

# Sommaire

---

## **Épidémiologie de la résistance du pneumocoque**

Emmanuelle VARON ..... 3

## **Traitement des infections pulmonaires sévères à pneumocoques**

Jean-Pierre BÉDOS ..... 7

## **Traitement des méningites à *S. pneumoniae* de l'adulte**

Michel WOLFF ..... 11

## ***Streptococcus pneumoniae* – Facteurs de virulence**

Pierre MOINE ..... 13

## **Résistance, virulence et “fitness” de *Staphylococcus aureus***

Philippe MOREILLON et Jean ENTENZA ..... 19

## **La vaccination anti-pneumococcique**

Pierre VEYSSIER ..... 23

## **Epidémiologie des SDMR en France : de l'Hôpital à la communauté**

Marie-Laure JOLY-GUILLOU ..... 25

## **Les nouveaux antistaphylococciques**

Bruno FANTIN ..... 27

## **On ne doit pas isoler les malades porteurs de *Staphylocoques dorés* résistants à la méticilline**

Emmanuelle GIROU ..... 29

## **On doit isoler les malades porteurs de *Staphylocoques dorés* résistants à la méticilline**

Jean-Christophe LUCET ..... n.d.



# Épidémiologie de la résistance du pneumocoque

---

Emmanuelle VARON

*Centre National de Référence des Pneumocoques  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
20-40 rue Leblanc  
75908 Paris Cedex 15*

Les années 90 ont été marquées par la progression importante de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques, en France comme à travers le monde. La prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines qui était de 7 % en 1989 (1), est passée à 42 % en 1999 (2). C'est dans les infections ORL et notamment les otites moyennes aiguës (OMA), que le pourcentage de souches de pneumocoques résistant aux antibiotiques est le plus élevé. Les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines sont plus souvent isolées chez l'enfant (53 % versus 40 % chez l'adulte en 1999) (3), la prévalence étant particulièrement élevée au cours des OMA chez l'enfant de moins de 3 ans (76 %) (1).

## Les bêta-lactamines

Jusque dans les années 1970, les pneumocoques étaient sensibles à la pénicilline G qui représentait avec les amino-pénicillines, le traitement de choix des pneumopathies. En France, les deux premiers cas ont été rapportés en 1979, mais la prévalence de la résistance est restée très faible jusqu'en 1984. Depuis, elle n'a cessé d'augmenter pour atteindre en moyenne 53 % en 1999, et selon les régions 30 à 64 % des souches d'OMA, 37 à 71 % des souches de pneumopathie ou encore 15 à 45 % de souches de méningite. Actuellement, si les souches résistantes à l'amoxicilline ou au céfotaxime (CMI supérieure à 2 mg/ml) restent rares (< 3 %), près de 35 % des souches d'OMA, 22 % des souches de méningites et 19 % des souches d'hémocultures sont de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (CMI > 0,5 mg/ml et ≤ 2 mg/ml), et 15 % des souches de méningites, 14,5 % des souches d'hémocultures et 26 % des souches d'OMA sont de sensibilité diminuée au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/ml et ≤ 2 mg/ml) (2). Cette évolution de la résistance aux bêta-lactamines a conduit à de nouvelles recommandations de prescription, notamment en ce qui concerne les posologies d'amoxicilline et le traitement des méningites. Deux particularités propres au pneumocoque permettent d'expliquer la dissémination importante de la résistance aux bêta-lactamines dans la population. Tout d'abord, deux mécanismes peuvent conduire à la résistance : d'une part, des mutations ponctuelles dans les cibles essentielles des bêta-lactamines (protéines de liaison à la pénicilline ou PLP) et d'autre part, des recombinaisons de gènes de PLP issus d'espèces voisines composant la flore oropharyngée, tels les streptocoques oraux, ceci aboutissant à la formation de PLP mosaïques. Ces deux mécanismes conduisent à une perte relative de l'affinité d'une ou plusieurs PLP pour les bêta-lactamines. L'acquisition de PLP mosaïques est la conséquence d'une caractéristique essentielle du pneumocoque, la transformation naturelle, c'est-à-dire sa capacité à accepter spontanément de l'ADN homologue (de pneumocoque) ou étranger (streptocoques oraux) puis à l'intégrer dans son chromosome si ce dernier présente une homologie suffisante. Ensuite les pneumocoques (de sérotype 6, 19, 14 et 23 en particulier) ont une propension à coloniser l'oropharynx, ce qui implique un portage plus ou moins prolongé, mais aussi une facilité d'échanges inter-individuels de cette espèce du fait de contacts rapprochés, et ce d'autant qu'existent des lieux favorisant ces échanges (crèches).

## Les macrolides

Les macrolides représentaient l'alternative de choix dans le traitement des infections respiratoires à pneumocoque. Mais en 1999, 52 % des pneumocoques sont résistants aux macrolides (2). La prévalence de la résistance aux macrolides est encore plus élevée parmi les pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (80 %) (1,2). En France, cette résistance est le plus souvent liée à une modification de cible (*ermB*). La résistance, inductible ou constitutive, touche alors l'ensemble des macrolides et confère une résistance croisée aux lincosamides et aux streptogramines B (MLSB). La résistance par un efflux spécifique (*mefE*), plus rare, ne concerne que les macrolides à 14 ou 15 atomes de carbone. L'activité des kétolides est conservée en cas de résistance par efflux ou de type MLSB inductible.

## Les sulfamides et le triméthoprime

Le cotrimoxazole n'est pas une alternative acceptable, avec 38 % de souches résistantes et jusqu'à 72 % parmi les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline. L'association érythromycine-sulfafurazole (Pédiazole®) était une bonne alternative, mais depuis 1997, plus de 50 % des pneumocoques résistants aux macrolides sont aussi résistants aux sulfamides (1).

## La rifampicine

La résistance du pneumocoque à la rifampicine est restée très faible (< 0,5 %) (1), vraisemblablement en raison du peu de pression de sélection de cet antibiotique. La résistance à la rifampicine est liée à une modification de sa cible, la sous-unité B de la RNA polymérase, à la suite de mutations ponctuelles, mais probablement aussi de transferts horizontaux de gènes, comme dans le cas des bêta-lactamines.

## Les glycopeptides

A ce jour, il n'a pas été rapporté de souche résistante aux glycopeptides. Cependant, les premières souches tolérantes à la vancomycine ont été récemment décrites (4). Ces souches qui, de façon singulière, ne sont pas lysées en présence de vancomycine, pourraient être responsables d'échecs thérapeutiques, tout particulièrement dans les méningites.

## Les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones dites de "nouvelle génération", Levofloxacin (Tavanic®), Moxifloxacin (AMM en cours), Gemifloxacin (Phase III) peuvent être considérées comme réellement actives sur le pneumocoque. Bien que leur utilisation doive théoriquement être restreinte, ces molécules constituent à plus ou moins long terme du fait-même de leur efficacité, de leur spectre et de leur usage par voie orale, une menace favorable à l'émergence de la résistance. La résistance aux fluoroquinolones est liée d'une part à des modifications de cibles, d'autre part à l'augmentation d'un efflux actif. Les fluoroquinolones ont deux cibles, la gyrase et la topoisomérase IV, au sein desquelles existe des régions, les QRDR (quinolone resistance-determining region), où sont concentrées les principales mutations ponctuelles impliquées dans la résistance. Le mécanisme d'efflux repose sur la mise en jeu de pompe(s) qui empêche(nt) les fluoroquinolones d'accéder à leurs cibles. Chez le pneumocoque, les fluoroquinolones ont, en fonction de leur structure, pour cible préférentielle la topoisomérase IV ou la gyrase, dont la mutation est responsable d'un bas niveau de résistance. Pour atteindre un haut niveau de résistance, l'addition de mutations dans la deuxième cible est nécessaire. Compte tenu des particularités propres du pneumocoque discutées plus haut, la résistance aux fluoroquinolones pourrait apparaître puis évoluer sur un mode semblable à celui des bêta-lactamines si une surveillance n'était pas instituée, et cela même si les fluoroquinolones ne sont pas à l'heure actuelle recommandées chez l'enfant. En effet, comme pour la résistance aux bêta-lactamines, les autres espèces de streptocoques

représentent un réservoir de gènes pour les pneumocoques et pourraient jouer un rôle dans la diffusion de la résistance aux fluoroquinolones (5). A ce jour, on estime, sans chiffre précis en France, que 0,5 à 1,5 % des souches de pneumocoque sont touchées par ces mécanismes (6). La résistance aux fluoroquinolones chez les streptocoques viridans paraît plus élevée, atteignant 17 %. Ceci résulte vraisemblablement de la pression de sélection exercée par les anciennes fluoroquinolones, dont l'activité vis-à-vis des pneumocoques et des streptocoques est médiocre.

A l'aube du troisième millénaire, on isole en moyenne en France chez l'enfant près de 70 % de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline dont plus de 75 % sont multi-résistants, et 52 % résistants aux macrolides. Comme la grande majorité d'entre eux (> 80 %) appartient à cinq sérotypes (6B, 14, 9V, 19F, et 23F) contenus (avec les sérotypes 4 et 18C) dans le vaccin pneumococcique conjugué Prevenar®, celui-ci pourrait représenter un moyen efficace de lutte contre les infections à pneumocoques résistants, chez ces enfants et dans leur entourage.

### Références bibliographiques

1. Geslin, P. 1997. Rapport d'activité. Centre National de Référence des Pneumocoques.
2. Chomarat, M., T. Fosse, V. Murbach, J. Maugein, et al. 2000. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada. Abst. 1794.
3. Laaberki, M. F., B. Cattier, C. Chanal, H. Chardon et al. 2000. Résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* isolés chez l'enfant en France en 1999. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, France. Abst. 277.
4. Mc Cullers, J. A., B. K. English, and R. Novak. 2000. Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence meningitis. *J Infect Dis* 181(1):369-373.
5. Guerin, F., E. Varon, A. Buu Hoï, L. Gutmann, and I. Podglajen. 2000. Fluoroquinolone resistance associated with target mutations and active efflux in oropharyngeal colonizing isolates of viridans group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 44(8):2197-200.
6. Chen, D. K., A. McGeer, J. C. de Azavedo, and D. E. Low. 1999. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med* 341(4):233-9.



# Traitement des infections pulmonaires sévères à pneumocoques

---

Jean-Pierre BÉDOS

Service de Réanimation,  
Hôpital André Mignot,  
Le Chesnay.

*Streptococcus pneumoniae* est le germe le plus fréquent au cours des pneumonies communautaires sévères admises en réanimation, où il représente de 20 à 30 % des organismes identifiés (sachant qu'un agent pathogène n'est retrouvé que chez environ 60% de ce type de patients). Dans les pneumonies communautaires à hémocultures positives, il représente 50 à 70 % de celles-ci. Parmi les pneumonies à pneumocoques sévères, 30 à 50 % sont bactériémiques.

La mortalité des patients admis en réanimation reste stable et élevée, de l'ordre de 25 à 35 %, le plus souvent précoce dans le cadre d'un choc septique ou retardée dans le cadre d'un syndrome de détresse respiratoire aigu et d'un tableau de défaillances multi-viscérales.

Cette gravité potentielle, et toujours présente dans le temps, des pneumonies à pneumocoque incite avant tout à une meilleure compréhension de leur physiopathologie. L'analyse des facteurs de virulence et de pathogénicité de cette bactérie, ainsi que la connaissance de la régulation génétique des réponses inflammatoires et immunitaires au cours de l'infection pulmonaire pneumococcique paraît en effet nécessaire pour espérer réduire à terme la mortalité précoce de cette affection.

Le traitement de toute infection sévère repose sur une antibiothérapie précoce adaptée. L'apparition, puis la diffusion de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques, en particulier les bêta-lactamines pose la question de l'impact de celle-ci sur l'antibiothérapie probabiliste puis documentée d'une pneumonie à pneumocoque, ainsi que sur la mortalité.

Nous allons aborder ce point à travers des données épidémiologiques françaises récentes, des résultats expérimentaux, et enfin des données cliniques, l'ensemble permettant de comprendre et de valider les recommandations d'antibiothérapies actuelles concernant cette pathologie.

Une enquête récente sur les pneumonies communautaires à pneumocoque chez les malades adultes hospitalisés a été conduite au niveau national par le "groupe d'étude pneumonies des observatoires régionaux du pneumocoque", et a permis d'obtenir des données épidémiologiques pertinentes dans ce cadre pathologique. Cette étude a permis d'inclure 465 patients hospitalisés pour pneumonie communautaire à pneumocoque documentée sur le plan bactériologique. Parmi ces 465 patients, 143 ont été pris en charge en réanimation. Les données microbiologiques concernant ces patients sévères retrouvent schématiquement les faits importants suivants : 51 % des patients étaient bactériémiques, 62,2 % de pneumocoques étaient sensibles à la pénicilline G, 11,2 % étaient résistants (CMI > 1 mg/l), 79 % des souches étaient de sensibilité normale à l'amoxicilline avec seulement 1,4 % de souches résistantes (CMI > 2 mg/l), enfin concernant la sensibilité au céfotaxime, 83,9 % des souches y étaient sensibles, aucune souche n'étant résistante.

Ces données épidémiologiques confirment la fréquence faible de souches réellement résistantes à ces différentes bêta-lactamines anti-pneumococciques utilisées habituellement en réanimation. Concernant la place potentielle d'autres antibiotiques à activité anti-pneumococcique dans ce cadre, aucun ne peut être proposé en traitement probabiliste

compte-tenu du niveau élevé de résistance à ces molécules si la souche déjà une sensibilité diminuée à la pénicilline : en effet, dans cette situation, 77,8 % des souches sont résistantes aux macrolides, 46,3 % aux cyclines, 43 % au chloramphenicol, 66 % au cotrimoxazole. Par ailleurs, aucune souche n'est retrouvée résistante aux glycopeptides.

Les modèles expérimentaux animaux, en particulier chez la souris, ont permis de préciser les limites et les modalités d'activité des différentes bêta-lactamines anti-pneumococques. Dans un modèle léthal de pneumonie septicémique chez la souris, l'amoxicilline a été administrée à une posologie équivalente à 1 g d'amoxicilline per os toutes les 8 heures chez l'homme grâce à la réalisation d'une insuffisance rénale toxique, permettant cette simulation pharmacocinétique. La bactéricidie est spectaculaire pour les souches sensibles à l'amoxicilline : les hémocultures se stérilisent après une seule injection et, à la 8<sup>ème</sup> heure, aucun pneumocoque n'est détectable dans le poumon de ces animaux. Pour les souches ayant des niveaux de CMI à 2 mg/l non tolérantes, c'est à dire des souches sur lesquelles les bêta-lactamines conservent une bonne bactéricidie, il existe un ralentissement de cette bactéricidie : en effet, si les hémocultures se stérilisent après une seule injection, la bactéricidie dans le poumon est beaucoup plus lente et c'est seulement à la 24<sup>ème</sup> heure qu'on arrive à diminuer l'inoculum au dessous du seuil de détection au niveau pulmonaire. Enfin pour des souches ayant toujours une CMI à 2 mg/l ou 4 mg/l mais tolérante, c'est à dire ayant une bactéricidie déficiente vis à vis des bêta-lactamines, il existe un ralentissement de la bactéricidie encore plus marqué, et à la 72<sup>ème</sup> heure de ce schéma posologique "humanisé" d'amoxicilline, il persiste encore un inoculum pneumococcique de moyenne abondance au niveau pulmonaire.

Concernant le céfotaxime, dans le même modèle de pneumonie chez la souris, un schéma thérapeutique équivalent à 1 g toutes les 8 heures chez l'homme a été simulé chez l'animal. Pour la souche testée qui avait une CMI à 1 mg/l pour la céfotaxime, les hémocultures se sont rapidement stérilisées dès la 24<sup>ème</sup> heure et la bactéricidie était importante dans ce délai d'observation. Enfin, la ceftriaxone dont la demi-vie est longue a permis malgré l'absence d'une cinétique humaine simulée chez la souris, une éradication bactérienne remarquable avec des souches de pneumocoque ayant des CMIs allant jusqu'à 4 mg/l à cette molécule.

Quels paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques rechercher lorsque l'on traite une infection pulmonaire sévère à pneumocoque? Le paramètre prédictif d'une bactéricidie importante (diminution de 3 log de la concentration bactérienne pulmonaire) le plus communément admis semble être la fraction de temps entre 2 administrations pendant laquelle la concentration sérique de la bêta-lactamine doit se situer au dessus de la CMI, de l'ordre de 40 et 50 %. Des travaux récents de différentes équipes françaises apportent des résultats discordants par rapport à ce paramètre prédictif de la bactéricidie qu'est le temps au dessus de la CMI. En effet, les travaux de François Jehl, menés *in vitro* et *ex vivo* ont suggéré que l'amoxicilline avait un comportement bactéricide mixte vis-à-vis du pneumocoque, fonction de la concentration sérique et de la sensibilité de la souche à l'amoxicilline : si les concentrations sériques d'amoxicilline se situent entre 0.5 et 16 fois la CMI du pneumocoque à traiter, la bactéricidie de l'amoxicilline était concentration dépendante : c'est le cas du traitement de souches résistantes traitées par des posologies de 1 g d'amoxicilline par voie orale toutes les 8 h ; au delà de concentrations sériques supérieures à 16 fois la CMI, le comportement de l'amoxicilline apparaît temps dépendant ou plutôt "concentration indépendant" c'est le cas du traitement de souches sensibles soumises à des posologies de 1 g toutes les 8h d'amoxicilline.

Récemment, une approche de modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique chez la souris a permis de confirmer et de préciser ce type de résultat. Cette approche de modélisation a permis de montrer l'existence d'une bactéricidie purement et exclusivement dose dépendante, quelque soit le niveau de sensibilité de la souche, ainsi que l'existence d'un effet post-antibiotique *in vivo*, d'une durée propre à chaque souche de pneumocoques. Ceci semble démontrer que le déterminant majeur de l'activité de l'amoxicilline, en terme de

bactéricidie *in vivo* et d'efficacité thérapeutique apparaît directement lié à la dose d'amoxicilline, l'amoxicilline exerçant une bactéricidie rapide, dose dépendante quel que soit le niveau de sensibilité de la souche de pneumocoque testée. Par ailleurs, il semble donc que l'absence de recroissance bactérienne précoce, et donc la possibilité d'espacer l'intervalle entre 2 administrations d'amoxicilline, soit directement reliée à l'existence d'un effet post antibiotique variable et dépendante de chaque souche, mais pouvant être prolongé. Ces résultats expérimentaux ont un impact direct et immédiat dans la façon d'utiliser l'amoxicilline, en faisant recommander l'utilisation de doses unitaires d'amoxicilline élevées en traitement probabiliste d'une pneumonie à pneumocoque sévère en réanimation, ce d'autant qu'ils existent de nombreuses modifications pharmacocinétiques défavorisant l'activité des antibiotiques chez un malade de réanimation (en particulier une augmentation du volume de distribution entraînant une diminution de la concentration maximale de l'antibiotique).

Que nous apportent les données cliniques récentes dans ce cadre pathologique pour guider notre approche thérapeutique ? Elles sont en total agrément avec ce que les études expérimentales, les données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et les données épidémiologiques pouvaient nous suggérer : la mortalité globale des pneumonies à pneumocoques sévères reste élevée, de l'ordre de 30 %, et apparaît non influencée par la positivité des hémocultures ou par la diminution de sensibilité à la pénicilline de *S. pneumoniae* (que les patients soient ou non bactériémiques). En revanche, cette mortalité est liée au sepsis sévère, à l'état de choc septique, au syndrome de détresse respiratoire aigue avec ventilation mécanique.

De même, l'évolution clinique au 10<sup>e</sup> jour n'est pas différente selon la sensibilité de la souche aux bêta-lactamines, dans l'étude nationale récente, où les recommandations d'antibiothérapie ont été particulièrement bien suivies.

Ainsi, en ce qui concerne les patients hospitalisées en réanimation, en situation de traitement probabiliste d'une pneumonie communautaire sévère, la prescription de beta-lactamines n'est nullement remise en cause par la "résistance" du pneumocoque à ces molécules : le choix se fera donc entre amoxicilline-acide clavulanique, ceftriaxone ou céfotaxime associé à un macrolide ou une fluoroquinolone (de préférence l'ofloxacin) pour "couvrir" toutes les éventualités microbiologiques dans l'attente d'arguments étiologiques formels. En raison de l'instabilité hémodynamique, des modifications des paramètres pharmacocinétiques de ces patients, plus que du fait du niveau de résistance, il est recommandé d'utiliser des posologies élevées de ces molécules par voie intra-veineuse : amoxicilline et céfotaxime, 2g toutes les 8 heures. Concernant la ceftriaxone, il paraît possible de conserver la posologie d'1 g toutes les 24 heures. Une fois la souche de pneumocoque identifiée et le niveau de sensibilité connu, l'amoxicilline à la posologie de 2 g toutes les 8 heures peut être utilisée et être active jusqu'à des niveaux de CMI de 2 mg/l pour cette molécule. Pour des CMI de 4 mg/l ou plus à l'amoxicilline, l'expérience clinique, compte tenu de la rareté de ces souches, est trop faible pour pouvoir la recommander. La poursuite d'un traitement par amoxicilline devant une telle souche, identifiée après généralement 48 h de traitement, se discutera raisonnablement au vue de l'évolution clinique. La ceftriaxone paraît dans cette situation "pharmacocinétiquement/pharmacodynamiquement parlant" la mieux adaptée.

La place des fluoroquinolones à activité anti-pneumococcique (lévofloxacin, moxifloxacin, et d'autres à l'avenir...) reste à bien définir pour éviter de compromettre rapidement leurs remarquables potentialités.

En conclusion, si les recommandations d'antibiothérapie décrites reste le pivot de la prise en charge d'une pneumonie sévère à pneumocoque, et semble tout à fait adéquate à la situation épidémiologique actuelle, seule la compréhension de l'interaction hôte-bactérie permettra de diminuer réellement la mortalité toujours si élevée de cette pathologie si fréquente.

## Références bibliographiques

1. Bédos JP, Vallee E, Moine P et al. Pneumonies à *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline : données épidémiologiques, facteurs de risque et impact thérapeutique. *Med Mal Infect* 1995 ; 25 :1-8.
2. Bédos JP, Leophonte P. Expérience clinique du traitement par l'amoxicilline des pneumonies à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G. *Méd Mal Infect* 1997 ; 27 (S) : 58-67.
3. Leophonte P, Bédos JP, Geslin P. Pneumonies à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G : évaluation clinique de l'amoxicilline. *Antibiotiques* 2000, 2, 171-175.
4. Bédos JP, Moine P. Modèles expérimentaux d'infections à *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline G. : analyse critique de l'amoxicilline. *Méd Mal Infect* 1997 ; 27 (S) : 79-85.
5. Moine P, Mazoit JX. *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in mice : optimal amoxicillin dosing-predicted from a pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *JPET* 1999, 291, 1086-1092.
6. Jehl F, Kamili N, Elkhaili. Pharmacodynamie *in vitro* de l'amoxicilline et bactericidie *ex vivo* après 1 g per os sur *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline. *Med Mal Infect* 1997, 27 : 45-57.
7. Bédos JP. Peut-on encore se contenter de l'amoxicilline seule pour traiter les pneumopathies communautaires ? *Press Med* 1998 ; 27 : 1440-1.
8. Craig WA. 1998. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* ; 26 : 1-12.
9. Revision de la IV<sup>e</sup> Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuses de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). *Méd Mal Infect* 2000 : 30 : 565.
10. Abgueguen P, Bédos Jp, Dautrey S, Rieux V, Carbon Cl, Azoulay-Dupuis E. Amoxicillin remains active against highly penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* at dosing regimens simulating human pharmacokinetics in a mouse pneumonia model. 38<sup>th</sup> ICAAC, San Diego, September 24-27, 1998, abstract A131, session 213-A.
11. Bédos Jp, Moniot-Ville N, Bouvier d'Yvoire M, Azoulay-Dupuis E, Carbon Cl. Efficacy of cefotaxime in a murine pneumonia model of penicillin resistant pneumococcal pneumonia with simulation of human pharmacokinetics. 38<sup>th</sup> ICAAC, San Diego, September 24-27, 1998, abstract A128, session 213-A

# Traitement des méningites à *S. pneumoniae* de l'adulte

---

Michel WOLFF

La mortalité des méningites à *S. pneumoniae* de l'adulte reste élevée, atteignant 25 % dans les formes les plus graves requérant l'admission en réanimation. Le traitement antibiotique a fait l'objet de recommandations récentes qui tiennent compte de la forte augmentation ces dernières années de la prévalence des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP). En France, s'il existe des disparités importantes selon les régions, un peu plus d'un tiers des pneumocoques isolés du LCR chez l'adulte sont des PSDP (CMI > 0,125 mg/l). Les souches résistantes à l'amoxicilline ou à la céfotaxime (CMI > 2mg/l) ne sont qu'exceptionnellement isolées du LCR. Tout le problème concerne les souches de sensibilité intermédiaire à ces 2 molécules (CMI : 1 mg/l) qui sont en cause dans 18 et 12 % des cas, et même les souches avec une CMI de 0,5mg/ pourtant considérées comme sensibles. En effet, à partir de 0,5 mg/l, les concentrations obtenues dans le LCR peuvent s'avérer insuffisantes chez certains malades.

Il est actuellement recommandé d'utiliser la céfotaxime ou la ceftriaxone en association avec la vancomycine lors du traitement initial des méningites présumées à *S. pneumoniae*. Cette recommandation se fonde sur les arguments suivants :

- Echecs , à vrai dire rares chez l'adulte, des céphalosporines de 3ème génération (CIII G) sur des souches avec des CMI > 0,5 mg/l,
- Activité *in vitro* constante de la vancomycine sur *S. pneumoniae*,
- Synergie *in vivo* et *ex vivo* (en fait retrouvée sur des souches résistantes aux CIII G).

La prise en compte de facteurs de risque d'isolement de PSDP, telle que l'utilisation de b-lactamines dans les 3 ou 6 mois, pour ajouter ou non la vancomycine, avait été proposée. Cependant, compte tenu du pourcentage élevé de PSDP, l'utilisation de l'association CIII G-Vancomycine chez tous les malades apparaît raisonnable. Selon la CMI, mesurée par E test sur toutes les souches invasives, le traitement sera ou non ajusté : retour à l'amoxicilline si la souche est normalement sensible, arrêt de la vancomycine. L'association CIII G-rifampicine est proposée par certains en cas d'utilisation de corticoïdes.

La recherche d'une alternative à la vancomycine lors du traitement des méningites à PSDP est souhaitable pour les raisons suivantes :

- Diffusion médiocre de la vancomycine dans le LCR, même si la perfusion continue permet d'obtenir des concentrations plus élevées.
- Apparition récente de souches de pneumocoque tolérantes à la vancomycine, la pertinence clinique de ce phénomène restant toutefois incertaine.
- Restriction de l'utilisation de la vancomycine au traitement des infections graves à staphylocoques résistants à la méticilline.

Le recours aux nouvelles fluoroquinolones sera peut être dans l'avenir une alternative intéressante. Ces molécules ont en effet une bonne diffusion dans le LCR qui varie peu selon le degré d'inflammation méningée. Les produits actuellement disponibles, pefloxacin, ciprofloxacine, ofloxacine ne sont pas utilisables au cours des méningites "communautaires" en raison de leur activité insuffisante sur le pneumocoque. En revanche, les molécules de dernière génération comme la gatifloxacine, la trovafloxacine (qui ne sera pas commercialisée), la moxifloxacine, ont des concentrations minima inhibitrices nettement plus basses vis à vis de *S. pneumoniae*, y compris sur les souches de sensibilité réduite à la

pénicilline G. Les données obtenues dans les modèles expérimentaux de méningite dues à des souches intermédiaires ou résistante aux b-lactamines sont très encourageantes : efficacité comparable à l'association vancomycine-cephalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, synergie avec la vancomycine et avec la ceftriaxone ou la cefotaxime. Le linézolide (famille des oxalidinones) semble avoir une activité comparable à celle de l'association ceftriaxone-vancomycine dans un modèle expérimental de méningite à *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline. La diffusion méningée de cette molécule est de l'ordre de 70 %. Les concentrations sériques atteignent respectivement 12 et 20-25 mg/ après une dose unique ou des doses multiples de 600 mg/l., ce qui permet d'espérer obtenir des concentrations dans le LCR d'au moins 10 mg/l, sachant que les CMI vis à vis des souches sensibles ou non à la pénicilline G sont de 0,5-1 mg/l. Il n'existe cependant pas de données cliniques disponibles au cours des méningites chez l'homme en dehors d'un cas anecdotique de guérison d'une méningite à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine.

L'utilisation de la dexaméthasone à forte dose (0,4-0,6 mg/kg/j répartis en 4 injections, pendant 2 à 4 jours) reste l'objet de controverses. Une étude multicentrique française suggère un bénéfice sans pouvoir conclure nettement. Il est possible que des thérapeutiques visant à moduler les effets des cytokines et des chémokines ou utilisant les anti-oxydants soient dans un proche avenir évaluées.

# *Streptococcus pneumoniae*

## Facteurs de virulence

---

Pierre MOINE

Département d'Anesthésie-Réanimation,  
CHU de Bicêtre.

*Streptococcus pneumoniae* est le germe le plus fréquemment en cause dans les pneumonies communautaires (1, 2). Le taux de mortalité des pneumopathies pneumococciques admises en réanimation demeure supérieur à 20 % (1, 2). La gravité d'une pneumonie pneumococcique incite à une meilleure compréhension de sa physiopathologie ou de la complexe relation pathogène-hôte (3). L'analyse des facteurs de virulence et de pathogénicité, ainsi que la connaissance de la régulation des réponses inflammatoires et immunitaires au cours de l'infection pulmonaire pneumococcique paraît nécessaire pour espérer réduire la mortalité précoce de cette pathologie (4).

Quels sont les facteurs de virulence de *S. pneumoniae* ?

La virulence est liée aux caractéristiques "intrinsèques" de la bactérie et réside dans la capacité d'une souche à échapper aux systèmes de défense et à se multiplier chez un hôte propre. En revanche, le pouvoir pathogène d'une souche de pneumocoque s'exprime par la création de lésions tissulaires caractéristiques secondaires à la réaction inflammatoire engendrée, probablement incomplètement sous contrôle génétique de l'hôte (5), plus ou moins intense, protectrice ou délétère, liée à la libération et à l'activation de différents composants bactériens.

Le pneumocoque possède de nombreux facteurs de virulence et de pathogénicité permettant aux souches pathogènes d'échapper aux systèmes de défense de l'hôte et donc de se multiplier et d'exprimer une invasivité locale ou systémique (6, 7), mais aussi de déclencher la cascade inflammatoire. Les effets respectifs de ces facteurs de virulence sont décrits dans le Tableau 1 (p. 13).

Quels événements déterminent le passage de la colonisation oro-pharyngée à l'infection pulmonaire ?

Deux types principaux de phénotypes pneumococciques correspondant à l'aspect des colonies observées en lumière oblique sur agar transparent sont distingués : une forme transparente non virulente parfaitement adaptée à la colonisation des voies aériennes, et une forme opaque virulente parfaitement adaptée pour l'infection systémique et non pour la colonisation des voies aériennes [Tableau 2 - (p. 13) (8-11)]. Les raisons de ces variations phénotypiques d'une souche transparente non virulente en une souche opaque plus virulente potentiellement fatale pour l'hôte restent à déterminer.

Mécanismes de l'inflammation au cours de l'infection pneumococcique

Schématiquement, l'on peut décrire la séquence d'évènements suivants : les pneumocoques adhèrent aux pneumocytes de type II et se multiplient dans l'espace alvéolaire. Les composants de la paroi cellulaire des pneumocoques se multipliant adhèrent aux cellules épithéliales alvéolaires, aux cellules de l'endothélium vasculaire, aux leucocytes, déclenchant

Tableau 1. **Caractéristiques des principaux facteurs de virulence du pneumocoque**

Facteurs de virulence	Mécanismes de virulence proposés
Capsule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'activation de la voie alterne du complément, résistance à la phagocytose, déposition et dégradation de facteurs du complément et absence ou pauvre immunogénicité de certains sérotypes.</li> </ul>
Paroi cellulaire (peptidoglycane et acide téichoïque)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets inflammatoires : activation de la voie alterne du complément C3a et C5a avec augmentation de la perméabilité vasculaire, recrutement et activation des polynucléaires et expression des cytokines pro-inflammatoires TNF<math>\alpha</math>, IL1b, IL6.</li> <li>• Médiateur de fixation au cellules endothéliales avec effet cytotoxique cellulaire.</li> </ul>
Pneumococcal surface protein A (PspA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inactivation et de dégradation du facteur du complément C3, facilitant l'invasion systémique du germe</li> </ul>
Protéine de surface Pneumolysine (Ply) Protéine cytoplasmique libérée lors de l'autolyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets cytotoxiques (inhibant les mouvements ciliaires, l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles, la prolifération lymphocytaire et la synthèse d'anticorps, permettant des lésions épithéliales pulmonaires) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Effets cytolytiques à hautes concentrations</li> <li>– Expression des cytokines pro-inflammatoires TNF<math>\alpha</math>et IL1b</li> <li>– Activation de la voie classique du complément</li> <li>– Fixation au fragment Fc des anticorps</li> <li>– Stimulation de la migration des polynucléaires, lymphocytes et monocytes avec facilitation de la libération de leurs granules enzymatiques</li> </ul> </li> </ul>
H2O2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets cytotoxiques (inhibition des mouvements ciliaires, lésions épithéliales ulmonaires)</li> </ul>
IgA1 protéase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dégradation des IgA1 sécrétoires</li> </ul>
Autolysine (LytA) Protéine membranaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet la lyse bactérienne (autolyse) avec libération dans le milieu extérieur des composants de la paroi cellulaire et de la pneumolysine</li> <li>• Clive le peptidoglycane et participe au processus de division bactérienne</li> </ul>
Neuraminidases (NanA et NanB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposition de site de fixation par modification de la viscosité du mucus,</li> <li>• Exposition aux récepteurs cellulaires de surface aux adhésines pneumococciques par clivage des glycoprotéines, glycolipides et oligosaccharides</li> </ul>
Adhésine A (PsaA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rôle non déterminé</li> </ul>
Adhésine (CbpA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixation au composant sécrétoire des IgA sécrétoires permettant l'adhésion cellulaire</li> </ul>

Tableau 2. **Propriétés des variants pneumococciques transparents et opaques.**

	Transparent	Opaque
Autolyse	+	0
Colonosation nasopharyngée	++	0
Adhérence aux récepteurs glycoconjugués		
GlcNAcb1-3Gal (cellules nasopharyngées)	++	0
GlcNAcb1-3Gal (cellules pulmonaires au repos)	+	+
GlcNAcb1-4Gal (cellules pulmonaires au repos)	+	+
GlcNAc (cellules pulmonaires activées)	++	0
Adhérence aux PAF récepteurs	++	0
Adhérence cellulaire		
Cellules pulmonaires au repos	+	+
Cellules endothéliales au repos	+	+
Cellules pulmonaires activées	+	0
Cellules endothéliales activées	++	0
Virulence/modèle d'infection pneumococcique péritonéale	0	++
Bases biochimiques		
Polysaccharidique capsulaire	+	+++
Acide téichoïque	+++	+

la production d'IL-1 et de TNF, la séparation des cellules endothéliales et l'apparition d'un oedème alvéolaire. Dans un deuxième temps, il apparaît une activation de l'activité procoagulante, une exsudation hémorragique, une déposition de fibrine ("hépatisation rouge"), puis une accumulation leucocytaire ("hépatisation grise"). Toute libération de composants de parois cellulaires, de pneumolysine, et d'autres composants bactériens par les pneumocoques tués et lysés par les leucocytes ou par l'antibiothérapie peuvent aggraver ces phénomènes inflammatoires. Pour obtenir la guérison, les bactéries doivent être éradiquées par une antibiothérapie active, mais l'hôte infecté doit aussi pouvoir "résister" à l'explosion inflammatoire locale, variable selon la souche de *S. pneumoniae*, l'inoculum bactérien et les caractéristiques génétiques de la réponse inflammatoire de l'hôte, qui si elle atteint un certain stade lésionnel peut à elle seule amener au décès du patient.

Quel rôle des cytokines et des facteurs de transcription nucléaire dans la pneumonie à *S. pneumoniae* ?

Les composants de la paroi cellulaire bactérienne de *S. pneumoniae*, l'acide teichoïque et le peptidoglycane, jouent un rôle majeur dans l'induction de la réponse inflammatoire dans l'infection pneumococcique (Tableau 3).

---

Tableau 3. **Activité des principaux composant de la paroi cellulaire pneumococcique**

---

**Acide téichoïque**

Activation de la voie alterne du complément C3a et C5a  
 Fixation de la protéine C-reactive  
 Fixation au récepteurs macrophagiques CD-14  
 Fixation sur les PAF récepteurs  
 Recrutement des polynucléaires  
 Induction d'une activité procoagulante endothéliale  
 Expression des cytokines IL-1, TNF et IL-12

**Peptidoglycane**

Activation du facteur nucléaire de transcription NF-kB  
 Augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique  
 Neurotoxicité

---

Ils activent *in vitro* les cellules monocytaires et induisent la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$  (12-15), IL1 $\beta$  (14, 16), IL6 (13) et interféron-g (17). Une relation "dose-effet" est clairement observée (15). L'importance de l'expression de TNF $\alpha$  est directement corrélée à la taille de l'inoculum bactérien. Par contre, la virulence de *S. pneumoniae* ne semble pas modifier quantitativement l'expression de TNF $\alpha$  (15). Ces résultats suggèrent que la virulence d'une souche pneumococcique n'est pas seulement due à son abilité à stimuler la sécrétion de TNF $\alpha$  par les macrophages (15). Néanmoins, Takashima et al. ont objectivé un rôle protecteur du TNF $\alpha$  endogène (18). L'expression sérique et pulmonaire de TNF $\alpha$  augmente parallèlement à la croissance bactérienne pulmonaire de *S. pneumoniae* (18). L'administration intraveineuse d'anticorps anti-TNF $\alpha$  aggrave l'infection pneumococcique : la bactériémie est augmentée, le taux de mortalité augmenté et le nombre de neutrophiles circulants diminué (18, 19).

Au terme de ce chapitre très synthétique des mécanismes physiopathologiques de l'infection pulmonaire à pneumocoque, plusieurs points acquis et questions méritent d'être soulignés :

- La virulence, au sens large, de certaines souches de pneumocoques et non la résistance aux antibiotiques reste le facteur principal de mortalité (20).

- Cette virulence, notion relativement floue, est multifactorielle. Elle est souche pneumococcique dépendante, pouvant même se modifier pour une même souche au cours du temps, mais aussi fonction de l'espèce (humaine, animale), de la race et du site infectieux. Le concept de "polymorphisme génétique humain" doit pouvoir être appliqué aux souches de *S. pneumoniae*. En d'autres termes, la réponse de l'hôte induite par le microorganisme est très probablement souche dépendante.
- Les facteurs de virulence décrits ont des effets "additifs" voire "synergiques".
- La résistance à la phagocytose de certains sérotypes et l'importance de la réaction inflammatoire secondaire à la libération des composants de la paroi cellulaire du pneumocoque sont à l'origine de la gravité et du concept de "mort inflammatoire" (21). Néanmoins, il est clairement apparu dans différents travaux un rôle protecteur d'une réponse pro-inflammatoire locale au moins durant la phase précoce de l'infection.
- Une antibiothérapie bactéricide, à l'origine d'une libération accrue et massive de médiateurs pro-inflammatoires peut être malgré tout délétère en augmentant la réaction inflammatoire et ses conséquences tissulaires (21).
- Les différents facteurs de virulence (protéines de surface) jusqu'ici identifiés peuvent représenter de futures cibles antigéniques dans le cadre d'une vaccination. Ce type d'antigène présenterait au plan vaccinal un avantage majeur : il permettrait une protection contre toutes les souches ou sérotypes pneumococciques.
- L'interprétation de l'ensemble de ces éléments est d'autant plus difficile que les différents modèles animaux utilisés ne sont pas le reflet parfait des conditions humaines.

## Références

1. Moine P., Vercken J.B., Chevret S., Chastang C., Gajdos P., and the French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. *Chest* 1994, 105: 1487-1495.
2. Torres A., Serra-Batlles J., Ferrer A., Jiménez P., Celis R., Cobo E., Rodriguez-roisin R. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, 144: 312-318.
3. Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infect Immun* 1999, 67:3703-3713.
4. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60: 759-776.
5. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24: 381-384.
6. Alonso de Velasco, E., A. F. M. Verheul and H. Snippe. 1995. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis, and vaccines. *Microbiol. Rev.* 59:591-603.
7. Cundell, D., H. R. Masure and E. I. Tuomanen. 1995. The molecular basis of pneumococcal infection: a hypothesis. *Clin. Inf. Dis.* 21:S204-212.
8. Weiser J.N., Austrian R., Sreenivasan P.K., Masure H. R. Phase variation in pneumococcal opacity: Relationship between colonial morphology and nasopharyngeal colonization. *Infect. Immun.* 1994, 62: 2582-2589.

9. Cundell D., Masure H.R., Tuomanem E.I. The molecular basis of pneumococcal infection : a hypothesis. *Clin. Infect. Dis.* 1995 a, 21 (suppl 3): S204-S212.
10. Cundell D.R., Tuomanem E.I. Receptor specificity of adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human type-II pneumocyte and vascular endothelial cells *in vitro*. *Microb. Pathog.* 1994, 17: 361-374.
11. Kim J.O., Weiser J.N. Association of intrastrain phase variation in quantity of capsular polysaccharide and teichoic acid with virulence of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Infect. Dis* 1998, 177:368-377.
12. Mileski W, Harlan J, Rice C, Winn R. Streptococcus pneumoniae-stimulated macrophages induce neutrophils to emigrate by a CD-18-independent mechanism of adherence. *Circ Shock* 1990; 31:259-267.
13. Heumann, D., C. Barras, A. Severin, M. P. Glauser and A. Tomasz. 1994. Gram-positive cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes. *Infect Immun* 62:2715-2721.
14. Houldsworth, S., P. W. Andrew and T. J. Mitchell. 1994. Pneumolysin stimulates production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta by human mononuclear phagocytes. *Infect Immun* 62:1501-1503.
15. Simpson, S. Q., R. Singh and D. E. Bice. 1994. Heat-killed pneumococci and pneumococcal capsular polysaccharides stimulate tumor necrosis factor-alpha production by murine macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10:284-289.
16. Riesenfeld-Orn, I., S. Wolpe, J. F. Garcia-Bustos, M. K. Hoffmann and E. Tuomanen. 1989. Production of interleukin-1 but not tumor necrosis factor by human monocytes stimulated with pneumococcal cell surface components. *Infect Immun* 57:1890-1893.
17. Rubins JB, Pomeroy Cl. Role of gamma interferon in the pathogenesis of bacteremic pneumococcal pneumonia. *Infect Immun* 1997; 65: 2975-2977.
18. Takashima, K., K. Tateda, T. Matsumoto, Y. Iizawa, M. Nakao and K. Yamaguchi. 1997. Role of tumor necrosis factor alpha in pathogenesis of pneumococcal pneumonia in mice. *Infect Immun* 65:257-260.
19. Van der Poll T, Keogh CV, Buurman WA, Lowry SF. Passive immunization against tumor necrosis factor- a impairs host defense during pneumococcal pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 603-608.
20. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Mansera F, Viladrich PF, Martin R, Gudiol F. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N. Engl. J. Med* 1995; 333: 474-480.
21. Tuomanen E, Pollack H, Parkinson A. Microbiological and clinical significance of a new property of defective lysis in clinical strains of pneumococci. *J Infect Dis* 1988; 158: 36-43.



# Résistance, virulence et "fitness" de *Staphylococcus aureus*

---

Philippe MOREILLON et Jean ENTENZA

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois,  
Lausanne, Suisse

Chez l'individu normal, les pathogènes potentiels sont en compétition d'une part avec la flore commensale et d'autre part avec les défenses immunes de l'hôte. Dans un tel système, l'effet inhibiteur ou bactéricide d'un antibiotique surajouté laissera peu de chance de succès aux microorganismes intrus. Chez l'hôte immunodéprimé, prenant de surcroît des antibiotiques, ces deux barrières naturelles sont compromises. La sélection ne se fera donc plus que pour la résistance. De plus, en raison de l'absence de compétition, les bactéries résistantes pourront être maintenues même si l'acquisition de ce phénotype s'est faite au détriment d'autres caractéristiques du microorganisme, telle que sa vitesse de croissance ou l'expression de certains facteurs de virulence indispensables à sa survie dans l'environnement normal. La résistance peut donc être assimilée à un facteur pathogénique surajouté dans cet environnement particulier.

Cette dynamique suggère que si l'antibiotique est arrêté et l'immunité restituée, le microorganisme résistant disparaîtra par contre-sélection. Les deux exemples qui suivent indiquent que la situation est plus compliquée. Par l'acquisition de mutations compensatrices les bactéries résistantes peuvent récupérer à la fois leur déficit de croissance et leur expression de facteurs pathogéniques si ceux-ci ont été altérés. Elles peuvent donc persister dans l'environnement tout en gardant leur caractère de résistance. Cette notion complexe de compétitivité est regroupée sous le terme anglo-saxon "fitness".

## 1. L'exemple des quinolones :

Au sein d'une population de *S. aureus* susceptible à la ciprofloxacine [concentration minimale inhibitrice (CMI) 0.5 mg/l] 1 sur 10<sup>7</sup> à 10<sup>8</sup> microorganismes présente une mutation dans la topoisomérase IV (*grlA*) conférant un niveau de résistance intermédiaire à cet antibiotique. En présence d'une concentration équivalente au pic sérique du médicament (2 mg/l) toute la population sera donc rapidement remplacée par ce mutant, qui contient une altération génétique unique et ne présente aucun déficit de croissance par rapport à la souche parente. Si cette nouvelle population est re-exposée à une concentration plus élevée (e.g., 20 mg/l), une seconde mutation sera sélectionnée dans le gène de la gyrase (*gyrA*) conférant une résistance élevée (> 128 mg/l) à la ciprofloxacine. Ces doubles mutants ont une résistance croisée à toutes les nouvelles molécules de cette famille d'antibiotiques.

*In vitro*, lorsque le double mutant est mis en co-culture avec la souche parente, il tend à disparaître au cours du temps au profit de la souche susceptible. Cependant, si le double mutant est maintenu en présence de ciprofloxacine pendant une dizaine de générations, il acquiert des mutations compensatrices qui restaurent sa vitesse de croissance originale. Une même expérience a été récemment décrite pour la ciprofloxacine et *Escherichia coli*, ainsi que pour la résistance à la streptomycine et la tétracycline dans ces mêmes organismes. Dans tous les cas l'acquisition originale de la résistance se fait au détriment de la vitesse de croissance, mais cette dernière peut être rattrapée par l'acquisition de mutations compensatrices. De plus, les mutations compensatrices sont toujours situées en dehors des loci classiques de résistance, indiquant un mécanisme compensatoire complexe.

*In vivo*, des expériences effectuées dans le modèle d'endocardite expérimentale ont montré que la ciprofloxacine sélectionnait rapidement des mutants de *S. aureus* résistants pendant le traitement. Certains de ces mutants avaient acquis une mutation *grlA* (CMI = 8 mg/l) et se divisaient à la même vitesse que la souche parente. D'autres mutants (CMI = 4 mg/l) portaient des mutations indéterminées et présentaient le phénotype de micro-colonie *in vitro*. Malgré leur temps de doublement diminué en milieu liquide et sur gélose, les variants de types micro-colonies se sont révélés plus infectieux *in vivo*. Il fallait injecter 2 à 4 fois moins d'unité-formant-colonies (UFC) de micro-colonies que de bactéries parentes pour produire le même taux d'endocardite expérimentale chez l'animal. Ce phénotype corrélait avec une plus grande capacité d'adhérence des micro-colonies au fibrinogène et à la fibrine, une caractéristique qui pourrait favoriser la colonisation des valves cardiaques lésées. Dans cet exemple, la ciprofloxacine a sélectionné un mutant résistant, mais au prix d'un déficit de croissance. Toutefois, ce déficit de croissance semble être compensé par une augmentation de l'adhérence au support nutritif sur lequel il a été sélectionné, i.e., le fibrinogène et la fibrine présents en grande quantité dans les valves lésées.

## 2. L'exemple des *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) :

Les SARM sont résistants à pratiquement toutes les bêta-lactamines grâce à l'expression d'une nouvelle protéine-liant-pénicilline (la PLP 2A) de très faible affinité pour toute cette classe de molécules. En conséquence, la PLP 2A peut continuer l'assemblage de la paroi bactérienne malgré la présence de ces antibiotiques. Le gène codant pour la PLP 2A (*mecA*) se trouve au sein d'une longue séquence d'ADN hétérologue de 30 à 40 kilobases, le "mec element", insérée dans le chromosome staphylococcique. Au contraire des *S. aureus* sensibles à la méticilline (SASM), près de 25 % des SARM isolés en clinique n'adhèrent pas au fibrinogène et à la fibronectine. Cette déficience d'adhérence aux protéines de la matrice extracellulaire suggère que ces SARM puissent être moins pathogènes que les souches adhérant normalement à ces deux constituants de l'hôte.

Une étude a montré que l'acquisition de l'élément "mec" par transformation dans une souche sensible à la méticilline pouvait abolir la capacité du transformant – devenu SARM – d'adhérer au fibrinogène et à la fibronectine. Cependant, l'abolition de l'adhérence du transformant n'était pas due à l'absence d'expression des adhésines de surface de la bactérie, car les protéines liant le fibrinogène et la fibronectine pouvaient être détectées par Western blot à la surface du microorganisme. En revanche, l'abrogation du phénotype d'adhérence corrélait avec l'expression d'une protéine additionnelle, la "plasmin susceptible protein" (Pls), également codée par un gène situé sur le l'élément mec. La protéine Pls semble interférer avec la fonction d'adhérence des protéines liant le fibrinogène et la fibronectine, et peut-être d'autres adhésines de surface staphylococcique, d'une manière qui n'est pas encore élucidée.

De façon intéressante, la protéine Pls contient d'une part un site de clivage à la plasmine, dans sa région proximale par rapport son à l'ancrage à la paroi, et d'autre part un domaine de type lectine dans sa portion distale. Lorsque la protéine Pls est clivée par la plasmine, la capacité d'adhérence des SARM est restituée. Cette conjonction suggère que les SARM fonctionnellement déficients en adhésine puissent, de façon paradoxale, avoir acquis un facteur pathogénique supplémentaire. Le modèle pourrait être le suivant : (i) en cas de colonisation des muqueuses, les SARM produisant la protéine Pls pourraient avoir un avantage grâce au domaine de type lectine de la Pls, qui pourrait favoriser l'adhérence aux mucopolysaccharides sécrétés ; (ii) en cas d'infection invasive, la plasmine activée dans les régions de lésions microvasculaires pourrait cliver la Pls, permettant ainsi l'expression fonctionnelle des protéines liant le fibrinogène et la fibronectine, et donc promouvoir la colonisation des constituants de la matrice extracellulaire dans les régions atteintes.

Cette hypothèse est actuellement testée expérimentalement. Si elle s'avère juste, elle permettrait d'expliquer d'une part la propension de certains SARM de coloniser les muqueuses nasales, et d'autre part la capacité de ces mêmes organismes de produire des infections invasives aussi sévères que les SASM.

En conclusion, ces deux exemples soulignent la remarquable capacité d'adaptation des bactéries au changement de leur environnement. En l'absence totale d'antibiotiques dans le milieu il est probable qu'une bactérie résistante perdra cette caractéristique au cours du temps, en raison de l'absence totale de pression de sélection. En présence d'antibiotiques, même administrés de façon sporadique, l'expérience montre que les bactéries résistantes peuvent être aussi virulentes que les microorganismes parents. Ceci est vrai même si l'acquisition de la résistance s'est faite au prix de l'altération transitoire du temps de doublement ou de l'expression de certains facteurs pathogéniques. Ce dernier point est appuyé par l'envahissement progressif de la communauté par les *S. aureus* produisant de la pénicillinase depuis l'introduction de la pénicilline, et par l'apparition des SARM dans cette même communauté depuis ces dernières années.

## Références

1. Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Moreillon P: Levofloxacin versus ciprofloxacin, flucloxacillin, or vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 41:1662-1667, 1997
2. Savolainen K, Paulin L, Westerlund-Wikstrom B, Foster TJ, Korhonen TK, Kuusela P: Expression of *pls*, a gene closely associated with the *mecA* gene of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, prevents bacterial adhesion *in vitro*. *Infect Immun* 69:3013-3020, 2001



# La vaccination anti-pneumococcique

---

Pierre VEYSSIER

*Centre Hospitalier de Compiègne*

L'infection à *Streptococcus Pneumoniae* est un problème de santé publique majeur. La morbidité est importante 8 à 25 pour 100 000 adultes/année pour l'ensemble des localisations, 20 à 100 pour 100 000 adultes/année pour les pneumonies invasives. La mortalité demeure très élevée, au moins 10 à 40 % selon l'âge et le terrain.

L'apparition récente et l'extension de souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la Pénicilline souvent résistants aux autres antibiotiques complique la physiologie de ces infections, conduit dans certaines pathologies à des procédés thérapeutiques complexes. Ceci relance donc l'intérêt des méthodes de vaccination, seule réponse prophylactique logique. L'OMS a fait de cette vaccination une des six vaccinations prioritaires pour le 21<sup>ème</sup> siècle.

Actuellement, on dispose du vaccin anti-pneumococcique non conjugué contenant 23 antigènes de pneumocoques parmi les 90 sérotypes répertoriés choisis en fonction des données de l'épidémiologie comme étant fréquemment retrouvés à l'origine d'infections respiratoires et d'infections invasives.

Les études montrent que l'immunogénicité du vaccin est bonne bien que la réponse aux 23 antigènes soit hétérogène. Elle est très marquée pour les sérotypes 2, 8, 3, 9, 14 et moins marquée pour le 12, 6A, 19, 23F.

Chez les personnes âgées, les réponses sont un peu moins élevées de l'ordre de 60 à 80 % que chez les adultes sains (90 %). Il y a un déclin plus rapide des titres d'anticorps de même chez les splénectomisés.

Il n'y a pas de diminution de production d'anticorps lors des maladies cardio-vasculaires et respiratoires, du diabète, de l'éthylique ou chez le sujet infecté par le VIH si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 500/mm<sup>3</sup>. Chez le splénectomisé, la réponse est variable mais le déclin des anticorps plus rapide. Chez l'immuno-déprimé, la production d'anticorps est faible ou nulle selon de type d'immuno-dépression. Il est nécessaire dans tous les cas de faire un rappel vaccinal tous les 5 ans.

En juin 2000, la conférence d'experts de la SPILF a analysé les essais consacrés à la vaccination, a retenu que la vaccination était efficace, qu'il y avait un taux de protection satisfaisant vis à vis des pneumonies en général, des pneumonies à pneumocoque et des pneumonies bactériémiques entre 49 et 85 %.

Les sujets ayant le maximum de bénéfice sont les adultes jeunes avec des facteurs de risque, les personnes âgées institutionnalisées, les splénectomisés, les sujets infectés par le VIH avec un bon état immunitaire.

Les études plus récentes ont démontré l'intérêt chez les personnes âgées sur fond de pathologie pulmonaire chronique d'un couplage des vaccinations pneumococques et grippales en terme de diminution des risques d'hospitalisation et de décès. La vaccination pneumococcique est bien tolérée.

Les recommandations vaccinales sont faites de manière variable selon les pays. L'OMS recommande de vacciner systématiquement les personnes âgées de plus de 65 ans même en l'absence de facteur de risque et les personnes présentant un facteur de risque.

En France, les recommandations vaccinales du comité technique des vaccinations sont un peu différentes des textes officiels de l'AMM. Les indications de l'AMM sont plus larges que celles du CTV puisqu'elles associent à la recommandation chez les splénectomisés, les drépanocytaires, les gens ayant un syndrome néphrotique, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, une hépatopathie alcoolique ou ayant eu une pneumonie invasive et les personnes de plus de 65 ans particulièrement celles vivant en institution.

Le vaccin est remboursé à 65 % uniquement pour les indications relevant des recommandations du CTV.

Il est nécessaire de persuader les médecins que la vaccination anti-pneumococcique est utile, qu'il existe des méta-analyses et des études démontrant l'efficacité dans les infections invasives à pneumocoque mais également chez les personnes âgées même lorsqu'il n'y a pas de facteur de risque. Il faut donc poursuivre l'effort d'information.

L'arrivée du vaccin conjugué dont on connaît l'efficacité dans la prévention des infections à pneumocoque de l'enfant notamment dans le domaine des infections O.R.L relance l'intérêt de la discussion pour la vaccination de l'adulte. En effet, il sera probablement possible de proposer dans un futur assez proche de suivre des schémas associant la vaccination 23 valent et la vaccination conjuguée. Les modalités de ces associations sont à étudier.

Quoiqu'il en soit, la vaccination anti-pneumococcique mérite d'être développée. On n'oubliera pas qu'il est intéressant de la coupler à la vaccination anti-grippale.

## Références

- Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Ortgust A. Effect of a large intervention with influenza and 23 valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older - a prospective study. *The Lancet* 2001 357, 1008-1011
- Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999 159, p 2437-2442
- Fedson DS. Pneumococcal vaccination for older adults. *Drugs and Aging* 1999 15 sup 1 21-30
- Hutchinson BG, Oxman AD, Shanson HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine meta analysis. *Canadian family physician* 1999 45, 2381-2393
- Pekka Nuorti J, Butler JC, Farley Monica M, Harrison LH, Mc Geer A, Kolczak MS, Breinman RF. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *New England J Med* 2000 342 681-734
- Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barret NL, Harrison LH, Lefkowitz L, Mc Geer A, Farley MM, Vugia DJ, Lexan C, Stefonek KR, Patterson JE, Jorgensen JH. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance 1995 - 1997. *Amer J of public health* 2000 90, 223-229
- Zielen S, Bühring I, Strnad N, Reichenbach J, Hofman D. Immunogenicity and tolerance of a 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in non responders to the 23 valent pneumococcal vaccine. *Inf immunity* 2000 68 1435-1440
- Klein JO. The pneumococcal conjugate vaccine arrives : a big win for kids. *Pediatr infect disease Journal* 2000 19, 181-182

# Epidémiologie des SDMR en France : de l'Hôpital à la communauté

---

Marie-Laure JOLY-GUILLOU

*Hôpital Louis Mourier*

L'état des lieux des résistances bactériennes constitue un pré-requis aux mesures à mettre en place pour la maîtrise des bactéries multi-résistantes (BMR). D'année en année et depuis l'apparition des antibiotiques, les infections à staphylocoque résistant à la méticilline (SDMR) n'ont cessé de croître. L'oubli trop fréquent du rôle de l'application des mesures d'hygiène en milieu hospitalier a favorisé leur dissémination. Aujourd'hui, si l'incidence des SDMR varie beaucoup d'un pays à l'autre en Europe, elle est forte en France qui représente l'un des pays les plus touchés par ces problèmes, au même titre cependant que les Etats-Unis ou l'Australie. Après avoir observé une croissance des années 60 à 95 puis une stabilisation, suivie d'une décroissance à partir de 95, on assiste aujourd'hui à une stabilisation, et un plafonnement des effets engendrés par les mesures mises en place depuis le début des années 1990. Il semble que ce problème soit essentiellement lié à la forte prévalence rencontrée dans les centres de long séjours (score catastrophique de portage parmi les patients) ainsi que dans les services de rééducation ou les services qui se caractérisent par un recrutement important de personnes âgées. A l'inverse, les services de réanimation, après avoir vécu une période difficile, faite d'une prévalence élevée, ont vu leur score diminuer de façon largement significative. L'épidémiologie des SDMR est basée sur la notion de clonalité. Une souche particulière peut diffuser sur un territoire très large, ce qui explique la similitude des souches isolées d'un endroit à un autre. C'est ainsi que depuis l'apparition des SARM en 1961, se sont succédées plusieurs vagues de souches clonales, phénomène visualisé par l'alternance de souches de résistance hétérogène et homogène à la méticilline. Si la dissémination des SARM en milieu hospitalier est aujourd'hui assez bien identifiée par les mesures de dépistage dont l'application peut être néanmoins controversée, la dissémination des SARM dans la communauté est totalement ignorée. Les sujets contaminés ne faisant que de rares infections, celles-ci ne peuvent représenter le signal d'alerte qui a été à la base des mesures hospitalières. Aucune grande enquête n'est aujourd'hui réalisée dans la communauté sur le portage de SARM. Lorsqu'une enquête est réalisée, les conclusions sont difficilement exploitables, les cas de portages ou d'infections à SDMR étant souvent difficilement répertoriés ou renseignés. On ne connaît pas le mode de diffusion du SARM hors du milieu de soins. Il y a quelques années certains affirmaient qu'il n'y avait aucune diffusion communautaire du SDMR, celui-ci n'y pouvait survivre. A ce jour, quelques éléments nous font revenir sur cette idée :

La durée de portage peut être très prolongée comme l'ont montré certaines études.

La transmission à partir de personnes à risque a été démontrée : le personnel peut être porteur persistant de SDMR et transmettre la souche à leurs proches. Les animaux familiers peuvent être porteurs et vecteurs de transmission. Pour mettre en évidence ce portage et le risque qu'il représente pour une population, il faut aller le chercher car il n'existe que de rares infections et 99 % de la population se contentera d'être simplement porteur. Ce type d'enquête représente un énorme travail associé à un coût très élevé. Néanmoins, les informations qu'elle peut apporter sont des éléments sur le mode de diffusion dans la communauté ainsi que la définition des personnes à risque qui pourraient dès lors être prises en compte lors d'hospitalisations éventuelles.

## Références

1. Lepelletier, D., Richet, H. Surveillance et contrôle des infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline dans les Hôpitaux Français. BEH, 06/2001.
2. Working Party Report. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitals. J. Hosp. Infect. 1998, 39 : 253-290
3. MacKinnon, M.M., Allen, K.D. Long term MRSA carriage in hospital patients. J. Hosp. Infect. 2000, 46 : 216-221.
4. Scott, G.M., Thomson, R., Malone-Lee, J., Ridgway, G.L. Cross-infection between animals and man: possible feline transmission of *Staphylococcus aureus* infection in humans. Hosp. Infect. 1988, 12 : 29-34.

# Les nouveaux antistaphylococciques

---

Bruno FANTIN

Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon  
INSERM EMI-U 9933  
CHU Xavier Bichat, Paris

La recherche de nouveaux antistaphylococciques actifs sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) se justifie par les différentes limites des glycopeptides (pharmacodynamie, modalités d'administration, émergence de souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides), mais aussi par la multirésistance habituelle des souches de SARM limitant considérablement la possibilité d'utiliser d'autres antibiotiques en association aux glycopeptides.

Deux molécules ont récemment été commercialisées aux Etats-Unis ou en France : la quinupristine/dalfopristine et le linezolide. Ces deux antibiotiques sont actifs *in vitro* sur les coques gram positifs résistants aux antibiotiques de référence et ont une certaine activité sur les anaérobies, justifiant leur positionnement dans le traitement des infections nosocomiales, notamment à SARM, et dans les cellulites.

La quinupristine/dalfopristine est une streptogramine injectable associant deux composés, une streptogramine B (la quinupristine) et A (la dalfopristine), synergiques et bactéricides sur les staphylocoques. La CMI<sub>90</sub> varie de 0.5 à 1 mg/L pour les staphylocoques, coagulase positif ou négatif, quelle que soit la sensibilité à l'oxacilline et aux glycopeptides. *in vitro* et *in vivo*, la bactéricidie est diminuée en cas de résistance à la quinupristine, identifiable sur l'antibiogramme par une résistance à la clindamycine. L'activité de cet antibiotique est concentration ou dose-dépendante *in vitro* et *in vivo*. Il existe un effet post-antibiotique prolongé et une bonne pénétration intracellulaire. La métabolisation hépatique peut donner lieu à des interférences médicamenteuses. L'élimination est essentiellement digestive. Expérimentalement, l'association à la rifampicine est extrêmement bactéricide et synergique et prévient l'émergence de résistance en cas de sensibilité à la quinupristine (ou la clindamycine), même si la souche est résistante à la dalfopristine ; en cas de résistance à la quinupristine (ou la clindamycine), seule l'association à une bêta-lactamine ou la vancomycine apporte un bénéfice. Cliniquement, à la dose de 7.5 mg/kg i.v. toutes les 8 heures par voie centrale, l'activité de la quinupristine/dalfopristine est comparable à celle de la vancomycine, dans le traitement des pneumopathies nosocomiales, en association avec une antibiothérapie active sur les bacilles à gram négatif. Les principaux effets secondaires, sont la possibilité de survenue de troubles digestifs, d'arthralgies myalgies et de rash.

Le linezolide est une oxazolidinone inhibant la synthèse protéique à un stade précoce, sans résistance croisée avec les autres molécules agissant sur la sous-unité 50 S du ribosome. La CMI<sub>90</sub> varie de 2 à 4 mg/L pour les staphylocoques, coagulase positif ou négatif, quelle que soit la sensibilité à l'oxacilline et aux glycopeptides. *in vitro* et *in vivo*, l'effet bactéricide est peu marqué et essentiellement temps-dépendant. Un temps pendant lequel les concentrations sériques (T>CMI) de linezolide sont de l'ordre de 40 % est nécessaire pour obtenir un effet bactériostatique *in vivo*. Cependant, dans l'endocardite expérimentale à SARM, une résiduelle égale à 5 fois la CMI était nécessaire pour obtenir une bactéricidie comparable à celle de la vancomycine, et un T>CMI de 75 % ne permet pas d'obtenir un effet équivalent à celui de la cefazoline dans un modèle d'ostéite à SDMS. L'intérêt majeur de cette molécule repose sur l'existence d'une forme injectable et orale dont la biodisponibilité est proche de 100 %. La demi-vie d'élimination de 4-5 h permet 2 administrations quotidiennes ;

l'élimination est urinaire. L'activité du linezolide à la dose de 600 mg iv toutes les 12 heures est comparable à celle de la vancomycine dans le traitement des pneumopathies nosocomiales en association avec une antibiothérapie active sur les bacilles à gram négatif. La tolérance du linezolide est très bonne. Des thrombopénies modérées transitoires ont été rapportées.

L'utilisation optimale de ces molécules en clinique, par rapport à celle de la vancomycine, reste à évaluer. Clairement, il s'agira d'indications prouvées bactériologiquement. Des souches résistantes ont déjà été décrites avec ces deux antibiotiques. L'intérêt potentiel de la quinupristine/dalfopristine en association à la vancomycine reste à préciser en clinique. L'intérêt majeur du linezolide réside dans sa forme orale et la possibilité de prolonger un traitement initial par vancomycine.

# On ne doit pas isoler les malades porteurs de Staphylocoques dorés résistants à la méticilline

---

Emmanuelle GIROU

*Unité d'Hygiène et prévention de l'Infection  
Hôpital Henri Mondor, Créteil*

En France, le programme de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes a été proposé aux hôpitaux au début des années 90, il y a donc maintenant près de 10 ans. L'heure du bilan a sonné et force est de constater que les résultats en ce qui concerne le contrôle de l'épidémie nationale de Staphylocoques dorés méticilline-résistants (SDMR) ne sont guère encourageants. Globalement, l'incidence de ces bactéries ne diminue pas en dépit des efforts apparemment déployés.

Quelques hypothèses expliquant cet échec peuvent être avancées :

1. Les mesures de contrôle adéquates sont impossibles à mettre en œuvre dans la plupart des structures de soins.
2. Les mesures de contrôle recommandées sont plutôt fondées sur des théories que sur des évaluations scientifiques.
3. Ces mesures ont par ailleurs des effets indésirables tels que surcoût financier, toxicité des traitements utilisés pour la décolonisation des porteurs, et conséquences sur la prise en charge et l'état psychologique des malades.
4. Le rationnel et les bénéfices attendus de la politique spécifique de contrôle de la transmission des SDMR ne sont pas clairement exposés.

L'heure est venue de revenir vers une politique de contrôle de l'infection plus pragmatique en portant nos efforts d'une part sur l'observance des précautions standard pour prévenir la transmission croisée manuportée dans sa globalité (les SDMR n'en sont qu'un marqueur) et d'autre part sur l'usage raisonné des antibiotiques, seule vraie mesure capable de prévenir l'apparition de bactéries multirésistantes.

