

## Difficultés thérapeutiques lors de la prise en charge des infections à staphylocoque résistant à la méticilline ?

M. Wolff\*

Service de réanimation des maladies infectieuses, centre hospitalier Bichat-Claude-Bernard, AP/HP, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

### Résumé

Les infections sévères à staphylocoque résistant à la méticilline posent parfois des problèmes thérapeutiques difficiles. Si les règles de prescription des antibiotiques sont respectées et les concentrations suffisantes sériques et tissulaires atteintes, les échecs pharmacologiques doivent pouvoir être évités. Cette affirmation pourrait se trouver remise en cause par l'émergence de souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides même si ces souches sont une cause d'échec encore rare. La présence d'une infection endovasculaire, et notamment d'une endocardite, doit systématiquement être recherchée. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**échec thérapeutique / glycopeptides / *S. aureus***

### Summary – Methicillin-resistant *S. aureus* : a therapeutic challenge in ICU patients.

Glycopeptides remain the cornerstone of the treatment of severe infections caused by methicillin resistant *S. aureus*. Therapeutic failures may be due to failure of removing intravascular device, or the presence of secondary foci such as endocarditis. Up to now, pharmacological failures were rather uncommon provided that adequate serum levels are obtained. However, the emergence of glycopeptide intermediate *S. aureus* (GISA) strains may lead to an increased risk of failure. In patients infected with GISA strains, high serum levels of glycopeptides should be maintained. For these patients combination therapy should also be investigated. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**glycopeptides / *S. aureus* / therapeutic failures**

### UTILISER UNE ANTIBIOTHÉRAPIE D'EMBLÉE APPROPRIÉE

Un certain nombre d'études montre de façon assez convaincante qu'il existe une relation entre le pronostic des infections sévères et le caractère approprié ou non de l'antibiothérapie initiale [1]. Ainsi, l'antibiothérapie probabiliste peut se révéler inadaptée lorsqu'elle n'a pas pris en compte la possibilité d'une souche résistante à la méticilline (SARM). Cette situation est fortement improbable dans les infections communautaires. Plusieurs études, principalement aux États-Unis, ont cepen-

dant rapporté une augmentation de l'incidence des SARM « communautaires », chez des patients sans facteur de risque apparent [2]. En pratique, en l'absence d'hospitalisation récente, la présomption d'une infection à *S. aureus* ne devrait pas conduire à l'utilisation en première intention d'un glycopeptide dont l'effet bactéricide est retardé. En revanche, le risque qu'il s'agisse d'une SARM est beaucoup plus élevé en cas d'acquisition à l'hôpital, notamment en réanimation, et justifie donc l'administration initiale d'un glycopeptide. Plusieurs études ont montré que la résistance à la méticilline n'est pas en soi un facteur indépendant de

\*Correspondance.

Adresse e-mail : michel.wolff@bch.ap-hop-paris.fr (M. Wolff).

risque de décès au cours des bactériémies. En revanche, une étude cas-témoin effectuée sur 908 épisodes de septicémie à *S. aureus* retrouve une surmortalité liée à une antibiothérapie initiale non appropriée, celle-ci étant plus fréquente chez les patients infectés par une SARM [3]. Toutefois, dans une autre étude, le risque de décès au cours de septicémies à SARM n'était pas significativement augmenté en cas de non prescription initiale de vancomycine [4]. Si la souche est sensible à la méticilline, le glycopeptide sera remplacé par une  $\beta$ -lactamine active sur *S. aureus*.

## RECHERCHER ET TRAITER UN FOYER ENDOVASCULAIRE

### Matériel étranger et glycopeptides

La présence d'un matériel étranger est sans doute la cause d'échec la plus fréquente.

L'inefficacité relative de la vancomycine dans les infections à SARM sur matériel étranger est illustrée par une étude expérimentale réalisée dans un modèle d'infection chronique dans des cages sous-cutanées chez le rat [5]. L'étude a permis la comparaison des taux de stérilisation dans le matériel de la cage et dans le liquide baignant celle-ci. Les animaux ont été traités pendant 21 jours par la vancomycine ou par une fluoroquinolone (la fléroxacine) ou par l'association de fléroxacine et de rifampicine, ou par la triple association. Les résultats montrent que les monothérapies sont inefficaces. L'association de fléroxacine et de rifampicine permet de stériliser convenablement le liquide de la cage (15/17), mais de façon très inconstante seulement le matériel étranger infecté (7/17). Seule la triple association est efficace à la fois sur le liquide baignant la cage et sur l'infection du matériel étranger (12 stérilisations sur 13).

Les raisons de cette inefficacité relative sont de mieux en mieux connues. Elles tiennent notamment à des phénomènes d'adhésion des bactéries sur ces matériels et à des interactions entre les plaquettes et les bactéries. On a également démontré que les matériels prothétiques favorisaient le développement à leur contact de « petites colonies », c'est-à-dire de sous-populations de variants à croissance lente, de petite taille, peu sensibles aux antibiotiques et probablement responsables de persistances bactériennes et de rechutes. L'ablation d'un cathéter veineux central est impérative, celle d'une prothèse vasculaire peut se révéler délicate.

### Foyers endovasculaires

La persistance d'un foyer endovasculaire (endocardite ou thrombophlébite septique) est une cause majeure

d'échec. Toute persistance inexpliquée de l'état infectieux impose sa recherche attentive, y compris par échographie transœsophagienne, éventuellement répétée. La supériorité de l'échographie transœsophagienne sur l'échographie transthoracique a été démontrée dans les bactériémies à *Staphylococcus aureus*, grâce à une étude prospective ayant impliqué 103 patients fébriles ayant eu au moins une hémoculture positive [6]. Il s'agissait le plus souvent d'infections nosocomiales sur cathéter. Tous les patients ont bénéficié à la fois d'une échographie transthoracique et d'une échographie transœsophagienne. Ces examens étaient tous deux négatifs chez 77 patients. Avec les critères diagnostiques de Duke, l'échographie transœsophagienne a permis d'identifier 26 cas d'endocardite à staphylocoque doré, contre sept seulement pour l'échographie transthoracique ( $p < 0,0005$ ). Pour 19 patients, le résultat de l'échographie transthoracique était resté douteux. L'étude démontre ainsi à la fois la fréquence élevée des endocardites parmi les patients ayant une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* et l'intérêt diagnostique majeur de l'échographie transœsophagienne précoce.

Dans une série de 277 endocardites infectieuses nécessitant l'admission en réanimation dans les deux services de réanimation de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard, 29 (10 %) étaient des endocardites nosocomiales sur valve native [7]. *S. aureus* était en cause dans 24 cas et 11 fois il s'agissait d'une SARM. Dans cette série, la mortalité en réanimation des endocardites nosocomiales sur valve native était de 55 % contre 27 % pour les endocardites sur valve native communautaires.

Il est clair que l'absence d'éradication d'un foyer endovasculaire est un facteur de positivité prolongée des hémocultures. Ainsi, chez 31 patients atteints de septicémies à *Staphylococcus aureus*, la persistance d'hémocultures (sur résine) positives après j3 était significativement associée à la présence d'une infection intravasculaire, thrombophlébite ou endocardite (Lucet et al., série personnelle).

## RECHERCHER D'ÉVENTUELLES COMPLICATIONS MÉTASTATIQUES EXTRACARDIAQUES

Leur incidence est variable selon les séries et selon le recrutement des unités de réanimation. Dans une série de 244 patients hospitalisés avec au moins une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* (sensible ou non à la méticilline) [8], on relève 74 complications métastatiques, soit 30 %. Il s'agit pour près de la moitié d'endocardites ( $n = 32$ ). Les complications ostéo-articulaires sont également fréquentes (14 arthrites septiques, 14 épiburites ou spondylodiscites, huit ostéomyélites). Les autres localisations sont les abcès (11), superficiels ou profonds, les embolies septiques de loca-

lisations diverses (16), les méningites restant exceptionnelles (deux cas).

La même équipe a présenté en 2001 un travail portant sur 724 observations consécutives de patients adultes ayant une septicémie à staphylocoque doré [9]. Les auteurs ont recherché, parmi les données disponibles deux à quatre jours après la première hémoculture positive, les éléments prédictifs d'une forme compliquée (localisation secondaire, choc septique, décès). En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés au risque de forme compliquée étaient : la persistance d'hémocultures positives (OR = 3,23), l'absence d'élimination d'un foyer infectieux (OR = 2,04), la persistance de la fièvre (OR = 1,54) et l'augmentation du nombre d'hémocultures positives (OR = 1,20).

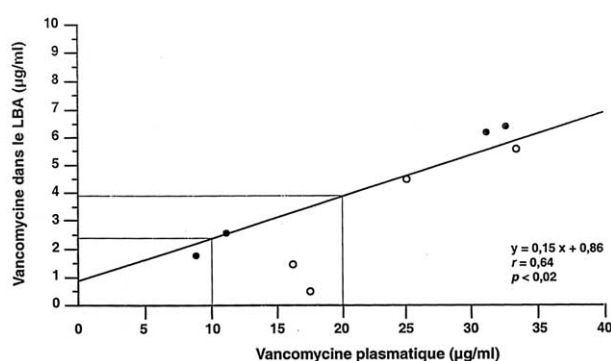
## RESPECTER LES BONNES PRATIQUES PHARMACOLOGIQUES

### Monitoring des concentrations sériques

Peu d'études ont évalué la relation succès thérapeutiques et concentrations sériques de glycopeptides. Cette relation est cependant suggérée par les échecs initiaux de la téicoplanine, clairement liés à des posologies insuffisantes, sans administration de doses de charge, avec pour conséquence des concentrations sériques résiduelles faibles [10].

Les concentrations sériques et tissulaires à atteindre devraient logiquement être modulées en fonction de la sensibilité du staphylocoque, avec pour objectif une concentration résiduelle d'au moins 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI). Même si de telles concentrations sériques sont atteintes, elles ne garantissent pas ipso facto des concentrations tissulaires adéquates. Les études montrent que le rapport entre les concentrations sériques et tissulaires varie selon le tissu considéré et selon le délai écoulé depuis l'injection [11, 12]. Les difficultés d'obtention de concentrations tissulaires efficaces semblent particulièrement importantes dans les infections ostéo-articulaires [12]. Plus la CMI est élevée, plus le risque d'insuffisance des concentrations tissulaires augmente.

L'étude des concentrations de vancomycine dans le liquide de lavage alvéolaire a été réalisée chez dix patients de réanimation, traités par la vancomycine à la dose de  $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$  en quatre injections intraveineuses [13]. La concentration sérique résiduelle moyenne après 24 heures de traitement était de  $16,3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  (extrêmes : 7,7–23,2). Elle était supérieure ou égale à  $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  dans huit cas sur dix (dont quatre cas =  $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ), soit des taux considérés comme satisfaisants obtenus pour la majorité des patients. En revanche, dans le liquide de lavage alvéolaire prélevé



**Figure 1.** Corrélation entre les concentrations de vancomycine dans le plasma et dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). D'après Lamer et al. [14], avec la permission de l'American Society for Microbiology.

simultanément, la concentration de vancomycine était inférieure dans 6 cas au seuil de détection. Pour les quatre autres patients, les concentrations étaient de 1,38, 2,13, 2,77 et  $1,95 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , ce qui peut être insuffisant pour des souches vis-à-vis desquelles la CMI de vancomycine atteint 1 ou  $2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . L'obtention de concentrations suffisantes dans le film alvéolaire, pour les souches vis-à-vis desquelles la CMI dépasse  $1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  nécessite des concentrations résiduelles ou permanentes supérieures à  $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  (figure 1) [14].

La mesure des concentrations sériques résiduelles de téicoplanine a fait l'objet de plusieurs études. Ainsi, dans une série de patients pédiatriques en réanimation [15], après trois injections de téicoplanine à la dose de  $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  espacées de 12 heures, la concentration sérique résiduelle n'était au moins égale à  $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  que dans 11 % des cas.

### Vancomycine : perfusion continue ou discontinue ?

Compte tenu du caractère temps-dépendant de la bactéricidie induite par la vancomycine, son utilisation en perfusion continue apparaît logique. Une étude multicentrique française, prospective et randomisée, a récemment comparé les deux modalités d'administration chez 119 patients atteints d'infection sévère à SRM (81 % de *S. aureus*). Les objectifs pharmacologiques étaient de  $10$  à  $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de concentration résiduelle pour le schéma discontinu,  $20$  à  $25 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de concentration à l'équilibre pour la perfusion continue. Tous les patients avaient une créatininémie sérique au plus égale à  $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  à l'entrée dans l'étude. Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes en termes d'échecs en fin de traitement, de toxicité rénale ou de mortalité (tableau I). En revanche, le délai d'obtention des critères pharmacologiques était plus court après perfusion continue ( $36 \pm 31$  heures contre  $51 \pm 39$ ,

**Tableau I.** Comparaison de la vancomycine en administration discontinue ou en perfusion continue chez 119 patients adultes de réanimation. D'après Wysocki et al. [16].

|   | Discontinue<br><i>n</i> = 58 | Continue<br><i>n</i> = 61 |
|---|------------------------------|---------------------------|
| Échec en fin de traitement                                | 11                           | 13                        |
| Décès en réanimation                                      | 19                           | 21                        |
| Créatininémie en fin de traitement                        | 108 ± 61                     | 120 ± 79                  |
| Délai d'obtention des objectifs de concentration (h ± ET) | 51 ± 39                      | 36 ± 31*                  |
| Nombre de dosages   | 11,8 ± 3,9                   | 7,7 ± 2,2 <sup>†</sup>    |
| Coût pour 10 jours (\$ US)                                | 454 ± 137                    | 321 ± 81 <sup>†</sup>     |

\**p* = 0,03 ; <sup>†</sup> *p* = 0,001.

*p* = 0,03). Le nombre de dosages réalisés a également été plus faible (7,7 ± 2,2 contre 11,8 ± 3,9, *p* = 0,001). Enfin, le coût du traitement est en moyenne inférieur d'environ 150 € avec le schéma continu [16].

### Posologie de la téicoplanine

Pour la téicoplanine, il paraît également souhaitable de moduler les objectifs de concentration résiduelle en fonction de l'infection en cause et/ou de la sensibilité de la souche de staphylocoque. Dans les endocardites, par exemple, il est licite de rechercher des concentrations résiduelles de 30 à 40 mg·L<sup>-1</sup> au lieu des 15 à 20 mg·L<sup>-1</sup> classiquement préconisés (tableau II).

Une modification très récente des mentions légales du produit permet officiellement de proposer des traitements d'entretien plus élevés de 12 mg·kg<sup>-1</sup> et plus si nécessaire, pour obtenir une concentration résiduelle stable de 20 et 30 mg·L<sup>-1</sup>, et ceci tout particulièrement dans les infections osseuses.

### DURÉE DE TRAITEMENT

Il n'existe aucune donnée clinique solide permettant de définir la durée optimale de traitement d'une infection sévère à staphylocoque résistant. Il n'est pas exclu que certaines rechutes (nouvel isolement de la souche initiale à l'arrêt du traitement, après une période d'éradication) soient liées à un traitement trop bref. Une durée de 7–10 jours est probablement suffisante pour les pneumonies acquises sous ventilation mécanique à *S. aureus* sensible à la méticilline [17]. Rien ne permet d'extrapo-

#### Causes possibles de l'échec du traitement d'une infection à staphylocoque

Matériel étranger  
Foyer endovasculaire  
Complication métastatique extracardiaque  
Échecs pharmacologiques  
Rechutes  
Émergence d'un *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides ?

ler ces recommandations aux pneumonies à staphylocoque résistant. Il est généralement admis que la durée de traitement des septicémies non compliquées sur cathéter doit être d'au moins 10 jours [18].

### CAUSES POSSIBLES DE RECHUTE

L'insuffisance de la durée du traitement n'est pas l'unique cause possible de rechute. Il existe peu de données de la littérature relatives à cette question particulière. Dans une étude récente portant sur 29 rechutes de septicémie à *Staphylococcus aureus* (sensible ou non à la méticilline) comparées à 271 témoins, les facteurs indépendants de risque de rechute étaient : l'hémodialyse (OR = 4,1) et, surtout, la présence d'un matériel étranger (OR = 18,2). En revanche, la résistance à la méticilline n'augmentait pas le risque (OR = 1) [19].

### SOUCHES DE SENSIBILITÉ DIMINUÉE AUX GLYCOPEPTIDES

Les observations initiales rapportées au Japon, aux États-Unis ou en France [20–22], montraient que ces souches apparaissaient presque toujours chez des patients soumis à des traitements très prolongés. Dans l'observation française [21], les concentrations résiduelles de vancomycine étaient plutôt faibles, de 10,4 mg·L<sup>-1</sup> en moyenne (extrêmes 6,2–19,7). L'incidence exacte de ces souches en France n'est pas bien connue [23]. Des infections, survenant généralement sous forme de bouffées épidémiques en réanimation, ont touché ces dernières années plusieurs centres hospitaliers. Le traitement des infections à GISA (*glycopeptide intermédiaire S. aureus*) n'est pas codifié. Il est probablement important d'obtenir des concentrations sériques résiduelles ou permanentes de glycopep-

**Tableau II.** Modulation des posologies de téicoplanine selon l'objectif de concentration résiduelle.

|   | 15–20   | 30–40   |
|---|---------|---|
| Concentration résiduelle cible (mg·L <sup>-1</sup> )      | 15–20   | 30–40   |
| Dose de charge (mg·kg <sup>-1</sup> ·12 h <sup>-1</sup> ) | 6       | 6 ou 12   |
| Durée de maintien de la dose de charge                    | 3 jours | 4 jours si 6 mg·12 h <sup>-1</sup><br>2 jours si 12 mg·12 h <sup>-1</sup> |
| Dose d'entretien (mg·kg <sup>-1</sup> ·j <sup>-1</sup> )  | 6       | 12  |

tides voisines de 30 mg·L<sup>-1</sup>. Toutefois, l'obtention de concentrations suffisantes dans les tissus, par exemple le poumon, n'est pas assurée, en particulier si la CMI atteint 4 mg·L<sup>-1</sup> [13, 14]. L'utilisation d'une association avec les glycopeptides semble alors raisonnable. Cependant, les données actuellement disponibles tant in vitro, animales ou cliniques, ne permettent pas de trancher sur le choix du meilleur partenaire : β-lactamine [24], cotrimoxazole, quinupristine-dalfopristine, linézolide.

## LES EFFETS INDÉSIRABLES DES GLYCOPEPTIDES

Dans les conditions d'utilisation recommandées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et en monothérapie, les glycopeptides sont bien tolérés. Pour la vancomycine, l'incidence de la néphrotoxicité est seulement de 5 à 8 % quand elle est utilisée seule, mais s'élève lorsque d'autres médicaments néphrotoxiques sont employés en association, ce qui est presque la règle en réanimation : elle atteint par exemple 20–22 % quand la vancomycine est associée à un aminoside. L'incidence de la néphrotoxicité semble plus faible pour la téicoplanine. En cas d'insuffisance rénale, si le glycopeptide est maintenu, il est nécessaire d'adapter les posologies et de renforcer la surveillance pharmacologique.

En cas d'intolérance cutanéomuqueuse à la vancomycine, l'emploi de la téicoplanine peut être discuté mais des réactions croisées peuvent survenir. Dans ce cas, le recours à une autre famille doit être envisagé : association quinupristine-dalfopristine (Synercid<sup>®</sup>), linézolide (Zyvoxid<sup>®</sup>).

## CONCLUSION

Les glycopeptides demeurent la pierre angulaire du traitement des infections à staphylocoques résistants à la méticilline. Au cours de infections graves, l'obtention de concentrations sériques (et donc tissulaires) est nécessaire. Elle sera probablement plus délicate à obtenir si les souches GISA voient leur incidence augmenter. Ainsi, en plus des causes classiques d'échec (matériel étranger, infection endovasculaire, autres localisations secondaires), on peut malheureusement s'attendre à une augmentation du nombre d'échecs pharmacodynamiques.

## RÉFÉRENCES

- 1 Kollef MH, Sherman G, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections : a risk factor for hospital mortality among critically-ill patients. *Chest* 1999 ; 115 : 462-74.
- 2 Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* in hospitalized adults and children without known factors. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 797-800.
- 3 Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *S. aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 368-73.
- 4 Roghmann MC. Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empiric therapy on survival in patients with *S. aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1001-4.
- 5 Chuard CC, Herrmann M, Vaudaux P, Waldvogel FA, Lew DP. Successful therapy of experimental foreign-body infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 ; 35 : 2611-6.
- 6 Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia : experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 1072-8.
- 7 Wolff M, Baudot J, Vuagnat A, Auburtin M, Chastre J, Régnier B, et al. Endocardites nosocomiales sur valve native en réanimation. XXX<sup>e</sup> Congrès de la Société de réanimation de langue française, 16-18 janvier 2002. *Réanimation* 2001 ; 10 : 122s.
- 8 Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists : experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 478-86.
- 9 Fowler V, Olsen M, Corey G, Woops C, Reller L, Cheng A, et al. Predictors of complications in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. ICAAC 2001, Chicago (abstract 1218).
- 10 Calain P, Krause KH, Vaudaux P, Auckenthaler R, Lew D, Waldvogel F, et al. Early termination of a prospective, randomized trial comparing teicoplanin and flucloxacillin for treating severe staphylococcal infections. *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 187-91.
- 11 Daschner FD, Kropec A. Glycopeptides in the treatment of staphylococcal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 ; 14 : S12-7.
- 12 Graziani AL, Lawsan LA, Gibson GA, Steinberg MA, MacGregor RR. Vancomycin concentrations in infected and non-infected human bone. *Antimicrob Agents Chemother* 1988 ; 32 : 1320-2.
- 13 Georges H, Leroy O, Alfandari S, Guery B, Roussel-Delvallez M, Dhennain C, et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 ; 16 (5) : 385-8.
- 14 Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 ; 37 : 281-6.
- 15 Sanchez A, Lopez-Herce J, Cueto E, Moral R. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1999 ; 44 : 407-9.
- 16 Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections : prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 2460-7.
- 17 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults : diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies : a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1711-25.
- 18 Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia : a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 75-82.
- 19 Fowler VG Jr, Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ, et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia : pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 1157-61.
- 20 Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H. Dissemination in Japanese

- hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997 ; 350 : 1670-3.
- 21 Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. Lancet 1998 ; 351 : 1212.
- 22 Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis 2001 ; 7 : 327-32.
- 23 Anonyme. Le point sur la situation épidémiologique actuelle de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) en France. Bull Epidémiol Hebd 2000 ; 23 : 97-9.
- 24 Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 1999 ; 43 : 1747-53.