

Épidémiologie et prise en charge des difficultés thérapeutiques dans les infections nosocomiales à staphylocoque résistant à la méticilline : étude PROPHYL

J.P. Sollet^{1,*}, R. Gauzit²

¹Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier Victor-Dupouy, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, 95100 Argenteuil ; ²département d'anesthésie-réanimation, hôpital Jean-Verdier, avenue du 14-juillet, 93143 Bondy cedex, France

Résumé

Nous rapportons les résultats d'une étude prospective portant sur le profil des patients atteints d'infection nosocomiale à staphylocoque résistant à la méticilline et se trouvant, pour quelque raison que ce soit, en situation de difficulté thérapeutique. Cette étude, baptisée « PROPHYL », a été menée au cours d'une période de quatre mois auprès d'un vaste échantillon représentatif des services de réanimation français. La fréquence des difficultés thérapeutiques constatées était de 23 % lors du traitement par des glycopeptides des 581 cas d'infections nosocomiales (60 % de *Staphylococcus aureus* et 40 % de staphylocoque à coagulase négative). Les échecs cliniques étaient prédominants, suivis de l'insuffisance rénale préexistante ou apparue en cours de traitement, et d'une diminution de la sensibilité aux glycopeptides. Compte tenu de la diversité de ces difficultés, des recommandations de prise en charge paraissent nécessaires. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

échec / glycopeptides / infection nosocomiale / réanimation / résistance / staphylocoque / tolérance / traitement

Summary – Therapeutic problems and nosocomial infection due to methicillin-resistant staphylococci.

The main aim of this four-month prospective study performed in a randomized sample of French intensive care units was to determine the epidemiological characteristics of patients with nosocomial infection due to methicillin-resistant staphylococci. The secondary aim was to identify problems related to the treatment with glycopeptides. Over this period, 581 cases of nosocomial infection were identified ; 60 % due to *Staphylococcus aureus* and 40 % to coagulase negative staphylococci. The problems in relation to treatment were the following : clinical failure in spite of adequacy of antibiotics, pre-existing or occurrence of renal insufficiency, decreased susceptibility to glycopeptides. Because variety of management problems, guidelines were advocated. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

failure / glycopeptide / intensive care / nosocomial infection / resistance / safety / staphylococci / treatment

*Correspondance.

Adresse e-mail : jps@fc.horus-medical.fr (J.P. Sollet).

OBJECTIFS ET MÉTHODES

Objectif principal

L'enquête visait à évaluer le profil des patients de réanimation atteints d'infection nosocomiale à staphylocoque (doré ou à coagulase négative) résistant à la méticilline (SRM) et se trouvant du fait de cette infection en situation de difficulté thérapeutique.

Objectifs secondaires

L'enquête se proposait aussi d'évaluer l'incidence des infections nosocomiales à SRM, la fréquence des situations de difficulté thérapeutique parmi ces infections, et enfin de déterminer les critères selon lesquels les réanimateurs considéraient ces infections comme une situation de difficulté thérapeutique.

Méthodes

Un échantillon aléatoire de 240 services de réanimation français a été constitué, à l'exclusion des services de pédiatrie.

Après une enquête préliminaire de pratique (dont il ne sera pas question ici), les services participants ont fait l'objet d'une observation prospective d'une durée de quatre mois. Les données recueillies ont porté sur l'activité du service, sur le nombre de patients pris en charge, sur le nombre d'infections à SRM, sur le nombre et la nature des situations jugées difficiles au plan thérapeutique parmi ces infections, et sur l'attitude thérapeutique adoptée.

Contrôle de qualité

La qualité des données recueillies a été contrôlée en faisant appel à des attachés de recherche en épidémiologie, extérieurs aux unités de réanimation, qui ont vérifié les données dans 30 centres tirés au sort.

Définition des difficultés thérapeutiques

La définition de la difficulté thérapeutique a été délibérément large, incluant toutes les circonstances dans lesquelles l'investigateur éprouvait une difficulté particulière pour maintenir une antibiothérapie optimale, que cette difficulté le conduise à l'arrêt du traitement ou rende sa gestion difficile.

Nous avons distingué pour l'analyse trois catégories principales.

Difficultés thérapeutiques d'ordre bactériologique

Ces difficultés apparaissent lorsque le staphylocoque est de sensibilité réduite (CMI comprise entre 4 et

16 mg·L⁻¹) ou résistant (CMI supérieure à 16 mg·L⁻¹) aux glycopeptides. Cette résistance peut être présente d'emblée ou apparaître en cours de traitement.

Difficultés thérapeutiques liées au patient

Elles peuvent relever d'une allergie aux glycopeptides : réactions anaphylactoïdes (*red man syndrome*), réactions immuno-allergiques ; ou d'une condition métabolique : essentiellement insuffisance rénale. La source de la difficulté thérapeutique est parfois connue au préalable (antécédent d'allergie, insuffisance rénale préexistante). Elle peut aussi apparaître sous traitement.

Échec thérapeutique

En l'absence d'amélioration clinique après 48 heures, malgré un traitement adapté.

RÉSULTATS

Caractéristiques des services

L'analyse porte sur les données fournies par 192 services. Leurs caractéristiques reflètent ce que l'on sait des services de réanimation français : 64 % d'entre eux sont des unités de réanimation polyvalente, 15 % sont exclusivement médicales et 21 % exclusivement chirurgicales.

En moyenne (\pm DS), ces services disposent de 12 lits (\pm 4). Le nombre d'admissions au cours de l'année 2000 a été de 532 (\pm 274) et la durée moyenne de séjour de 7,6 jours (\pm 3,4).

Population de patients avec infection à SRM

Les données relatives aux populations de patients portent sur 131 centres.

Au total, 18 221 patients ont été admis au cours de la période considérée, ce qui représente 140 387 journées-patients, 78 804 journées de ventilation mécanique et 85 461 journées avec cathéter veineux central.

Cent dix-huit centres sur 131 (soit 90 %) ont été confrontés à au moins un cas d'infection à SRM. Le nombre total de patients atteints d'infection nosocomiale à SRM était de 581, soit en moyenne près de cinq cas par centre. Il s'agissait de 64 % d'hommes. L'âge moyen était de 61 \pm 17 ans. Le score de gravité à l'admission était élevé, IGS II moyen : 44 \pm (18,4), avec une grande dispersion des valeurs (6 à 116). Dans 69 % des cas, l'infection était acquise en réanimation. Le staphylocoque en cause était de type *aureus* dans 61 % des cas, à coagulase négative dans 40 % des cas (sept cas d'infection mixte).

L'incidence globale des infections à SRM au cours de la période considérée a donc été de 4,1 pour 1 000 journées-patients. Celle des pneumonies a été de

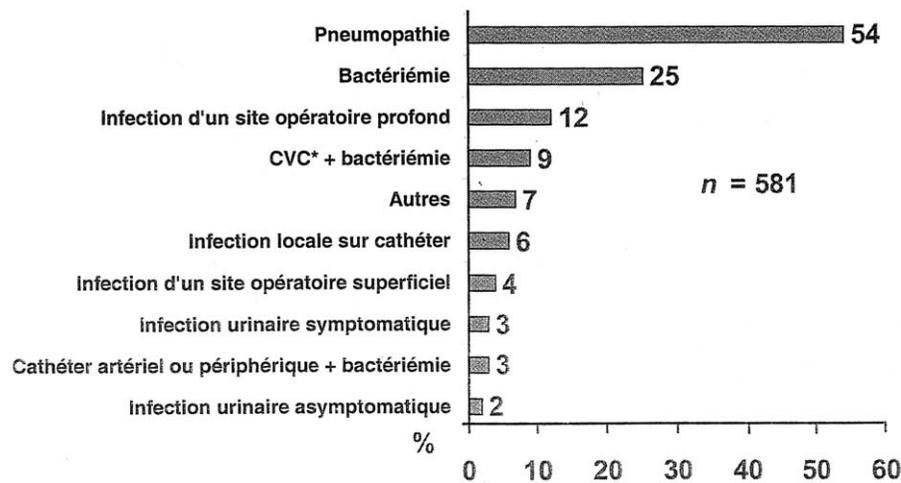


Figure 1. Sites (en %) des infections nosocomiales à SRM en réanimation ($n = 581$ patients).
*CVC = cathéter veineux central.

4 pour 1 000 journées de ventilation et celle des bactériémies de 0,6 pour 1 000 journées avec cathéter veineux central.

Les sites des infections (*figure 1*) étaient dominés par les pneumopathies (54 %), les infections du site opératoire (12 %), les bactériémies liées à un cathéter (12 %). Dans 25 % des cas, l'origine des bactériémies n'était pas toujours identifiée.

Population des patients avec difficultés thérapeutiques et nature de la difficulté

Parmi les 581 cas d'infection nosocomiale à SRM, 133 patients, soit 23 %, ont posé des difficultés thérapeutiques particulières. Elles se sont présentées dans 85 des 118 centres ayant déclaré des infections à SRM, soit 72 % des centres.

Cent trente de ces 133 situations sont évaluables pour l'analyse du profil des patients.

L'échec thérapeutique (absence d'amélioration clinique à 48 heures) venait en tête des motifs de difficulté avec 45 patients (*figure 2*). L'insuffisance rénale rendant difficile l'optimisation du traitement était au second rang (39 citations), mais si l'on en rapproche les cas de toxicité rénale médicamenteuse (30 citations), les difficultés liées à la fonction rénale se situaient globalement à la première place. Les difficultés liées à une diminution de la sensibilité aux glycopeptides représentaient moins d'un cas sur 3 (31 patients). L'émergence d'une bactérie de sensibilité diminuée en cours de traitement était une éventualité rare (11 citations). Les manifestations d'intolérance étaient minoritaires parmi les motifs de difficulté thérapeutique : *red man syndrome*, atteintes immuno-allergiques, autres effets indésirables comptent chacun pour moins de cinq citations.

La fréquence des motifs classés « autres » (27) témoigne de la diversité des difficultés thérapeutiques, souvent intriquées.

Profil bactériologique et difficultés liées au staphylocoque

La proportion de *Staphylococcus aureus* (SA) et de staphylocoques à coagulase négative (SCN) était sensiblement la même dans la population des patients avec difficultés thérapeutiques que dans la population totale de patients infectés par un SRM : 55 % de SARM et 45 % de SCNRM (dont 60 % de *S. epidermidis*). Parmi les SARM, 86 % étaient résistants à l'érythromycine (81 % de phénotypes MLS_B constitutifs) et 45 % étaient sensibles à la gentamicine. Parmi les SCNRM, ces proportions étaient respectivement de 75 % et 32 %. Ces données sont conformes à l'épidémiologie habituelle des services de réanimation français.

Il existait dans 63 % des cas avec difficulté thérapeutique une infection associée : à *Pseudomonas aeruginosa* dans 21 % des cas, à la levure dans 14 %.

Parmi les 31 cas rapportés de difficultés thérapeutiques liées à une réduction ou une absence de sensibilité aux glycopeptides, 17 concernaient un SCN et 14 un SA. Le défaut de sensibilité a entraîné une modification de l'antibiothérapie dans cinq cas pour les SCN, dans huit cas pour les SA. Le choix thérapeutique dans les SARM s'était porté quatre fois sur l'association de vancomycine et de Synercid®. L'existence d'un « effet centre » apparaît clairement pour les souches GISA (*glycopeptide intermediate S. aureus*), 5 sur 14 ayant été isolées dans un seul et même centre.

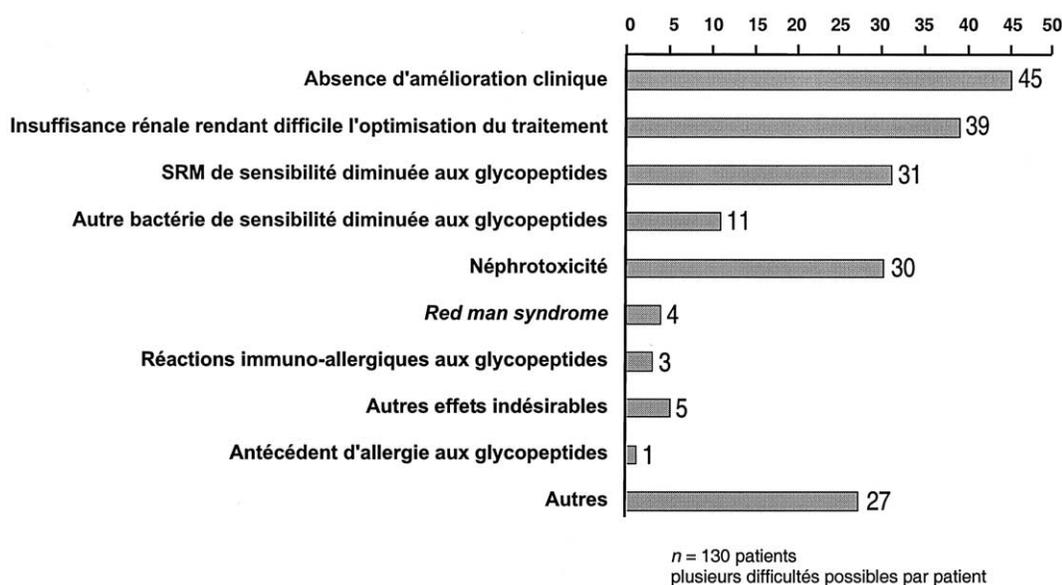


Figure 2. Nature des difficultés thérapeutiques rencontrées dans les infections nosocomiales à SRM ($n = 130$ patients, plusieurs difficultés possibles par patient).

Attitude thérapeutique adoptée à partir de la difficulté

Pour 71 % des patients, l'attitude thérapeutique a comporté au moins une mesure autre que l'adaptation ou la modification de l'antibiothérapie : ablation d'un cathéter veineux central (66 %) ou artériel (30 %), intervention chirurgicale (28 %), ablation d'une sonde urinaire (17 %), d'un cathéter périphérique (11 %) ou d'un autre matériel (7 %).

L'antibiothérapie utilisée à partir du moment où la difficulté est apparue (toutes causes confondues de difficulté) comportait dans 34 cas la vancomycine et dans 17 cas Synercid[®]. Les choix thérapeutiques se caractérisaient cependant par une grande diversité (figure 3).

Pronostic

L'évolution était connue pour tous les patients 14 jours après l'apparition de la difficulté thérapeutique. Malgré la relative brièveté de cette période de suivi, le pronostic apparaît sévère. Le taux de décès atteignait 25 % ; 28 % des patients ont quitté le service et 47 % étaient encore hospitalisés en réanimation. Dans 32 % des cas, la source de la difficulté thérapeutique persistait à j14 (notamment l'insuffisance rénale).

CONCLUSION

Les infections nosocomiales à SRM représentent un important problème dans les services de réanimation. Au cours d'une période de 4 mois, 90 % des unités y

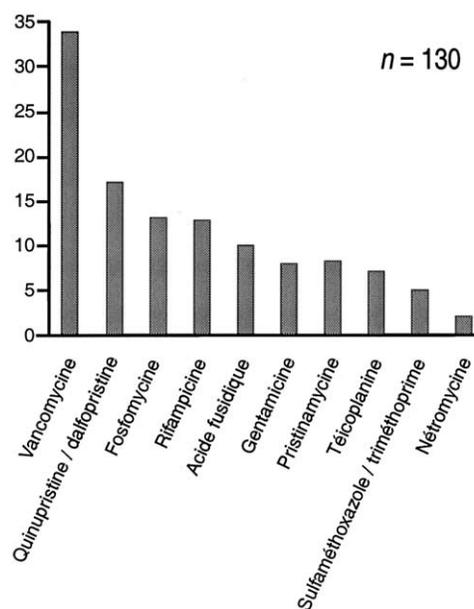


Figure 3. Antibiotiques antistaphylococciques institués à partir de la difficulté thérapeutique.

ont été confrontés au moins une fois. L'enquête confirme que les infections à SRM surviennent préférentiellement chez des patients en état grave à l'admission, ce dont témoigne le score IGS moyen élevé. Elle montre aussi la grande fréquence des situations de difficulté thérapeutique au cours de ces infections (près d'un cas sur quatre). La fréquence réelle observée, 23 % des infections à SRM, est nettement supérieure à celle

indiquée par les mêmes cliniciens au cours de l'enquête déclarative préalable : ils avaient estimé à 10 % seulement (valeur médiane) la fréquence des situations de difficulté. Les difficultés les plus nombreuses sont celles liées à la fonction rénale, qu'il s'agisse d'une insuffisance rénale préexistante ou d'une toxicité des glycopeptides. Bien que moins fréquentes, les difficultés liées à une diminution de la sensibilité du staphylocoque aux glycopeptides sont réelles. Quelle que soit la nature de la difficulté, sa gestion varie notablement d'un service à l'autre. Cette variabilité pourrait traduire un besoin de recommandations plus précises de la part des sociétés savantes.

Bien que ce type d'enquête ne suffise pas à l'affirmer formellement, la survenue d'une difficulté thérapeutique au cours d'une infection nosocomiale à SRM semble représenter un facteur de gravité, dont témoigne le taux élevé de mortalité précoce : 25 % de décès à j14.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les laboratoires Aventis pour leur soutien et les investigateurs pour leur participation à cette étude : les docteurs Alzieu, Arnould, Avargues,

Baali, Bedock, Bellec, Beraud, Bermudez, Bertin-Maghit, Billot, Bodin-Gaudin, Bodonian, Bollaert, Bonadona, Bourgoin, Brofferio, Canonne, Capellier, Caramella, Carles, Cerf, Cerfon, Chausset, Cheikel, Cohendy, Combe, Combes, Condat, Conia, Corbin, Corne, Coudray, Courant, Cren, Da-Conceicao, De-Tinteniach, De-Vaumas, Dehee, Dermine, Desachy, Dhennin, Donati, Dubois, Durand, Édouard, Fabre, Favier, Fernandez, Fiani, Freys, Gaday, Gallego, Gartner, Gauzit, Gayet, Gervais, Gilhodes, Grenier, Guelon, Guerin, Guilhon, Guinard, Guittard, Hammami, Hamrouni, Henke, Hennequin, Her, Hira, Hugot, Jacob, Jacobs, Jegou, Kaidomar, Karam, Kempf, Korach, Kuteifan, Lafarge, Lalande, Lallement, Lanquetot, Lazard, Lazarovici, Le, Le Gall, Léger, Lemaire, Loeb, Loriferne, Mahul, Maindivide, Mardrus, Martin, Mateo, Mesny, Meurisse, Milesi-Defrance, Mimoz, Misset, Molano, Mouline, Mourvillier, Navarrot, Nghiem, Ossart, Page, Parmentier, Pascal, Perez, Peyre, Pham, Pillet, Plaisant, Plantefève, Pone, Poussel, Quentel-Soroko, Rammal, Ricome, Rigal, Robert, Ruyer, Saliba, Senjean, Soufarapis, Souweine, Tayoro, Tchenio, Timsit, Tronchon, Vargas, Vedel, Voltz.