

MEDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Infections à staphylocoques Actualités 2023

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte revu le 27/10/2023

www.medecinetricale.com

1. Introduction

Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif aérobies ubiquitaires pouvant être impliqués à la fois dans des infections localisées ou des infections invasives.

Parmi les staphylocoques, on distingue *Staphylococcus aureus* ou staphylocoque doré, l'une des bactéries les plus fréquemment rencontrées en pathologie infectieuse humaine, à l'origine d'infections souvent graves ; et les staphylocoques à coagulase négative (SCN), dont *S. epidermidis*, qui appartiennent à la flore commensale humaine, mais qui, dans certaines circonstances, peuvent être impliqués dans des infections sévères.

Une des préoccupations cliniques majeures concerne la prévention des infections à *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM), ce qui a conduit à la mise en place d'une stratégie de dépistage et d'isolement des patients porteurs au sein des hôpitaux.

Il a déjà été fait mention du rôle des staphylocoques dans divers textes du site dans des infections cutanées, respiratoires, digestives, ...

2. Facteurs de virulence et physiopathologie

2.1- Dans les pays industrialisés, près de 30 % des individus sont porteurs au niveau nasal de *S. aureus* en dehors de tout contact hospitalier. Il s'agit d'un portage naturel. En réalité, 20 à 30 % sont véritablement porteurs persistants, 50 à 60 % sont des porteurs intermittents et seulement 20 % ne sont jamais porteurs.

La prévalence du portage de *S. aureus* dans les pays en développement est encore mal connue.

Le site de colonisation préférentiel chez l'homme est la muqueuse nasale. La contamination du nez se fait principalement par les mains. *S. aureus* colonise aussi les territoires cutanés, surtout les zones humides (périnée, aisselles), les mains et le tube digestif.

Le staphylocoque peut devenir pathogène lors de la pénétration du germe dans l'organisme après rupture de la barrière cutanée (brûlure, blessure, cathéter...) ou de la rupture de l'équilibre hôte-bactérie (maladie virale, diabète, antibiothérapie...).

S. aureus exprime de nombreux facteurs de virulence : protéines de surface qui initialisent la colonisation des tissus de l'hôte, facteurs inhibant la phagocytose, toxines et enzymes qui lèsent les cellules et favorisent la dissémination de l'infection.

S. aureus a plusieurs stratégies de persistance au sein de l'hôte via la formation de biofilm et l'internationalisation dans les cellules de l'hôte. Son pouvoir pathogène est lié à ses multiples mécanismes d'échappement au système immunitaire.

S. aureus est à l'origine d'infections suppuratives et de toxi-infections. Les infections suppuratives impliquent la prolifération bactérienne, l'invasion, la destruction des tissus de l'hôte et la réponse inflammatoire locale et systémique. Les toxi-infections sont dues à des toxines produites par la souche *in vivo* (toxine du choc toxinique staphylococcique) ou introduites préformées dans l'organisme (entérotoxine dans les aliments).

2.2. Les SCN constituent un groupe hétérogène avec un pouvoir pathogène variable. Ils possèdent moins de facteurs de virulence que *S. aureus* et sont peu pathogènes, mais certaines espèces ont une virulence plus marquée. Leur physiopathologie est moins bien connue que celle de *S. aureus*. Ils sont le plus souvent à l'origine d'infections torpides, nosocomiales chez des patients immunodéprimés ou porteurs de matériel étranger (cathéter, prothèse, pace-maker...) qui favorise la formation de biofilm.

3. Clinique

3.1 Infections de la peau et des parties molles :

À l'exception de l'érysipèle de l'adulte dû aux *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* est la bactérie le plus fréquemment trouvée dans les infections de la peau et des parties molles. Elle est responsable des impétigos, des panaris, des infections des plaies, des infections du pied diabétique et l'agent quasi-exclusif des furoncles. Les infections peuvent être primitives ou secondaires venant compliquer une infection cutanée préalable.

3.2- Bactériémies

Les bactériémies à *S. aureus* : une seule hémoculture suffit pour retenir le diagnostic et démarrer en urgence une antibiothérapie. Il faut rechercher un foyer profond. Les bactériémies peuvent être communautaires ou nosocomiales.

Les bactériémies à SCN sont difficiles à affirmer, puisque les SNC font partie de la flore commensale. Pour différencier infection et contamination, il faut s'aider d'arguments cliniques (fièvre) et biologiques (hyperleucocytose, plusieurs hémocultures positives pour le même SNC).

Un clone émergent au niveau mondial de *S. aureus*, le CC398, est responsable d'un nombre croissant de bactériémies.

3.3- Endocardites infectieuses

Les staphylocoques sont en cause dans 37 % des endocardites infectieuses (EI), le plus souvent sur prothèse.

S. aureus est l'espèce bactérienne la plus fréquente et peut être responsable d'EI sur valve native. L'échographie trans-thoracique est l'examen de première intention, l'échographie trans-oesophagienne cardiaque est l'examen de référence. Les embolies, les anévrismes mycotiques sont fréquents. Les complications cérébrales sont retrouvées dans presque 80 % des cas. Elles sont souvent asymptomatiques. L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente et grave

Les endocardites à SCN, en particulier à *S. epidermidis*, représentent 10 % des cas et sont fréquentes sur prothèses.

3.4- Infections respiratoires

- Les pneumonies

Les pneumonies communautaires à *S. aureus* sont rares (1 à 2 % des étiologies bactériennes). *S. aureus* est particulièrement impliqué dans les pneumonies bactériennes post-virales, notamment post-grippales. Une forme particulière est la pneumonie nécrosante liée à la présence de la toxine de Panton-Valentine, évoluant vers l'abcédation.

- La staphylococcie pleuro-pulmonaire du nourrisson et de l'enfant associe des troubles digestifs et une détresse respiratoire liée à la formation d'abcès soufflés (pneumatocèles). La complication majeure est le pyopneumothorax.

- La pneumopathie nosocomiale, souvent acquise sous ventilation mécanique, touche principalement le sujet âgé en réanimation
- Les otites à *S. aureus* sont des otites bactériennes (avec *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Streptococcus pneumoniae*) qui concernent souvent des enfants de moins de six ans atteints d'une angine bactérienne ou d'une rhinopharyngite. L'otite purulente correspond à une perforation du tympan qui laisse passer l'écoulement du pus dans le conduit auditif externe.

3.5- Infections musculaires et ostéo-articulaires

- La pyomyosite est infection musculaire due à *S. aureus*, le plus souvent sans porte d'entrée (infection par voie hématogène) et le plus souvent située au niveau de la cuisse.
- *S. aureus* est le plus souvent en cause dans les arthrites sur articulations natives. L'inoculation est hématogène ou traumatique ? Hémocultures et ponction articulaire sont faites avant l'antibiothérapie. L'échographie confirme l'épanchement et guide la ponction.
- *S. aureus* est la bactérie la plus fréquente dans les spondylodiscites. La contamination est hématogène ou post-opératoire. Les vertèbres lombaires sont touchées dans 50 % des cas, les dorsales dans 30 %, les cervicales dans 10 %. L'IRM rachidienne est l'examen de choix. En l'absence de diagnostic bactériologique (hémocultures), la ponction disco-vertébrale guidée sous scanner est la technique de choix.
- *S. aureus* est le principal pathogène responsable des ostéites, soit par voie hématogène, post-traumatique ou par contiguïté. Une fistulisation peut survenir en regard de l'os infecté. Scanner et IRM affirment le diagnostic et précisent l'étendue des lésions.

3.6- Infections du Système Nerveux Central

L'infection survient par voie hématogène ou par contiguïté, après chirurgie ou traumatisme : abcès du cerveau, empyème sous-dural, abcès épidural, thrombophlébite du sinus caverneux, méningites sur valve.

3.7- Infections uro-génitales

S. aureus est rarement en cause. Après sondage ou cystoscope, l'infection est ascendante. La présence de *S. aureus* dans l'urine correspond à une bactériémie dans un contexte d'endocardite infectieuse ou peut traduire une infection parenchymateuse.

3.8- Syndromes toxiques

Trois syndromes liés à des toxines ont été décrits :

- *S. aureus* est l'agent infectieux le plus souvent en cause dans les toxi-infections alimentaires.
- Le Syndrome de choc toxique staphylococcique, décrit au début des années 1980 est lié à des tampons hygiéniques et apparaît au-delà de six heures d'utilisation. C'est un état de choc sévère avec fièvre, œdèmes généralisés érythème maculeux diffus, hyperhémie des muqueuses, atteinte neurologique, diarrhée et vomissements, thrombopénie ou CIVD, détresse respiratoire
- Le Syndrome d'exfoliation généralisé affecte surtout le jeune enfant. Il s'agit d'une érythrodermie douloureuse évoluant vers un décollement généralisé avec présence d'un signe de Nikolsky. Les muqueuses sont épargnées, à la différence du syndrome de Lyell.

4. Diagnostic

4.1-Diagnostic bactériologique

À l'examen direct, après coloration de Gram, les staphylocoques apparaissent comme des cocci à Gram positif, de 0,5 à 1 µm de diamètre, groupés en amas ou en diplocoques. Sur la culture à 35 °C sur gélose enrichie au sang, *S. aureus* apparaît, après 24 heures d'incubation, sous forme de colonies de 1 à 3 mm de diamètre, lisses, hémolytiques, de couleur blanc cassé à jaune doré.

La stratégie d'identification de *S. aureus* nécessite d'utiliser au moins deux tests parmi la coagulase, les tests d'agglutination, l'identification biochimique et la spectrométrie de masse (MALDI-TOF). La spectrométrie de masse (MALDI-TOF) permet d'obtenir très rapidement une identification de l'espèce des staphylocoques.

4.2- Biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire permettent à partir d'un flacon d'hémoculture positif de réaliser des amplifications géniques permettant en moins de 2 heures de confirmer la présence d'un staphylocoque, de l'identifier comme *S. aureus* ou SCN et de rechercher un gène de résistance à la méticilline.

4.3- Méthode de typage de *S. aureus*

Plusieurs techniques sont utilisées, fondées sur l'amplification et/ou le séquençage.

5. Traitement

Le traitement des infections staphylococciques repose sur l'antibiothérapie. Le choix de l'antibiothérapie repose sur trois critères principaux : le site de l'infection, les signes de gravité et la sensibilité de la souche aux antibiotiques.

La sensibilité aux antibiotiques est à déterminer de manière systématique lorsqu'une souche est isolée d'un prélèvement et considérée comme pathogène afin d'adapter l'antibiothérapie. En effet, les staphylocoques sont capables d'acquérir de nombreux mécanismes de résistance aux antibiotiques. L'introduction en 1960 des pénicillines M résistantes aux pénicillinases fut suivie de l'émergence dès 1961 de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) apparues d'abord en milieu hospitalier, puis disséminées dans le monde entier.

Actuellement, l'antibiothérapie anti-staphylococcique repose sur les pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) en cas de sensibilité à la méticilline (méti-S) et les glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) en cas de résistance à la méticilline (méti-R).

La résistance à la méticilline doit, en l'absence d'antibiogramme et, s'il y a un facteur de risque de méticillinorésistance, faire prescrire une glycopeptide. Les facteurs de risque d'une résistance à la méticilline sont un antécédent de portage ou d'infection par un staphylocoque résistant à la méticilline, une hospitalisation ou une antibiothérapie récente, une dialyse chronique, une vie en institution.

Le traitement doit être ensuite adapté à l'antibiogramme selon la concentration minimale inhibitrice (CMI).

De nouveaux antibiotiques anti-staphylococciques ont été développés ces dernières décennies en alternative aux traitements de référence.

Les associations d'antibiotiques anti-staphylococciques sont utilisées en présence de signes de gravité (instabilité hémodynamique, suspicion de foyer infectieux à fort inoculum ou dans lequel la diffusion des antibiotiques est limitée, telle une endocardite, une pneumonie, une

infection ostéo-articulaire, une infection méningée). L'adjonction d'un aminoside (gentamycine) à une pénicilline M ou à un glycopeptide est alors nécessaire.

Tableau - Posologie des principaux antibiotiques utilisés dans les infections staphylococciques *

Classe	Molécule	Posologie enfant j	Posologie adulte
Pénicillines M	Oxacilline, cloxacilline	100 à 150 mg/kg/j	35 à 200 mg/kg/j
Glycopeptide	Vancomycine	25 à 30 mg/kg/j	30 à 60 mg/kg/j
	Teicoplanine	10 mg/kg après 3 doses de 10 à 12 mg/kg à 12 heures d'intervalle.	6 à 12 mg :kg :j après 3 à 8 doses de charge de 6 à 12 mg/kg à 12 heures d'intervalle.
Aminoside	Gentamicine	3 mg/kg/j	3 à 8 mg/kg/j

* fonction rénale normale

Les associations d'antibiotiques anti-staphylococciques ont pour principaux buts d'augmenter la bactéricidie et de diminuer le risque de mutants résistants. Elles nécessitent l'administration intraveineuse.

Parmi les autres antibiotiques :

- les rifamycines : la rifampicine est particulièrement utile dans les infections sur matériel, la rifabutine à une action antistaphylococcique *in vitro* identique à la rifampicine avec une meilleure tolérance.
- les oxazolidinones : le linézolide est une alternative intéressante dans la pneumonie nosocomiale et en cas de résistances multiples, mais son utilisation au long cours est limitée du fait de sa toxicité ; la tédizolide a une meilleure tolérance hématologique et l'absence de toxicité neurologique et de risque d'acidose lactique, y compris pour les traitements prolongés.
- les lipoglycopeptides : dalbavancine, oritavancine, de structure proche de la vancomycine.
- la daptomycine, un lipopeptide, alternative à la vancomycine dans les bactériémies et les endocardites et les infections ostéo-articulaires. Elle peut être utilisée en association avec un aminoside ou la rifampicine.
- la ceftobiprole est une céphalosporine ayant une activité bactéricide contre les souches de staphylocoque doré sensibles et résistantes à la méthicilline. Elle est efficace dans le traitement de pneumopathies et des infections cutanées aiguës à *S. aureus*. Une étude récente a montré la non-infériorité de la ceftobiprole par rapport à la daptomycine dans le traitement de la bactériémie à *S. aureus* compliquée, ouvrant la voie à une nouvelle option thérapeutique.

Il n'y a toujours pas de consensus sur la gestion des bactériémies à *S. aureus* dans le monde.

D'autres antibiotiques à activité antistaphylococcique, plus anciens peuvent être utilisés : fluoroquinolones, clindamycine, aminosides (gentamycine, nétilmicine), fosfomycine, acide fudidique, cotrimoxazole, cyclines (tétracyclines, glycylicyclines, fluorocyclines).

Tout foyer primitif doit être éradiqué (ablation matériel, cathéter...).

Des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des infections staphylococciques selon les situations cliniques sont régulièrement éditées et doivent être appliquées selon les possibilités locales. Actuellement, la morbi-mortalité associée aux infections sévères à staphylocoques reste élevée et leur prise en charge nécessite une démarche diagnostique et thérapeutique rapide et rigoureuse.

6- Prévention

Les mesures d'hygiène sont primordiales pour éviter la transmission des souches multirésistantes de *S. aureus*.

L'utilisation raisonnée des antibiotiques en médecine de ville et à l'hôpital est fondamentale, afin de prévenir l'apparition de souches de staphylocoques résistantes.

Le dépistage du portage de SARM est réalisé par prélèvement nasal et au moins un prélèvement sur un autre site (lésions cutanées). Il est recommandé à l'admission et régulièrement au cours de l'hospitalisation en service de Réanimation ; chez les patients à haut risque, à l'admission dans les services de Médecine, Chirurgie ou Obstétrique en situation d'épidémie récente ou installée chez les patients à risque de portage de SARM; à l'admission en soins de suite réadaptation en cas d'épidémie récente.

L'éradication du portage de SARM repose sur une décontamination nasale et corporelle.

Références

- Batard E, Boutoille D, Lepelletier D, Caillon J, Potel G. Thérapeutique des infections à staphylocoques. EMC-Maladies infectieuses 2014 ; 11(1) : 1-6 [Article 8-007-B-10].
- Dupieux C, Bes M, Dumitrescu O, Tristan A, Bouchiat C. Staphylococcus. Bactériologie clinique. Editions Eska 2019, n°39, pp. 593-648.
- Persyn E, Gaborit B, Lecombe R, Deschanvres C, Caillon J, Boutoille D. Infections à staphylocoques : aspects physiopathologiques, bactériologiques et cliniques. EMC-Maladies infectieuses 2022 ; 39(1) : 1-12 [Article 8-007-A-10].
- Lecomte R, Gaborit B, Deschanvres C, Persyn E, Boutoille D. Thérapeutique des infections à staphylocoques. EMC-Maladies infectieuses 2022 ; 39(3) : 1-12 [Article 8-007-8-10].
- Dos Santos S, Duflot I, Diene S et al. Les bactériemies à *Staphylococcus aureus* en 2021 : prédominance du clone émergent CC398 en réanimation. Congrès de la Société Française de réanimation (SFAR) 2022, 22-24 septembre 2022. Paris.
- Weestgest A et coll. Global differences in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. No international standard of care. Clin Infect Dis 2023; 77 : 1092-1101.
- Holland TL, Cosgrove SE, Doernberg SB et al. Eradicate Study Group. Ceftobiprole for treatment of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. N Engl J Med 2023; 389 : 1390-1401.