

Bactériémies à *Staphylococcus aureus* et risque d'endocardite infectieuse

RÉSUMÉ : *Staphylococcus aureus* est la deuxième cause de bactériémie dans les pays développés. La mortalité des bactériémies à *S. aureus* (BSA) est de 20 à 25 %. Elles sont associées à une endocardite infectieuse (EI) dans 10 à 15 % des cas, et *S. aureus* est devenu le premier micro-organisme responsable d'EI en France.

Hormis les facteurs de risque bien connus comme l'existence d'une valvulopathie ou l'usage de drogue par injection, il est difficile de prédire l'existence d'une EI en cas de BSA. Il convient donc de réaliser précocement une échocardiographie chez tout sujet atteint de BSA.

Le traitement des BSA fait appel au traitement de la porte d'entrée, notamment l'ablation urgente d'un cathéter infecté, et à une antibiothérapie spécifique. La réalisation d'hémocultures de suivi est indispensable. Les BSA sont liées aux soins dans plus de deux tiers des cas. La responsabilité particulière des médecins en charge des soins quotidiens au patient consiste à limiter les indications de perfusion intraveineuse et à surveiller très régulièrement les points de perfusion.



→ V. LE MOING

Service des Maladies infectieuses et tropicales, CHU, MONTPELLIER.

Épidémiologie

Staphylococcus aureus est le deuxième agent responsable de bactériémies dans les pays à haut revenu après *Escherichia coli*. L'incidence des bactériémies à *S. aureus* (BSA) était estimée à environ 25-30 cas/100 000 personnes-années à la fin des années 2000 dans le registre à base populationnelle danois [1].

L'incidence à la baisse modérée des BSA masque une modification importante du profil de cette maladie, les bactériémies d'origine communautaire devenant plus rares du fait de l'amélioration des conditions de vie et du niveau d'hygiène générale de la population, tandis que les bactériémies liées aux soins, cathéters, hémodialyse, chirurgie... deviennent plus fréquentes du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de la technicité des soins. Actuellement, les bactériémies communautaires représentent environ

30 % des BSA, les bactériémies nosocomiales 50 % et les bactériémies liées aux soins extrahospitaliers 20 % [2]. Les BSA sont plus fréquentes chez l'homme et chez les sujets âgés.

Clinique. Facteurs associés à l'endocardite

Les BSA sont grevées d'une lourde morbidité avec une fréquence de choc septique autour de 15-20 % et une mortalité dans 20-25 % des cas liée en partie aux comorbidités [3]. La gravité intrinsèque de cette maladie est principalement due à la survenue dans 30 à 50 % des cas d'un ou de plusieurs foyers infectieux profonds, réalisant un tableau de bactériémie compliquée dont les formes les plus graves sont les atteintes pulmonaires et cérébro-méningées et l'endocardite infectieuse (EI). La fréquence de l'EI au cours des BSA est très variablement estimée entre 5 et 50 % selon les popu-

lations étudiées, en moyenne 10 à 15 % dans les séries les plus représentatives.

Actuellement *S. aureus* est devenu le premier micro-organisme responsable d'EI dans les pays à haut revenu dont la France, comme l'a montré l'analyse de l'enquête multirégionale de 2008 [4], et sa fréquence ne diminue pas et même augmente dans la population des sujets n'ayant pas de cardiopathie [5]. Dans l'étude multicentrique française VIRSTA [2] qui a recruté 2 091 cas de BSA dans 8 hôpitaux universitaires entre 2009 et 2011, la fréquence globale des EI était de 11 % avec des variations très importantes en fonction du lieu d'acquisition (communautaire: 21 %, lié aux soins mais non nosocomial: 12 %, nosocomial: 6 %), de l'existence d'une cardiopathie prédisposante (prothèse valvulaire: 33 %, valvulopathie native: 20 %) ou d'un usage de drogues par injection (38 %). La population des usagers de drogue injectable est donc la plus à risque, mais ces sujets présentent majoritairement des EI droites dont le pronostic est moins défavorable (mortalité 5 %). Parmi les populations les moins à risque, c'est-à-dire n'ayant ni cardiopathie prédisposante ni dispositif intracardiaque et n'injectant pas de drogue, le taux d'EI était assez élevé, de 10 % en cas de BSA communautaire et de 4 % en cas de BSA nosocomiale.

Parmi les facteurs associés à l'EI, on notait également l'absence de porte d'entrée identifiée, le sepsis sévère ou le choc septique, l'intensité du syndrome inflammatoire mesuré par la C-réactive protéine, certaines autres localisations infectieuses, la spondylodiscite et la méningite et surtout la persistance d'hémocultures positives après 48 heures de suivi. Ces facteurs associés à l'EI sont proches de ceux identifiés dans la plupart des autres études récentes [6]. Les modèles multivariés sont loin d'expliquer toute la variabilité, ce qui fait penser qu'il existe d'autres facteurs encore non identifiés, liés à la génétique de l'hôte ou à celle de l'agent infectieux.

Comparée aux autres EI, l'EI à *S. aureus* est caractérisée par une morbidité plus fréquente et plus grave, notamment du fait des complications emboliques plus fréquentes et par une mortalité plus élevée [4].

Évaluation diagnostique initiale

Cette fréquence élevée d'EI, même en l'absence de facteur de risque identifié, incite à proposer la réalisation systématique d'une échocardiographie en cas de BSA. C'est du moins ce qui est préconisé par la plupart des sociétés savantes dont la Société Européenne de Cardiologie dans ses recommandations de 2009 [7]. La détection précoce de l'EI permet d'adapter les modalités et la durée du traitement (cf. infra) et de guider un éventuel recours à la chirurgie valvulaire dont la précocité, lorsqu'elle est nécessaire, est considérée comme importante pour le pronostic, notamment neurologique [8].

À partir d'une étude réalisée sur des collectifs de BSA nosocomiales en Allemagne et aux États-Unis, Kaasch *et al.* ont suggéré un score permettant d'exclure le diagnostic d'EI et donc de se passer d'échocardiographie dans l'évaluation du patient [9]. Ainsi, dans cette étude, aucune EI n'était observée chez les sujets ne répondant à aucun des critères suivants: bactériémie > 4 jours, hémodialyse, matériel intracardiaque, infection osseuse dont spondylodiscite. Ce score n'est toutefois pas validé pour les BSA non nosocomiales. L'échocardiographie par voie transœsophagienne (ETO) est plus sensible que l'échocardiographie par voie transthoracique (ETT), notamment en cas de végétations de petite taille ou d'atteinte mitrale ou aortique, et augmente donc la rentabilité de la recherche d'EI [10]. Il est néanmoins habituellement considéré comme licite de ne pas réaliser d'ETO si l'ETT apparaît de bonne qualité et si la probabilité d'EI est faible, c'est-à-dire si

l'amélioration sous traitement antibiotique est rapide.

Au total, l'attitude pratique la plus raisonnable semble de réaliser une ETT chez tous les patients et une ETO en cas de risque élevé d'EI (toxicomanie, matériel intracardiaque, valvulopathie, hémodialyse), de conditions techniques de l'ETT défavorables et/ou de persistance de la bactériémie après les 2 à 3 premiers jours de traitement. Le délai de réalisation des échocardiographies après le début de l'épisode infectieux permettant la meilleure rentabilité diagnostique et pronostique n'est pas connu, mais une évaluation initiale dans les 2 ou 3 jours suivant le début du syndrome infectieux semble préférable. Il est souvent nécessaire de répéter les échocardiographies pour préciser une image douteuse, c'est également nécessaire en cas de retard à l'amélioration ou de rechute de la BSA, y compris si l'échographie initiale était normale.

Il convient donc d'insister sur la nécessité impérieuse de réaliser des hémocultures de suivi en cas de BSA. Ces examens permettent de vérifier l'efficacité du traitement antibiotique et – surtout s'ils restent positifs après 2 à 3 jours de traitement antibiotique adapté – de guider la recherche de foyers infectieux profonds nécessitant une prise en charge spécifique au premier rang desquels l'EI. Le rythme de suivi des hémocultures que l'on peut préconiser est d'un prélèvement quotidien tant que la fièvre persiste.

Prise en charge thérapeutique

Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire. Une étude récente a montré que le recours à un infectiologue améliorerait significativement le pronostic des malades atteints de BSA [11]. Les bactériologistes, les réanimateurs, et assez souvent les chirurgiens, ont également un rôle important à jouer.

REVUES GÉNÉRALES

Endocardite

1. Antibiothérapie

L'antibiothérapie est urgente et sa mise en œuvre ne doit pas attendre les résultats des prélèvements bactériologiques en cas de sepsis, soit lorsqu'il existe au moins deux des signes ou symptômes suivants : fièvre $> 38^{\circ}2$, polypnée $> 30/\text{min}$, tachycardie $> 120/\text{min}$, tension artérielle $< 110 \text{ mmHg}$, ou en cas de thrombopénie ou de syndrome inflammatoire marqué (C-réactive protéine $> 100 \text{ mg/L}$ ou procalcitonine $> 2 \text{ ng/mL}$), situations qui sont très fréquentes en cas de BSA. Dans ces cas, l'antibiothérapie est débutée immédiatement après avoir réalisé deux ou trois paires de flacons d'hémocultures. Il s'agit d'une antibiothérapie probabiliste qui sera secondairement adaptée à l'antibiogramme.

Lorsqu'il y a une forte suspicion de BSA, c'est-à-dire lorsque la porte d'entrée est un cathéter – par exemple en cas d'hémodialyse, ou en cas d'infection postopératoire, notamment dans les suites d'une chirurgie cardiaque ou orthopédique – il semble préférable que l'antibiothérapie probabiliste contienne une molécule à activité spécifiquement antistaphylococcique, c'est-à-dire soit une pénicilline antistaphylococcique l'oxacilline ou la cloxacilline administrées par voie intraveineuse, soit un glycopeptide. Ainsi, dans l'étude VIRSTA citée plus haut, l'utilisation en première ligne d'une de ces molécules était associée à un meilleur pronostic [3]. L'adjonction d'un aminoside, de préférence la gentamicine pendant 1 jour ou 2, dans l'attente de l'identification bactérienne et de l'antibiogramme, permet à la fois d'accélérer la vitesse de bactéricidie et d'élargir le spectre aux bactéries à Gram négatif.

Actuellement, en France, la fréquence des *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) diminue. Elle reste toutefois élevée en milieu hospitalier (20-25 % des infections à *S. aureus*) et chez les

personnes âgées vivant en collectivité (jusqu'à 50 %). Les clones de SARM communautaires qui circulent largement en Amérique du Nord et au Maghreb restent encore rares en France. Lorsqu'il existe un risque de SARM, l'usage d'un glycopeptide, de préférence la vancomycine du fait de sa maniabilité, est indispensable en probabiliste. Lorsqu'il existe un risque mais que le portage de SARM n'est pas préalablement connu, il paraît préférable d'associer la vancomycine à une des deux pénicillines antistaphylococciques car celles-ci ont une activité supérieure à celle de la vancomycine sur les *S. aureus* méticilline sensibles (SASM); il été démontré qu'une monothérapie de vancomycine fait perdre des chances au patient en cas de bactériémie à SASM [10]. Ainsi, selon un nombre croissant d'experts, l'antibiothérapie probabiliste la plus appropriée associe pénicilline antistaphylococcique-gentamicine en l'absence de risque de SARM et pénicilline antistaphylococcique-vancomycine-gentamicine en cas de risque de SARM.

L'antibiothérapie documentée fait appel à une pénicilline antistaphylococcique intraveineuse à fortes doses (150 mg/kg/j sans dépasser 12 g/24 heures) en cas de SASM et à la vancomycine en cas de SARM ou d'antécédent d'allergie grave aux pénicillines. La vancomycine est administrée préférentiellement par voie intraveineuse continue sur voie veineuse centrale à posologie de 30 mg/kg/24 heures après une dose de charge de 15 à 30 mg/kg avec un objectif de concentration plasmatique à 20 mg/L. L'association à un aminoside est toxique et ne paraît pas nécessaire, sauf en cas d'EI sur prothèse où l'association est recommandée pour une durée de 2 semaines. L'adjonction de rifampicine est très discutée, elle reste conseillée pour toute la durée du traitement en cas d'infection sur matériel, notamment en cas d'EI sur prothèse. En cas de SARM et d'insuffisance rénale ou lorsque la voie veineuse centrale n'est pas possible, l'antibiothérapie de choix

est la daptomycine. Chez l'hémodialysé, le traitement de choix est la céfazoline 2 grammes par voie intraveineuse en fin de séance.

La durée de l'antibiothérapie est de 14 jours au plus en cas de bactériémie non compliquée et de 4 à 6 semaines en cas de bactériémie compliquée. En cas d'EI, l'antibiothérapie doit durer 4 à 6 semaines. En cas d'endocardite tricuspidiennne du toxicomane, un relais de l'antibiothérapie intraveineuse par une association fluoroquinolone-rifampicine par voie orale est possible, même précocement, sous réserve d'une surveillance de l'observance. En cas d'infection ostéo-articulaire, la durée du traitement est de 6 semaines. Le relais oral est possible après 7 à 10 jours de traitement intraveineux en l'absence d'EI ou de méningite.

Les foyers infectieux peuvent bénéficier d'un traitement spécifique, drainage sous imagerie d'un abcès, chirurgie de l'EI, chirurgie orthopédique pour retrait d'un matériel infecté... dont les indications sont à discuter au cas par cas. Lorsque la porte d'entrée est un cathéter, son retrait est indispensable dans la plupart des cas, et doit être réalisé dès que l'infection est suspectée et sans attendre sa documentation.

2. Prévention

Les BSA liées aux soins restent fréquentes (incidence estimée autour de 0,1 à 0,2/1 000 journées d'hospitalisation) et graves. Leur prévention est donc indispensable. Les principales mesures de prévention des infections sur cathéter sont la limitation des indications de cathétérisme vasculaire, les précautions d'asepsie lors de la pose et le changement systématique des cathéters veineux périphériques tous les 3 à 4 jours et en cas d'intolérance veineuse ou d'inflammation locale. La prévention des infections liées aux cathéters est un axe majeur d'amélioration dans la lutte contre les infections liées aux soins.

POINTS FORTS

- ⇒ Dans l'étude multicentrique française VIRSTA, la fréquence des endocardites infectieuses en cas de bactériémie était de 11 % sans que l'on puisse identifier de facteur de risque discriminant autre que ceux bien connus comme les cardiopathies prédisposantes et l'usage de drogue injectées.
- ⇒ La réalisation d'une échocardiographie à la recherche d'une endocardite est nécessaire en cas de bactériémie à *S. aureus*.
- ⇒ En cas de suspicion de bactériémie à *S. aureus*, il est préférable de débiter une antibiothérapie probabiliste associant une pénicilline antistaphylococcique et un aminoside en cas d'acquisition communautaire et associant une pénicilline antistaphylococcique, la vancomycine et un aminoside en cas de risque de méticillino-résistance (acquisition liée aux soins ou personne âgée vivant en collectivité).
- ⇒ Si les hémocultures restent positives après 2-3 jours de traitement antibiotique adapté, il faut rechercher un foyer infectieux profond dont l'EI et donc répéter l'échocardiographie si la première était normale.
- ⇒ La prévention des bactériémies liées aux soins repose sur la limitation des indications de perfusion intraveineuse et la surveillance très régulière des points de perfusion.

C'est l'application systématique de toutes les mesures de prévention qui est garante du succès, mais la responsabilité particulière des médecins en charge des soins quotidiens au patient consiste à limiter les indications de perfusion intraveineuse, essentiellement en réévaluant chaque jour la nécessité de celle-ci et à surveiller très régulièrement les points de perfusion.

Pour aller plus loin dans la prévention des infections nosocomiales à *S. aureus*, certains auteurs ont proposé des mesures de décolonisation ciblée des porteurs nasaux de cette bactérie [12] ou de désinfection de tous les malades hospitalisés en soins intensifs [13]. L'utilité de telles

mesures systématiques pour la prévention des BSA liées aux soins, notamment de celles qui surviennent lors de soins extrahospitaliers, reste à évaluer de façon plus approfondie.

Bibliographie

1. NIELSEN SL, PEDERSEN C, JENSEN TG *et al*. Decreasing incidence rates of bacteremia: a 9-year population-based study. *J Infect*, 2014;69:51-59.
2. LE MOING V, ALLA F, ASSIA N *et al*. Staphylococcus aureus bacteremia: factors associated with infective endocarditis (IE). 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Detroit 2013 abstract K-1273.
3. BRAQUET P, MINARY L, CORNU C *et al*. Factors associated with 12-week case-fatality in Staphylococcus aureus bacteremia, a large observational study. European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Barcelona 2014. ePoster eP100.
4. SELTON-SUTY C, CÉLARD M, LE MOING V *et al*. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*, 2012;54:1230-1239.
5. DUVAL X, DELAHAYE F, ALLA F *et al*. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications. Three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59:1968-1976.
6. DEL RIO A, CERVERA C, MORENO A *et al*. Patients at risk of complications of Staphylococcus aureus bloodstream infection. *Clin Infect Dis*, 2009;48:S246-S253.
7. HABIB G, HOEN B, TORNOS P *et al*. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2009;30:2369-2413.
8. KANG DH, KIM YJ, KIM SH *et al*. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*, 2012;366:2466-2473.
9. KAASCH AJ, FOWLER VG, SIEG R *et al*. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis*, 2011; 53:1-9.
10. THWAITES GE, EDGEWORTH JD, GKRIANIA-KLOSTAS E *et al*. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Lancet Infect Dis*, 2011;11:208-222.
11. LOPEZ-CORTES LE, DEL TORO MD, GÁLVEZ-ACEBAL J *et al*. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1225-1233.
12. BODE LGM, KLUYTMANS JAJW, WERHEIM HFL *et al*. Preventing surgical site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. *N Engl J Med*, 2010;362:9-17.
13. HUANG SS, SEPTIMUS E, KLEINMAN K *et al*. Targeted versus universal decontamination to prevent ICU infections. *N Engl J Med*, 2013;368:2255-2265.

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