

Traitement des infections sévères à cocci à Gram positif

Alexandre Boyer, Benjamin Clouzeau, Didier Gruson

*Service de réanimation médicale
Groupe Hospitalier Pellegrin (Bordeaux)*

Concernant l'antibiothérapie, nous voudrions rappeler quelques concepts généraux :

- Le plus certain des effets secondaires d'une antibiothérapie est la résistance à celle-ci.
- Les bactéries existent depuis des billions d'années et ont dû donc survivre avec des mécanismes génétiques bien plus sophistiqués que prévus par l'Homme. Certains de ces mécanismes, transposons, intégrons ou super intégrons, existent depuis des millénaires chez la plupart des protéobactéries. Des centaines de « cassettes » encore inconnues sont prêtes à dérouler un scénario apocalyptique.
- Ayons l'humilité de croire que ces mécanismes de résistances pré-existent à nos antibiotiques. Ayons l'humilité de croire que la résistance aux antibiotiques est prévisible, et qu'elle est la règle du jeu entre micro-organismes et humain.
- Ayons le courage, l'intelligence et surtout la liberté de ne pas surestimer un antibiotique nouveau et confondre : rentabilité avec efficacité durable ou service rendu.

Bien que les pénicillines aient été largement utilisées depuis près de 70 ans, certains cocci à Gram positif semblent être encore sensibles, comme *Streptococcus* sp. D'autres ont développé, à peine en deux ans, un ou des mécanismes de résistance, comme *Staphylococcus* sp. Seulement deux années d'utilisation de la méticilline ont suffi pour voir émerger la résistance et donc le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Actuellement moins de 5% des *Staphylococcus aureus* restent sensibles à la pénicilline G [1]. Heureusement, certaines résistances ont un coût énergétique pour la bactérie émergente et celle-ci ne peut plus se développer facilement en dehors de milieu propice, comme l'univers hospitalier sous pression d'antibiotiques (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline des années 1980). D'autres colonies résistantes ont malheureusement tendance à trouver une niche de développement comme la souche *Staphylococcus aureus* communautaire résistante aux USA.

Alors l'utilisation préférentielle des glycopeptides due à l'absence d'alternatives efficaces sont les causes de l'apparition dans les années 1990 de SARM à sensibilité intermédiaire ou résistants à la vancomycine [2].

Le profil type du « SARM hospitalier » en France correspond à une sensibilité constante aux glycopeptides, une sensibilité à la gentamicine dans plus de 90 % des cas, une sensibilité également très fréquente à la rifampicine (> 75 %) [3]. Rappelons que les « vraies » souches résistantes à la vancomycine restent une curiosité planétaire [3].

Cliniciens réanimateurs, nous sommes quand même au pied du mur. Malgré l'apparition de nouveaux antibiotiques efficaces contre le SARM, la vancomycine reste pour beaucoup de sociétés savantes l'agent de référence, selon sa concentration minimale inhibitrice (CMI), malgré sa pauvre biodisponibilité et sa toxicité. Néanmoins deux antibiotiques, le linezolide et la daptomycine, notamment en fonction du site infectieux peuvent être dorénavant une alternative aux glycopeptides dans le traitement d'une infection sévère à SARM.

Ces derniers devraient être administrés en priorité face à une documentation bactérienne et moins en phase probabiliste. De plus, un rare traitement probabiliste par un de ces deux antibiotiques ne peut pas se concevoir en dehors d'une connaissance de l'écologie locale et de l'incidence de SARM dans « sa » réanimation.

Loin de toutes discussions de chapelle, il semble maintenant acquis que l'utilisation de la vancomycine reste dangereuse contre le SARM si, tout en restant sensible, la CMI d'un SARM devient supérieure à 1 - 1,5 mg/L (« vancomycin creep »). Tout en restant sensible, cette augmentation de CMI semble avoir des conséquences cliniques, d'autant plus si le foyer infectieux rend difficile la pénétration de la vancomycine. De ce fait, le laboratoire de Bactériologie doit être en mesure de nous fournir toute CMI de SARM vis-à-vis de la vancomycine. Nous ne discuterons pas ici la discordance des résultats de CMI en fonction de la méthode utilisée (E-test vs microdilution) [4].

Si la vancomycine est retenue, sa posologie doit être optimisée. Ainsi, il faut impérativement administrer une dose de charge d'au moins 20 mg/kg. Le recours à une dose de charge plus élevée (30—35 mg/kg) suivie d'une perfusion à la même posologie chez des patients avec une fonction rénale normale est même suggéré. L'administration de la dose quotidienne (30 mg/kg par jour) peut se faire de façon discontinue en deux ou quatre perfusions, d'une durée supérieure à une heure chacune ou de façon continue. Cette administration continue n'est pas

recommandée par la société américaine des maladies infectieuses. Le seuil de vancocinémie de 15 - 20 mg/L doit être atteint le plus rapidement possible.

Chez les patients insuffisants rénaux, il est recommandé de réinjecter une dose de 15 mg/kg chaque fois que le taux sérique passe sous la barre des 15-20 mg/L. Chez les patients obèses, la posologie initiale devrait être calculée sur le poids réel puis ajustée sur les concentrations sériques.

En réanimation, l'infection la plus préoccupante reste la pneumonie liée à la sonde d'intubation. Si la vancomycine pénètre peu (mais sans doute suffisamment) le tissu pulmonaire, la daptomycine, elle, est carrément inactivée par le surfactant. Ce lipopeptide bactéricide récemment mis sur le marché français a obtenu une AMM pour les bactériémies et les endocardites. Les posologies de 6 mg/Kg/j pourraient être insuffisantes dans les endocardites. Le réanimateur doit toujours prendre l'avis d'un infectiologue expert. A notre connaissance, la daptomycine ne s'est pas montrée supérieure à la vancomycine dans le traitement des bactériémies ou des endocardites droites [1].

Le linézolide est maintenant largement utilisé depuis douze ans en France. Cette molécule bactériostatique s'est montrée très efficace dans le traitement des pneumonies de réanimation [5]. Quant à certifier qu'elle est supérieure à la vancomycine dans ce contexte... La conclusion de l'étude « Zéphyr » reste débattue [5].

La tigécycline ne devrait pas entrer dans l'arsenal thérapeutique de première intention contre le SARM (cf FDA drug safety).

L'efficacité des céphalosporines de dernières générations actives sur le SARM doivent être plus largement analysées.

A l'heure du staphylocoque résistant aux glycopeptides, il est nécessaire pour le clinicien d'avoir de nouvelles alternatives. Seule pour le moment, le linézolide tient la route, même si en douze années de mise sur le marché seulement, des résistances ont émergé.

L'utilisation d'une association d'antibiotiques se justifie-t-elle lors du traitement d'infections à cocci à Gram positif ?

Le plus souvent, en réanimation, une association d'antibiotiques semble être administrée essentiellement lors de la phase empirique du traitement. Ainsi, l'objectif principal serait d'élargir le spectre anti bactérien et de prévoir l'éventuelle résistance. Passé cette phase, une fois la bactérie identifiée, le but d'une association serait d'obtenir un effet synergique et/ou bactéricide. L'ajout d'un antibiotique actif sur le biofilm ou actif sur une toxine ou même dans un but de prévention de résistance semble pertinent au moins dans l'intention...

Reste que l'association doit être justifiée. Tout antibiotique doit être prescrit avec une règle « des petits p » : prudence, pertinence, parcimonie, prix.

Dans le cadre d'infection à cocci à Gram positif, la combinaison « gagnante » pourrait être l'association au sein des antibiotiques suivants : oxacilline, céphalosporines (anciennes ou récentes), tigécycline, daptomycine, rifampicine, fosfomycine, gentamycine, linézolide, et cotrimoxazole.

Le clinicien peut être troublé par l'hétérogénéité des résultats d'analyses microbiologiques in vitro. La même association est tantôt montrée antagoniste tantôt synergique et bactéricide [6-8]. Pire, certaines associations pourraient in vitro augmenter le risque d'émergence de résistance sous traitement [9]. Certaines études cliniques sont plus enthousiastes, notamment dans le domaine de l'endocardite à SARM [10]. Il semble donc important pour le clinicien réanimateur de ne pas « jouer » à l'apprenti sorcier et d'utiliser les seules associations recommandées par les sociétés savantes ou les collègues experts infectiologues.

Ainsi, la place d'une association dans le traitement des infections sévères à cocci à Gram positif est loin d'être résolue. Le réanimateur doit savoir que, par exemple, pour le SARM, la monothérapie est le plus souvent suffisante. Dans ce contexte, l'utilisation thérapeutique d'une association n'est pas démontrée par les études cliniques même celles comportant un antibiotique de nouvelle génération [11,12]. Néanmoins, la gravité et le site de l'infection peuvent justifier le fait que le réanimateur décide une association thérapeutique. Cette administration doit être choisie alors en concertation avec un référent infectiologue. Ce choix semble d'autant plus justifier au cas par cas, notamment lors de non amélioration d'une septicémie à la 72^{ième} heure d'une monothérapie, notamment lors d'une infection sévère sur matériel étranger inextirpable.

Les infections sévères à Staphylocoques non aureus souvent résistants à la méticilline peuvent justifier une association, notamment lors d'infection osseuse. Concernant les endocardites à Entérocoques, une association nouvelle, céphalosporine de troisième génération et ampicilline, semble montrer un intérêt clinique. Le traitement des infections graves à *Enterococcus faecium*, souvent résistant, peut comporter un partenaire à une daptomycine sensible, notamment si sa CMI est tout de même élevée [12].

A notre humble avis, en 2014, la vancomycine reste encore la molécule de référence du traitement des infections, même sévères, à *Staphylococcus aureus* en réanimation. Aucune nouvelle molécule n'a démontré une réelle meilleure efficacité. De même, aucune étude « correcte » n'a démontré, en réanimation, leur supériorité en termes de pharmaco économie. Fruits d'une recherche débutée lors de l'éclosion des SARM, ces nouvelles molécules existent et ont des indications très particulières.

Bibliographie

- [1] Bradley JS Which antibiotic for resistant Gram positives, and why ? *J Infection* 2014;68:S63-S75
- [2] 2 Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670–3.
- [3] 3 Trouillet JL, Chastre J Traitement des infections sévères à *Staphylococcus aureus* méticilline résistant en réanimation Quelle antibiothérapie proposer en 2013 ? *J anti infectieux* 2013;15 :47-59
- [4] 4 Rojas L, Bunsow E, Muñoz P, et al. Vancomycin MICs do not predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in correctly treated patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1760–8.
- [5] 5 Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621–9.
- [6] LaPlante KL, Woodmansee S. Activities of daptomycin and vancomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against biofilm-forming methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an experimental model of endocarditis. *Anti-microb Agents Chemother* 2009;53:3880–6.
- [7] Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Rio A, et al. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53: 4172–7.
- [8] LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4665–72.
- [9] 9 Berti AD, Wergin JE, Girdaukas GG, Hetzel SJ, Sakoulas G, Rose WE. Altering the proclivity towards daptomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using combinations with other antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56: 5046–53.
- [10] Miro JM, Entenza JM, Del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Anti-microb Agents Chemother* 2012;56:4511–5.
- [11] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011;52:285–92.
- [12] Fernandez-Gerlinger M, Mainardi JL. Nouvelles associations dans le traitement des infections graves à cocci à Gram positif. *J anti infectieux* 2014 in press