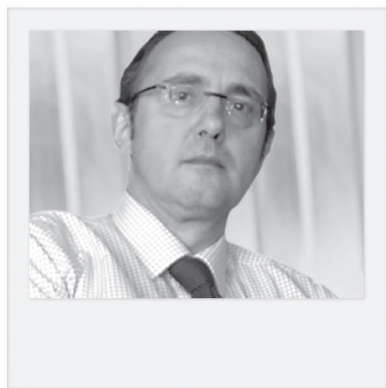


MISES AU POINT INTERACTIVES

Staphylocoques dorés communautaires résistants à la méthicilline : actualités



→ **P. BERBIS**
Service de Dermatologie,
Hôpital Nord, chemin des Bourrellys,
MARSEILLE.

Les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SDRM) posent un problème en termes de Santé publique depuis de nombreuses années. La prévalence des SDRM est ainsi passée aux USA de 2,4 % en 1975 à 29 % en 1990. On estime qu'1 % de la population aux USA est colonisée par du SDRM [1]. Longtemps cantonnés aux infections nosocomiales, les SDRM sont de plus en plus fréquemment observés dans le milieu communautaire (SDRMC). Depuis le début des années 1990 on assiste à une diffusion des SDRMC, d'abord confinés à des communautés spécifiques (**tableau I**), mais s'étendant aujourd'hui de manière ubiquitaire à la population générale.

Les infections à SDRMC touchent des sujets plutôt jeunes, en bonne santé, à la différence des SDRM nosocomiaux.

La gravité potentielle des infections à SDRMC tient à la capacité de ces germes à synthétiser une toxine nécrosante, la toxine de Pantone-Valentine (TPV). Il semble cependant que la prévalence soit variable selon les régions du monde, avec une prévalence élevée aux USA, plus faible en France.

A Los Angeles [2], les SDRMC représentaient en 2004 64 % des infections à staphylocoques dorés (SD). En Allemagne [3], sur 235 cas d'infections staphylococciques, quatre SD sur neuf sécrètent la TPV. En France, entre 2003 et 2004, une étude a analysé 238 cas d'infections cutanées à SD admis aux urgences. Trente-neuf pour cent étaient dus à un SDRM, mais 2 % seulement d'entre eux sécrétaient la TPV [4].

Athlètes
Militaires
Toxicomanes IV
Prisonniers
Patients atteints du VIH
Nouveau-nés, enfants
Femmes enceintes
Patients porteurs d'une dermatose chronique ou d'un tatouage
Fumeurs

TABLEAU I : Staphylocoques dorés communautaires résistants à la méthicilline : population à risques principaux.

Les mécanismes de résistance des SDRMC sont comparables à ceux des SDRM nosocomiaux. Le SDRM produit une nouvelle protéine, *penicillin-binding-protein transpeptidase* (PBP2a), qui possède très peu d'affinités pour la méthicilline et les bêta-lactamines en général. PBP2a est codée par le gène *Mec*, contenu dans un ensemble génétique nommé SCC *Mec* (*Staphylococcal cassette chromosome Mec*), qui correspond à un fragment d'ADN de 21 à 67 kb.

On connaît cinq types de SCC *Mec*. Les types I, II et III caractérisent les SDRM nosocomiaux ; les type IV et V, les SDRM communautaires. Ces derniers codent volontiers pour la TPV, hémolysine décrite en 1932, responsable du caractère nécrosant des lésions. Les souches de SDRMC possèdent en outre un gène de virulence particulière, le *BSA* (*bacteriocine of S. aureus*) qui lui confère une efficacité connue dans la compétition bactérienne [5]. Le SDRM a enfin une capacité d'adhérence aux cellules épithéliales supérieures à celle des SD sensibles à la méthicilline.

Le **tableau II** résume les différences entre SDRMC et SDRM nosocomiaux, sachant que cette différence tend à être de plus en plus théorique, compte tenu du brassage des populations hospitalisées et communautaires.

Manifestations cliniques

>>> Fridkin *et al.* [6], à propos de 1647 cas d'infections cutanées à SDRMC, notent

MISES AU POINT INTERACTIVES

SDRM-Communautaire

Sujets jeunes
Pas de facteur de risque
Communautés fermées
Furoncles récidivants
Absès parties molles
Pneumopathies sévères
SCC Mec IV et V
Toxine de Panton-Valentine
Résistance aux bêta-lactamines
Sensibilité aux autres

SDRM nosocomial

Patients plutôt âgés
Facteurs nosocomiaux
Infections urinaires
Endocardites
Septicémies
Ostéites
Pneumopathies
SCC I, II et III
Multirésistance

Pneumopathies nécrosantes
Absès cérébraux
Thromboses sinus caverneux
Entéropathies infectieuses
Gangrène de Fournier
Médiastinites
Cellulite orbitaire
Pyomyosites
Purpura fulminans
Arthrite septique
Choc septique

TABLEAU II : Différences entre staphylocoque doré résistant à la méthicilline communautaire et nosocomial.

un abcès des parties molles dans 59 % des cas, une dermo-hypodermite dans 42 % des cas, des infections superficielles dans un faible nombre de cas (folliculites : 7 %, impétigo : 3 %). Kil *et al.* [7] notent des observations comparables : abcès : 58,8 %, dermo-hypodermite : 38,5 %, furoncles : 9 %, impétigo 3 %. Des cas de *staphylococcal scalded skin syndrome* ont été rapportés. La présence d'un caractère nécrosant des lésions est un facteur très évocateur du diagnostic (**fig. 1**). La topographie des lésions est ubiquitaire. Des présentations cliniques plus rares ont été rapportées : fasciites nécrosantes, paronychies, lymphadénites, *staphylococcal toxic shock syndrome*.

Le caractère récidivant des lésions semble également fortement associé aux infections cutanées à SDRMC.

Une étude ayant porté sur 61 cas d'infections à SDRMC à New York entre 2004



FIG. 1

et 2006 a noté une récurrence dans 41 % des cas et plus d'une récurrence dans 18 % des cas (période de suivi de 25 mois). Le délai moyen de la récurrence est d'un mois. Dans cette étude, il n'y avait pas de corrélation entre le taux de récurrence et le statut VIH, la notion d'un traitement prophylactique par antibiothérapie (triméthoprime-sulfaméthoxazole), la notion de décontamination nasale par mupirocine. Un élément est en revanche très clairement associé au taux de récurrences : l'absence d'incision drainage de la première lésion [8]. Certains travaux ont montré chez les patients positifs pour le VIH une corrélation entre taux de récurrence et charge virale.

>>> Le caractère invasif et nécrosant du SDRMC sécréteur de TPV est parfois responsable de tableaux systémiques sévères pouvant engager le pronostic vital, au premier rang desquels les pneumopathies nécrosantes (**tableau III**).

Ces infections sont grevées d'une mortalité significative en l'absence de traitement adapté rapide. Un cas de syndrome catastrophique des anti-phospholipides chez un patient présentant une infection à SDRMC a été rapporté [9].

La pneumopathie nécrosante est la manifestation la plus redoutable. Elle a été ini-

TABLEAU III : Infections systémiques observées avec le SDRM sécréteur de la toxine de Panton-Valentine.

tialement rapportée chez l'enfant, mais peut aussi toucher l'adulte. Elle se manifeste par un tableau de pneumopathie fébrile, avec fièvre élevée, hémoptysie, hypotension artérielle, leucopénie [10].

Au plan radiologique, on note des infiltrats alvéolaires multilobulaires qui, à la différence des pneumopathies à SDRM nosocomiaux, évoluent rapidement vers l'abcédation. Le caractère hémorragique des lésions est également notable. L'évolution vers une détresse respiratoire est possible en l'absence de traitement rapide.

Une co-infection virus de la grippe-pneumopathie à SDRMC a été rapportée.

Le rôle délétère de la TPV est très fortement suspecté à l'origine du caractère nécrosant des lésions, de même que celui d'autres toxines (alpha-hémolysine notamment pour les phénomènes de choc). Aux USA, l'incidence des pneumopathies à SDRMC est en augmentation.

Traitements

>>> **Incision-drainage**

Les lésions cutanées limitées et inférieures à 5 cm de diamètre ne nécessitent pas

d'antibiothérapie générale, mais doivent faire l'objet d'une incision-drainage soignée. Une étude ayant colligé entre 2004 et 2005 166 patients présentant des abcès nécrosants à SDRMC n'a pas conclu à une différence significative entre placebo et céphalexine après incision-drainage [11].

>>> Antibiothérapie

Une antibiothérapie par voie générale en complément de l'incision-drainage est cependant nécessaire dans les cas suivants : signes généraux, lésion supérieure à 5 cm, âge extrême, terrain immunodéprimé, échec du drainage.

L'antibiothérapie peut faire appel, après antibiogramme, au triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), à la clindamycine, à la doxycycline [12].

Le TMP-SMX est bactériostatique. Il est à éviter si l'on suspecte une co-infection par streptocoque du groupe A. Le TMP-SMX peut être associé à la rifampicine.

La clindamycine en revanche est intéressante dans l'hypothèse d'une co-infection streptococcique. Des résistances à la clindamycine ont été rapportées.

La doxycycline est également à éviter si l'on a un doute sur une co-infection streptococcique.

Les fluoroquinolones et la rifampicine ne doivent pas être utilisées en monothérapie car il existe un risque de résistance rapide. Ces deux molécules peuvent être associées au TMP-SMX, à la clindamycine, à la doxycycline.

L'acide fucidique *per os* ne doit pas être utilisé en monothérapie (association à la rifampicine si traitement prolongé envisagé). Cette molécule peut être intéressante en cas de contre-indication aux autres antibiotiques.

Les infections sévères (dermo-hypodermes, infections systémiques) doivent

faire l'objet d'une hospitalisation pour leur prise en charge, avec antibiothérapie par voie générale. La vancomycine est très utilisée. Elle est bactéricide et s'administre par voie intraveineuse. Elle possède cependant une faible pénétration tissulaire, notamment cutanée, et des résistances sont rapportées.

>>> **De nouveaux antibiotiques** sont aujourd'hui disponibles pour la prise en charge des infections sévères à SDRM, notamment dans les formes résistant à la vancomycine.

La daptomycine (administration IV-adaptation posologique si insuffisance rénale) est bactéricide [13]. Cette molécule doit être évitée en cas de pneumopathie, car elle est inactivée par le surfactant pulmonaire. Les résistances sont rares. Les données de tolérance sont manquantes chez l'enfant.

Le linézolide est particulièrement adapté en cas d'atteinte pulmonaire. Cette molécule est la première d'une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones. Elle s'administre par voie intraveineuse et intéresse particulièrement les infections osseuses et articulaires.

Des études prospectives ont montré la supériorité du linézolide sur la vancomycine dans les infections des parties molles à SDRM [7]. Le linézolide, grâce à une excellente biodisponibilité, peut être administré *per os* et présente une bonne pénétration cutanée. Des cas de résistance ont cependant été rapportés. L'association quinopriline-dalfopriline (classe des streptogramines) est efficace. La tolérance digestive est cependant moyenne.

Les nouveaux glycopeptides (davalbancine, telavancine, oritavancine) sont efficaces et ont l'avantage pharmacocinétique d'une longue demi-vie permettant une seule administration intraveineuse hebdomadaire. Ces molécules ont une

efficacité comparable à la vancomycine et au linézolide [14-15]. Des effets secondaires myélotoxiques et hématotoxiques ont été rapportés.

La tigécycline, bactériostatique, est une glycylicycline dérivée des tétracyclines, administrable par voie intraveineuse, particulièrement intéressante dans la prise en charge des infections des tissus mous à SDRM. En intention de traiter, une étude récente a montré la comparabilité en termes d'efficacité de la tigécycline *versus* l'association vancomycine-aztreonam [16]. La tigécycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans.

De nouvelles céphalosporines (cef-tobiprole, ceftazoline) semblent prometteuses dans la prise en charge des infections sévères à SDRM [17]. Le ceftobiprole (administration intraveineuse toutes les 12 heures) est actif sur le SDRM et sur les bacilles gram négatifs y compris *Pseudomonas aeruginosa*. Cette molécule a fait la preuve de sa non-infériorité par rapport à la vancomycine dans les infections des parties molles à SDRM (92 % de cures). La ceftazoline a également fait preuve de son efficacité.

■ Mesures préventives

● Règles hygiéniques

Appliquer des pansements sur toutes les lésions cutanées, ne pas mettre en commun avec son entourage le linge et les accessoires de toilette. En milieu hospitalier, désinfecter toutes les surfaces et matériels de soin, se laver les mains avec des solutions désinfectantes après avoir touché une lésion ou du matériel potentiellement contaminé ou des pansements.

● Antiseptiques

Le **gluconate de chlorhexidine** est bactéricide sur les SDRM, l'effet résiduel est

MISES AU POINT INTERACTIVES

évalué à 48 heures. Les différentes études n'ont pas démontré son intérêt prospectif dans la prévention des récurrences.

La **povidone iodine** est efficace en association à la mupirocine pour l'éradication du SDRM. Il manque des études pour évaluer son intérêt dans la prévention des infections staphylococciques récidivantes.

● Antibiotiques

Une revue en 2008 [18] des essais randomisés a montré une réduction significative des infections postopératoires chez les patients colonisés par *S. aureus* et traités par **mupirocine**.

L'utilisation pratique fait appel à deux applications par jour pendant cinq jours. La durée du traitement doit en effet être courte pour éviter les résistances. Les études portant sur les SDRM sont très peu nombreuses. L'intérêt d'une décontamination systématique des gîtes microbiens n'est pas démontré par les différentes méta-analyses. Une étude a été menée au sein de l'armée américaine [19] sur des soldats colonisés par SDRM. Ils ont été randomisés en deux groupes : mupirocine 2 % deux applications par jour au niveau du vestibule nasal *versus* placebo pendant cinq jours. A très court terme, l'efficacité a été supérieure dans le groupe mupirocine sur la décontamination staphylococcique, mais un suivi ultérieur de sept semaines de cette cohorte n'a pas montré une différence significative dans le nombre d'infections cutanées développées à SDRM. Il n'y avait pas non plus de différence entre les deux groupes dans l'incidence des recolonisations à SDRM.

La **rétapamuline** est un nouvel antibiotique topique [20], premier de la classe des pleuromutilines approuvés par la

FDA dans le traitement de l'impétigo. La rétapamuline est active contre le SDRM, il n'y a pas de cross-résistance avec les autres antibiotiques. Des études prospectives sont nécessaires pour déterminer son intérêt dans la prévention des infections récidivantes à SDRMC.

Bibliographie

1. MAINOUS AG, HUESTON WJ, EVERETT CJ *et al.* Nasal carriage of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant S aureus in the United States, 2001-2002. *Ann Fam Med*, 2006; 4: 132-137.
2. MORAN GJ, AMII RN, ABRAHAMIAN FM *et al.* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community-acquired skin infections. *Emerg Infect Dis*, 2005; 11: 928-930.
3. JAPPE U, HEUCK D, STROMMINGER B *et al.* Staphylococcus aureus in dermatology outpatients with special emphasis on community-associated methicillin-resistant strains. *J Invest Dermatol*, 2008; 128: 2655-2664.
4. BERNARD P, JARLIER V, SANTERRE-HENRIKSEN A. Antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus strains responsible for community-acquired skin infections. *Ann Dermatol Venereol*, 2008; 135: 13-19.
5. ZETOLA N, FRANCIS JS, NUERMBERGER EL *et al.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat. *Lancet Infect Dis*, 2005; 5: 275-286.
6. FRIDKIN SK, HAGEMAN JC, MORRISON M *et al.* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1436-1444.
7. KIL EH, HEYMANN WR, WEINBERG JM. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an update for the dermatologist, Part 2: Pathogenesis and cutaneous manifestations. *Cutis*, 2008; 81: 247-254.
8. CRUM-CIANFLONE N, WEEKES J, BAVARO M. Recurrent community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among HIV-infected persons: incidence and risk factors. *AIDS Patient Care STDS*, 2009; 23: 499-502.
9. MARTIN E, WINN R, NUGENT K. Catastrophic antiphospholipid syndrome in a community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection: a review of pathogenesis with a case for molecular mimicry. *Autoimmun Rev*, 2011; 10: 181-188.
10. GILLET Y, VANHEMS P, LINA G *et al.* Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by Staphylococcus aureus containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*, 2007; 45: 315-321.
11. RAJENDRAN PM, YOUNG D, MAURER T *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007; 51: 4044-4048.
12. HANSRA NK, SHINKAI K. Cutaneous community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Dermatol Ther*, 2011; 24: 263-272.
13. BLIZIOTIS IA, PLESSA E, PEPPAS G *et al.* Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2010; 44: 97-106.
14. ROECKER AM, POPE SD. Dalbavancin: a lipopeptide antibacterial for Gram-positive infections. *Expert Opin Pharmacother*, 2008; 9: 1745-1754.
15. POULAKOU G, GIAMARELLOU H. Oritavancin: a new promising agent in the treatment of infections due to Gram-positive pathogens. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008; 17: 225-243.
16. YAHAV D, LADOR A, PAUL M *et al.* Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis-authors' responses. *J Antimicrob Chemother*, 2011 Oct 12. (Epub ahead of print)
17. ZHANEL GG, LAM A, SCHWEIZER F *et al.* Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalosporin. *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9: 245-254.
18. VAN RIJEN MM, BONTEN M, WENZEL RP *et al.* Intranasal mupirocin for reduction of Staphylococcus aureus infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*, 2008; 61: 254-261.
19. ELLIS MW, GRIFFITH ME, DOOLEY DP *et al.* Targeted intranasal mupirocin to prevent colonization and infection by community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains in soldiers: a cluster randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007; 51: 3591-3598.
20. WEINBERG JM, TYRING SK. Retapamulin: an antibacterial with a novel mode of action in an age of emerging resistance to Staphylococcus aureus. *J Drugs Dermatol*, 2010; 9: 1198-1204.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.