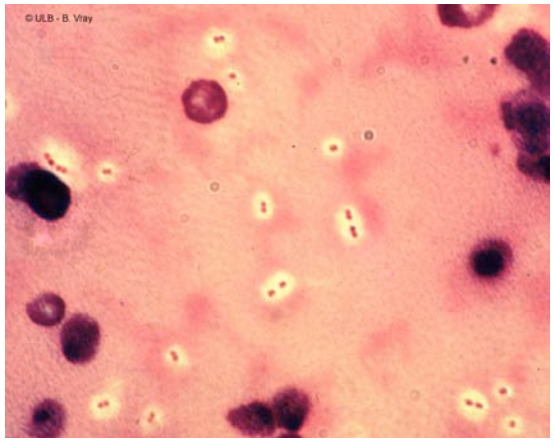
Infections Bactériennes à Gram positif

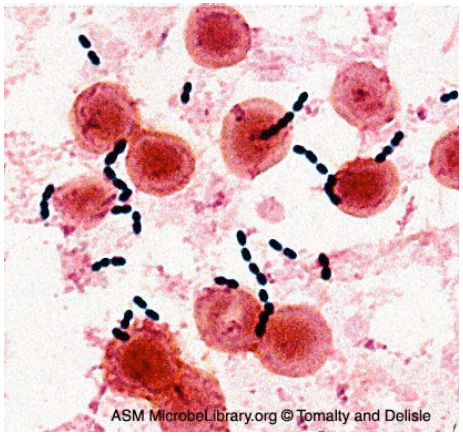
Hervé Dupont
Unité de Réanimation Polyvalente
CHU Amiens

Microbiologie Cocci à Gram+

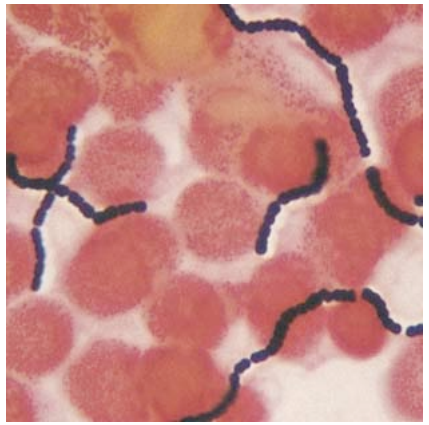
diplocoques ou chaînettes



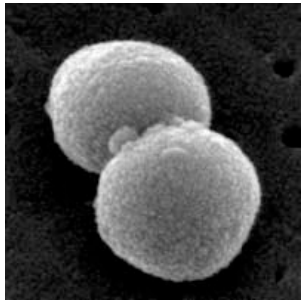
pneumocoque

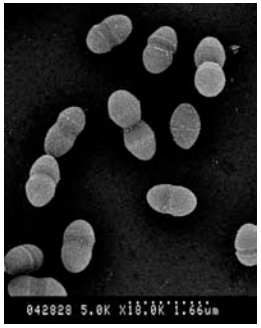


entérocoque



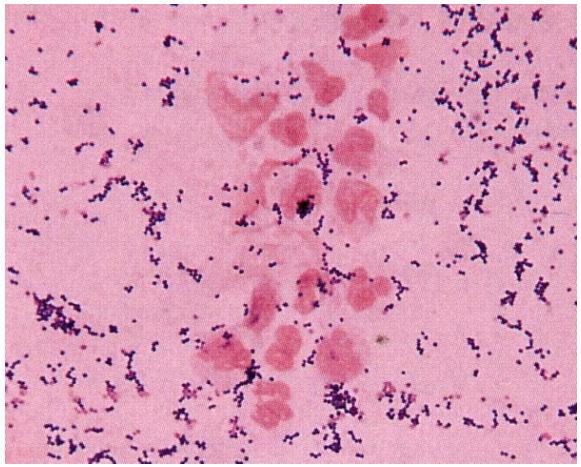
streptocoque



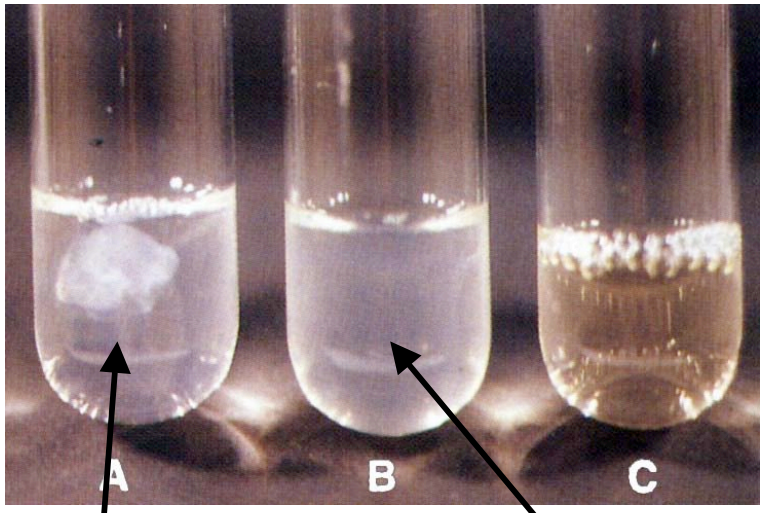


Microbiologie Cocci à Gram+

amas

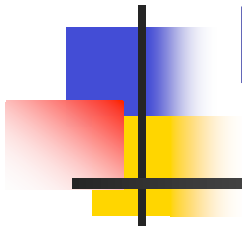


staphylocoque



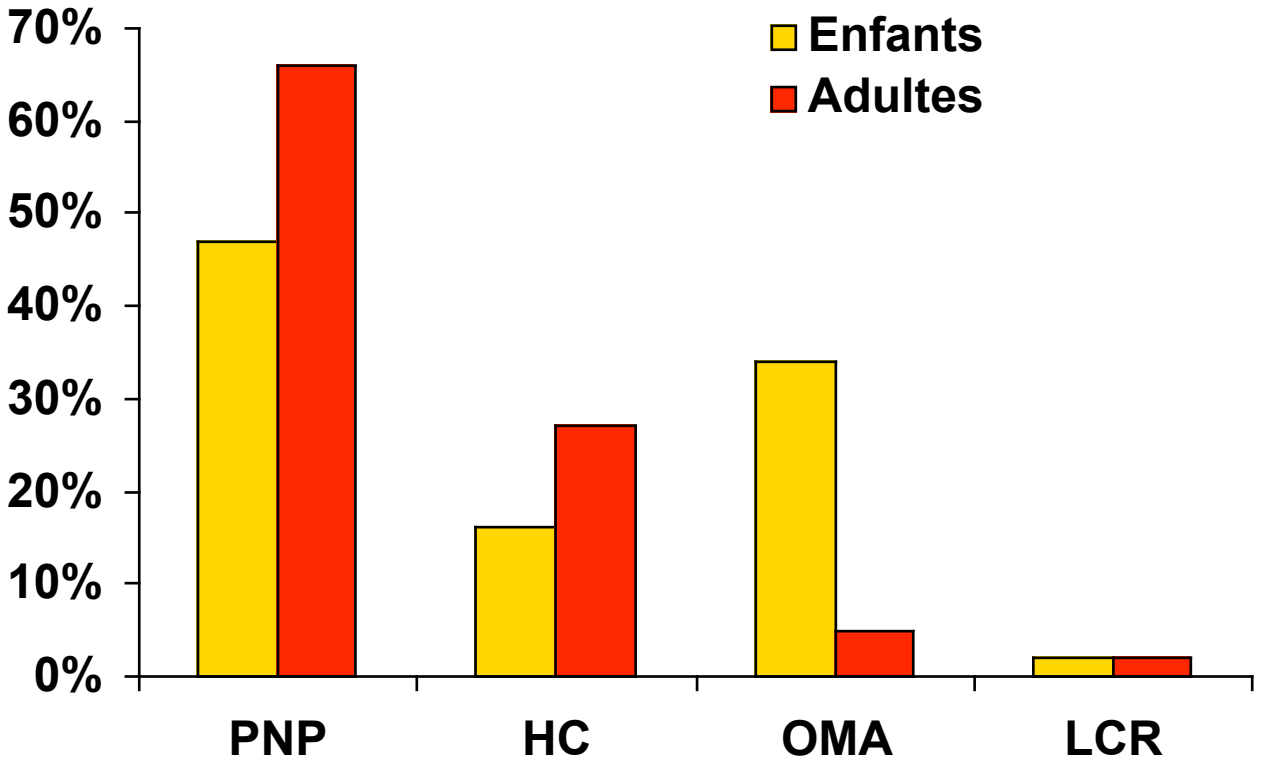
coagulase + **coagulase -**

S.aureus ***S.epidermidis***



Pneumocoques

Epidémiologie



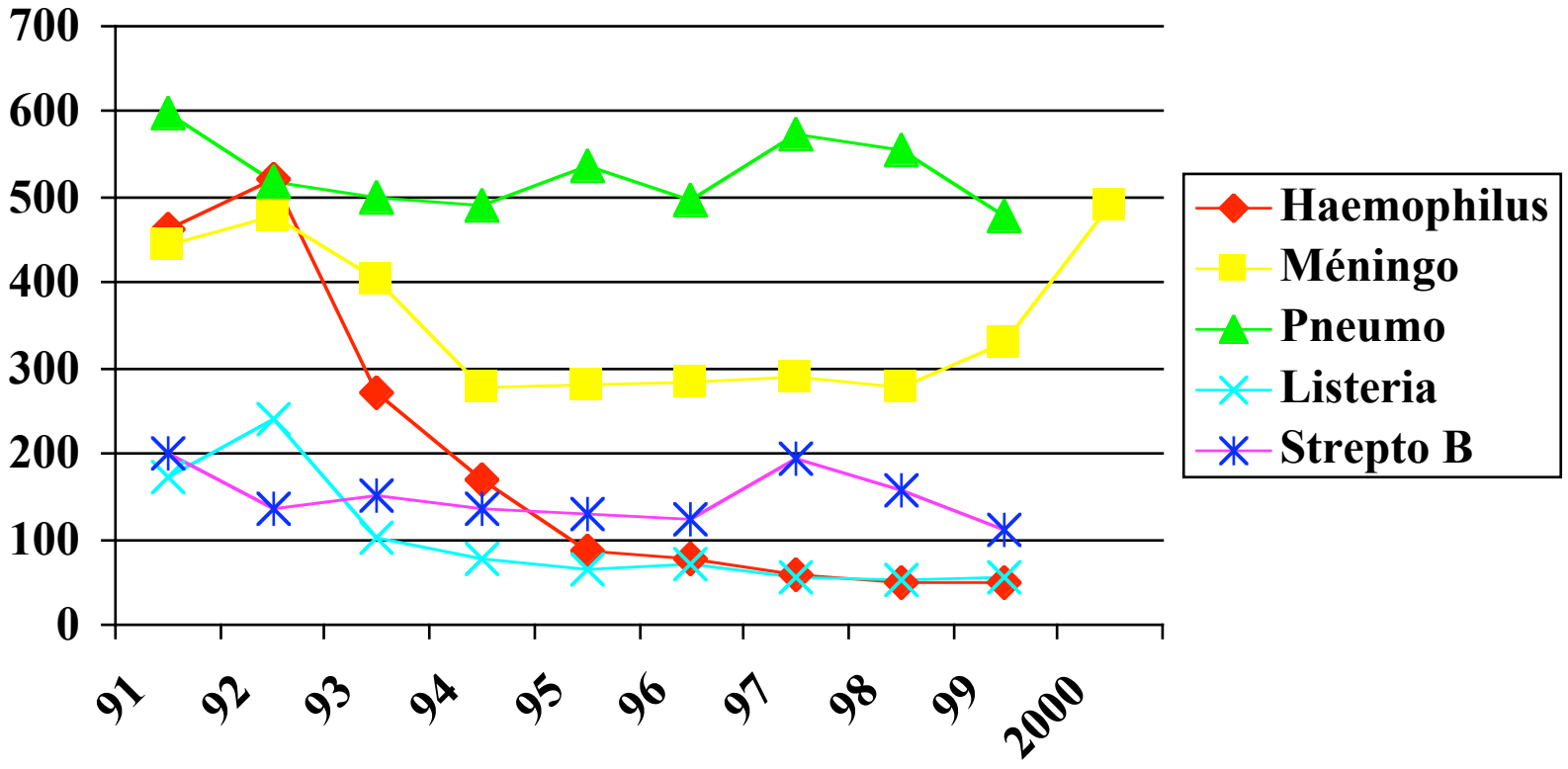
Observatoire Pneumocoques Nord-Pas de Calais 2001

Epidémiologie: **pneumopathies**

Etiologie	(1) 87-89 n=132	(2) 89-93 n=101	(3) 87-95 n= 505
Non retrouvée	37 (28%)	15 (15%)	196 (39%)
S.pneumoniae	43 (45%)	25 (29%)	137 (35%)
S.aureus	5	10 (12%)	74 (19%)
H.influenzae	14 (15%)	13 (15%)	52 (13%)
E.coli	7	9	25
KES spp	6	9	27
Pseudomonas spp	0	0	10 (2.5%)
Atypiques	8 (8%)	11 (13%)	10 (2.5%)
L.pneumophila	4	5	0
M.pneumoniae	1	2	2
Chlamydia spp	1	4	7

(1) Moine P *Chest 1994* (2) Baziz A *Réan Urg 1995* (3) Leroy O *JAGS 1999*

Epidémiologie: **méningites**



Source : Institut de Veille Sanitaire

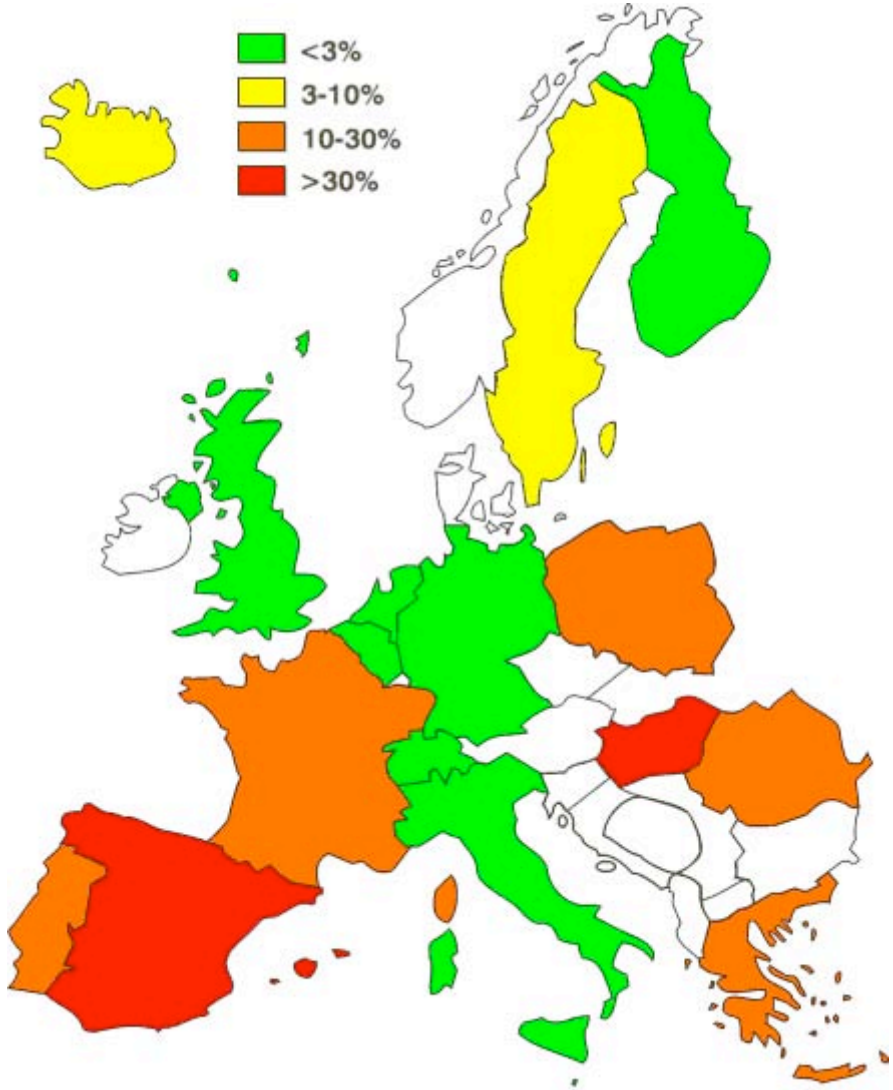
Epidémiologie résistance

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			
	CA-SFM		NCCLS	
	S	R	S	R
Pénicilline	≤0,06	>1	≤0,06	>1
Amoxicilline	< 0,5	>2	< 0,5	>1
CTX/CRX	< 0,5	>2	< 0,5	>1

Chardon H, et al. MMI 2002

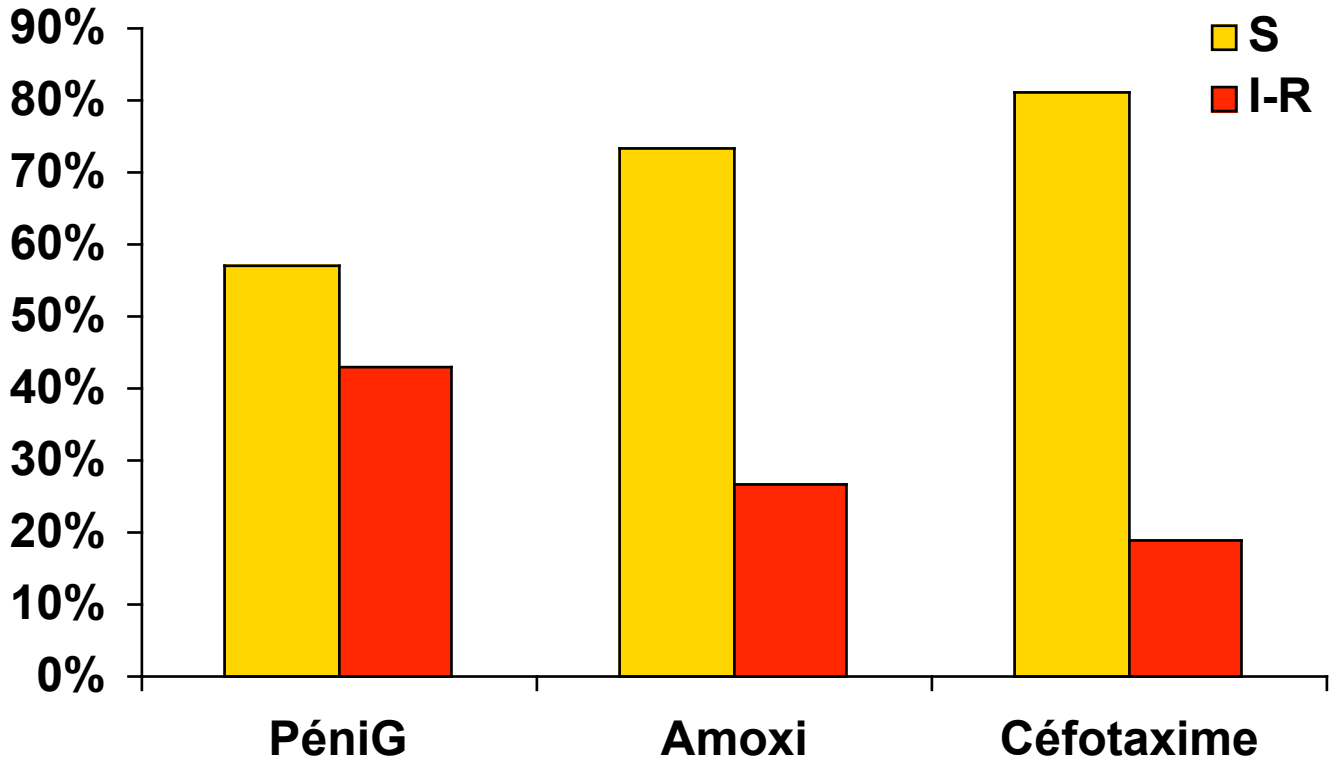
Epidémiologie résistance

I ou R à la pénicilline
en 2001 en Europe



Epidémiologie résistance

- 465 pneumopathies communautaires à pneumocoque



Jelh, Med Mal Infect 2002

Tableaux cliniques

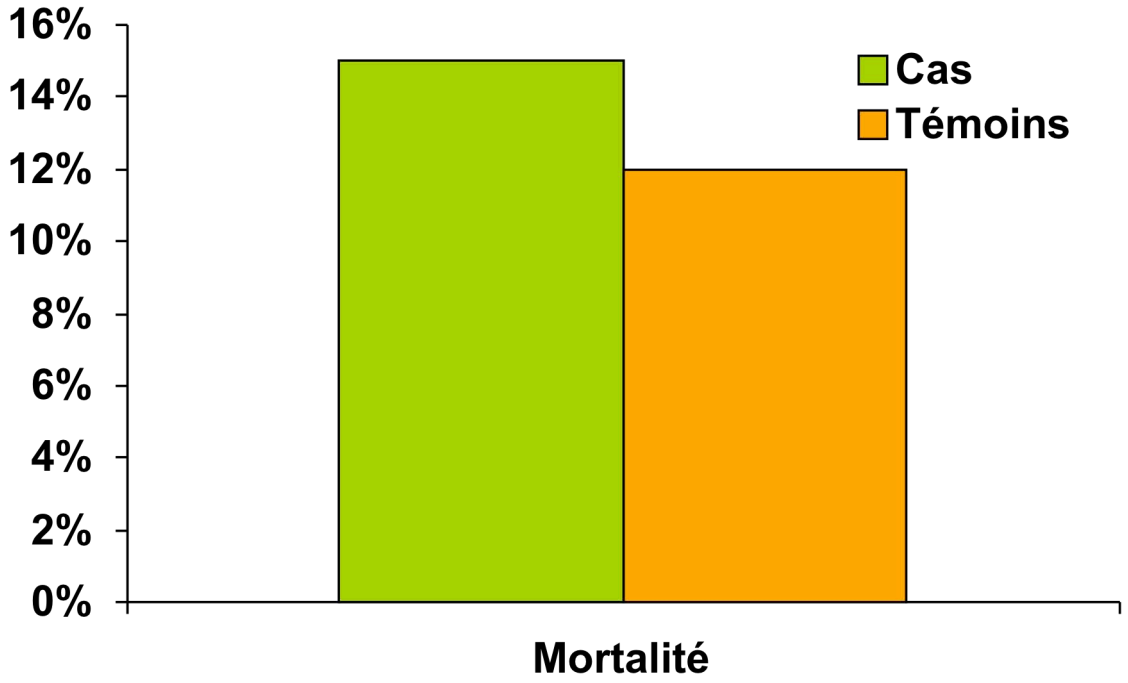
- Pneumopathie à pneumocoque:
  - Début brutal, sujet de plus de 40 ans, éthylique
  - Comorbidités associées
  - Point de côté, expectorations purulentes
  - Foyer systématisé radiologique
  - Fièvre élevée ≥ 39°C
  - Fréquence des bactériémies associées
  - Evolution rapide, état de choc
  - Hypoxémie sévère
  - Hyperleucocytose ou leuconeutropénie

Tableaux cliniques

- Méningite à pneumocoque:
  - Adulte ou sujet âgé
  - ATCD trauma crânien, splénectomisé
  - Début brutal, coma
  - Porte entrée: sinusite, otite, pneumonie
  - Bactériémie associée
  - Hypoglycorachie et hyperprotéinorachie avec nombreux PN altérés. Ag solubles+ 80% des cas

Pneumopathies à pneumocoques

- Etude cas (n=98) / témoins (n=157) de pneumopathies à pneumocoques bactériémiques.
- Cas= CMI céfotaxime ≥ 0,25



(Moroney, Clin Infect Dis 2001)

Pneumopathies à pneumocoques

Characteristic	Overall mortality		Mortality occurring ≥48 h after admission	
	RR (95% CI)	*P*	RR (95% CI)	*P*
"Do not resuscitate" order in medical record	7.0 (2.4–20.3)	.0004	7.4 (1.9–28.7)	.004
Severity score in worst quartile of scores	2.6 (0.9–7.5)	.09	2.2 (0.6–8.0)	.22
Age, years				
<18	Reference	—	Reference	—
18–75	0.8 (0.1–5.2)	.86	0.6 (0.04–9.0)	.73
>75	0.5 (0.1–4.2)	.54	0.4 (0.02–8.1)	.57
MIC of cefotaxime, μg/mL				
0.25–0.5	Reference	—	Reference	—
1.0	0.9 (0.2–4.5)	.94	0.9 (0.1–6.7)	.90
2.0	0.9 (0.2–4.7)	.91	0.5 (0.1–3.8)	.54
>2.0	1.7 (0.4–6.6)	.45	1.1 (0.2–5.4)	.90
Antimicrobial therapy administered in first 48 h of hospitalization				
Concordant therapy with agents other than vancomycin	Reference	—	Reference	—
Vancomycin	1.2 (0.3–4.3)	.78	1.6 (0.4–6.3)	.47
Indeterminate therapy	0.4 (0.04–5.0)	.51	0.7 (0.1–8.9)	.77
Discordant therapy	1.5 (0.3–8.9)	.64	1.5 (0.2–12.7)	.71
No treatment	1.0 (0.2–5.5)	.98	1.1 (0.1–11.3	.91
≥1 underlying disease present	1.1 (0.3–4.3)	.85	2.0 (0.3–15.7)	.50

(Moroney, Clin Infect Dis 2001)

Pneumopathies à pneumocoques

Table 7. Outcomes and complications for patients with pneumococcal pneumonia, according to the penicillin susceptibility of the isolate.

Variable	All patients (n = 638)	Patient group, by penicillin susceptibility of the isolate[a]			P
		Susceptible (n= 409)	Intermediate (n = 164)	Resistant (n = 65)	
Total mortality	14.4	12.2	18.3	18.5	.054
Related/total mortality[b]	79.3	84	76.7	66.7	.206
Admission to the ICU	19.6	20.3	18.9	16.9	.507
Receipt of mechanical ventilatory support	13	12	16.5	10.8	.673
Shock	16	15.4	17.1	16.9	.666
Disseminated intravascular coagulation	2	2.9	0.6	0	.038[c]
Renal failure	19.9	21.3	15.2	23.1	.624
Respiratory insufficiency	57.1	56	58.5	60	.488
Empyema	8.3	10	4.9	6.2	.041[c]
Lung abscess	0.9	0.7	1.8	0	.882
Bacteremia[d]	73.6	77.4	61.1	72.9	.022[c]
Extrapulmonary septic focus	1.9	2.7	0	1.5	.128
Admission of patients who were previously outpatients	3.3	3.4	3.1	3.1	.832

(Aspa, Clin Infect Dis 2004)

Traitement

- Pneumopathies:
  - Amoxicilline reste le traitement de référence en France aux posologies fonction gravité pneumonie:
    - habituelles (3 à 4 g/j) si pas grave
    - Plus élevées (6 à 8g/j) si choc en réanimation
    - Concentration sériques très > CMI, même I ou R
  - Si CMI amoxicilline > 4mg/l (exceptionnel en France), on peut utiliser céfotaxime (1gx3) ou ceftriaxone (2gx1)
  - Durée de traitement: 7 jours
  - Place des nouvelles molécules: levofloxacine, télithromycine , linézolide?

Traitement

- Méningites:
  - Beaucoup plus difficiles à traiter en raison de la mauvaise diffusion des ATB dans le LCR (10% pour amoxi, 12% céfotaxime, 30% imipénème, 18% vanco)

    (Garaffo, Pyrexie 1999)
  - Première intention: céfotaxime 200 à 300 mg/kg
  - Association à la vancomycine (40 à 50mg/kg IVSE) si facteur de risque de PSDP:
    - age < 15 ans, utilisation préalable d'une bêta-lactamine, bêta-lactamine dans les 3 ou 6 mois, hospitalisation préalable dans les 3 mois, acquisition nosocomiale, corticothérapie au long cours, immunodépression, infection par le VIH

    Conférence consensus SPILF 96

Traitement: dexaméthasone?

OUTCOMES EIGHT WEEKS AFTER ADMISSION, ACCORDING TO CULTURE RESULTS.

OUTCOME AND CULTURE RESULTS	DEXAMETHASONE GROUP	PLACEBO GROUP	RELATIVE RISK (95% CI)†	P VALUE
	no./total no. (%)			
Unfavorable outcome				
All patients	23/157 (15)	36/144 (25)	0.59 (0.37–0.94)	0.03
Streptococcus pneumoniae	15/58 (26)	26/50 (52)	0.50 (0.30–0.83)	0.006
Neisseria meningitidis	4/50 (8)	5/47 (11)	0.75 (0.21–2.63)	0.74
Other bacteria	2/12 (17)	1/17 (6)	2.83 (0.29–27.8)	0.55
Negative bacterial culture‡	2/37 (5)	4/30 (13)	0.41 (0.08–2.06)	0.40
Death				
All patients	11/157 (7)	21/144 (15)	0.48 (0.24–0.96)	0.04
S. pneumoniae	8/58 (14)	17/50 (34)	0.41 (0.19–0.86)	0.02
N. meningitidis	2/50 (4)	1/47 (2)	1.88 (0.76–20.1)	1.00
Other bacteria	1/12 (8)	1/17 (6)	1.42 (0.10–20.5)	1.00
Negative bacterial culture	0/37	2/30 (7)	—	0.20

De Gans, NEJM 20002

Traitement: dexaméthasone?

- Efficace si souches sensibles à la pénicilline
- Dangereux si souches I ou R:
  - Diminution inflammation méningée
  - Diminution de la pénétration des ATB dans les modèles expérimentaux de méningite à pneumocoque du lapin (vancomycine et ceftriaxone ++)
- Mais efficacité moindre si administration tardive (diminution des séquelles)

(Mac Intyre, JAMA 97)

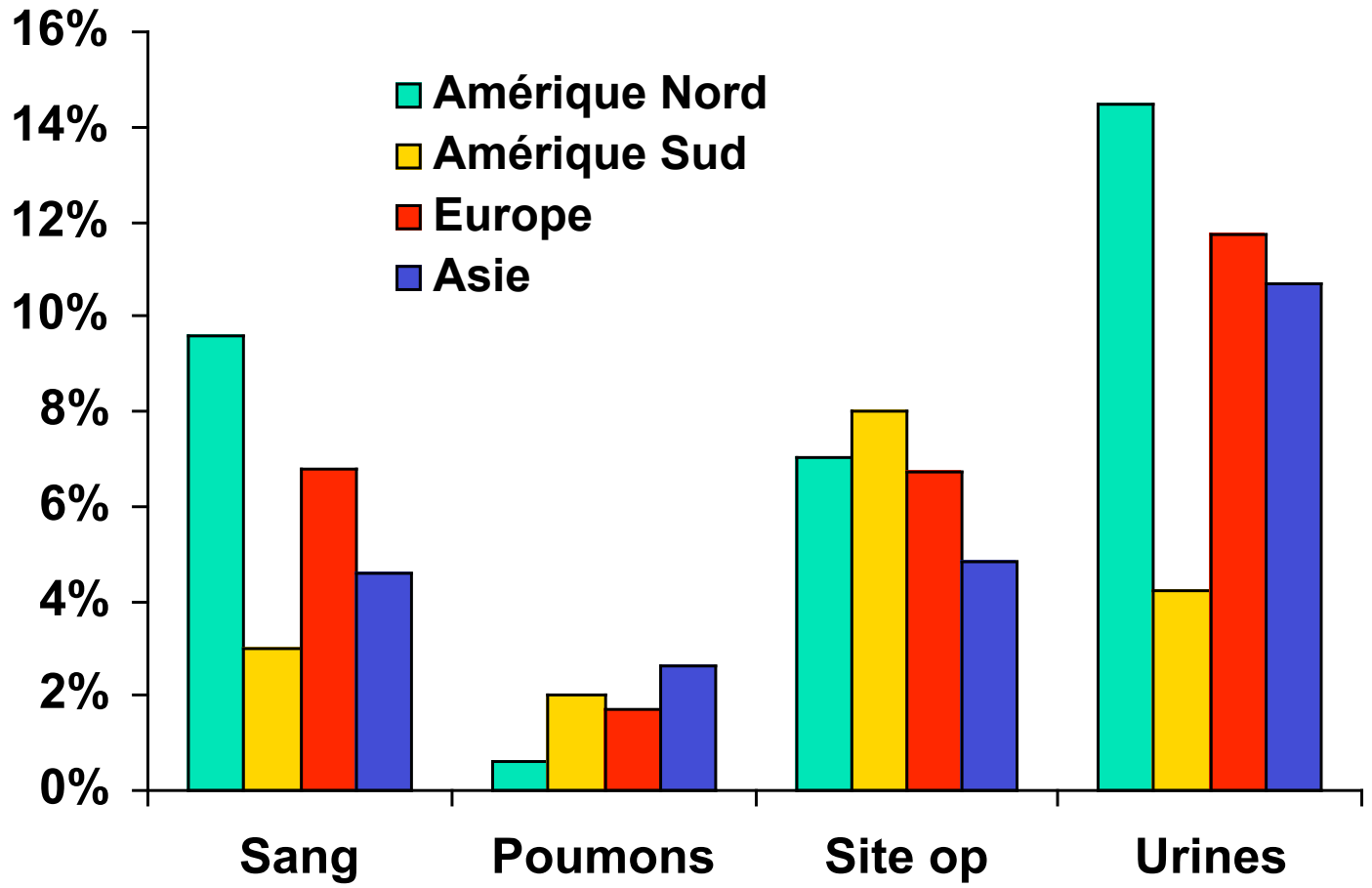
Mortalité

- Pneumopathies:
  - Hospitalisées en salle: de 5 à 8% (Austrian, Ann Int Med 94)
  - En réanimation 20% (Torres ARRD 91, Moine Chest 94)
- Méningites:

Auteur	Années	N	Mortalité
Durand	1962-68	120	28%
Schuchat	1995	115	21%
Aronin	1970-95	269	27%
Fiore	1994-96	109	14%
Auburtin	1993-00	80	25%
de Gans	1993-01	108	23%

Entérocoques

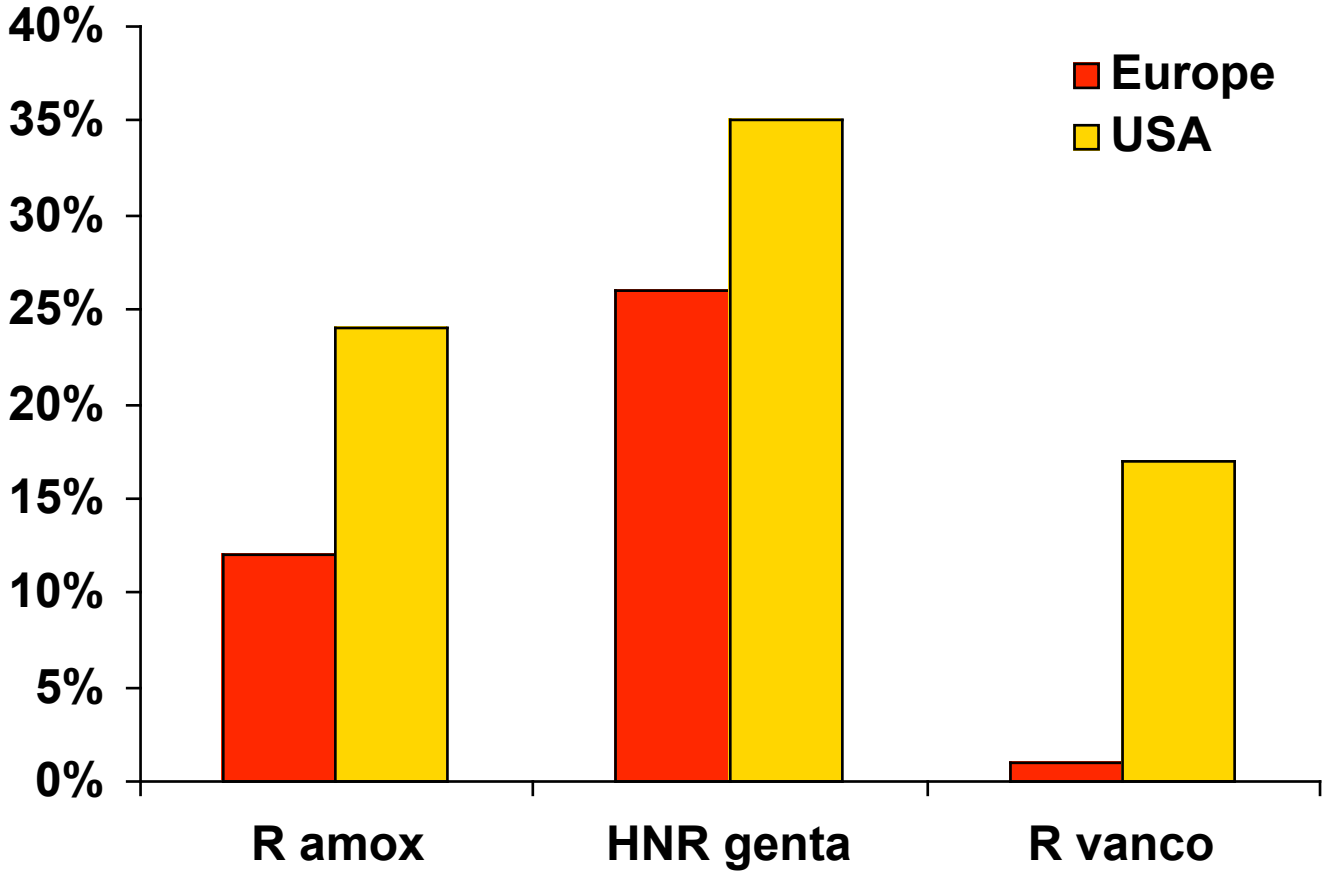
Epidémiologie



4998 souches d'entérocoque en 3 ans

(Low, CID 2001)

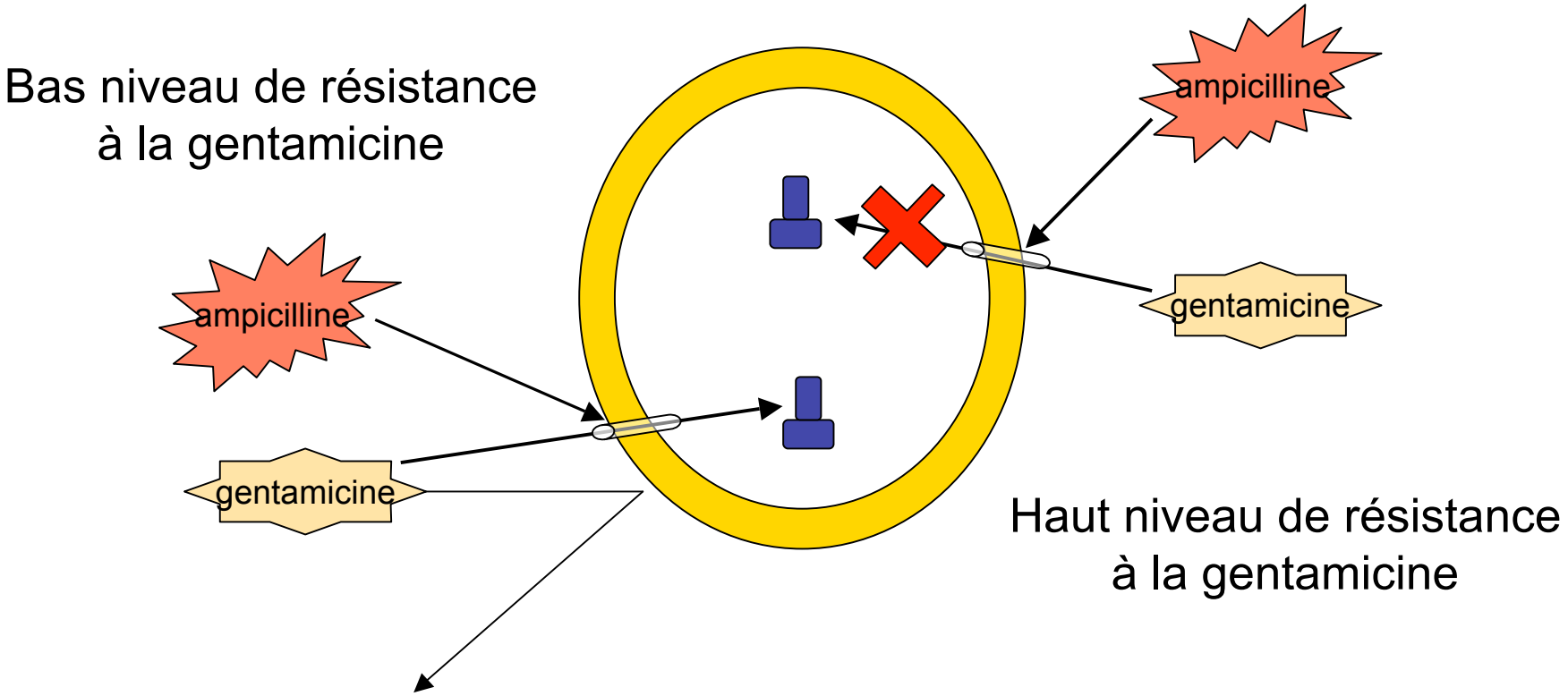
Epidémiologie résistance



E.faecium ++

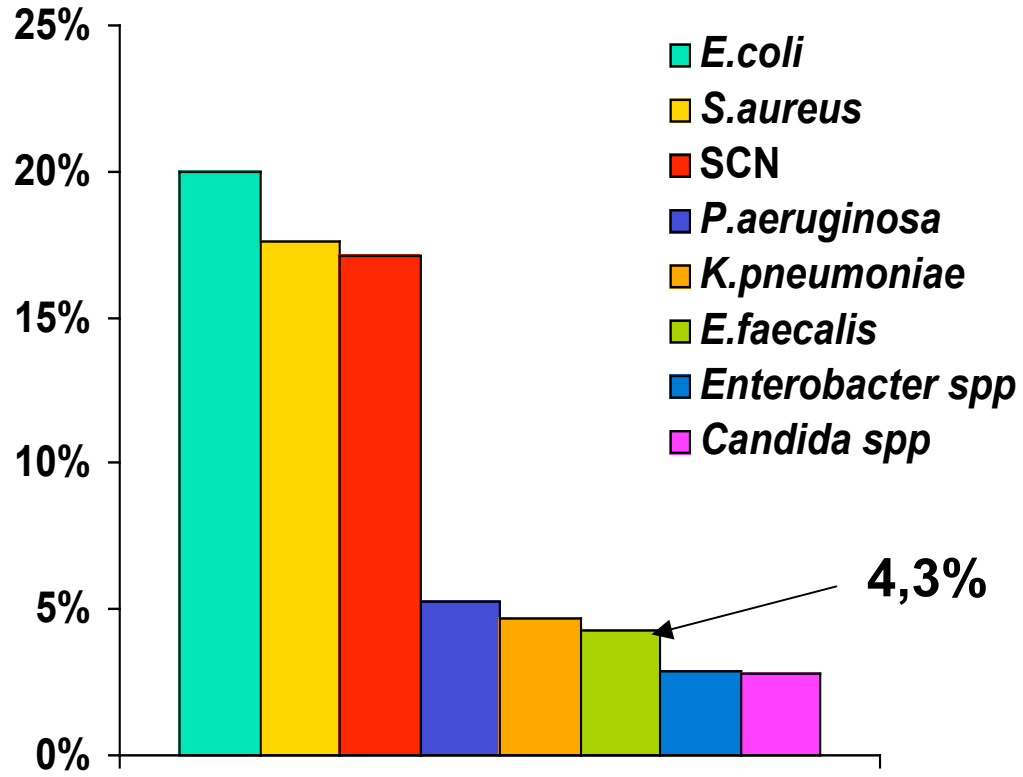
NNIS, Am J Infect Control 2001; Low, CID 2001

Synergie ß-lactamine / aminoside



Moellering, JID 1971

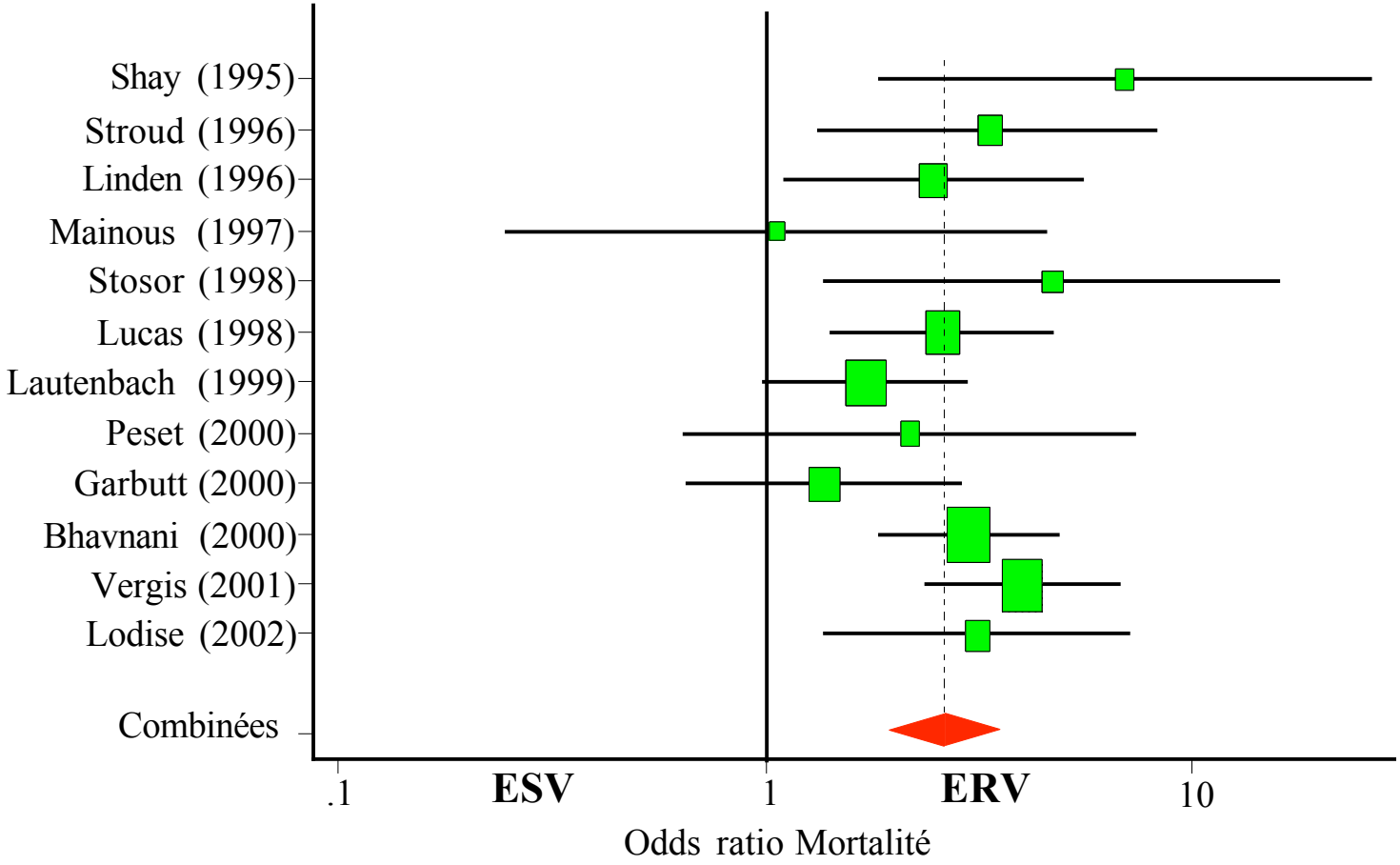
Tableaux cliniques: **bactériémies**



9613 hémocultures positives consécutives
24 Hôpitaux européens

Fluit, CID 2000

Bactériémies: ESV / ERV



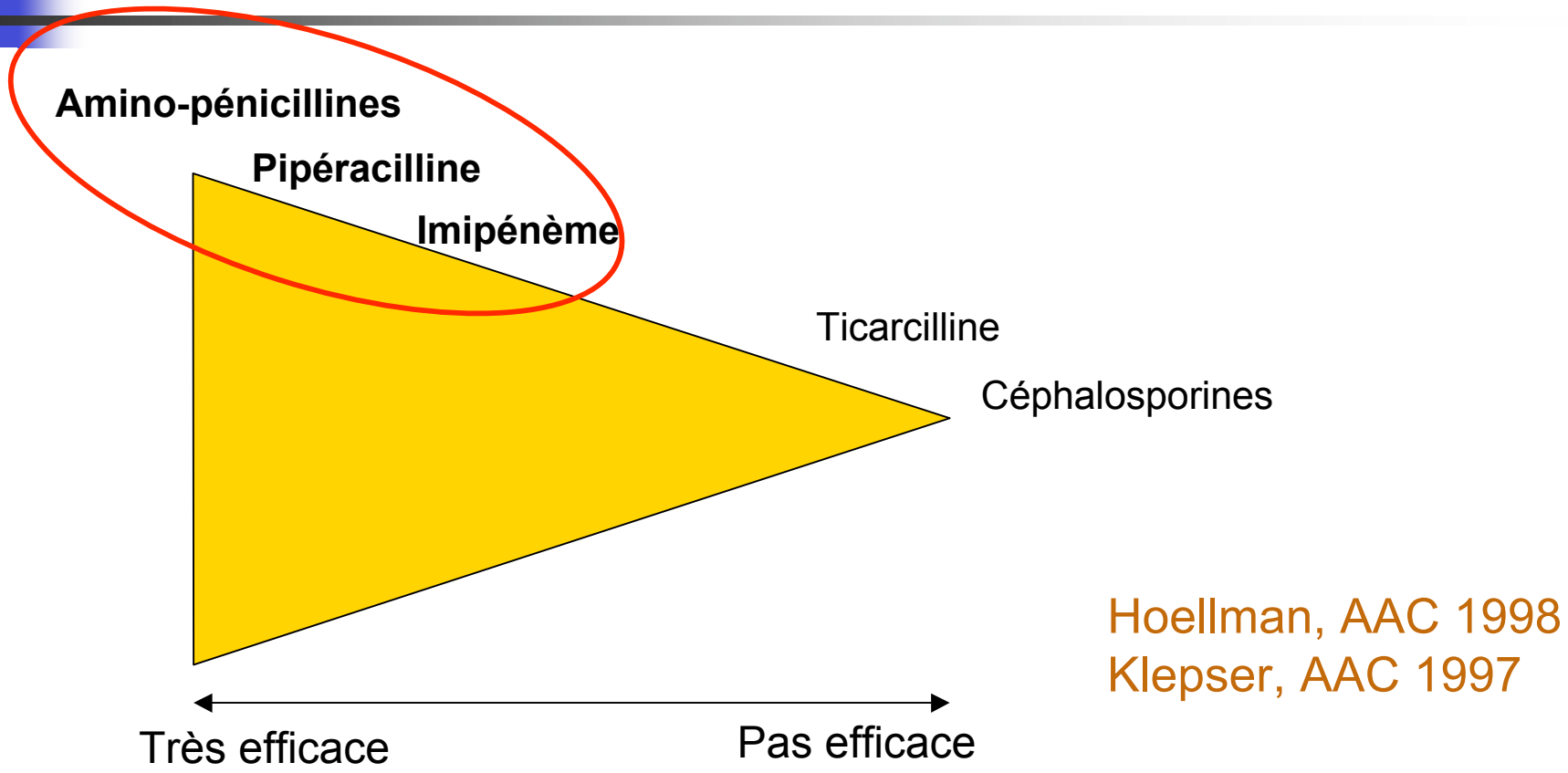
2003 bactériémies. Mortalité ERV/ESR, OR 2,6 [2,1-3,3]

Péritonites

- Augmentation de la morbidité lié aux entérocoques:
  - abcès de parois (Weigelt, J Trauma 93 - Mosdell, Ann Surg 91)
  - Echec de traitement (Burnett, Surgery 95)

- Augmentation de la mortalité:
  - 4 à 21% PPO (Sitges-Serra, Br J Surg 2002)
  - FdR indépendant de mortalité sur 120 patients (Sotto, JAC 2002)

Principes de traitement



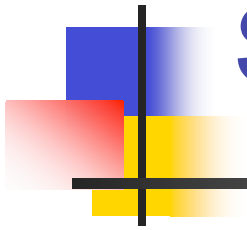
Hoellman, AAC 1998
Klepser, AAC 1997

- Résistance à l'amoxicilline confère une résistance croisée à toutes les ß-lactamines

Principes de traitement

- Association de choix avec la gentamicine dans les infections sévères : seulement si profil bas niveau de résistance

- En cas d'allergie aux ß-lactamines: teicoplanine ou vancomycine sont les deux molécules de référence. Place du linézolide?



Staphylocoques

Epidémiologie

EPIC study

(Vincent, JAMA 1995)

- 2064 patients infectés en réanimation.
  - 30,1% de *S.aureus* dont 60% de SDMR
  - 19,1% de S. coagulase négative (SCN)

CTIN 1996

(Méd Mal Infect 1997)

- 18074 patients infectés à l'hôpital.
  - 16% de *S.aureus* dont 57% de SDMR

Epidémiologie résistance

Sensibilité	1284 souches de *S.aureus*
Méticilline S	70% dont 10% de pénicilline G S
Méticilline R	30% dont 21% *mecA* hétérogènes et 79% *mecA* homogène
Péfloxacine S	94% des SAMS et 6% des SAMR
Glycopeptides	9% des SAMR ont une S diminuée à la vancomycine
Rifampicine S	70% des SAMR
Fosfomycine S	52% des SAMR
Acide fusidique S	78% des SAMR

CHU Bichat 1999

Colonisation

- Portage nasal : 20 à 40% de la population, plus élevé chez le personnel médical et paramédical
- Facteurs de risque de colonisation connus: DID, dialysés, toxicomanes, VIH, maison de retraite…
- Relation colonisation-infection prouvée:
  - KT (Frebourg, J Clin Microbiol 1999)
  - Infections du site opératoire (Fierobe, CID 1999)
  - DP (Luzar, NEJM 1990)
  - Bactériémies (Espersen, J Chemother 1995)
- Transmission d'un patient à l'autre manuportée (Mulligan, Am J Med 1993)

Principales infections

- Communautaires:
  - Atteintes cutanées principalement
  - Bactériémies
- Surtout maladie nosocomiales+++:
  - 2ème cause de pneumopathies après *P.aeruginosa* (20%)
  - Endocardites sur valve mécanique (45%)
  - Médiastinites (60% staph)
  - Infections de KT
  - Infections de prothèses

Pneumopathies à Staphylocoque doré

- 76 pneumopathies à SAMS ou SAMR

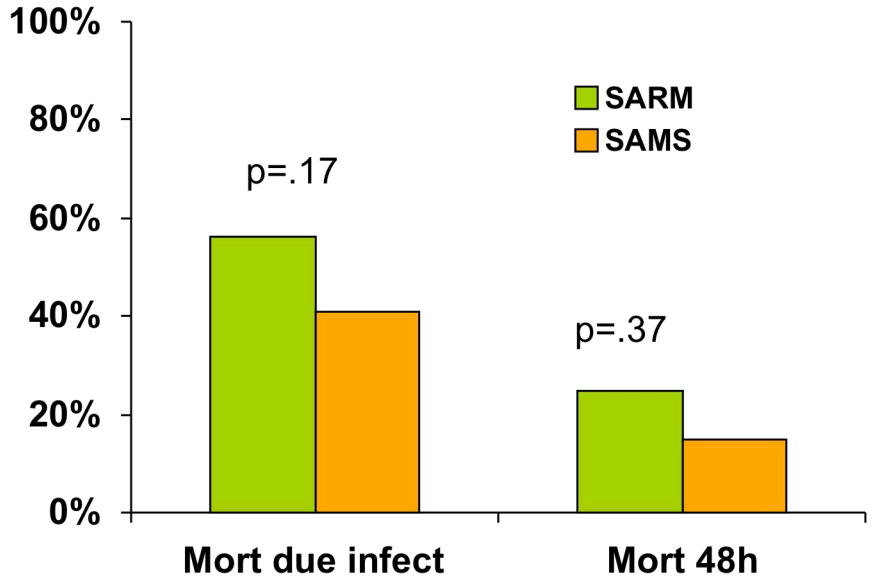


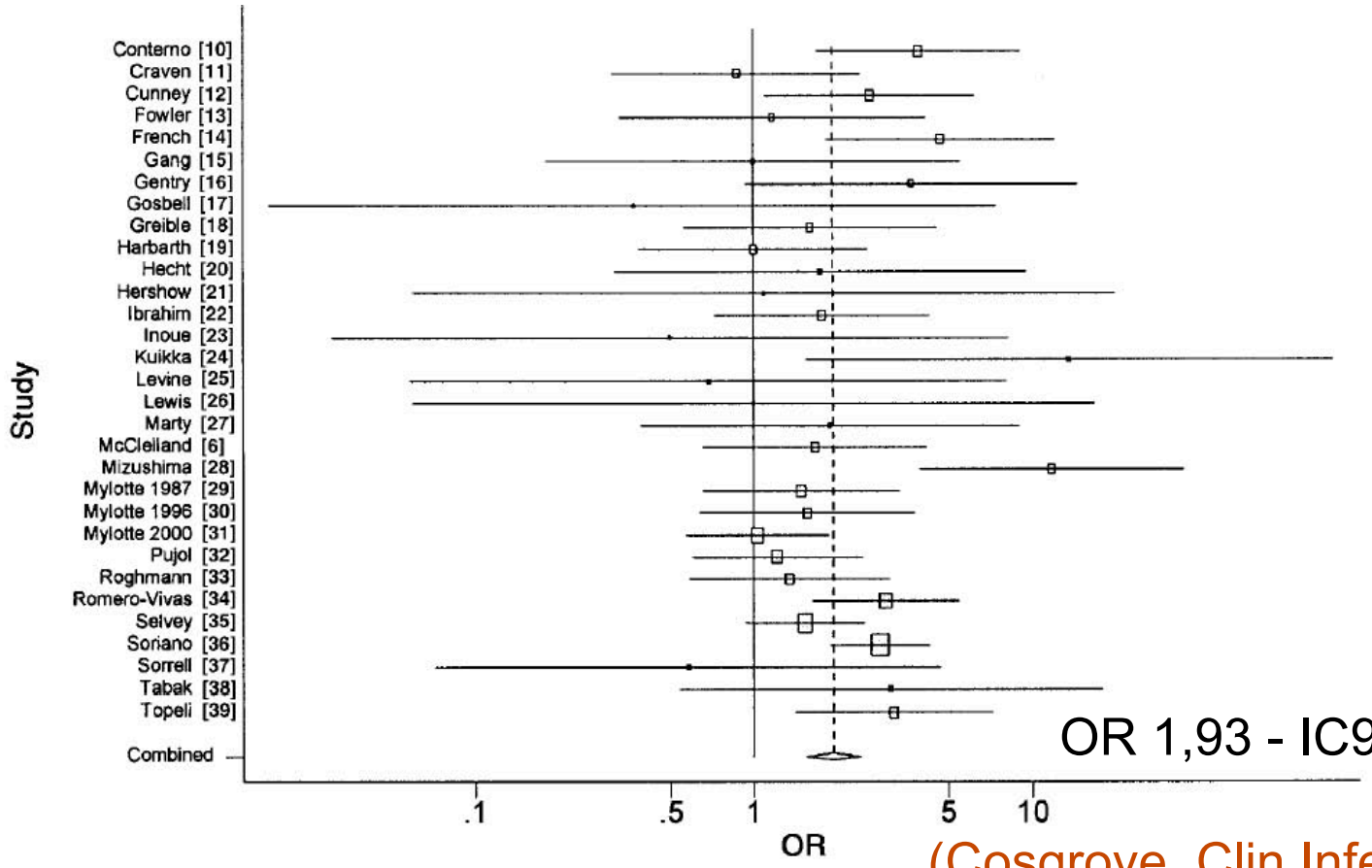
Table 4. Clinical evolution among patients with pneumonia due to *Staphylococcus aureus.*

Variable	MRSA (n = 32)	MSSA (n = 54)	P
Septic shock	14 (43.8)	18 (33.3)	.33
Acute renal insufficiency	16 (50)	20 (37)	.2
Neurological alterations	7 (21.9)	9 (16.7)	.55
Hepatic alterations	4 (12.5)	6 (11.1)	1
Respiratory distress	10 (21.3)	20 (37)	.58
Disseminated intravascular coagulation	1 (3.1)	1 (1.9)	1

(Gonzalez, Clin Infect Dis 1999)

Bactériémies à Staphylocoque doré

- 31 études comparant SAMS (2603 patients) et SAMR (1360 patients)



OR 1,93 - IC95% [1,3-2,7]

(Cosgrove, Clin Infect Dis 2003)

Médiastinites à Staphylocoques dorés

- 218 médiastinites à SAMS ou SAMR

Characteristic	Patient group, by type of infection		
	MRSA (n = 73)	MSSA (n = 145)	P
ICU mortality	22 (30)	35 (24)	.41
Duration of MV after surgical debridement	16 ± 24	9 ± 20	.04
MV for ⩾2 days after surgical debridement	39 (53)	54 (37)	.03
ICU stay after surgical debridement	35 ± 29	24 ± 20	.001
Time to mediastinal fluid sterilization	13 ± 10	9 ± 5	.003
Duration of Redon catheter drainage	21 ± 8	19 ± 5	.08
Failure of treatment to resolve local infection	10 (14)	8 (6)	.06

(Combes, Clin Infect Dis 2004)

Principes de traitement

- Infections graves: trithérapie IV associant
  - oxacilline (100 à 200mg/kg/j en 6 prises)
  - gentamicine (3 à 6 mg/kg en une prise pendant 5 jours)
  - vancomycine (15mg/kg en 60 min puis 30 mg/kg/j en 6 prises ou au PSE afin d'obtenir un taux résiduel entre 20 et 25 mg/l)
- Autres molécules fonction antibiogramme
- Place du linézolide si épidémie de staph de sensibilité diminuée aux glycopeptides

Prévention

- Transfert d'un patient à l'autre manuporté :
  - Rôle fondamental du lavage des mains
  - Rôle de l'isolement des patients SDMR

  (Mullingan, Am J Med 1993 - Wenzel, Am J Infect Control 1998)

- Intérêt du dépistage nasal à l'admission : isolement

- Utilisation de mupirocine par voie nasale pour décontaminer efficace, mais à utiliser seulement en cas d'épidémie car apparition de résistance rapide (Schmitz, JAC 1998)

Antibioprophylaxie

- Chirurgie cardiaque, orthopédique surtout.
- Protocole standard:
  - Céfazoline 2g en préop puis 1 g à H4
  - Ou Céfamandole 1,5g en préop puis 750mg/2h tant que dure la chirurgie
- Autre protocole: vancomycine 15mg/kg IVSE 60 min:
  - Allergie aux bêtalactamines
  - Risque de SDMR: hospitalisation prolongée, réintervention, colonisation SDMR connue

(Consensus sur l'ATBprophylaxie, SFAR 1999)

Conclusions

- Infections à Cocci Gram positifs fréquentes, communautaires et nosocomiales
- Gravité variable selon la bactérie, le site infectieux et le terrain sous-jacent
- Connaissance de l'épidémiologie des résistances importante pour instituer un traitement antibiotique
- Bases du traitement = ß-lactamines ± aminosides
- Glycopeptides utilisés en cas de résistance aux ß-lactamines
- Place des nouvelles molécules à évaluer