colonisation nasale à SA [15].

### Facteurs de risque

À côté des facteurs de risque d'infections nosocomiales communs à tous les germes dont le mécanisme physiopathologique relève essentiellement de micro-inhalations, il semble exister des facteurs de risque propres à SA ou à SARM.

#### Facteurs de risque d'infection à SA

- La colonisation nasale à SA est associée à un risque plus élevé de pneumonie à SA [13].
- Si l'âge apparaît comme un facteur de risque dans les pneumopathies à SA communautaires [16], c'est la présence

de plusieurs co-morbidités (en moyenne 3) qui est un facteur de risque dans les pneumopathies à SA nosocomiales [16, 17] : coma, cancer, corticothérapie, chirurgie, BPCO, diabète, lésions cutanées et présence de matériel invasif.

– Coma et traumatisme crânien sont des facteurs de risque particuliers de colonisation et d'infection à SA. Dans l'étude de Rello et coll. [8], le coma est le seul facteur de risque de pneumonie nosocomiale à SA en analyse multivariée. Dans celle de Pujol et coll. [15], 55 % des patients ayant une pneumopathie nosocomiale à SA sensible à la méticilline ont un traumatisme crânien et/ou un coma. La fréquence de ces pneumopathies à SA est plus élevée chez les patients avec traumatisme crânien dans plusieurs études : 20 % *versus* 3,8 % [13] et 25,9 % *versus* 1,2 % [18]. SA est isolé des voies respiratoires inférieures plus fréquemment chez les patients avec traumatisme crânien que les autres patients entre 1 et 6 jours après l'admission en USI [18, 19]. Cette fréquence accrue de colonisation et d'infections à SA chez les malades neuro-chirurgicaux pourrait être liée à la prise en charge de ces patients traités par hyperventilation, sédation, hypothermie et corticoïdes. Elle serait due à une altération spécifique des défenses des voies respiratoires de ces patients plutôt qu'à l'augmentation de l'exposition à des souches de SA [18]. Ainsi, dans l'étude de Inglis et coll. [19], l'immunotypage des souches de SA isolées chez 17 patients avec traumatisme crânien n'a pas permis de trouver de source externe, ni de transmission de patient à patient, et dans celle de Pujol et coll. [15], la majorité des souches de SA étaient sensibles à la méticilline. La susceptibilité particulière de ces patients expliquerait la précocité des pneumopathies nosocomiales à SA chez ces patients et donc la responsabilité de souches portées par le patient à son admission le plus souvent sensibles à la méticilline.

### Facteurs de risque d'infection à SARM

La durée de l'hospitalisation [17] et la durée de séjour en unité de soins intensif [1] sont corrélées avec la survenue de pneumopathies nosocomiales à SARM.

L'antibiothérapie pourrait avoir un effet protecteur sur la survenue de pneumopathies nosocomiales précoces par diminution de la colonisation par les bacilles à Gram négatifs (*Haemophilus influenzae*) et probablement *Streptococcus pneumoniae* [7, 20], mais elle augmente le risque de sélection de germes résistants [21] et de pneumopathies nosocomiales tardives [22]. Ainsi les antibiothérapies préalables multiples [15], la durée de l'antibiothérapie [17] sont des facteurs de risque indépendants de pneumopathies nosocomiales à SARM. Dans l'étude de Weber et coll. [23], les fluoroquinolones sont un facteur associé à l'infection à SARM. La pression de sélection par une mono-antibiothérapie par quinolone a, par ailleurs, été rapportée à l'origine de pneumopathies nosocomiales à SA dans une petite série où il existait un groupe contrôle traité par une bi-thérapie [24].

L'intubation et la ventilation mécanique sont des facteurs de risque : dans l'étude de Pujol et coll. [15], 63 % des 347 patients intubés étaient porteurs de SARM dans les voies

respiratoires mais seulement 6 % des 33 patients non ventilés ( $p < 0,001$ ) et l'intubation de durée supérieure à 3 jours apparaît comme un facteur de risque indépendant de pneumopathie à SARM. Dans l'étude de Trouillet et coll. [21], la ventilation supérieure à 7 jours est également un facteur de risque en analyse multivariée d'infection à germes résistant dont SARM.

### Clinique et paraclinique : y a-t-il des signes évocateurs de pneumopathies à SA ?

Le tableau clinique et radiologique semble peu spécifique par rapport à celui des pneumopathies nosocomiales à d'autres germes [15, 16] : fièvre (86 % des cas), expectorations purulentes (93 %) pneumonie bilatérale (33 %) épanchement pleural (19 %), empyème (4 %) dans l'étude de Pujol et coll. [15]. Une hyperbilirubinémie est souvent présente [16] et déjà rapportée dans les septicémies à SA [25]. Sur le plan microbiologique, 8 % s'accompagnent d'une bactériémie, 4 % d'un empyème et 38 % sont polymicrobiens [15]. Peu d'éléments permettent également de distinguer les pneumopathies à SARM et celles à SAMS : pas de différence dans la clinique (fièvre, purulence des sécrétions, existence d'une bactériémie, caractère bilatéral à la radiographie, présence d'un épanchement pleural ou d'un empyème) [15, 17]. Dans une seule étude, la leucocytose est un peu plus élevée dans les pneumopathies à SARM que dans les pneumopathies nosocomiales précoces à SAMS [15]. Les germes associés sont variés dans les pneumopathies précoces à SAMS (pneumocoque, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus viridans*), de types nosocomiaux (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*...) dans les pneumopathies tardives à SAMS ou à SARM [15].

Le tableau clinique est donc peu spécifique de SA et n'orientera pas le traitement précoce avant les résultats microbiologiques qui ne sont souvent disponibles que secondairement. Des éléments utiles et précoces peuvent néanmoins être apportés par la microbiologie : les prélèvements microbiologiques respiratoires systématiques dans les jours précédents ont une valeur prédictive [26] de même la connaissance d'un portage nasal de SA par le patient [13]. La constatation de cocci à Gram positif en amas à l'examen microscopique dans les prélèvements bronchiques permet d'orienter de manière rapide le traitement [27].

### Pronostic

La morbidité des pneumopathies nosocomiales à SA est importante comportant, en particulier, la prolongation des durées de séjour en réanimation et à l'hôpital. La mortalité chez ces patients est élevée mais la part attribuable à l'infection nosocomiale est difficile à apprécier. Plusieurs études rapportent des taux de mortalité particulièrement élevés pour les pneumopathies à SA : 70 % dans l'étude de Lentino et coll. [17] et jusqu'à 84 % dans des formes bactériémiques pour Watanakunakorn

et coll. [16]. La résistance à la méticilline est un facteur aggravant dans certaines études (mortalité multipliée par 3 pour le SAMR par rapport au SAMS dans l'étude de Ibelings et coll. [1], mais d'autres études sont divergentes [17]. Dans l'étude de Pujol et coll. [15], la mortalité est élevée dans les pneumopathies nosocomiales précoces à SAMS (43 %) et dans les pneumopathies tardives à SAMR (56 %), mais moindre dans les pneumopathies nosocomiales tardives à SAMS (30 %) : le mauvais pronostic des pneumopathies précoces est probablement lié à une susceptibilité particulière de patients avec un profil particulier (traumatisme crânien, coma) comme cela a été évoqué plus haut. La différence de pronostic entre SAMS et SAMR dans les pneumopathies tardives pourrait être attribuée soit à un profil de patient différent (indices de McCabe et SAPS plus élevés dans le groupe SARM, soit à une moindre efficacité de la vancomycine sur les SARM que les  $\beta$ -lactamines sur les SAMS comme le suggère le travail de Bodí et coll. [28]. Dans l'étude de Combes et coll. [3] portant uniquement sur des malades dont le traitement initial est adapté, la mortalité est liée en analyse multivariée au terrain (âge, nombre de défaillances d'organe) et non à la résistance à la méticilline, suggérant ainsi que cette dernière interviendrait dans le pronostic par le biais du terrain sur lequel elle survient et par l'inadéquation plus fréquente du traitement initial qu'elle engendre.

## Traitement

### Sensibilité aux antibiotiques

Les premières souches de *S. aureus* résistantes à la pénicilline ont été identifiées en 1942. La proportion de souches résistantes a largement augmenté depuis ; aujourd'hui 90 % des SA sont résistants à la pénicilline G. Au début des années 1960, le développement de pénicillines antistaphylococciques de la famille de la méticilline a été suivi de l'émergence rapide de SA résistant à la méticilline. Depuis le début des années 1980, les SARM sont devenus endémiques au sein de la plupart des hôpitaux à travers le monde.

La résistance de SA aux  $\beta$ -lactamines relève de 2 mécanismes : l'hydrolyse par des pénicillinases (ayant une faible affinité pour la méticilline et elle-même hydrolysée par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase redonnant ainsi une sensibilité aux aminopénicillines) et des modifications des PLP. Ce 2<sup>e</sup> mécanisme induit une résistance du SA à la méticilline et à l'ensemble des  $\beta$ -lactamines. Cette résistance aux  $\beta$ -lactamines est le plus souvent associée à une résistance aux fluoroquinolones. Cependant, ces mêmes souches restent sensibles à un certain nombre de molécules agissant indépendamment des PLP : les glycopeptides, les synergistines, la rifampicine, l'acide fusidique, la fosfomycine et certains aminosides. L'évolution de la résistance des SARM aux aminosides est particulière car on est passé de plus de 90 % de résistance à tous les aminosides à une sensibilité de plus de 80 % pour la gentamicine [29]. Toutefois cette possibilité d'utilisation des aminosides doit être discutée en tenant compte de la néphrotoxicité

renforcée de l'association glycopeptide – aminoside. La rifampicine est certainement l'antibiotique le plus rapidement actif contre SA ; mais c'est également l'antibiotique qui sélectionne le plus de mutants résistants obligeant à une réelle association bactériologique et pharmacologique (c'est-à-dire la présence à des concentrations adéquates et en même temps au site infectieux des 2 molécules). Il en est de même avec la fosfomycine qui est, en outre, responsable d'un apport sodé non négligeable chez des patients fragiles. Les antibiotiques actifs sur SA sont regroupés dans le *tableau II*.

Dans les années 1990, sont apparues des souches de SA de sensibilité diminuée à la vancomycine (GISA). Une CMI comprise entre 8 et 16 mg/ml définit une souche de sensibilité diminuée ou intermédiaire, et une CMI supérieure à 32 mg/ml définit une souche résistante à la vancomycine. En mai 1996, la première documentation a été rapportée chez un enfant japonais [30]. Depuis, plusieurs cas semblables ont été documentés au sein des hôpitaux de différents pays (États-Unis, France) [31, 32]. Les facteurs associés à l'émergence de ces GISA sont le traitement prolongé aux glycopeptides (entre 4 et 18 semaines) chez des patients souffrant d'infections à SARM, le recours à la dialyse, l'exposition à des procédures invasives et la présence de corps étrangers, et enfin la proximité d'un patient colonisé par GISA.

### Modalités du traitement

Les infections systémiques à SARM doivent être traitées par une antibiothérapie parentérale bactéricide, obtenue en associant une pénicilline du groupe M à un aminoside voire une fluoroquinolone.

L'antibiothérapie des infections à SARM repose sur les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Il est préférable de contrôler les taux sériques de ces produits en raison des variations inter et intra individuelles, du risque de néphrotoxicité et du risque d'inefficacité (en cas de vallée trop basse). Les taux recommandés sont de 40 mg/l au pic, et 20 mg/l en vallée [33]. Une administration continue est également proposée [34]. L'activité bactéricide étant lente à obtenir, les glycopeptides doivent donc être prescrits en association dans les infections sévères, en évitant les quinolones fréquemment inactives sur les SARM. L'association aux aminosides (notamment la gentamicine) est la plus fréquente. D'autres associations sont possibles avec l'acide fusidique, la fosfomycine, la rifampicine et les synergistines, au besoin en décalant l'administration de rifampicine ou de fosfomycine afin d'éviter une situation de monothérapie dans les 12 à 48 premières heures qui serait responsable de l'apparition de mutants résistants à ces 2 antibiotiques [33]. La durée optimale du traitement est inconnue ; elle est classiquement de 15 jours mais une durée plus courte est proposée. Ainsi dans l'étude de Chastre et coll. [35], une durée de 8 jours a la même efficacité dans les pneumopathies à SARM chez des patients dont l'antibiothérapie initiale étaient adaptée.

Parmi les molécules récentes actives sur les SA, la quinupristine/dalfopristine [36] et le linézolide [37, 38] ont

**Tableau II.**

Principaux antibiotiques actifs sur les staphylocoques.

	<b>Spectre</b>	<b>Voies</b>	<b>Pharmacocynétique, Administration</b>	<b>Toxicité</b>
<b>Bêta-lactamines</b>				
Oxacilline Cloxacilline	= référence sur SASM	IV, IM <i>per os</i>	AB temps dépendant Administration discontinue (x1 à 4/j) Continue possible pour certaine Pas de dosage	Réactions allergiques Néphropathies immunoallergiques
Céphalosporine, penems	SASM	IV		Réactions allergiques
<b>Glycopeptides</b>				
Vancomycine	SARM	IV	AB temps dépendant avec effet persistant Administration discontinue x 2 / j; continue possible Dosage et adaptation de dose nécessaires	Toxicité rénale, hématologique, auditive, digestive
Teicoplanine		IV, IM		
<b>Aminosides</b>				
Gentamicine	SASM +/- SARM	IV, IM	AB concentration dépendant avec effet post antibiotique Administration discontinue x 2 à 3/j Administration uni quotidienne possible Dosage et adaptation de dose souhaitables	Toxicité rénale et cochléovestibulaire
<b>Streptogramines</b>				
Dalfopristine-Quinupristine	SAMS ou SAMR mais sensible aux macrolides	IV	AB temps dépendant avec effet persistant Administration discontinue x 3/j;	Troubles digestifs Toxicité digestive, arthralgies, céphalées, veinites
<b>Lincosamides</b>				
Lincomycine Clindamycine	SAMR	IV, IM, <i>per os</i> IV, IM	AB temps dépendant Administration discontinue x 2 à 3/j	Troubles digestifs, colite pseudo-membraneuse, réactions allergiques
<b>Fluoroquinolones</b>				
	SAMS	IV et <i>per os</i>	AB concentration dépendant avec effet post antibiotique Administration discontinue x 1 à 2/j Pas de dosage	Troubles digestifs, tendinopathies, photosensibilisation, cytolyse hépatique
<b>Divers</b>				
A. Fusidique	SA	IV, <i>per os</i>	Administration discontinue x 1 à 3/j	Troubles digestifs et hépatiques, réaction allergique cutanée, veinite.
Rifampicine	SA	IV, <i>per os</i>	Administration discontinue x 2/j	Hépatotoxicité, accidents d'hyper sensibilité, Troubles digestifs Interférences médicamenteuses
Fosfomycine	SAMS et SAMR,	IV	Administration discontinue x 2 à 3/j	Veinite, apport sodé (1 g/1 g de fosfomycine)
Cotrimoxazole	SAMS et SAMR	IV; <i>per os</i>	Administration discontinue x 2 /j	Troubles immuno-allergiques, cutanés, digestifs, hématologiques
<b>Oxazolidinones</b>				
Linézolide	SAMS et SAMR Staphylocoque coagulase négative	IV et <i>per os</i>	AB temps dépendant Administration discontinue x 1/j	Céphalées, troubles digestifs, thrombopénie

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, Strepto : streptocoque, *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*, péni-S : sensible à la pénicilline, IV : intra-veineux, IM : intra-musculaire, SAMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, AB : antibiotique.

montré une équivalence d'efficacité avec la vancomycine dans le traitement des pneumopathies nosocomiales. Il est cependant à noter, dans ces études, des effectifs des sous-groupes SA et SARM limités et probablement insuffisants pour montrer une différence. Dans les populations globales, une forte proportion de patients infectés à d'autres germes et recevant de l'aztréonam en association aux molécules à

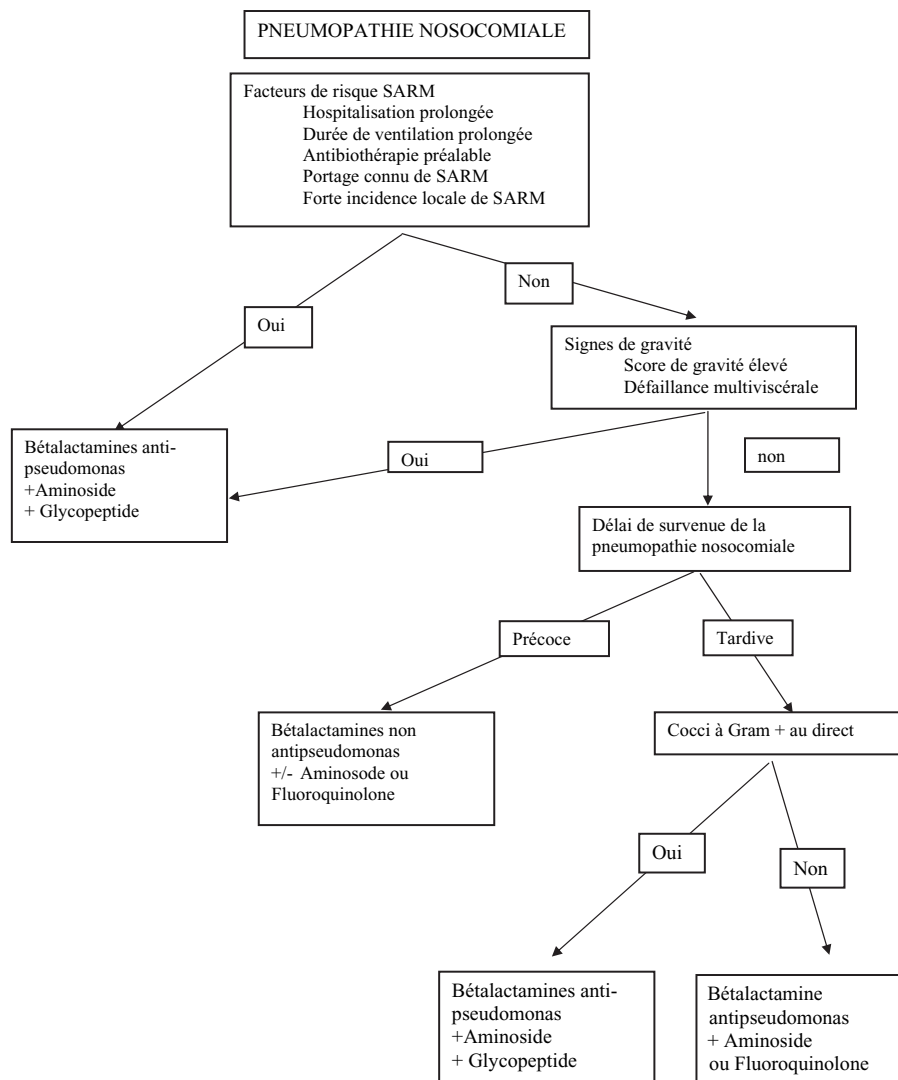
l'étude masque toute différence éventuelle. Ces molécules apparaissent donc comme des alternatives possibles aux glycopeptides dont on ne peut méconnaître certains inconvénients : toxicité potentielle (notamment rénale) et mauvaises propriétés pharmacocinétiques rendant compte de la nécessité de réaliser des dosages pour l'adaptation des doses et probablement d'une limitation de l'efficacité du produit.

Si les glycopeptides restent les molécules de référence dans le traitement des infections à SARM, il est cependant logique de se poser la question d'une utilisation préférentielle d'une molécule comme le linézolide dont les avantages théoriques sont multiples : meilleure tolérance, meilleure pharmacocinétique pulmonaire, administration possible par voie IV et orale et absence de résistance croisée avec les autres antistaphylococciques. Soulignons néanmoins son coût qui reste élevé et l'incertitude quant à la possibilité d'apparition de souches résistantes mais qui reste rare à ce jour [39].

### Indications thérapeutiques

Initialement, le traitement d'une pneumopathie nosocomiale est, le plus souvent, empirique, le ou les germes en cause n'étant pas connu(s) avant le résultat des prélèvements.

L'inadéquation de ce premier traitement antibiotique influence fortement le pronostic entraînant une surmortalité significative [40-42] et invite à multiplier les efforts pour réduire les risques d'un traitement inadapté. Il devra prendre en compte les facteurs de risque spécifiques sur des données cliniques et épidémiologiques et les résultats d'un examen microscopique des sécrétions respiratoires. Il pourra cibler, selon les cas, des germes de type communautaire (en cas de pneumopathie nosocomiale précoce) ou, plus souvent, des germes potentiellement multirésistants, notamment les bacilles Gram négatifs et éventuellement le SARM. Une  $\beta$ -lactamine associée à un aminoside ou une fluoroquinolone est un choix possible. Ce traitement « à spectre large », mais non ciblé SA, peut néanmoins être efficace sur les SA sensibles à la méticilline. Le choix, en première intention, d'un



**Fig. 1.**

Choix de l'antibiothérapie initiale visant ou non les staphylocoques résistants à la méticilline dans le traitement des pneumopathies nosocomiales.

traitement visant le SARM, rarement isolément, le plus souvent associé à un traitement plus large, doit se faire en présence de facteurs de risque reconnus, d'une épidémiologie locale particulière ou de signes de gravité engageant très rapidement le pronostic vital (fig. 1). Compte tenu, d'une part, de l'importance du choix initial de l'antibiothérapie dans le pronostic des pneumopathies nosocomiales notée dans de nombreuses études et, d'autre part, de l'importance du SA dans l'épidémiologie de ces pneumopathies nosocomiales, il est licite de s'interroger sur l'opportunité d'inclure systématiquement les SARM dans le spectre du traitement initial. Cette attitude ne paraît cependant pas souhaitable car elle expose à plusieurs risques : augmentation du risque iatrogène, moindre efficacité potentielle sur un SASM, impact sur l'évolution des résistances et notamment la multiplication des souches GISA.,

## Conclusion

SA a acquis une place primordiale dans les pneumopathies nosocomiales en termes de fréquence et de gravité et pose des problèmes thérapeutiques non résolus du fait, essentiellement, de ses résistances aux antibiotiques (résistance à la méticilline réelle et fréquente, résistance aux glycopeptides menaçante pour les années à venir) et des difficultés de gérer les antistaphylococciques majeurs. Le souci d'avoir un traitement initial empirique d'emblée efficace, doit faire discuter l'adjonction d'une molécule efficace sur les SARM au reste de l'antibiothérapie à large spectre, même s'il existe des inconvénients majeurs de cette attitude : toxicité, coût, risque écologique (évolution des résistances). Il importe donc de savoir reconnaître les situations à risque d'infection à SARM justifiant un tel traitement. L'apparition de nouvelles molécules antistaphylococciques doit permettre d'améliorer la prise en charge de ces patients même si leur place (à côté des glycopeptides) n'est pas encore définitivement établie. L'ensemble de ces problèmes thérapeutiques liés aux résistances aux antibiotiques du SA, met en exergue l'importance des mesures visant à limiter la transmission de ces souches résistantes au premier rang desquelles interviennent le lavage des mains et l'utilisation large des solutions hydroalcooliques [44].

## Références

- 1 Ibelings MM, Bruining HA : Methicillin-resistant staphylococcus aureus: Acquisition and risk of death in patients in the intensive care unit. *Eur J Surg* 1998 ; 164 : 411-8.
- 2 Albertini MT, Berardi L, Berrouane Y : Surveillance of methicillin resistant Staphylococcus aureus (mrsa) and enterobacteriaceae producing extended - spectrum betalactamase (esble) in northern france : A five year multicentre incidence study. *J Hosp Infect* 2002 ; 52 : 107-13.
- 3 Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wollf M, Trouillet JL, Gibert C ACJ, for the Pneuma Trial Group : Impact of methicillin resistance on outcome of Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 787-92.
- 4 CCLIN Paris-Nord. Surveillance des BMR à partir du laboratoire dans les hôpitaux de l'inter-région Paris-nord (hors ap-hp de Paris). Résultats de l'enquête menée en 2002. Mai 2003. Disponible sur <http://www.Ccr.Jussieu.Fr/cclin/bmr/bmr.html>. 2003.
- 5 Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Nassauer A, Dettenkofer M, Ruden H : Occurrence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in german intensive care units. *Infection* 2002 ; 30 : 198-202.
- 6 Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP : Nosocomial infections in medical intensive care units in the united states. *Critical Care Medicine* 1999 ; 27 : 887-92.
- 7 George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV, Jr, Meduri GU, Steere EL, Cor-Bett CE, Mayhall CG : Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia. Based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1839-47.
- 8 Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH : Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large us database. *Chest* 2002 ; 122 : 2115-21.
- 9 Chastre J, Fagon JY : Ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 860-903.
- 10 Gastmeier P, Geffers C, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Ruden H : Surveillance of nosocomial infections in intensive care units. Current data and interpretations. *Wien Klin Wochenschr Feb* 2003 ; 115 : 99-103.
- 11 Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piemont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J : Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for panton-valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002 ; 359 : 753-9.
- 12 Saiman L, O'Keefe M, Graham PL, Wu F, Said-Salim B, Kreiswirth B, Lasala A, Schlievert PM, Della-Latta P : Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus among postpartum women. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 1313-9.
- 13 Campbell W, Hendrix E, Schwalbe R, Fattom A, Edelman R : Head-injured patients who are nasal carriers of Staphylococcus aureus are at high risk for Staphylococcus aureus pneumonia. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 798-801.
- 14 Allaouchiche B, Meugnier H, Freney J, Fleurette J, Motin J : Rapid identification of staphylococcus aureus in bronchoalveolar lavage fluid using a DNA probe (accuprobe). *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 683-7.
- 15 Pujol M, Corbella X, Pena C, Pallares R, Dorca J, Verdaguier R, Diaz-Prieto A, Ariza J, Gudiol F : Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 ; 17 : 622-8.
- 16 Watanakunakorn C : Bacteremic Staphylococcus aureus pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1987 ; 19 : 623-7.
- 17 Lentino JR, Hennein H, Krause S, Pappas S, Fuller G, Schaaff D, Dicostanzo MB : A comparison of pneumonia caused by gentamicin, methicillin-resistant and gentamicin, methicillin-sensitive Staphylococcus aureus: Epidemiologic and clinical studies. *Infect Control* 1985 ; 6 : 267-72.
- 18 Espersen F, Gabrielsen J : Pneumonia due to Staphylococcus aureus during mechanical ventilation. *J Infect Dis* 1981 ; 144 : 19-23.
- 19 Inglis TJ, Sproat LJ, Hawkey PM, Gibson JS : Staphylococcal pneumonia in ventilated patients: A twelve-month review of cases in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993 ; 25 : 207-10.
- 20 Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, Debatlle J, Bonet A : Protective effect of intravenously administered cefuroxime against

- nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1729-34.
- 21 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C : Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 531-9.
- 22 Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: A multivariate analysis. *JAMA* 1993 ; 270 : 1965-70.
- 23 Weber SG GH, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y : Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 1415-22.
- 24 Manhold C, Von Rolbicki U, Brase R, Timm J, Von Pritzbuher E, Heimesaat M, Kljucar S : Outbreaks of *Staphylococcus aureus* infections during treatment of late onset pneumonia with ciprofloxacin in a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 1327-30.
- 25 Franson TR, Hierholzer WJ Jr, Labrecque DR : Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985 ; 7 : 1-9.
- 26 Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Gibert C, Chastre J : Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 41-6.
- 27 Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, Regnier B : Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 640-7.
- 28 Bodi M, Ardanuy C, Rello J : Impact of gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : N82-6.
- 29 CCLIN Paris-Nord : Surveillance des BMR à partir du laboratoire dans les hôpitaux de l'inter-région Paris-nord (hors ap-hp de Paris). Résultats de l'enquête menée en 2003. Juillet 2004. Disponible sur <http://www.Ccr.Jussieu.Fr/cclin/bmr/bmr.html>. 2004.
- 30 Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 40 : 135-6.
- 31 Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A : The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 517-23.
- 32 Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, Tenover FC, Zervos MJ, Band JD, White E, Jarvis WR : Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 493-501.
- 33 Briskier A : Antibiotiques, agents anti-bactériens et antifongiques. Vancomycine, teicoplanine. *Elypse* 1999 : 931-34
- 34 Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss a, Pean Y, Misset B, Thomas F, Timsit Jf, Similowski T, Mentec H, Mier L, Dreyfuss D : Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: Prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 2460-7.
- 35 Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fioux F, Aubas S; Pneuma Trial Group : Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 2588-98.
- 36 Fagon JY, Patrick H, Haas Dw, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, Falcone RE, Anholm JD, Paganin F, Fabian TC, Lilienthal F, and the Nosocomial Pneumonia Group : Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 753-62.
- 37 Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (pnu-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: A randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 402-12.
- 38 Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B : Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1481-90.
- 39 Meka VG, Gold HS : Antimicrobial resistance to linezolid. *Clinical Infectious Diseases* 2004 ; 39 : 1010-5.
- 40 Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC : Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997 ; 111 : 676-85.
- 41 Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ : Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999 ; 115 : 462-74.
- 42 Lee SC, Hua CC, Yu TJ, Shieh WB, See LC : Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: Importance of initial anti-microbial therapy. *Int J Clin Pract* 2005 ; 59 : 39-45.
- 43 Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S : Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (mrsa) : Systematic review of the literature. *BMJ* 2004 ; 329 : 533-9
- 44 Lucet JC, Rigaud MP, Mentre F, Kassis N, Deblangy C, Andreumont A, Bouvet E : Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: A randomized clinical trial. *J Hosp Infect* 2002 ; 50 : 276-80.
- 45 Fagon Jy CJ, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C : Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996 ; 275 : 866-9.