Les pleuropneumopathies aiguës communautaires à staphylococcus aureus de l'adulte à Mayotte : étude rétrospective hospitalière

Simon Laurent

▶ **To cite this version:**

Simon Laurent. Les pleuropneumopathies aiguës communautaires à staphylococcus aureus de l'adulte à Mayotte : étude rétrospective hospitalière. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01468855

HAL Id: dumas-01468855

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01468855

Submitted on 15 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité PNEUMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Simon LAURENT

Né le 15/03/1984 à Roubaix

Le 27/10/2016

TITRE DE LA THESE

Les pleuropneumopathies aigües communautaires à staphylococcus aureus de l'adulte à Mayotte

Etude rétrospective hospitalière

Sous la direction du Dr MOUSSET Maud

Jury

Me le Professeur RAHERISON Chantal : Présidente

Mr le Professeur TUNON DE LARA José-Manuel

Mr le Professeur GIRODET Pierre-Olivier

Mr le Professeur BOYER Alexandre

Me le Docteur BLANCHARD Elodie

Année 2016 – N°3180

J’exprime tous mes remerciements à l’ensemble de mon jury :

Madame le Professeur Raherison,

Vous qui me faite l’honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Veuillez agréer l’expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Merci d’avoir été disponible pour m’écouter et m’orienter durant mon internat.

Monsieur le Professeur Tunon De Lara,

Vous me faites l’honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l’expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur BOYER Alexandre,

Vous me faites l’honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l’expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur GIRODET Pierre-Olivier,

Vous me faites l’honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l’expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Madame le Docteur BLANCHARD Elodie,

Vous me faites l’honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l’expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Merci d’avoir su me guider durant mon internat.

Madame le Docteur MOUSSET MAUD,

Merci d’avoir dirigé ce travail. Merci de m’avoir fait confiance.

A mes grands-parents. Ma grand-mère, Arlette, qui m'a tellement appris et qui m'apprend toujours.

A ma mère, Marie-Pierre, qui m'a toujours soutenu, sans douter. A mon père Jean-Jacques, qui aime les gens, la vie et son travail et beaucoup d'autres choses et qui n'a pas pu m'empêcher de faire comme lui.

A ceux qui m'ont ouvert la voie : Pierre-Amory CHOPINAUD, Adrien et Maxime QUERCY. Amis de toujours, liés par le destin.

A Xeou, Matthieu et Charles avec qui j'ai partagé l'internat et bien d'autres moments.

Aux praticiens hospitaliers de Mayotte et plus particulièrement à l'équipe de réanimation qui m'a énormément appris.

A mon frère et sa magnifique famille, Anne-Claire, Anaée, Eve et Marceau.

A mes sœurs Adèle, Violette et Jeanne.

A mon parrain, ma marraine, mes oncles, tantes, cousins, cousines.

A tous mes amis que je considère comme ma famille.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS---------- 8

PLAN

I. Introduction---------- **10**
II. Généralités ---------- **11**
1. Les staphylocoques---------- **11**
1.1. Portage cutanéomuqueux----------12
1.2. Adhésion et formation du biofilm ----------13
1.3. Interactions avec le système immunitaire ----------13
1.4. Enzymes et toxines ----------14
1.5. Régulation des gènes de virulence ----------15
1.6. Microbiologie ----------15
a. Sensibilité aux antibiotiques ----------15
b. Bactériologie/Méthode de détection ----------16
2. Clinique des infections à staphylocoque aureus ---------- **18**
2.1. Généralités ----------18
2.2. Infections broncho-pulmonaires ----------18
3. Traitement ---------- **20**
4. Contexte mahorais ---------- **22**
4.1. Contexte géographique ---------- 22
4.2. Contexte démographique ----------24
4.3. Contexte économique ---------- 25
4.4. Contexte climatique ---------- 26
4.5. Immigration clandestine ---------- 26
4.6. Organisation des soins ---------- 27
a. Contexte sanitaire global ----------27
b. Régime de sécurité sociale ---------- 28
c. Offre de soins ---------- 29
III. Méthodologie ---------- **30**
1. Lieu d'étude ---------- **30**
2. Type et durée de l'étude ---------- **30**
3. Echantillonnage ---------- **31**
4. Critères d'inclusion ---------- **32**
5. Critères de non inclusion ---------- **32**
6. Méthodes de collecte des données ---------- **32**
6.1. Données sociales et démographiques ---------- 32
6.2. Données cliniques et paracliniques ---------- 33
6.3. La prise en charge ---------- 34
6.4. L'évolution ---------- 34
7. Outils de collecte ---------- **34**
8. Les souches de SA au laboratoire de bactériologie ---------- **34**
9. Analyse statistique ---------- **35**

IV. Résultats ---------- 35
1. Généraux ---------- 35
2. Sociodémographiques ---------- 35
2.1 Sex-ratio ---------- 35
2.2 Conditions sociales ---------- 36
3. Répartition des cas autour de la période d'étude ---------- 36
4. Répartition géographique des cas ---------- 37
5. Données cliniques ---------- 38
5.1. Anamnèse ---------- 38
5.2. Présentation clinique au SAU ---------- 38
6. Données biologiques ---------- 40
6.1. Microbiologie ---------- 40
6.2. Biologie classique ---------- 41
7. Données d'imagerie ---------- 42
8. Prise en charge et évolution ---------- 46
8.1. Thérapie anti-infectieuse ---------- 46
8.2. Orientation ---------- 55
8.3. Mesures associées et évolution ---------- 56
9. Etude des sous populations SARM et PVL+ ---------- 60
V. Discussion ---------- 61
1. Sur le plan clinico-biologique ---------- 61
2. Sur le plan microbiologique ---------- 64
3. Sur le plan radiologique ---------- 66
4. Sur le plan de l'évolution ---------- 67
5. Sur le plan thérapeutique ---------- 69
6. Proposition de prise en charge ---------- 70
7. Critique de l'étude ---------- 72
BIBLIOGRAPHIE
ANNEXE 1 : Score IGSII
ANNEXE 2 : Séméiologie radiologique
ANNEXE 3 : Proposition d'antibiothérapie probabiliste des PAC Afssaps/SPILF

Table des figures

Carte 1 : Situation géographique de l'archipel des Comores ---------- 23

Carte 2 : Communes de Mayotte ---------- 24

Carte 3 : Répartition géographique des PAC SA et densité de population des communes de Mayotte ---------- 37

Diagramme 1 : Sex ratio ---------- 35

Diagramme 2 : Répartition des cas en fonction de la période de l'étude ---------- 36

Diagramme 3 : Comorbidités et manifestations ayant précédées les symptômes respiratoires ---------- 38

Diagramme 4 : Principales manifestations cliniques au SAU ---------- 39

Diagramme 5 : Type de prélèvements réalisés et positivité de ces derniers ---------- 40

Diagramme 6 : Proportion SAMS/SARM ----------40

Diagramme 7 : Profil de résistance des SARM ---------- 41

Diagramme 8 : Proportion atteinte unilobaire et multilobaire ---------- 42

Diagramme 9 : Présentation radiologique des PAC SA au SAU ---------- 43

Diagramme 10 : Type d'antibiothérapie instauré en pré-hospitalier ---------- 48

Diagramme 11 : Caractère associé ou non de l'antibiothérapie en pré-hospitalier ---------- 48

Diagramme 12 : Type d'antibiothérapie instauré au SAU ---------- 49

Diagramme 13 : Caractère associé ou non de l'antibiothérapie au SAU ---------- 49

Diagramme 14 : Type d'antibiothérapie instaurée en réanimation polyvalente ---------- 50

Diagramme 15 : Caractère associé ou non de l'antibiothérapie en réanimation ---------- 51

Diagramme 16 : Type d'antibiothérapie probabiliste instaurée en médecine ---------- 51

Diagramme 17 : Caractère associé ou non de l'antibiothérapie en médecine ---------- 52

Diagramme 18 : Type d'antibiothérapie anti-toxinique utilisée ---------- 55

Diagramme 19 : Orientation des patients après passage au SAU ---------- 55

Figure 1 : Types de pathologies imputables à SA----------11

Figure 2 : Niches écologiques prédominantes de SA----------12

Figure 3 : amas de staphylocoques avec polynucléaires en périphérie ----------16

Figure 4 : Colonies de SA sur gélose au sang ---------- 16

Figure 5 : Test rapide d'agglutination permettent de différencier SA des SCN en quelques secondes ----------17

Figure 6 : Interception d'un Kwassa par la PAF ----------27

Figure 7 : Micronodules et nodules flous centrolobulaires ---------- 43

Figure 8 : Nodule troués avec atteinte sous pleurale associé à quelques plages de verre dépoli ---------- 44

Figure 9 : Micronodules et nodules flous centrolobulaires avec réticulations septales ------- 44

Figure 10 : Abcès lobaire inférieure gauche. A noter des réticulations septales et du verre dépoli péri-lésionnel ---------- 45

Figure 11 : Condensation lobaire bilatérale dont une excavée avec verre dépoli péri-lésionnel ---------- 45

Graphique 1 : Evolution de la population mahoraise ---------- 24

Graphique 2 : Pyramide des âges Mayotte versus la France métropolitaine ----------25

Tableau I : Présentation clinique des PAC SA ---------- 19

TableauII: Propositions thérapeutiques en fonction du type d'infection et de la résistance -21

Tableau III : Indicateurs sanitaires Comores-Mayotte-France 2013 ----------28

Tableau IV : Flow-Chart ---------- 34

Tableau V : Antibiotiques testés sur staphylococcus spp. selon le CASFM en 2015 ---------- 35

Tableau VI : Caractéristiques biologiques des patients PAC SA au SAU ---------- 41

Tableau VII : Proposition d'antibiothérapie probabiliste des PAC SA Afssaps/SPILF --------- 46

Tableau VIII : Proposition thérapeutique en fonction du type d'infection et résistance ------ 47

Tableau IX : Signes de gravité et antibiothérapie probabiliste instaurée ---------- 53

Tableau X : Nombre de patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste adaptée puis adaptée au germe en hospitalisation ---------- 54

Tableau XI : Thérapie anti-toxinique et évolution ---------- 54

Tableau XII : Récapitulatif de la prise en charge et évolution ---------- 56

Tableau XIII : Caractéristiques des patients décédés ---------- 57

Tableau XIV : Comparaison des caractéristiques des patients décédés et survivants --------- 59

Tableau XV : Etude des sous-populations SARM et PVL+ : comparaison à la population générale ---------- 60

Tableau XVI : Proposition d'antibiothérapie probabiliste des PAC à Mayotte ---------- 72

Liste des abréviations

Afssaps : Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé

bpm : battements par minutes

CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CHM : Centre hospitalier de Mayotte

CNR : Centre national de référence

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

Cr : cycle respiratoire

CSSM : Caisse de Sécurité Sociale de Mayotte

CTC : Corticothérapie

DIM : Département d'information médicale

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation

ETO : Echographie cardiaque Trans-Oesophagienne

ETT : Echographie cardiaque Trans-Thoracique

FC : Fréquence cardiaque

FQAP : Fluoroquinolone anti-pneumococcique

FR : Fréquence respiratoire

IOT : Intubation Oro-Trachéale

IRA : Insuffisance respiratoire aigüe

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LPV : Leucotoxine de Panton Valentine

LT : Lymphocyte T

md : médiane

OHB : Oxygénothérapie Haut Débit

PAC : Pneumopathie aigüe communautaire

PAF : Police Aux Frontières

PDP : Prélèvement distal protégé

PFC : Plasma Frais Congelé

PIB : Produit Intérieur Brut (résultat final de l'activité de production au cours d'une année donnée des unités productrices résidentes (individus, entreprises et administrations))

PNN : Polynucléaire Neutrophiles

SA : Staphylocoque aureus

SAg : Superantigène

SAMS : Staphylocoque aureus sensible à la méticilline

SARM : Staphylocoque aureus résistant à la méticilline

SARM-C : SARM communautaire

SARM-N : SARM nosocomial

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Spilf : Société de pathologie infectieuse de langue française

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

VI : Ventilation Invasive

VNI : Ventilation Non Invasive

Les pleuropneumopathies aigües communautaires à staphylocoque aureus de l'adulte à Mayotte

Etude rétrospective hospitalière

I. Introduction

Staphylocoque Aureus (SA), du fait de ses nombreux facteurs de virulence, est responsable d'infections suppuratives et toxiniques touchant l'ensemble de l'organisme. L'évolution peut être rapidement sévère en l'absence de traitement adéquat (1) et principalement lors d'infections à *SA* producteur de leucotoxine de Panton Valentine (*LPV*) (2) pourvoyeuses de pneumopathies nécrosantes avec une mortalité sévère (3–5). Les infections à *SA* en milieu tropical ont une mortalité plus élevée que dans les pays industrialisés (6) avec comme facteur de risque significatif de mortalité les infections respiratoires (7). Aucune étude dans la littérature n'a, à ma connaissance, traité des pneumopathies aigües communautaires à *SA* en milieu tropical chez l'adulte.

A Mayotte, 101ème département français, le climat est de type tropical humide et les conditions socio-économiques sont souvent précaires. Dans ce contexte la fréquence et les caractéristiques des infections staphylococciques dont les pneumopathies aigües communautaires (*PAC*) y semblent différentes (4,5). Sur 6 cas d'infections pleuro-pulmonaires chez l'enfant à Mayotte en 2008, 5 recherches de LPV ont été retrouvées positives sur les 5 envoyées au CNR de Lyon, seulement 1 patient a présenté des éléments évocateurs de pneumopathies staphylococcique nécrosante avec leucopénie initiale, infiltrats radiologiques diffus bilatéraux, signes de choc et aspirations trachéales sanglantes avec une aggravation rapide et un décès au 7ème jour. Il s'agissait du seul décès contrastant avec la mortalité habituellement décrite (3–5).

L'objectif primaire de cette étude est de décrire les présentations clinico-bio-radiologiques des PAC SA à Mayotte. En effet la mise en évidence d'un profil caractéristique permettrait une évocation rapide du diagnostic et donc une mise en route précoce du traitement, facteur déterminant du pronostic de cette pathologie. L'objectif secondaire est d'en préciser la prise en charge afin, éventuellement, d'obtenir une amélioration des pratiques sur l'île de Mayotte.

II. Généralités

1. Les staphylocoques

Les staphylocoques sont des bactéries ubiquitaires dont le réservoir principal est l'homme. Quarante-neuf espèces ont, à ce jour, été isolées dont 17 chez l'homme (8,9). La plupart appartiennent aux espèces dites « staphylocoques à coagulase négative » (*SCN*) qui font partie de la flore cutanéomuqueuse et colonisent l'ensemble des individus. Cependant, ces dernières peuvent être des pathogènes opportunistes.

En regard de ces espèces commensales peu pathogènes, 30% des individus sont colonisés par une espèce de staphylocoque plus virulente : staphylocoque aureus (*SA*) (10). Ce dernier est un pathogène majeur de l'homme à l'origine de pathologies souvent sévères aussi bien communautaires que dans les milieux de soins (1).

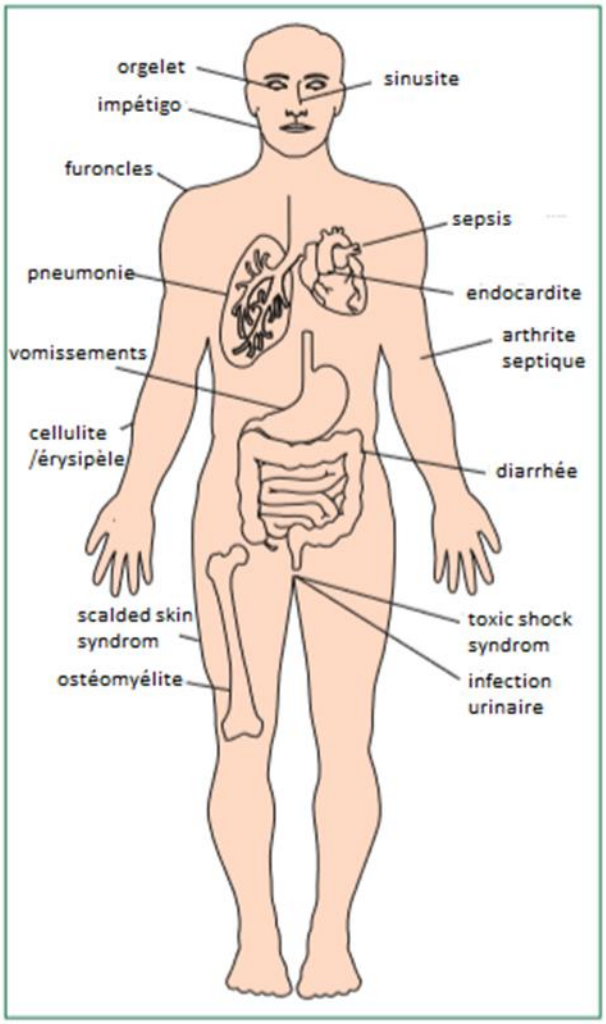


Figure 1 : Types de pathologies imputables à *SA* (11)

Les manifestations cliniques correspondantes peuvent résulter de trois mécanismes physiopathologiques : une réaction inflammatoire locale en réponse à une invasion circonscrite (peau), une dissémination hématogène ou un effet toxinique responsable d'une cascade inflammatoire systémique et de nécrose tissulaire.

L'évolution vers l'infection et la survie de la bactérie chez l'hôte dépend de son aptitude à coloniser les tissus et à échapper aux défenses immunitaires. Pour cela les staphylocoques, en particulier staphylocoque aureus, ont développé de multiples mécanismes dont la production de protéines extracellulaires, d'enzymes ainsi que d'hémolysines et de toxines (12). De plus, sous la pression de sélection des antibiotiques, la sensibilité des staphylocoques est en constante évolution et, de façon préoccupante, on constate la dissémination de souches communautaires de staphylocoque aureus résistant à la méticilline (SARM) qui est l'antibiotique anti staphylococcique de référence (13–24).

1.1. Portage cutanéomuqueux

Bien que *SA* puisse être cultivé à partir de multiples sites cutanéomuqueux de l'hôte sa niche écologique principale semble être les fosses nasales antérieures au niveau du vestibule (10,11).

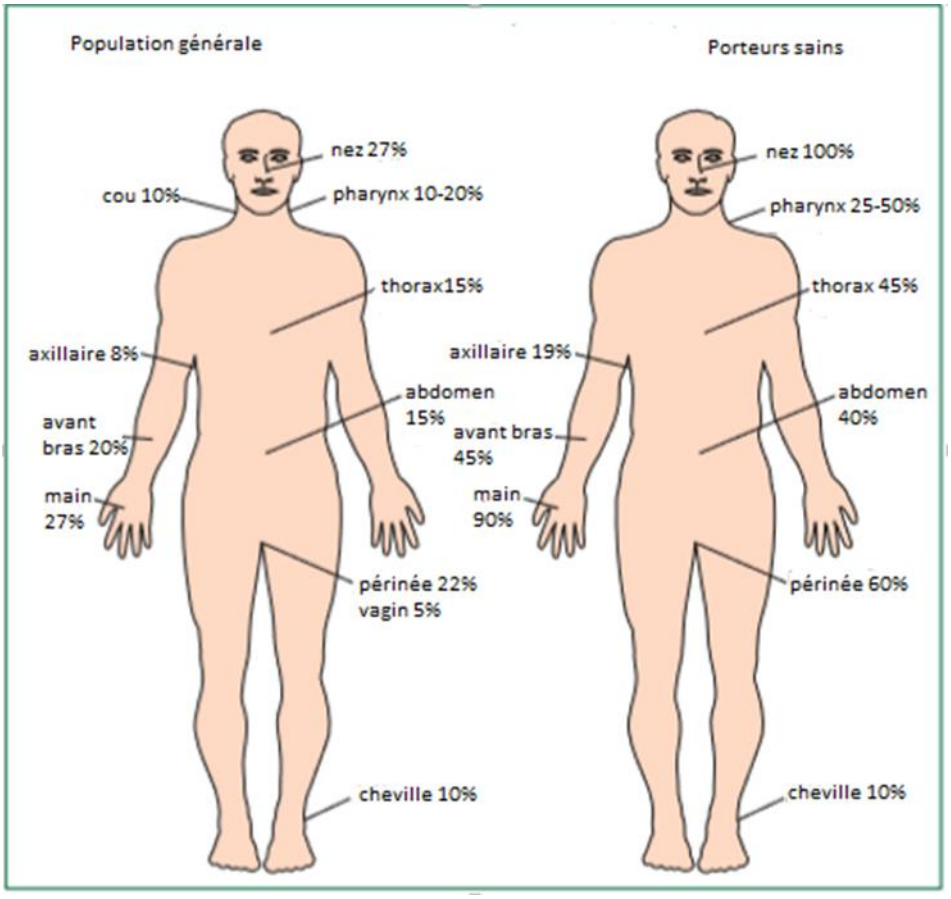


Figure 2 : Niches écologiques prédominantes de *SA* (11)

Son portage à ce niveau est un facteur de risque majeur d'infection communautaire et nosocomiales (25). Trois types sont décrits chez les individus sains : 20% (12-30%) sont porteurs permanent, 30% (16-70%) sont porteurs intermittents et 50% (16-69%) sont non porteurs (11). Cependant certains suggèrent que les porteurs intermittents et les non porteurs peuvent être regroupés dans la même catégorie (26). Les porteurs permanents ont souvent une charge bactérienne plus importante (25), par une souche unique de *SA* sur une longue période accroissant sa dissémination et le risque d'infection ; les porteurs intermittents le sont de souches différentes (27,28). Les déterminants du portage liés à l'hôte sont multiples ; l'âge avancé, le fait d'être un homme, l'alcoolisme chronique, le diabète, l'insuffisance rénale chronique terminale, les pathologies respiratoires chroniques, la dialyse, la toxicomanie, la séropositivité pour le VIH ou la fait d'avoir reçu une antibiothérapie préalable sont des facteurs de risque de portage (10). D'autres sont liés à l'environnement ou à la bactérie elle-même (29). La transmission croisée des souches entre individus est favorisé par le manuportage (12).

1.2. Adhésion et formation du biofilm

Pour adhérer avant de coloniser un tissu *SA* possède de nombreuses adhésines de surfaces appelées microbial surface component reconizing adhesive matrix molecule (MSCRAMM) (30). Ces dernières lui permettent d'adhérer à un grand nombre de protéines de l'hôte : protéine A permettant la liaison au facteur Willebrand présent au niveau des endothéliums lésés, les protéines de liaison au collagène, à la fibronectine ou encore les clumping factor A et B (ClfA et B) se liant au fibrinogène.

Après cette étape initiale d'adhésion les bactéries vont se multiplier, s'accumuler et de multiples interactions intercellulaires vont se mettre en place. Cela aboutit à la formation d'une structure appelée biofilm. Ce dernier est composé d'un ensemble de bactéries formant plusieurs couches, enchâssées dans une matrice extracellulaire polymérique qu'elles sécrètent, adhérentes entre elles et à un support. Ce n'est pas une structure inerte mais un ensemble complexe organisé en trois dimensions et traversé de canaux nutritifs.

Après maturation du biofilm les bactéries vont se détacher de cette formation complexe par l'intermédiaire de protéases et de nucléases favorisant ainsi la diffusion de l'infection (31).

1.3. Interactions avec le système immunitaire

SA a développé de multiples stratégies pour déjouer les mécanismes de défense immunitaire innée de l'hôte qu'il colonise et/ou infecte (32,33).

Le biofilm interagit également avec la réponse immunitaire. Les bactéries situées dans les couches les plus profondes de ce dernier sont peu accessibles aux antibiotiques et au système immunitaire. De plus, au sein d'un biofilm, les conditions particulières de pH,

d'osmolarité, d'oxygénation mais aussi la régulation du métabolisme bactérien à la baisse sont à l'origine d'une moindre sensibilité aux traitements antibiotiques (34).

L'immunité innée, première ligne de défense vis-à-vis des agents pathogènes, a un rôle fondamental pour éviter la colonisation et l'infection bactérienne. Elle met en jeu des mécanismes constitutifs comme la barrière cutanéomuqueuse, la sécrétion de peptides antimicrobiens cationiques, la sécrétion de lysozyme et la phagocytose. Elle met également en jeu des mécanismes inductibles. La réponse inflammatoire est déclenchée par les interactions entre des composants infectieux avec des récepteurs cellulaires ou solubles (complément). Les cytokines pro-inflammatoires et l'activation du complément permettent ensuite le recrutement des cellules immunitaires au site inflammatoire et la production d'opsonine avant la phase d'immunité acquise. *SA* peut interférer avec de nombreuses étapes de cette réaction. Il a la possibilité de neutraliser l'action de certaines défensines ; *SA* a également une résistance au lysozyme. La catalase et les pigments caroténoïdes lui confèrent un certain degré de résistance aux dérivés oxydatifs. Il a la capacité d'inhiber le recrutement des PNN au site de l'infection par la sécrétion d'inhibiteurs du chimiotactisme ou en empêchant certaines interactions membranaires (fixation, diapédèse, extravasation des PNN). Par ailleurs LPV est capable de provoquer la lyse des PNN directement. *SA* peut éviter la phagocytose en élaborant une capsule polysaccharidique modifiant la reconnaissance des motifs bactériens par les récepteurs dédiés (Pathogen Recognition Receptors PRR). *SA* produit trois types de SAg : la protéine A, les entérotoxines et la toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1). Un SAg est une protéine qui a la capacité de lier directement le fragment Fc des anticorps empêchant ainsi l'opsonisation. Il peut également contourner l'interaction spécifique CPA/LT par fixation directe et simultanée sur un récepteur correspondant à chacune de ces cellules provoquant une stimulation polyclonale aspécifique des LT à l'origine d'un relargage massif de cytokines provoquant une réponse inflammatoire disproportionnée.

La réaction immunitaire adaptative se mettant ensuite en place repose sur la reconnaissance des anticorps. Ces derniers reconnaissent de nombreux constituants de *SA* (acide téichoïque, peptidoglycanne, adhésines de surface…). Ces anticorps et la mémoire immunitaire semblent cependant insuffisants pour empêcher une nouvelle infection.

1.4. Enzymes et toxines

SA produit nombre d'exoenzymes, de protéines de membrane actives (hémolysine et leucocidine) et de toxines impliquées dans sa virulence. Ces exoenzymes ont des activités protéase, hyaluronidase, collagénase, lipase, élastase ou encore nucléase. Elles sont impliquées dans la destruction des tissus de l'hôte favorisant ainsi l'extension de l'infection et dans l'extraction de nutriments utiles à la bactérie. *SA* produit également une coagulase qui va favoriser la formation de thrombus septiques locaux favorisant la dissémination hématogène. Parmi les protéines de membrane actives les hémolysines ont la propriété de lyser les cellules eucaryotes. La LPV est une enzyme à deux

composants peptidiques, les composants S et F, codés respectivement par les gènes luk-S-PV et luk-F-PV ; elle appartient à la famille des « pore-forming-toxins ». La principale cible de la LPV est le PNN. Avant de le lyser, la LPV l'active induisant la libération de susbtances chimiotactiques (interleukine 8 et leucotriène B4), d'enzymes et de dérivés de l'oxygène (35).

1.5. Régulation des gènes de virulence

Trois grandes familles de régulateurs permettent à *SA* de contrôler l'expression de ses facteurs de virulence en fonction de son environnement. Le système central est agr (accessory gene regulator) composé d'un système de quorum sensing (agr D et B) réagissant à la densité bactérienne. Il agit par le biais d'un système à 2 composants contrôlant la transcription d'un ARN régulateur. En phase de croissance bactérienne, lorsque l'inoculum est faible, il n'intervient pas mais lorsque l'inoculum est élevé il réprime l'expression des facteurs d'adhésion et des protéines associées à la paroi et contrôle positivement l'expression des exoenzymes et toxines staphylococciques favorisant ainsi l'extension locorégionale de l'infection et sa dissémination.

1.6. Microbiologie

a. Sensibilité aux antibiotiques

Avant la découverte de la pénicilline les infections invasives à *SA* étaient souvent fatales. Aujourd'hui, sous la pression de sélection antibiotique, la sensibilité des staphylocoques est en constante évolution. En France, actuellement, 90% des souches sont résistantes à la pénicilline G par acquisition d'une pénicillinase dont le gène blaz est porté par un plasmide (36). Dans les années 1960, peu après la découverte de la méticilline, des souches de staphylocoques aureus résistant à cet antibiotique ont été mises en évidence chez des patients hospitalisés (37). Depuis le milieu des années 80 on a pu noter une propagation inquiétante de ces souches initialement nosocomiales (38) en milieu communautaires d'abord aux Etats-Unis (14,15,24,39,40) puis à travers le monde (17,19–23,41).

La résistance à la méticilline est liée à l'acquisition de protéines de liaison à la pénicilline (PLP) appelées PLP2a de faible affinité pour les bétalactamines expliquant une résistance croisée à ces dernières exceptée la ceftaroline (42). La PLP est codée par les gènes *mec* (*mec A* principalement) localisés sur des éléments génétiques chromosomiques mobiles appelés *staphylococcal cassette chromosome (SCC) mec* (36). Les *SCCmec* sont des îlots génétiques exogènes ayant la capacité de se mobiliser grâce à leur recombinases (*ccrA* et *B*), 11 types ont été décrits (43). Les types IV, V et VI sont associés aux SARM-C ; ils ne contiennent pas de multiples germes de résistance aux autres antibiotiques mais semblent liés à LPV et à d'autres exotoxines. Ces cassettes de structure plus petite peuvent diffuser en l'absence de sélection antibiotique (44). Leur émergence est indépendante des SARM nosocomiaux, leur dissémination étant liée à l'acquisition de ces

SCCmec de petite taille (45). Enfin la détection aux Etats-Unis et ce depuis une dizaine d'année de staphylocoques aureus résistant à la vancomycine (SARV) est une cause de préoccupation majeure (46).

b. Bactériologie classique/Méthode de détection

A l'examen direct on visualise des cocci GRAM positifs, la disposition en amas est plus caractéristique des staphylocoques mais ils peuvent être en tétrades, isolés ou en diplocoques. Le fait qu'ils soient nombreux et l'association avec des polynucléaires dans le prélèvement évoque fortement une infection à staphylocoque (47).

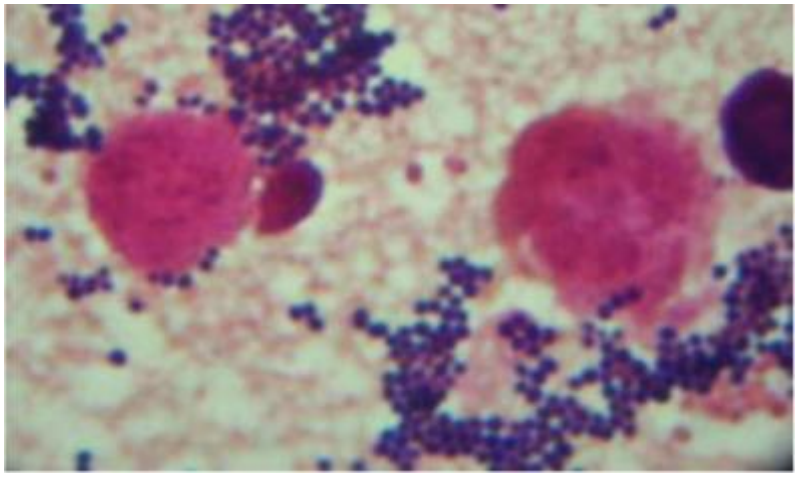


Figure 3 : amas de staphylocoques avec polynucléaires en périphérie (47)

Cependant le diagnostic définitif du genre et de l'espèce ne sera obtenu qu'après la culture et l'identification des souches ; les souches de *SA* élaborent un pigment qui donne une couleur jaune orangé aux colonies.

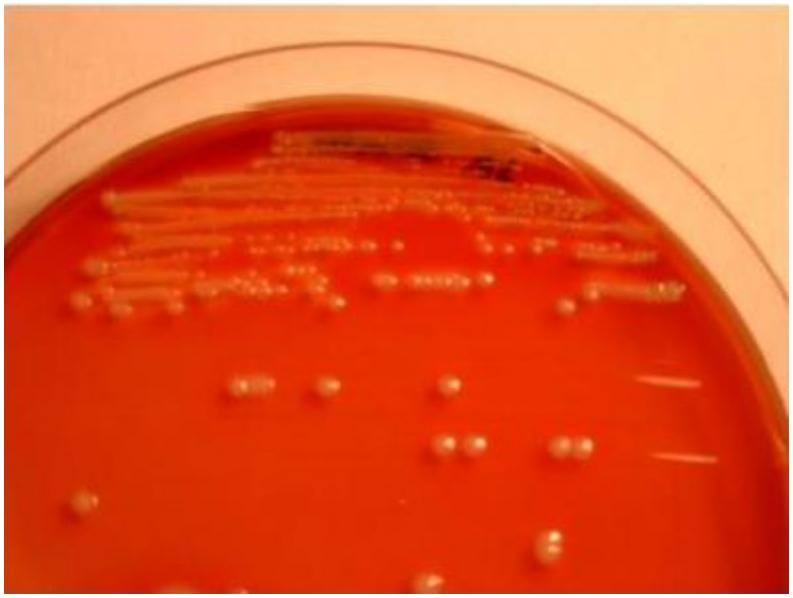


Figure 4 : Colonies de *SA* sur gélose au sang

Lorsque l'aspect macroscopique des colonies est compatible avec un staphylocoque (colonies lisses bombées de couleur blanche à jaune), le test de la catalase + permet de confirmer le genre staphylocoque (et d'exclure le genre streptocoque). Les tests rapides d'agglutination de billes de latex permettent de rechercher les protéines spécifiques de *SA* : coagulase, protéine A, antigènes de surface spécifiques. La sensibilité et la spécificité de ces tests rapides sont suffisantes pour un travail en routine. Lorsqu'un niveau de preuve plus élevé est nécessaire, l'identification biochimique peut être faite en 24h en galerie type API® ou en milieu liquide sur automate type VITEK® ou PHOENIX®. La spectrophotométrie de masse sur MALDI-TOF® est aussi utilisée en routine dans de nombreux laboratoires.

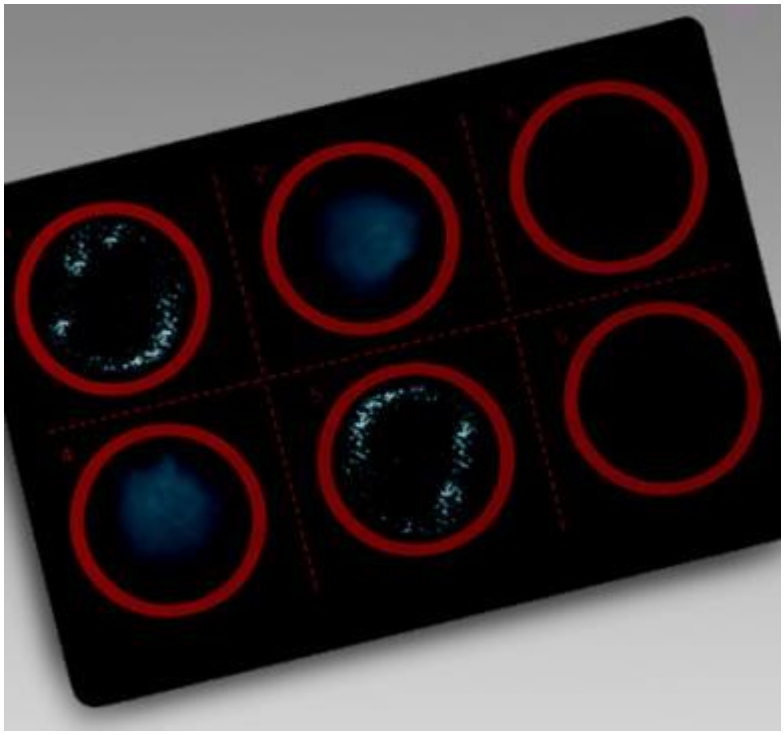


Figure 5 : Test rapide d'agglutination permettent de différencier *SA* des *SCN* en quelques secondes

Les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM) actualisées en 2015 fixent les modalités de réalisation et d'interprétation des antibiogrammes (48). La mesure des CMI par la méthode de diffusion en milieu gélose Muller-Hinton reste la méthode de routine la plus utilisée. La mesure du diamètre d'inhibition autour du disque de Céfoxitine 30µg permet de détecter les SARM. La recherche de la résistance aux pénicillines peut aussi se faire par biologie moléculaire (recherche et amplification du gène d'intérêt mecA ou mecC) ou par recherche de la protéine responsable de la résistance (dosage immuno-enzymatique de la PLP2a ou de la PLP2c après induction par des bétalactamines pour forcer l'expression du gène).

La recherche de PVL se fait en biologie moléculaire par PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative en temps réel :

A partir d'une petite quantité d'ADN cible cette technique permet de multiplier de façon exponentielle le gène recherché ; la détection des brins néoformés se fait par fluorescence. Le gène amplifié est ciblé par le choix des amorces introduites dans le milieu réactionnel : les amorces sont des oligonucléotides complémentaires de l'ADN bactérien, ceux-ci doivent encadrer le gène recherché.

Au CHM, la recherche de PVL est faite par une PCR triplex en temps réel (49). On ne cherche pas un seul gène mais trois de façon simultanée ; le milieu réactionnel contient donc 3 paires d'amorces permettent l'amplification et la détection des 3 gènes suivants :

- Gène *mecA* : recherche d'une résistance à la méticilline
- Gène *nuc* : identification de *SA*
- Gène codant pour la PVL

2. Clinique des infections à staphylocoque aureus

2.1 Généralités

Dans les conditions physiologiques la peau et les muqueuses forment une barrière de défense contre les staphylocoques. Le processus infectieux survient chez les patients porteurs à l'occasion d'une rupture de cette barrière par des plaies traumatiques, trophiques ou iatrogènes ou par l'invasion de structures cutanées telles que les follicules pilo-sébacés ou les glandes sudoripares. Après passage de cette barrière les bactéries peuvent diffuser vers un site plus ou moins profond par voie contigüe ou par diffusion hématogène. Dans les pathologies toxiniques seule la toxine la franchit.

Plusieurs facteurs de risque de septicémies à *SA* ont été identifiés dont un âge supérieur ou égal à 65 ans, le sexe masculin, le diabète, l'alcoolisme chronique et les pathologies respiratoires chroniques (50). Aucun facteur de risque de pneumopathie à *SA* n'a, à ma connaissance, été mis en évidence.

2.2 Infections broncho-pulmonaires

SA est responsable de plusieurs types d'atteintes respiratoires communautaires :

- Abcès, empyèmes
- Exacerbations de BPCO
- Infections respiratoires chroniques des patients atteints de mucoviscidose
- Pneumopathies à *SA* (nécrosantes, non nécrosantes)

Après les anaérobies SA constitue la 2ème étiologie des abcès pulmonaires qui peuvent faire suite à une septicémie compliquant une endocardite du cœur droit ou constituant l'évolution d'une pneumopathie. La présentation clinique est semblable à celle des

autres étiologies d'abcès pulmonaire. Dans un tiers des cas *SA* est isolé dans le cadre de pleurésie purulente résultant de l'extension pleurale d'une pneumonie ou d'un abcès. Dans le cadre de la BPCO, *SA* est rarement impliqué (6% des cas (51)). La présentation clinique ne diffère pas des autres étiologies d'exacerbation aigüe. Dans le cadre de la mucoviscidose *SA* est une des premières bactéries retrouvée dans les prélèvements respiratoires d'enfants atteints (52).

Les souches porteuses de LPV sont associées au pneumopathies nécrosantes (3). Présentes dans la majorité des SARM-C, dans moins de 2% des SARM-H ou SAMS communautaires (41,53,54), elles constitueraient moins de 5% des souches en Europe (55). Le tableau ci-dessous résume la présentation clinique des *PAC SA* avec ou sans souches porteuses de LPV.

	PAC SA LPV-	PAC SA LPV+
Epidémiologie	2-5% des PAC	Rare (30 cas/an en France)
Terrain	Sujets âgés Nombreuses comorbidités Vie en institution Episode viral respiratoire récent	Sujets jeunes (âge moyen 15 ans) Aucun antécédent Episode viral respiratoire récent
Présentation clinique	Température variable Expectorations purulentes	Hyperthermie>39°C FC>140bpm Hypotension artérielle Hémoptysies
Paramètres biologiques	Hyperleucocytose CRP variable	Leucopénie CRP>300mg/L
Imagerie	Atteinte unilobaire Pleurésie rare	Atteinte multilobaire à type d'infiltrats alvéolaires (80% cas) secondairement excavés Epanchement pleural
Evolution	Mortalité faible	Aggravation rapide (choc septique/SDRA) Mortalité>60%

Tableau I : Présentation clinique des *PAC SA* (3)

3. Traitement

Concernant les *SAMS* l'antibiotique de référence reste à l'heure actuelle la pénicilline M. En cas de résistance à la méticilline, la vancomycine est l'antibiotique de référence mais présente une moindre efficacité en cas de *SAMS* (56). Le linézolide, de par sa très bonne pénétration dans l'épithélium pulmonaire et son activité anti-toxinique, prend toute son importance dans le traitement des infections pulmonaires à *SA* productrices de LPV (57). Cependant son utilisation est limitée dans les formes bactériémiques car il n'est que bactériostatique.

Le clone de *SARM* communautaire USA 300, bien que résistant à l'érythromycine, reste sensible aux lincosamides avec toutefois un risque de résistance inductible si la clindamycine est utilisée en monothérapie et si l'inoculum est élevé. La rifampicine possède une bonne diffusion pulmonaire mais ne doit pas être utilisé en monothérapie du fait de la sélection de mutants résistants et certains suggèrent qu'elle soit réservée aux infections ostéoarticulaires sur matériel (52). L'excellente efficacité anti-staphylococcique de la tigécycline, nouvel analogue de la tétracycline, et sa bonne concentration dans l'épithélium pulmonaire en fait une bonne alternative dans les pneumopathies à *SA*. Toutefois une analyse réalisée par le CDC a montré une surmortalité du fait d'une probable moindre efficacité au cours des formes sévères (58). La ceftaroline (nouvelle céphalosporine avec activité anti SARM) a obtenu une AMM européenne pour le traitement des pneumonies aigües communautaires mais l'HAS a émis un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agrées à l'usage des collectivités dans l'indication des pneumonies aigües communautaires (59). Enfin la daptomycine, lipoglycopeptide utilisé de plus en plus en alternative à la vancomycine, est inactivée par le surfactant pulmonaire et ne doit pas être utilisée dans les infections broncho-pulmonaires à SARM hormis atteinte pulmonaire sur endocardite du cœur droit (60).

L'antibiothérapie concernant les pneumopathies aigües communautaires à *SA* sensibles ou résistants à la méticilline, productrices ou non de LPV, est résumé dans le tableau ci-dessous.

Type d'infection broncho-pulmonaire à *SA*	Durée de traitement	*SAMS*	*SARM*
Pneumonie communautaire à *SA* non producteur de LPV	10—14 jours	Pénicilline M IV (100—150 mg/kg par jour en au moins 4 injections/j)	Vancomycine (30 mg/kg par jour en 2 injections/j) OU Teicoplanine (400 à 600 mg/j après dose de charge) OU Linézolide (1200 mg en 2 prises/j) OU Ceftaroline (1200 mg en 2 injections/j)
Pneumonie communautaire à SA non producteur de LPV avec complications dont pleurésie purulente	4 à 6 semaines	Pénicilline M IV (150—200 mg/kg par jour en au moins 4 injections/j) et Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 injections ou prises orales/j)	Vancomycine (30 mg/kg par jour en 2 injections/j) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 injections ou prises orales /j) OU Teicoplanine (400 à 600 mg/j après dose de charge) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 injections ou prises orales /j) OU Ceftaroline (1200 mg en 2 injections/j) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 injections ou prises orales /j)
Pneumonie communautaire nécrosante à SA producteur de LPV	≥14 jours	Pénicilline M IV (150—200 mg/kg par jour en au moins 4 injections/j) et Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 injections ou prises orales/j)	Vancomycine (30 mg/kg par jour en 2 injections/j) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 injections ou prises orales /j) OU Linézolide (1200 mg en 2 prises/j) *Alternatives non validées :* Ceftaroline (1200 mg en 2 injections/j) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 injections ou prises orales /j)

Tableau II : Propositions thérapeutiques en fonction du type d'infection et de la résistance (52)

Concernant la clindamycine il convient de vérifier l'antibiogramme. La gentamicine peut être prescrite dans toutes les situations cliniques en cas de bactériémie associée, surtout si un SARM est en cause.

Bien que l'efficacité n'ait jamais été démontrée l'utilisation concomitante d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) a été proposée du fait de son activité inhibitrice dose dépendante de la leucotoxicité de *LPV* et de son effet cytopathogène in vitro (61). Une posologie de 2g/kg renouvelable à 48h a été proposée en se basant sur quelques cas rapportés dans le choc toxique streptococcique (62).

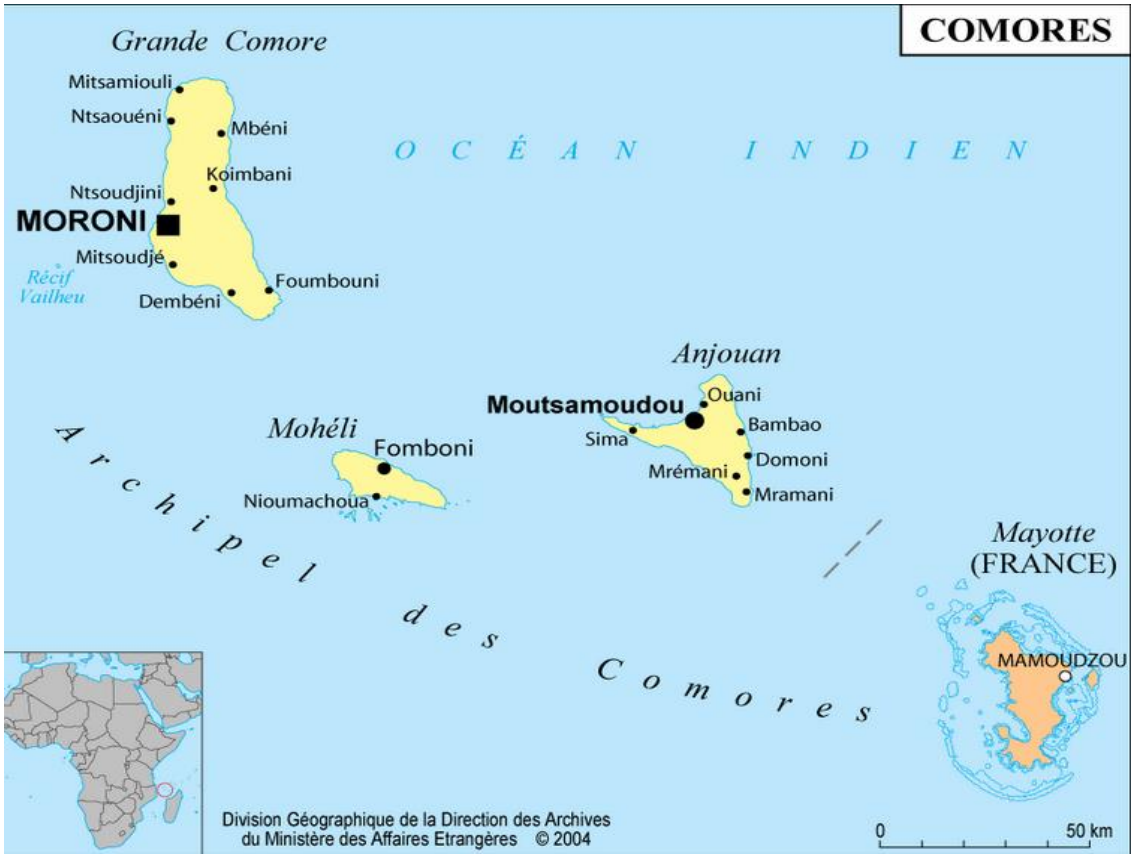
4. Contexte mahorais

4.1 Contexte géographique

L'archipel des Comores se situe au Nord du canal du Mozambique, à égale distance de Madagascar et de l'Afrique, à 8000km de la France métropolitaine et à 1400km de La Réunion.

Il a une superficie totale de 2034km2 et est constitué de quatre îles (carte 1) :

- Grande Comore (Ngazidja) : 1025km2, 350 000 habitants, l'île la plus vaste où se trouve la capitale des Comores, Moroni.
- Mohéli (Mwali) : 211km2, 40 000 habitants
- Anjouan (Nzuani) : 424km2, 300 000 habitants, île la plus pauvre et densément peuplée
- Mayotte (Maoré) : 374km2, 101ème département français. Divisée en deux îles peuplées, divisées par un bras de mer de 2,8 km : Grande Terre (363 km2 : 39 kilomètres de long par 22 kilomètres de large) et Petite Terre (10,95 km2 ; 24 441 hab. en 2007



Carte 1 : Situation géographique de l'archipel des Comores

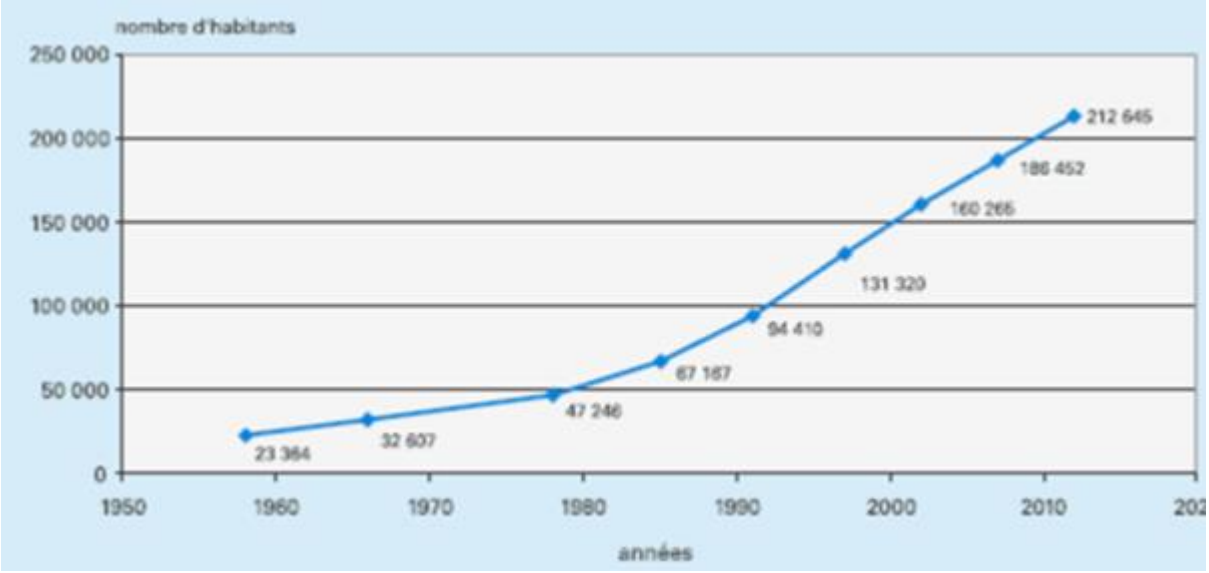
Mayotte compte 17 communes (carte 2). À chaque commune correspond un canton excepté pour Mamoudzou qui en regroupe trois, ce qui fait 19 cantons. Chacune des 17 communes regroupe le plus souvent plusieurs villages. Le chef-lieu du département est Mamoudzou.

La langue comorienne est subdivisée en deux catégories de dialectes : le groupe Est (Mayotte et Anjouan) a des ressemblances avec le swahili de la région de Mombassa et le groupe Ouest (Grande Comore et Mohéli) est proche de l'esakadji, langue du Mozambique.

Sur Mayotte, en plus du shimaoré (langue de Mayotte) cohabite également un langage shibushi originaire du Nord-Ouest de Madagascar et parlé par un tiers de la population. Le français en tant que langue officielle, était maitrisé en 2007 par seulement 51 % des plus de quinze ans.

Carte 2 : communes de Mayotte

4.2 : Contexte démographique



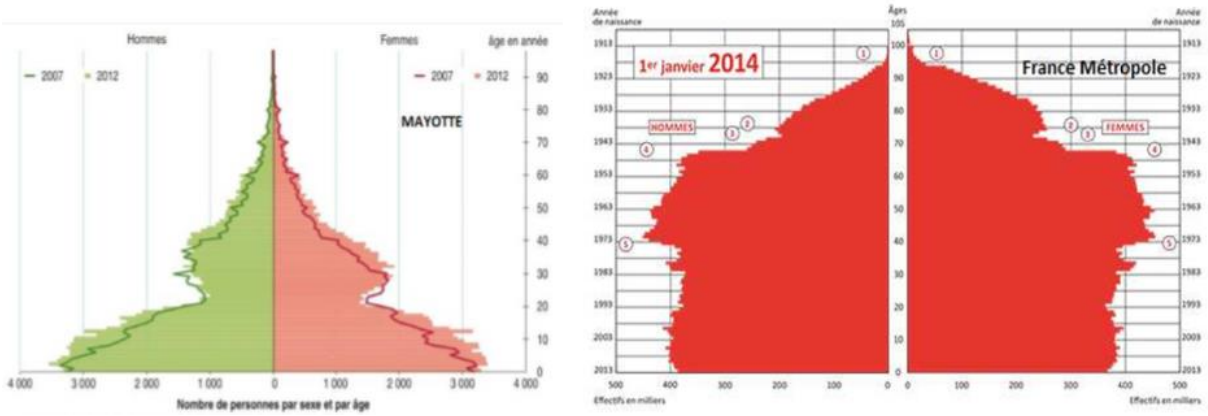
Graphique 1 : Evolution de la population mahoraise (source INSEE)

Comme le montre le graphique 1, la croissance démographique à Mayotte est très forte. En 1966, le nombre d'habitants était de 32 607. En 2007, le recensement faisait état de 186 452 habitants à Mayotte (63). Au dernier recensement, en août 2012, Mayotte comptait 212 645 habitants avec une densité de 570 habitants/km2 ; elle a ainsi la plus forte densité de population de la France d'outre-mer. Le taux de croissance annuel est de 2,7 % par an en moyenne (64).

Mayotte est le territoire de la République dont la population est la plus jeune (graphique 2) : 45,3 % a moins de 15 ans, 56 % a moins de 20 ans et 70 % a moins de 30 ans. L'âge moyen des mahorais était de 22 ans (65).

La croissance démographique de Mayotte est la conséquence d'un excédent des naissances sur les décès (du fait de la jeunesse de la population), d'un indice de fécondité record (4,1 enfants par femme) et d'une immigration en masse provenant essentiellement des autres îles des Comores (66). La population âgée de plus de 60 ans ne représente que 4 % de la population et l'espérance de vie à la naissance est de 74 ans (64).

La part de la population de nationalité étrangère continue d'augmenter, évaluée à 40,7 % de la population soit environ 85 000 personnes au recensement de 2012, alors qu'elle s'élevait à 34,5 % de la population en 2002 et à 21,7 % en 1997 (27,28). Pour ces derniers, la nationalité comorienne arrive très largement en tête (95 %), les autres provenant de Madagascar ou d'états de la côte est africaine.



Graphique 2 : Pyramide des âges Mayotte (INSEE) versus la France métropolitaine (Population et Société n° 509, Ined, Gilles Pison, mars 2014)

4.3 Contexte économique

Depuis les années 1980 et grâce aux transferts de fonds publics français, Mayotte rattrape progressivement son retard sur la métropole dans tous les domaines : éducatif, économique, sanitaire, social, juridique, politique…

Mayotte compte une population active de 51 524 personnes, avec un taux de chômage de 26,4 %. En 2012 le Produit intérieur brut par habitant était de 5200 euros (3960 euros

en 2005) contre 30 700 euros en France métropolitaine ; dix fois plus élevé à Mayotte qu'aux Comores (67). Au 1er janvier 2014, le SMIC mensuel net mahorais s'élevait à 1114€ alors que le salaire moyen mensuel comorien n'est que de quelques dizaines d'euros.

4.4 Contexte climatique

Dans l'archipel des Comores le climat est tropical de type maritime, l'année se divise en deux saisons :

- De novembre à avril : la saison chaude et humide, période durant laquelle la pluviométrie est importante avec un taux d'hygrométrie qui dépasse souvent 85 %. Les températures moyennes diurnes varient entre 27 et 30 °C.

- De mai à octobre : la saison sèche et plus fraîche avec des températures diurnes de 22 à 25 °C, saison des vents du sud-est, les alizés.

4.5 Immigration clandestine

La proximité entre les îles et les différences socio-économiques expliquent aisément que l'immigration clandestine vers Mayotte soit si importante.

La part de la population de nationalité étrangère continue d'augmenter, atteignant 40,7 % de la population au recensement de juillet 2007, alors qu'elle s'élevait à 34,5 % en 2002. 95 % d'entre eux sont d'origine comorienne (68). 8,80% émigrent pour raison de santé (69).

Cette pression migratoire n'a de cesse d'augmenter avec le développement économique de Mayotte et la départementalisation (68).

Les migrants utilisent les kwassa-kwassa (figure 6), des barques légères et instables. Les naufrages sont fréquents notamment pendant la saison sèche avec les alizés ; le nombre de sept mille à dix mille disparus depuis 1995 est souvent évoqué (70). La traversée est également très coûteuse (cent à mille euros par personne).

Figure 6 : Interception d'un Kwassa par la PAF (source : Marine Nationale(19))

Sur le sol mahorais, les personnes en situation irrégulière sont logées dans des habitations insalubres et restent souvent reclus pour éviter les contrôles de la PAF.

4.6 Organisation des soins

a) Contexte sanitaire global

Aujourd'hui Mayotte bénéficie d'infrastructures médicales modernes et performantes. Le contraste avec les états proches conduit naturellement les populations et notamment les plus proches géographiquement, culturellement et historiquement, les Comores, à essayer de rejoindre Mayotte pour des raisons médicales.

	Comores	Mayotte	Métropole
Espérance de vie	63 ans	74 ans	81 ans
Taux de mortalité infantile (décès avant l'âge de 1 an pour 100 000 naissances vivantes)	80‰	14‰	4‰
Taux de mortalité maternel (décès pour 100 000 accouchements)	340 (800 à Anjouan)	31	8
Nombre de médecins (/100 000hab)	10 (2007)	79	340
Dépense de santé de l'état par habitant et par an	30€	740€	3300€
Taux de mortalité adulte (probabilité de décès entre 15 et 60 ans pour 100 000 hab.)	Hommes : 275 Femme : 229	NC	Hommes : 113 Femmes : 53

Tableau III : Indicateurs sanitaires Comores-Mayotte-France 2013 (INSEE, ARS, OMS, DREES, ADELI, FINESS, CHM, Ordre des médecins de Mayotte) (71)

Un tiers de l'ensemble des soins médicaux de l'île est, d'après la préfecture de Mayotte, prodigué aux étrangers en situation irrégulière ; la charge sanitaire est donc lourde et les infrastructures médicales de Mayotte sont saturées.

b) Régime de sécurité sociale

Avant 2004, les soins étaient gratuits pour tous. Depuis l'ordonnance du 12 juillet 2004 qui instaure l'assurance maladie à Mayotte et créée la CSSM la gratuité des soins est maintenue pour les affiliés, par contre les non affiliés doivent désormais payer.

Pour bénéficier des soins des établissements publics de santé, les non affiliés doivent payer une somme dont le montant est adapté à la catégorie des soins demandés. Ce montant est défini dans la limite maximale de la tarification correspondante, par arrêté du directeur de l'Agence Régionale de Santé de l'océan Indien.

Toutefois, les frais peuvent être pris en charge partiellement ou en totalité :

- Le code de santé publique prévoit la prise en charge par l'état des frais médicaux :

« *Pour les personnes pour lesquelles le défaut de soins peut entraîner une altération grave et durable de l'état de santé et pour celles recevant des soins dans le cadre de la lutte contre les maladies transmissibles graves.* »

C'est par ce biais là que les immigrés sont traités gratuitement s'ils arrivent sur le sol français.

- Les frais concernant les mineurs et ceux destinés à préserver la santé de l'enfant à naître sont pris en charge en totalité lorsque les ressources des personnes concernées sont inférieures au montant fixé (72).

La couverture médicale universelle (CMU) et l'Aide Médicale d'Etat (AME) n'existent pas à Mayotte ; l'AME ne concerne que les patients non affiliés nécessitant d'être évacués hors Mayotte.

c) Offre de soins

Le centre hospitalier de Mamoudzou compte 371 lits et est doté d'un plateau technique performant : un service de réanimation, un bloc brûlés, un service de néonatologie, un laboratoire d'analyse, un scanner, un IRM, un bloc opérationnel en continu.

En 2013, le Centre Hospitalier de Mayotte compte 30 046 séjours PMSI. La part des séjours ambulatoires est de 24,6 %. Les séjours en hospitalisation complète sont au nombre de 22 636, soit 115 844 journées.

L'offre de soins est également assurée par de nombreux établissements répartis sur l'ensemble de la zone :

- 5 hôpitaux périphériques (Dzaoudzi, Jacaranda, Kahani, Dzoumougné, M'ramadoudou)

- 13 dispensaires

- 21 centres de PMI

- 110 médecins généralistes libéraux et salariés

- 58 médecins spécialistes libéraux et salariés

- 13 chirurgiens-dentistes

- 39 masseurs kinésithérapeutes

- 432 infirmiers et 114 Sage-femme

- 16 pharmacies

- Le service Action de Santé (lutte contre le SIDA, la tuberculose et les IST)

L'offre de soins est également assurée par une collaboration étroite avec La Réunion par:

- l'organisation d'évacuations sanitaires du CHM vers les centres hospitaliers réunionnais

- des missions spécialisées pluriannuelles

Le secteur informel de la médecine traditionnelle fait partie de l'itinéraire de soins pour un grand nombre de patients et en constitue souvent la première étape.

Elle est issue d'un mélange entre l'Islam et des pratiques populaires ésotériques d'origine bantous et malgaches. La maladie est la conséquence du dérèglement d'un univers peuplé d'esprits bons ou mauvais (les djinns), de dieux, d'ancêtres défunts et de sorciers. C'est le *fundi wa madjini* (celui qui possède le savoir, maitre des djinns) ou le *mwalimu* (savant guérisseur) qui sert de médiateur entre les esprits à l'origine de la maladie et le malade (73). Il convoque alors les esprits et recourt aux herbes médicinales traditionnelles.

III- METHODOLOGIE

1. Lieu d'étude :

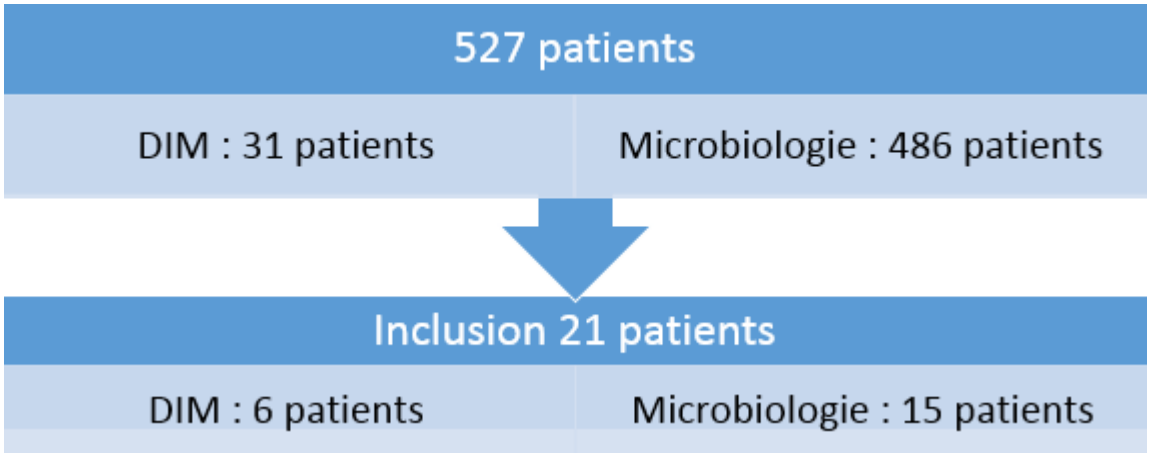
Notre étude était monocentrique et s'est déroulée au centre hospitalier de Mayotte.

2. Type et durée d'étude :

Notre étude a été rétrospective et transversale allant de mai 2012 à mai 2015 couvrant ainsi 3 saisons humides et 3 saisons sèches.

3. Echantillonnage :

Tableau IV : Flow-Chart



527 dossiers ont été analysés.

Dans un premier temps une recherche par les services du DIM faite à partir des mots clé « pleurésie, pneumopathie » et « staphylocoque aureus » a permis de sélectionner 31 dossiers. Tous ces dossiers ont pu être récupérés et analysés conjointement dans leur forme papier et informatique.

Une 2ème recherche a été réalisée à partir des dossiers correspondant aux prélèvements microbiologiques respiratoires, pleuraux ou hémocultures à *SA* permettant de sélectionner 486 dossiers. Sur la première période 2012-2013, 156 dossiers ont été récupérés dont 22 à partir de prélèvements respiratoires et 134 hémocultures. 149 dossiers sur la période 2013-2014 dont 12 à partir de prélèvements respiratoires et 137 hémocultures. Enfin sur la période 2014-2015 181 dont vingt-trois prélèvements respiratoires et 158 hémocultures. Dans un premier temps tous les patients âgés de moins de 18 ans ont été exclus.

Puis après analyse informatique des dossiers restants et exclusion des colonisations et infections non pulmonaires 34 dossiers ont pu être sélectionnés, récupérés et analysés dans leur forme papiers.

Tous les dossiers récupérés ont été analysés conjointement selon les critères d'inclusion et de non-inclusion. Au total 21 patients ont pu être inclus, 6 patients à partir de la recherche DIM et 15 patients à partir de la recherche microbiologique.

Pour l'analyse clinique, les dossiers papiers et le logiciel DX CARE fournissaient la majeure partie des informations. Pour l'analyse biologique les serveurs de résultats EDGENET, HEXALIS, CERBA et les dossiers papiers ont été consultés. Pour les données d'imagerie le visualiseur Zero Footprint a été utilisé.

4. Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient :

- Un âge supérieur à 18 ans
- Des signes cliniques d'infection pulmonaire (hyperthermie, toux, expectorations, dyspnée, anomalies auscultatoires)
- Des signes radiologiques d'infection pulmonaire (foyer systématisé ou non, syndrome infiltratif, atteinte pleurale)

Et au moins un des arguments microbiologiques ci-dessous :

- Une hémoculture minimum positive à *SA* et/ou un prélèvement respiratoire positif à *SA*
- Prélèvement pleural positif à *SA*
- Brosse bronchique protégée avec « nombreux germes » en quantification
- Liquide de LBA avec « nombreux germes » en quantification
- ECBC avec « nombreux germes » en quantification
- Aspiration trachéo-bronchique avec « nombreux germes » en quantification

5. Critères de non inclusion :

Etaient exclues les pneumopathies nosocomiales comme définies par l'ATS en 2005 (74) à savoir acquises à l'hôpital (survenant au moins 48 heures après l'admission à l'hôpital), acquises sous ventilation mécanique (survenant dans les 48 à 72h après l'IOT) et associées aux soins (hospitalisation au moins 2 jours dans les 90 jours précédents ; antibiothérapie intraveineuse récente ou chimiothérapie ; hémodialyse).

Etaient exclues les endocardites.

6. Méthodes de collecte des données

Pour tout patient inclus ont été colligées de façon standardisée les données démographiques, sociales, cliniques et paracliniques (biologie, imagerie) ainsi que la prise en charge.

6.1 Données sociales et démographiques

- Sexe
- Lieu de résidence
- Nationalité

6.2 Données cliniques et paracliniques

Les données cliniques :

- Antécédents et comorbidités : insuffisance respiratoire chronique, tabagisme, diabète, complication cutanée du diabète, VIH, corticothérapie, dénutrition (défini par un IMC<18.5kg/m2 selon l'Inpes)
- Histoire de la maladie : durée d'évolution des symptômes avant hospitalisation, antibiothérapie préalable avec type et durée, rhinopharyngite ou syndrome pseudo-grippal, dermatose bulleuse, syndrome diarrhéique ou vomissement.
- Signes cliniques : fréquence cardiaque (FC), température en degré Celsius, sepsis, sepsis sévère ou choc septique comme défini par la SFAR (75), fréquence respiratoire (FR), cyanose, tirage, douleur thoracique, toux productive/aspiration purulente, hémoptysie/aspiration sanglante, diarrhée, vomissement(s), éruption cutanée.

Les données paracliniques :

➔Biologiques :

- Gazométrie artérielle
- Rapport PaO2/FiO2
- Leucocytes
- CRP
- PCT
- Microbiologiques (germe et recherche de LPV)

➔ Score clinico-biologique IGS (annexe 1) (76) si admission en Réanimation polyvalente

➔Radiologiques (annexe 1 : sémiologie radiologique (77)) :

- Présence de micronodule(s) avec caractère uni ou multilobaire(s)
- Présence de nodule(s) avec caractère uni ou multilobaire(s), troués, sous pleural(aux)
- Présence de verre dépoli avec caractère uni ou multilobaire(s)
- Présence de condensation(s) avec caractère uni ou multilobaire(s), excavée(s)
- Présence de syndrome interstitiel avec caractère uni ou multilobaire(s)
- Présence de pneumothorax non iatrogène avec caractère uni ou bilatéral
- Présence de pleurésie avec caractère uni ou bilatéral
- Présence d'abcès avec caractère uni ou multilobaire(s), apical(aux) ou basal(aux)
- Aspect en faveur d'une endocardite à l'ETT +/_ ETO excluant le patient de l'étude en cas de positivité

6.3 La prise en charge

- Expansion volémique
- Support inotrope
- Oxygénothérapie haut débit
- Ventilation mécanique avec caractère invasif ou non invasif
- ECMO
- Antibiothérapie au SAU, en médecine et en réanimation
- Utilisation d'IgIV

6.4 L'évolution

- SDRA selon la définition de BERLIN (78)
- Durée totale d'hospitalisation
- Durée d'hospitalisation en réanimation polyvalente
- Durée d'hospitalisation en médecine polyvalente
- Décès avec durée de prise en charge avant décès

7. Outils de collecte

Les données ont été colligées sur Excel et analysées à partir de ce même logiciel.

8. Les souches de SA au laboratoire de bactériologie

Les prélèvements effectués étaient préparés sur suspension en bouillon Mueller-Hinton, et ensemencés sur gélose Mueller-Hinton. Un antibiogramme de toutes les souches isolées était réalisé en accord avec les recommandations 2015 du CASFM (48), par méthode de diffusion sur disque (Bio-Rad) après 16 à 24 heures d'incubation à 33-37°. Les antibiotiques testés de façon standard et complémentaire sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G Céfoxitine[1] Gentamicine Erythromycine Clindamycine Quinupristine - dalfopristine Norfloxacine[1] Fluoroquinolone Acide fusidique Cotrimoxazole Rifampicine ([1]Lecture interprétative)	Oxacilline Ceftaroline Vancomycine Teicoplanine Kanamycine Tobramycine Netilmicine Triméthoprime Chloramphénicol Tétracycline Minocycline Tigécycline Linézolide Nitrofurantoine Daptomycine Mupirocine Fosfomycine

Tableau V : Antibiotiques testés sur staphylococcus spp. selon le CASFM en 2015

9. Analyse statistique

Une analyse descriptive des différents paramètres a été réalisée :

- Variables qualitatives en effectif et en pourcentages
- Variables quantitatives en moyenne, médiane

Les valeurs utilisées dans les tableaux statistiques sont les moyennes sauf précision.

IV. Résultats

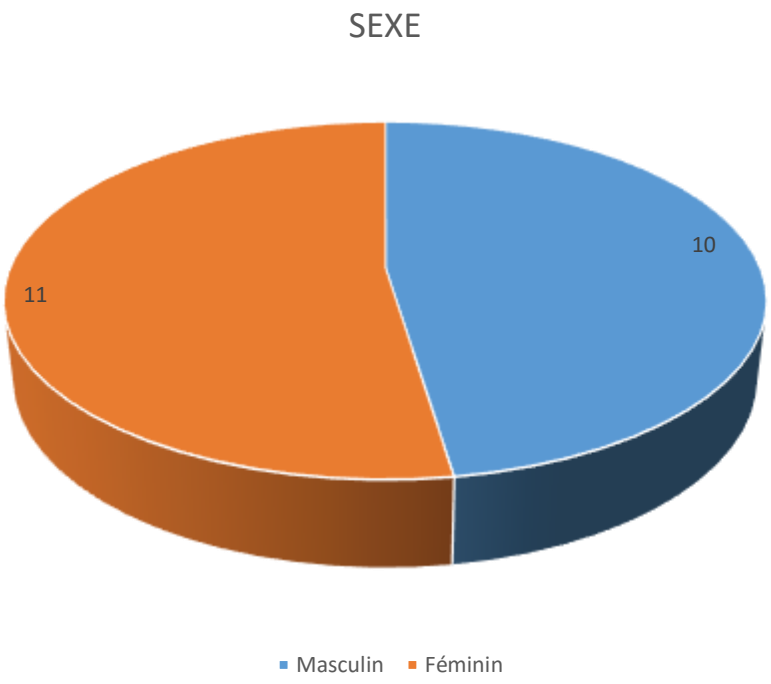
1. Généraux

Sur la période de l'étude 21 patients ont pu être inclus.

2. Sociodémographiques

2.1 Sex-ratio

Diagramme 1 : Sex ratio



On notait plus de femmes que d'hommes avec un sex ratio à 0.9. L'âge moyen était de 47.1 ans avec des extrêmes allant de 19 à 84 ans.

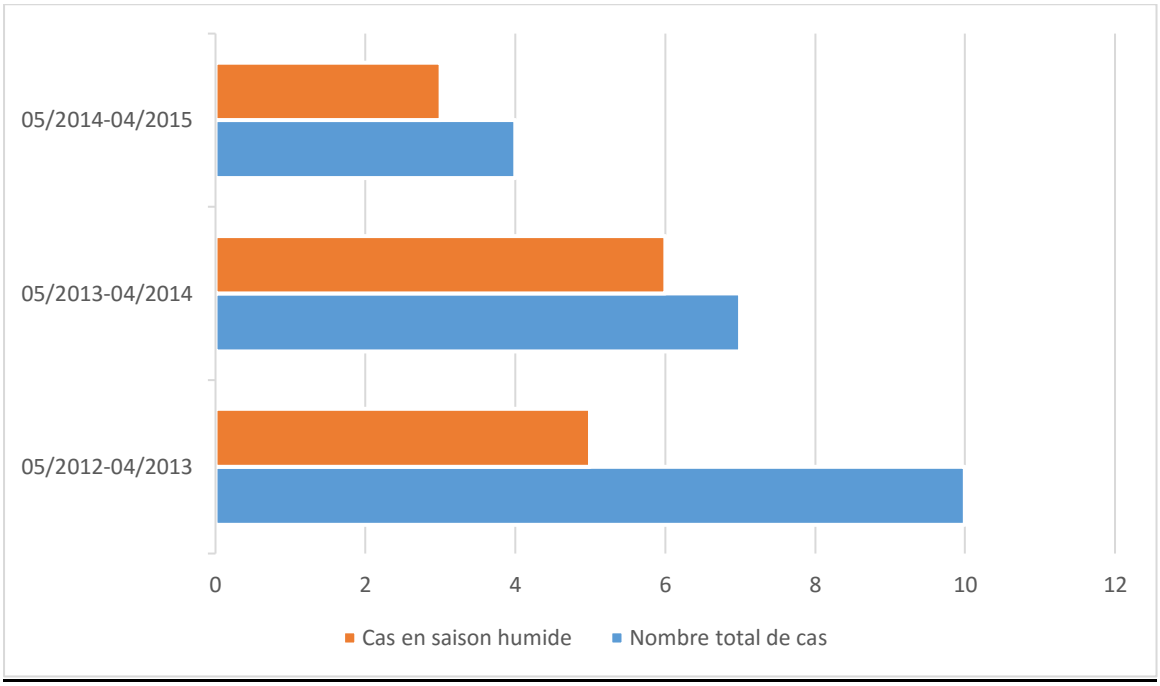
2.2 Conditions sociales

47.6% des patients étaient immigrés, tous d'origine comorienne. Les données sociales étaient précisées pour tous.

3. Répartition des cas autour de la période de l'étude

Dans un premier temps l'analyse s'est portée sur la saisonnalité ; les périodes sont donc de mai à avril l'année se divisant en deux saisons avec celle chaude et humide de novembre à avril et celle sèche de mai à octobre.

Diagramme 2 : répartition des cas en fonction de la saisonnalité

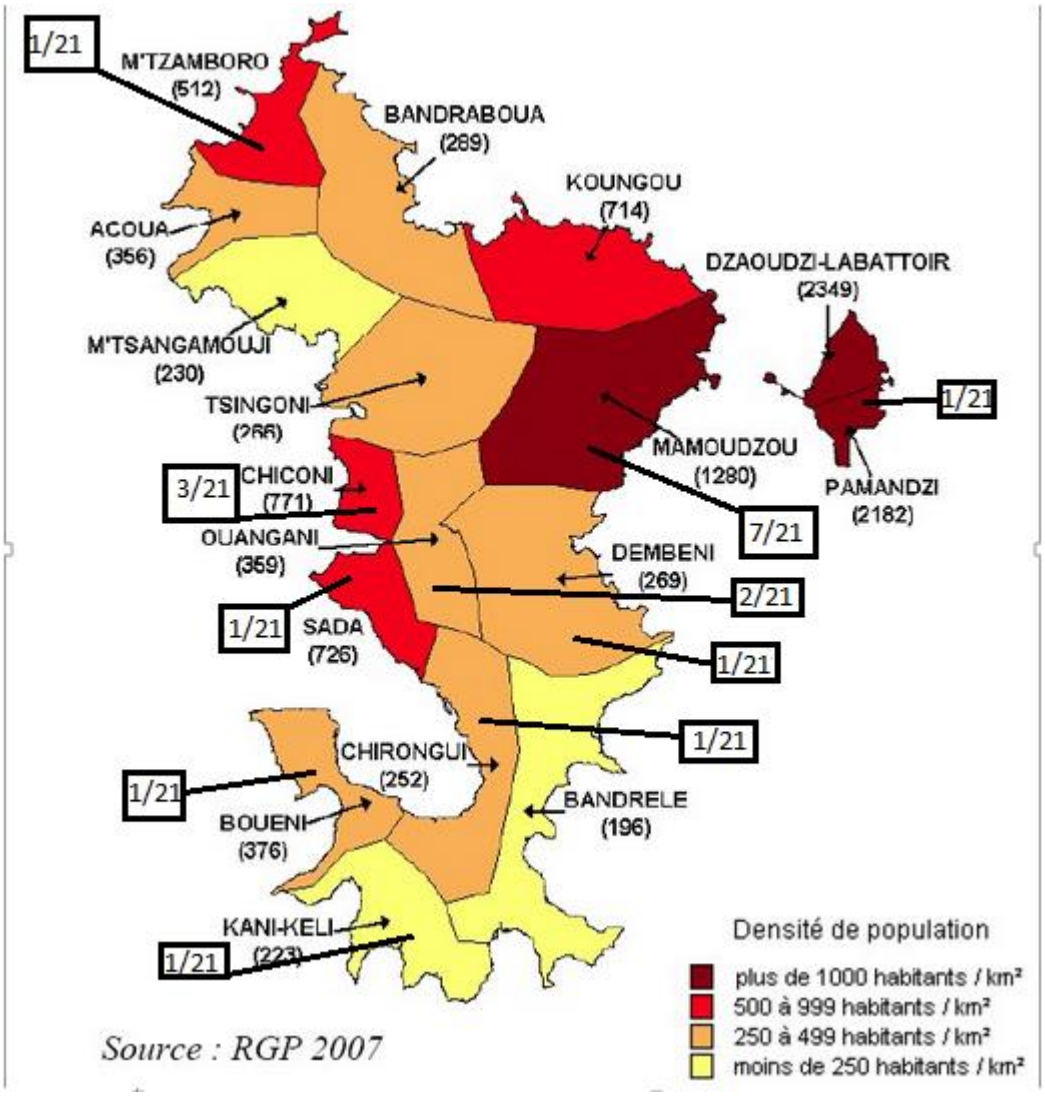


4. Répartition géographique des cas

Le lieu d'habitation a été précisé pour 19 patients.

La répartition géographique des cas était relativement homogène sur le territoire et se superposait à la démographie de l'île.

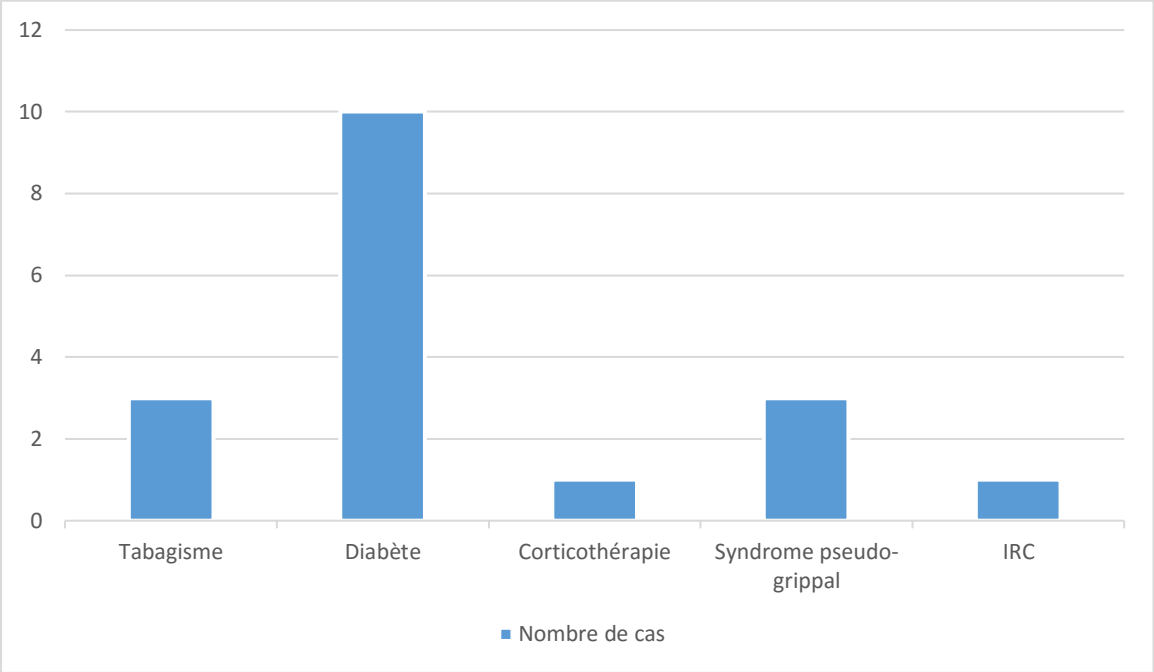
Carte 3 : Répartition géographique des PAC SA et densité de population des communes de Mayotte (source INSEE)



5. Données cliniques

5.1 Anamnèse

Diagramme 3 : Comorbidités et manifestations ayant précédées les symptômes respiratoires



Chez les patients dont les données ont pu être colligées, aucun n'était VIH. Aucun n'a présenté de dermatose bulleuse, de syndrome diarrhéique ou de vomissement. Aucun ne recevait d'immunothérapie.

La durée d'évolution moyenne des symptômes avant prise en charge était de 8.3 jours avec une médiane de 2 jours. Les valeurs allant de 0 à 30 jours.

5.2 Présentation clinique au SAU

Les patients étaient graves avec dans 71.4% des signes de détresse respiratoire aigüe.

Un tiers présentaient une hypotension artérielle (PAS<90mm.Hg et/ou PAD<60mm.Hg).

Quatre-vingt dix pour cent étaient tachycardes avec une fréquence cardiaque moyenne à 118bpm (68-180bpm). 66.7% étaient hyperthermiques. La température moyenne était de 37.5°C (34-39.4°C) avec 19% des patients normothermes.

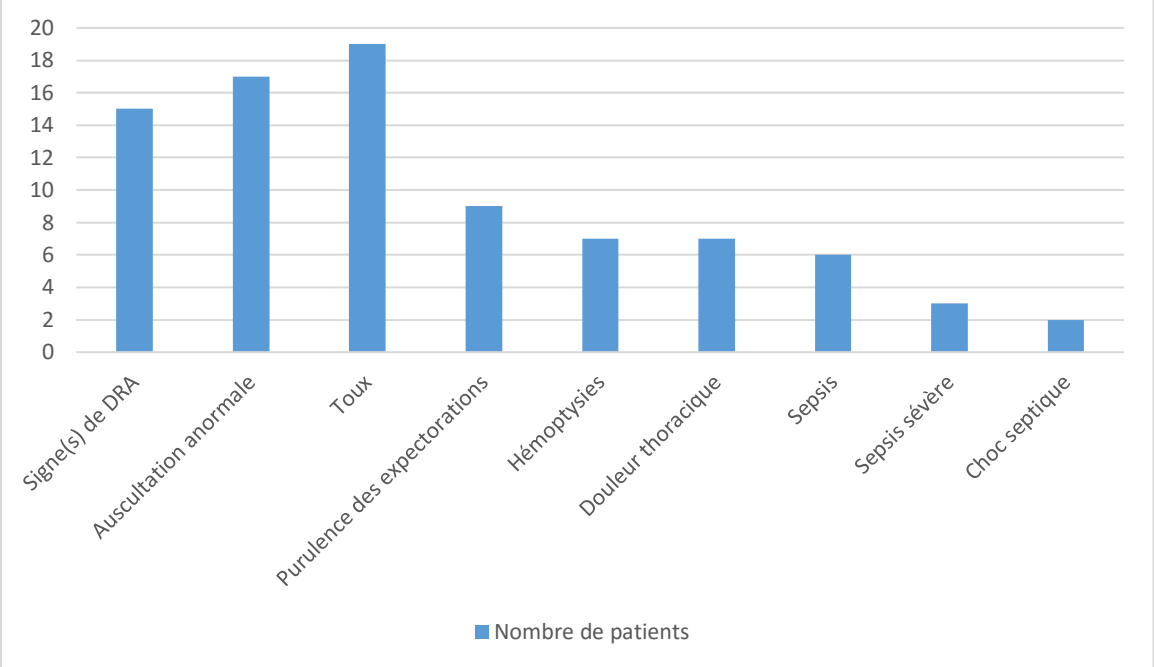
Aucun ne présentait de trouble de la conscience.

Deux patients présentaient des signes cliniques évocateurs d'atteinte toxinique spécifique avec des vomissements chez un patient et une dermatose bulleuse chez l'autre.

La majorité présentait une toux (90.4%). Dans 3 cas (15.8%) elle était sèche, chez 9 patients on notait des expectorations purulentes (47.4%) et chez 7 autres des hémoptysies (36.8%).

Chez 3 patients l'auscultation au SAU n'était pas précisée ; pour la majorité (94.4%) elle était anormale avec dans 55.5% des cas des crépitants et 16.6% des sibilants isolés. Un avait une auscultation décrite comme normale.

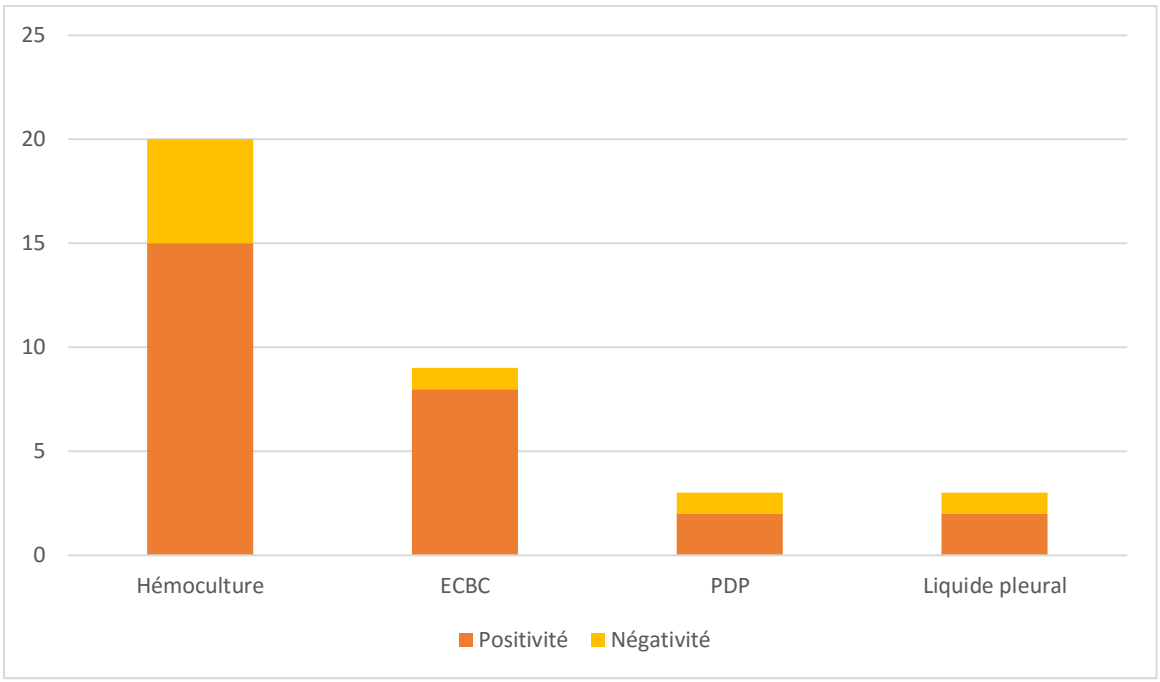
Diagramme 4 : Principales manifestations cliniques au SAU



6. Données biologiques

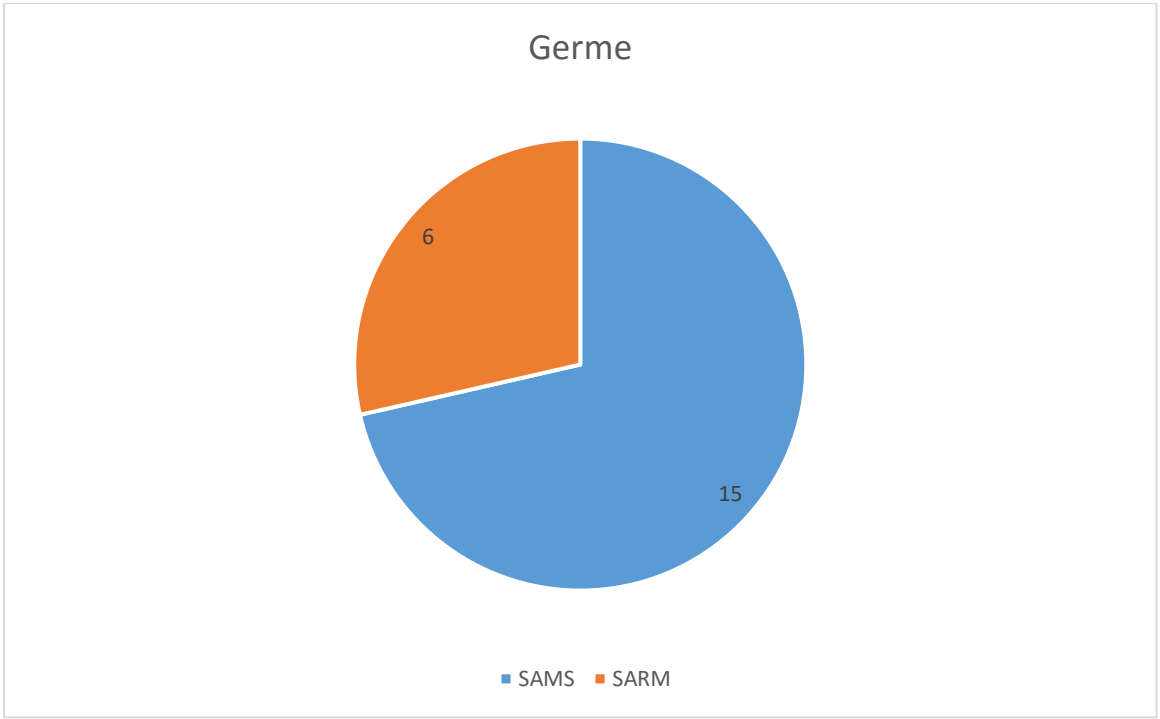
6.1 Microbiologie

Diagramme 5 : Type de prélèvements réalisés et positivité de ces derniers



Un LBA a été réalisé qui s'est avéré stérile.

Diagramme 6 : Proportion SAMS/SARM



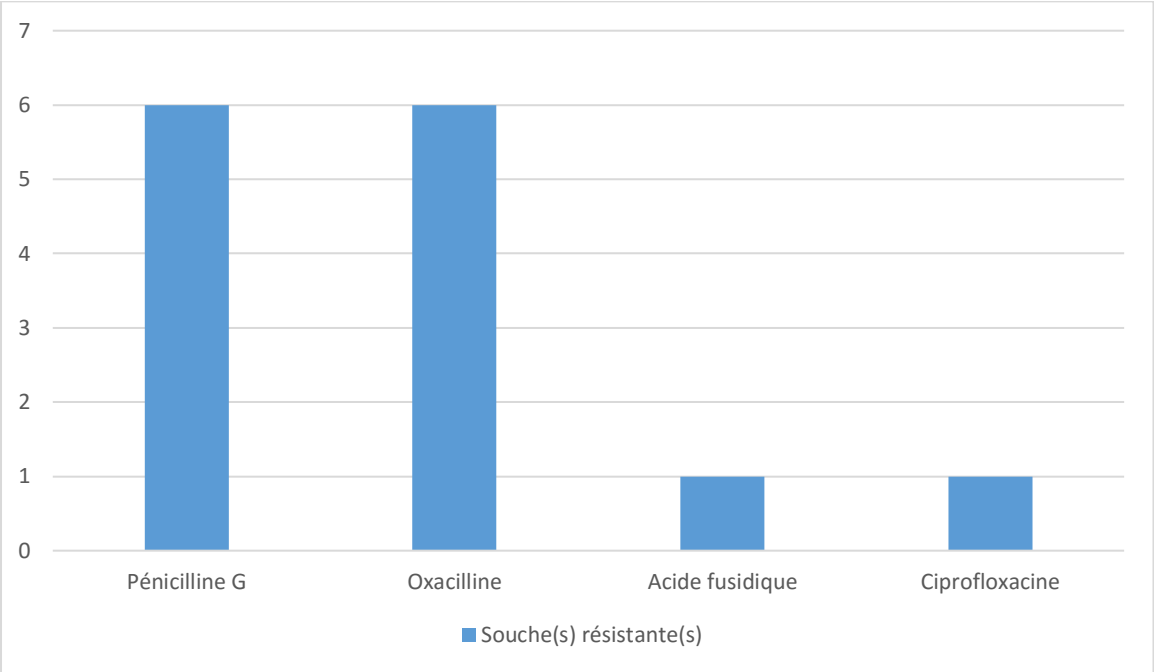
Quinze prélèvements ont été rendus positifs à *SAMS* (71.4%) et 6 à *SARM* (28.6%).

Tous les *SAMS* étaient pénicilline G résistants. Le profil de résistance des *SARM* est résumé dans le graphique ci-dessous ; la recherche du gènes mecA n'a pas pu être réalisée.

Aucune souche n'était résistante à la rifampicine.

Sept recherches de *LPV* ont été réalisées ; toutes étaient positives dont 2 sur des souches de *SARM*.

Diagramme 7 : Profil de résistance des SARM



6.2. Biologie classique

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques biologiques des patients au SAU.

Tableau VI : Caractéristiques biologiques des patients PAC SA au SAU

Hypoxémie (mm.Hg)	12 (57.1%)
Rapport P/F médian	242 (44-470)
Numération médiane des leucocytes (/mm3)	12800 (400-43800)
Leucopénie	3 (14.3%)
Leucocytose	14 (66.7%)
CRP médiane (mg/L)	309 (51-682)
PCT médiane (ng/mL)	7 (0-178)
Augmentation PCT	8 (88.9%)
Augmentation lactatémie	6 (75%)
Lactatémie médiane (mmol/L)	6 (2-16)

Près de 60% des patients étaient hypoxémique avec un rapport P/F médian à 242 (44-470).

On notait un syndrome inflammatoire majeur avec une CRP médiane à 309mg/L, les 2/3 des patients étaient leucocytosique avec une médiane à 12800/mm3, seuls 3 patients étaient leucopéniques. Quatre patients (19%) avaient un taux de leucocytes normaux. La lactatémie était dosée chez les patients au tableau clinique les plus graves, dans les 6 cas elle était élevée avec une médiane à 6mmol/L.

7. Données d'imagerie

Vingt et un examens d'imagerie ont pu être récupérés dont 13 scanners et 8 radiographies thoraciques.

Quinze patients (75%) présentaient une atteinte multilobaire, 14 avec composante d'infiltrats alvéolaires dont 7 étaient excavés. Un patient présentait une pleurésie bilatérale.

Aucun patient n'a présenté de pneumothorax.

Diagramme 8 : Proportion atteinte unilobaire et multilobaire

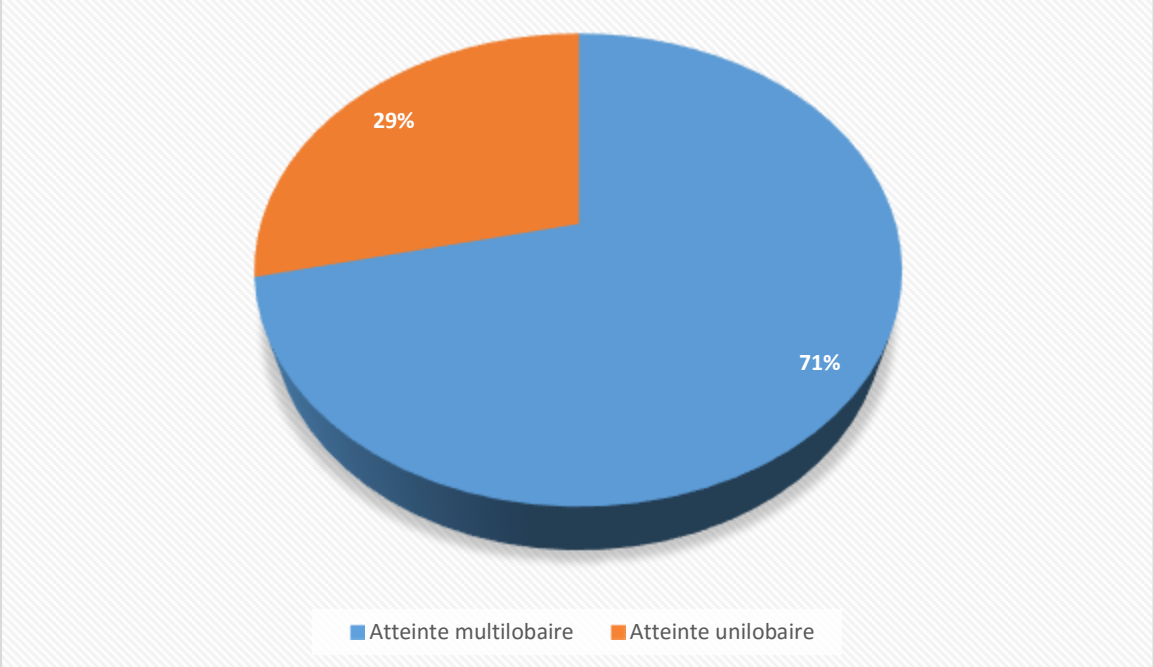
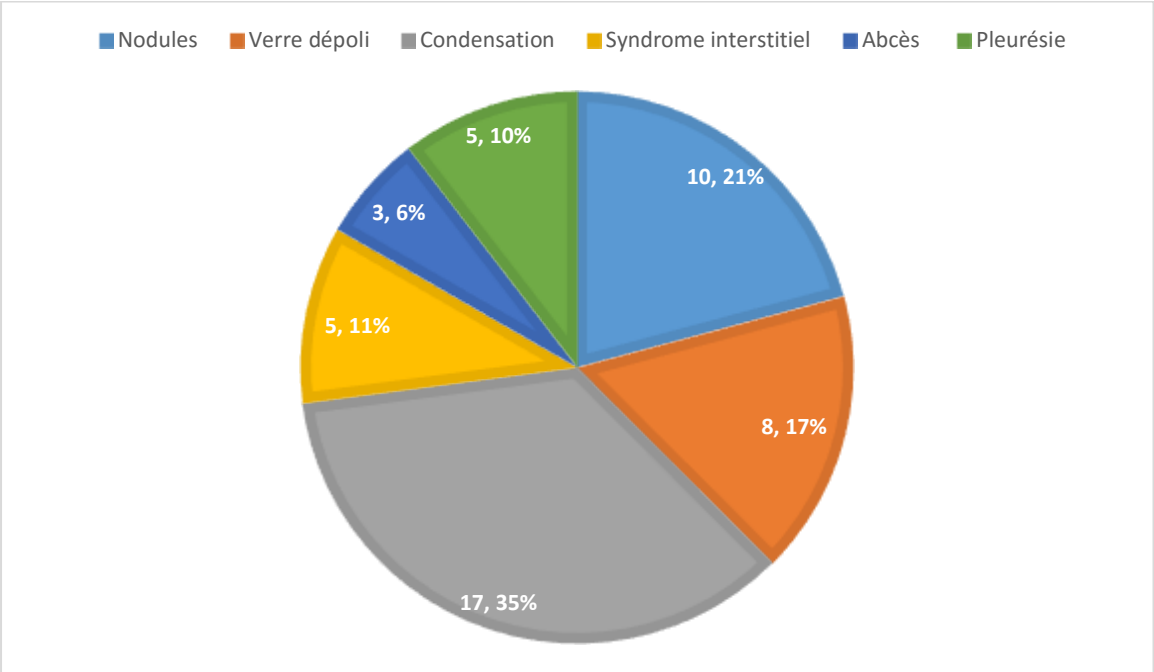


Diagramme 9 : Présentation radiologique des PAC SA au SAU



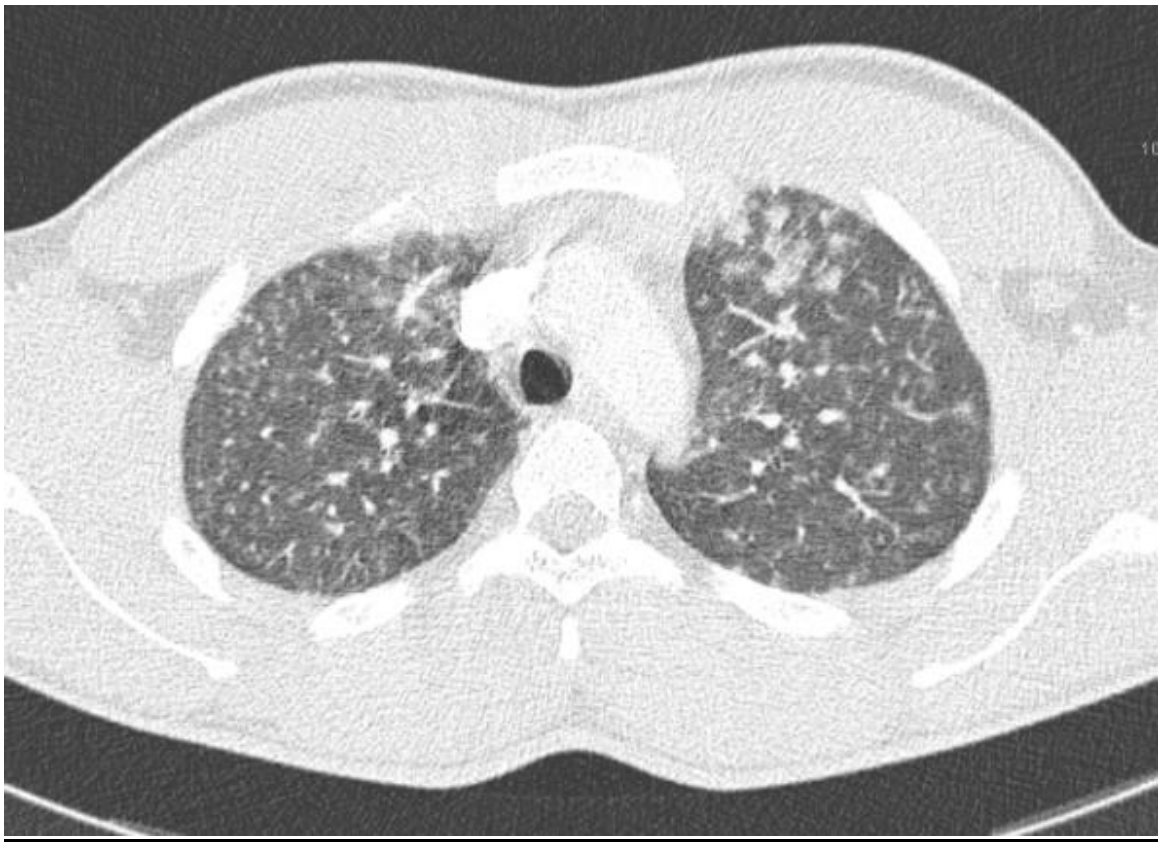


Figure 7 : Micronodules et nodules flous centrolobulaires

Figure 8 : Nodule troués avec atteinte sous pleurale associé à quelques plages de verre dépoli

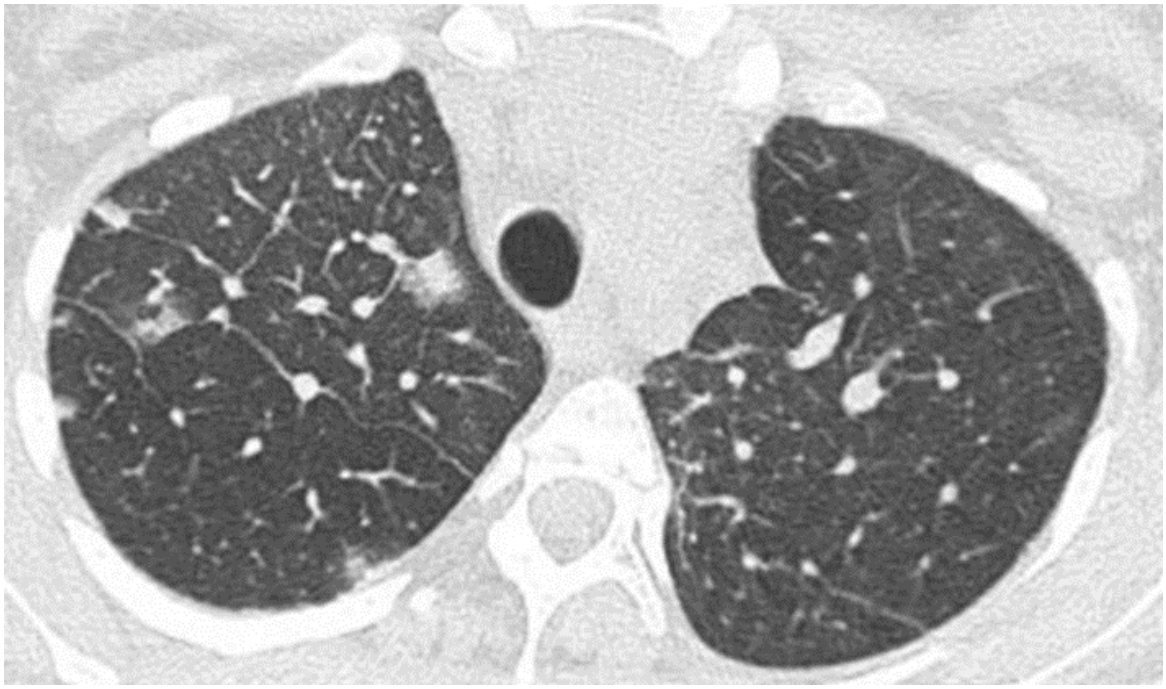


Figure 9 : Micronodules et nodules flous centrolobulaires avec réticulations septales

Figure 10 : Abcès lobaire inférieure gauche. A noter des réticulations septales et du verre dépoli péri-lésionnel

Les atteintes souvent étaient associées comme visualisé sur l'image ci-dessous :

Figure 11 : Condensation lobaire bilatérale dont une excavée avec verre dépoli péri-lésionnel

8. Prise en charge et évolution

8.1 Thérapie anti-infectieuse

Le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie probabiliste des *PAC* est défini selon l'antibiothérapie proposé par l'Afssaps et la Spilf en 2011 (79) après évaluation des critères cliniques et radiologiques .

Une synthèse est proposée ci-dessous.

Tableau VII : Proposition d'antibiothérapie probabiliste des PAC Afssaps/SPILF

Si absence de signe de gravité : Sujet jeune Sujet âgé (>65ans) et/ou comorbidités	Amoxicilline ou Pristinamycine ou Télithromycine Amoxicilline-acide clavulanique ou Céfotaxime ou FQAP (Lévofloxacine)
Si signe de gravité	Céfotaxime ou Ceftriaxone et macrolide ou FQAP (Lévofloxacine)
Si gravissime, contexte grippal *Pneumopathie nécrosante* *Forte présomption de SARM PVL+ (hémoptysies, pneumopathie nécrosante)*	Céfotaxime et glycopeptide et Clindamycine ou Rifampicine OU Céfotaxime et Linézolide

Au cours de l'hospitalisation le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie à la souche est défini selon les propositions faites par Valour et al. sur la prise en charge des infections broncho-pulmonaires à *SA* en 2013 (52) dont les modalités sont résumées dans le tableau II en introduction et ci-dessous :

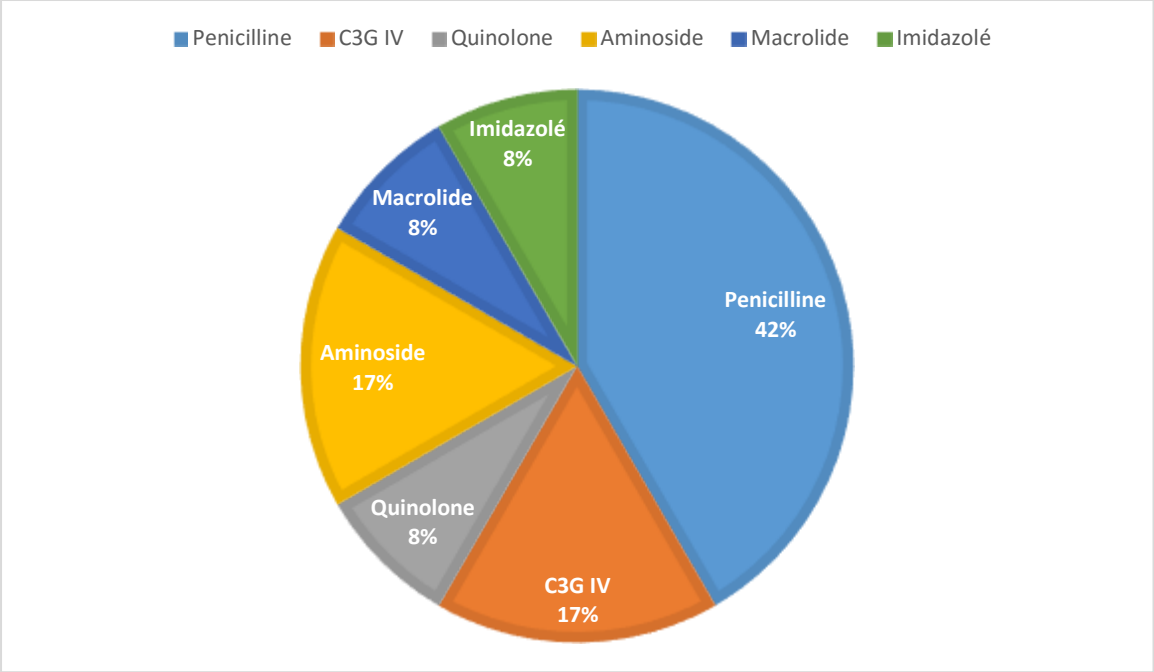
Tableau VIII : Propositions thérapeutiques en fonction du type d'infection et de la résistance

Type d'infection broncho-pulmonaire à *SA*	Durée de traitement	*SAMS*	*SARM*
Pneumonie communautaire à *SA* non producteur de *LPV*	10-14 jours	Pénicilline M IV (100-150mg/kg par jour en au moins 4 injections)	Vancomycine (30mg/kg/j en 2 injections) OU Teicoplanine (400 à 600mg/j après dose de charge) OU Linézolide (1200mg en 2 prises/j) OU Ceftaroline (1200mg en 2 injections)
Pneumonie communautaire à SA non producteur de LPV avec complications dont pleurésie purulentes	4 à 6 semaines	Pénicilline M IV (100-150mg/kg par jour en au moins 4 injections) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises/j)	Vancomycine (30mg/kg/j en 2 injections) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises/j) OU Teicoplanine (400 à 600mg/j après dose de charge) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises/j) OU Ceftaroline (1200mg en 2 injections) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises/j)
Pneumonie communautaire nécrosante à *SA* producteur de *LPV*	>14 jours	Pénicilline M IV (100-150mg/kg par jour en au moins 4 injections) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises/j)	Vancomycine (30mg/kg/j en 2 injections) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises/j) *Alternatives non validées :* Ceftaroline (1200mg en 2 injections) ET Clindamycine (1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises/j) OU Linézolide (1200mg en 2 prises/j)

En hospitalier et pré-hospitalier, dans les cas où les patients ont reçu une pénicilline tous ont reçu une pénicilline avec acide clavulanique. La quinolone utilisée était dans tous les cas de l'ofloxacine.

Huit patients (40%) ont reçu une antibiothérapie préalable à la prise en charge au SAU, le type d'antibiothérapie instauré est résumé dans le diagramme sous-jacent.

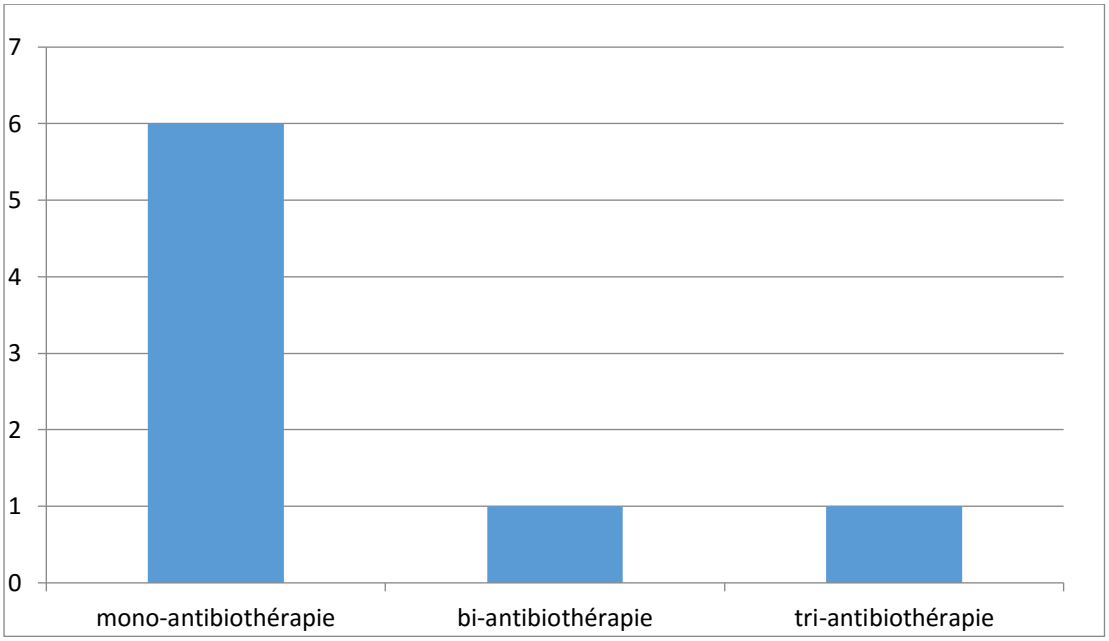
Diagramme 10 : Type d'antibiothérapie instauré en pré-hospitalier



Un patient a reçu une bi-antibiothérapie par ceftriaxone et gentamicine, 1 autre a reçu une tri-antibiothérapie par ceftriaxone, métronidazole et gentamicine.

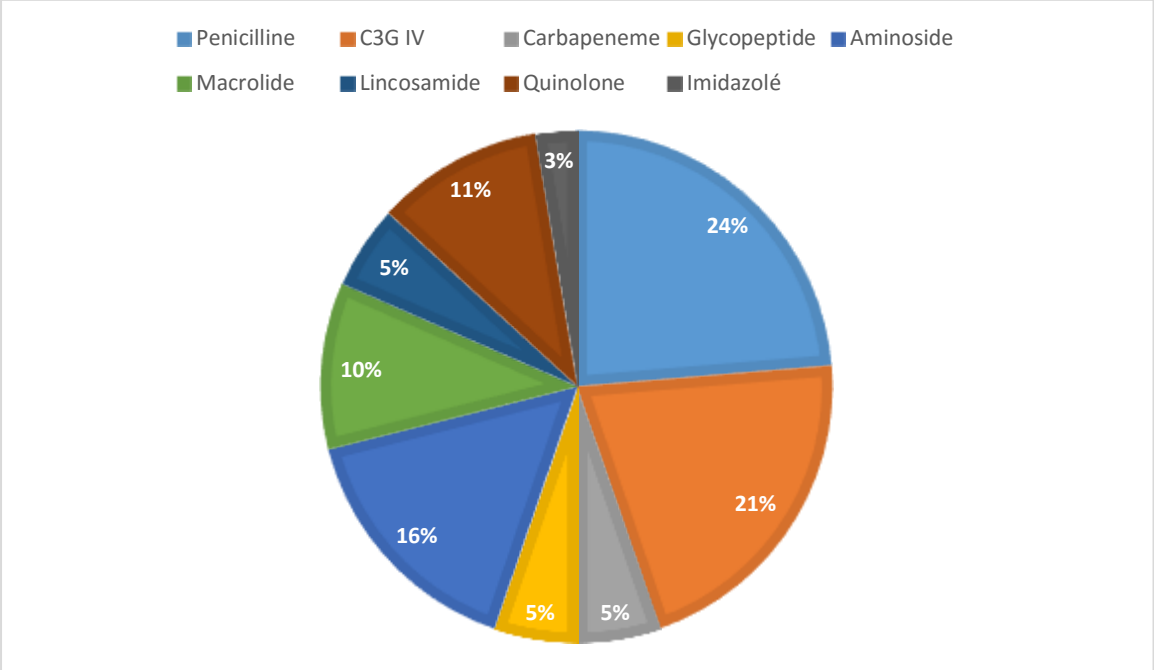
Les 2 patients ayant reçu un aminoside ont eu de la gentamicine. Concernant les pénicillines, 60% bénéficiaient de l'association avec l'acide clavulanique (3/5). Concernant les C3G tous ont reçu de la ceftriaxone.

Diagramme 11 : Caractère associé ou non de l'antibiothérapie en pré-hospitalier



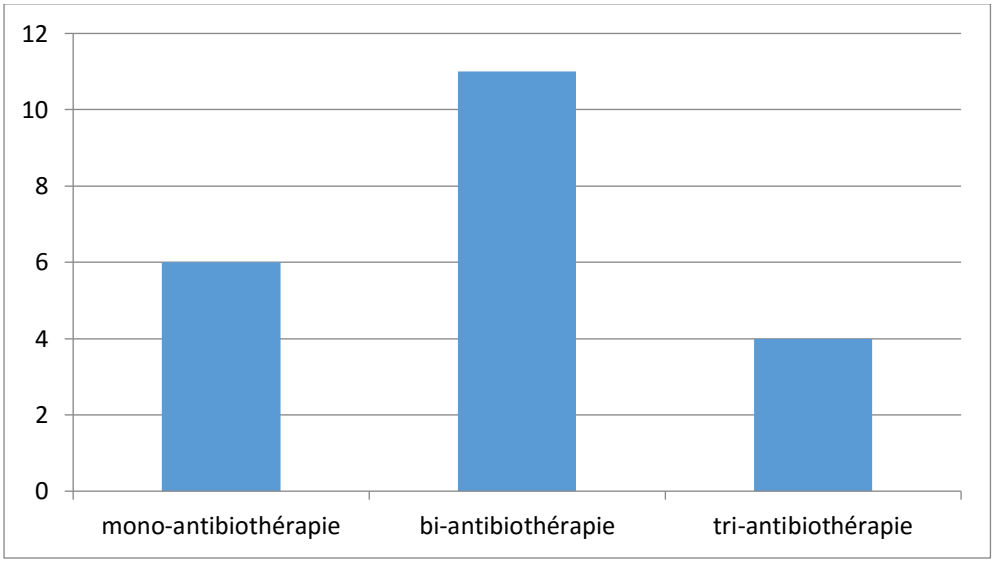
Vingt patients ont été traités par antibiothérapie à la prise en charge au SAU, 43.8% avec une monothérapie et 56.2% en bithérapie. Le type d'antibiothérapie instauré est résumé dans le diagramme sous-jacent.

Diagramme 12 : Type d'antibiothérapie instauré au SAU



Concernant les aminosides la majorité a reçu de la gentamicine (4 patients soit 66.7%), les autres de l'amikacine. La ceftriaxone était utilisée comme C3G sauf dans 1 cas où le patient a reçu du céfotaxime.

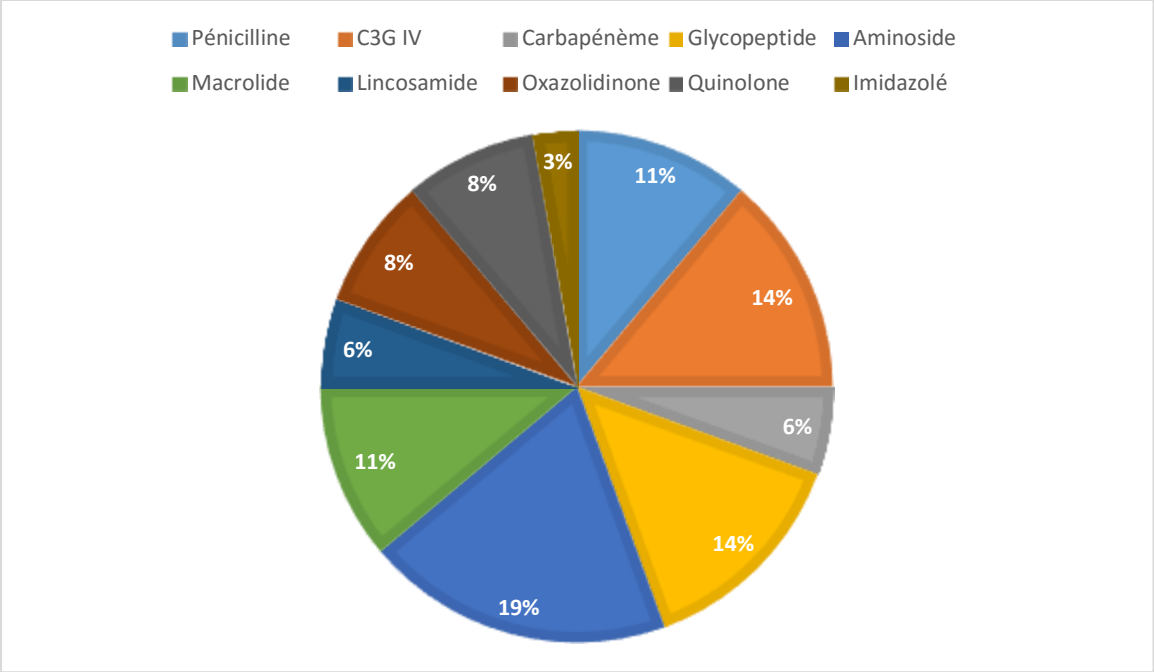
Diagramme 13 : Caractère associé ou non de l'antibiothérapie au SAU



Sept patients (33.3%) ont été hospitalisés en médecine et 13 en réanimation (62%). 1 patiente est décédée à l'UHCD (4.7%) elle recevait une bi-antibiothérapie par pénicilline avec acide clavulanique et quinolone.

Les données concernant l'antibiothérapie probabiliste instaurée en réanimation polyvalente sont résumées dans le diagramme ci-dessous.

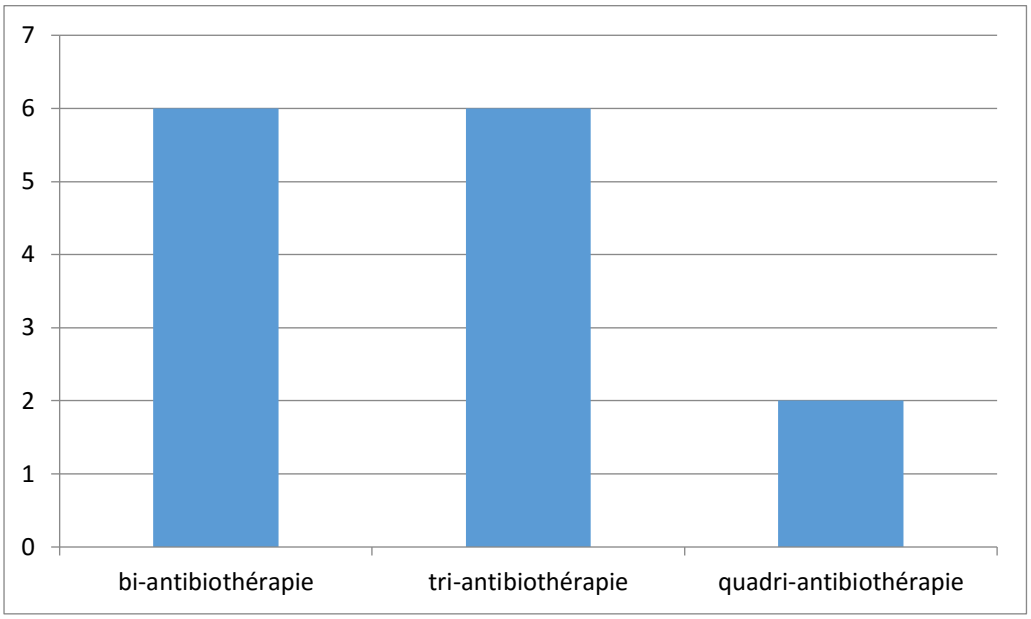
Diagramme 13 : Type d'antibiothérapie instaurée en réanimation polyvalente



Concernant les aminosides administrés en réanimation 71.4% recevaient de la gentamicine, les autres recevaient de l'amikacine. La ceftriaxone était utilisée comme C3G.

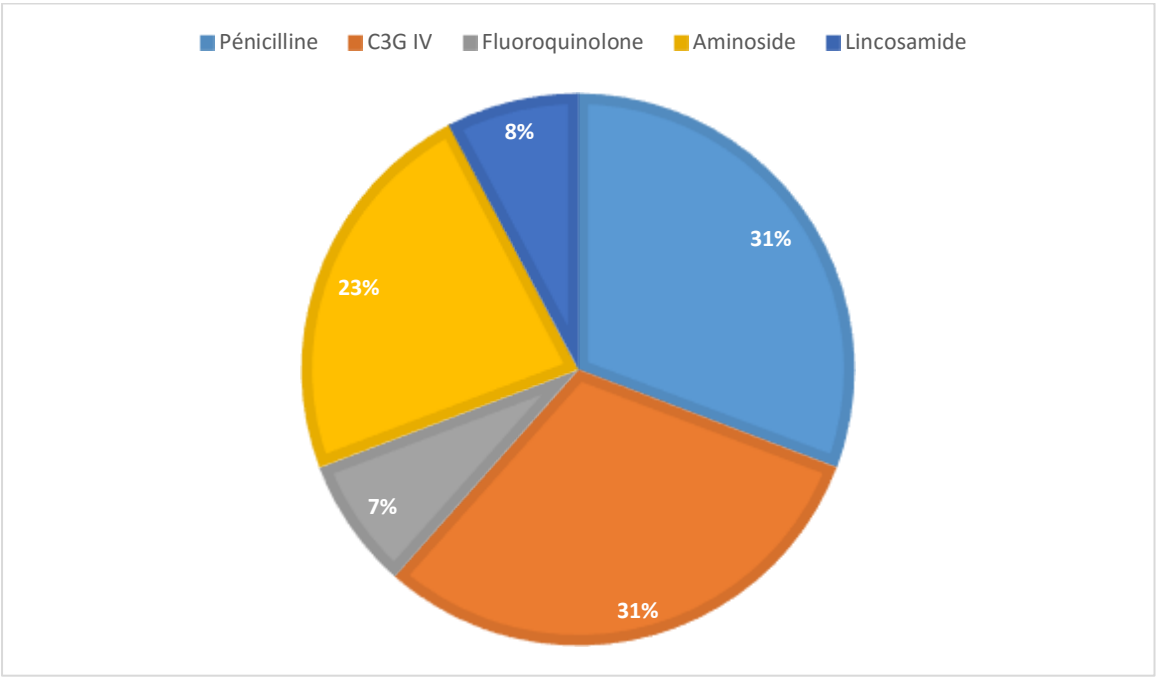
Aucun patient n'a reçu de mono-antibiothérapie. La quadri-antibiothérapie était une association de pénicilline, macrolide, aminoside et linézolide.

Diagramme 14 : Caractère associé ou non de l'antibiothérapie en réanimation polyvalente



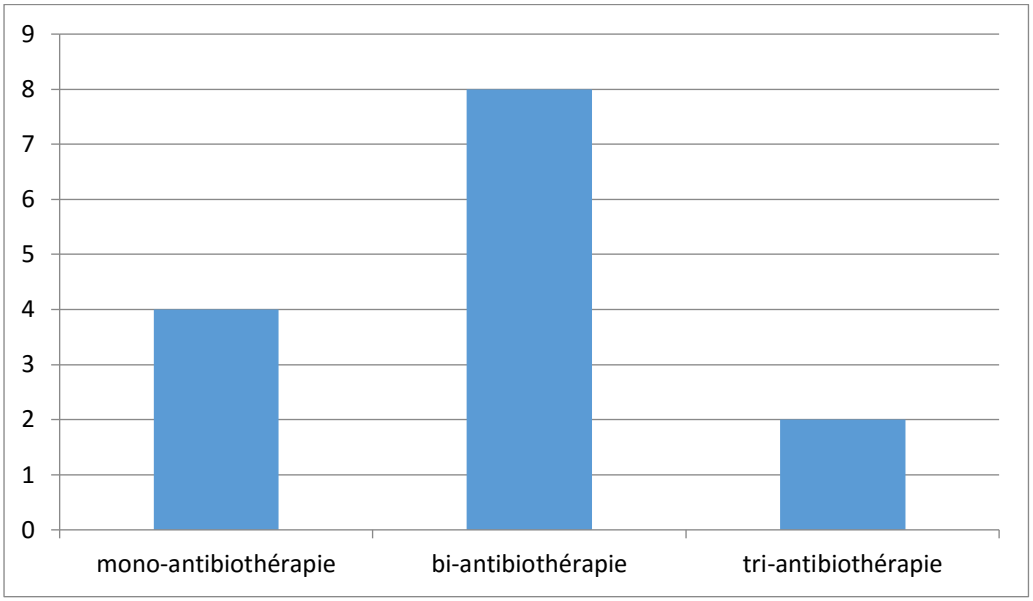
Les données concernant l'antibiothérapie instaurée en médecine sont résumées dans le diagramme ci-dessous.

Diagramme 15 : Type d'antibiothérapie probabiliste instaurée en médecine



Concernant les aminosides tous ont reçu de la gentamicine. La ceftriaxone était utilisée comme C3G.

Diagramme 16 : Caractère associé ou non de l'antibiothérapie en médecine



Pour chaque patient le type d'antibiothérapie instaurée en probabiliste avec signe ou non de gravité clinico-radiologique et évolution est présenté dans le tableau ci-dessous. Les patients avec au moins 1 signe de gravité hémodynamique, respiratoire ou inflammatoire et hémoptysie ou caractère nécrosant sont en surbrillance grisée.

Tableau IX : Signes de gravité et antibiothérapie probabiliste instaurée

	TAS <90 mm .Hg	FC> 120 bpm/ min	FR>30 cr/min	Température <35 ou >40°C	Hémoptysie	Caractère nécrosant	Antibiothérapie probabiliste	Décès
Femme 53 ans	non	non	non	non	non	oui	amoxicilline-acide clavulanique/gentamicine	non
Femme 55 ans CTC au long cours	non	oui	oui	non	non	oui	ceftriaxone/ofloxacine	non
Femme 84 ans	oui	oui	oui	non	non	non	amoxicilline-acide clavulanique/ofloxacine	oui
Homme 29ans	non	non	non	non	non	oui	tazocilline/amikacine	non
Homme 39 ans	non	non	non	non	oui	oui	ceftriaxone/gentamicine	non
Femme 51 ans	oui	oui	oui	non	non	non	vancomycine/gentamicine	oui
Femme 45 ans	oui	non	non	non	non	non	amoxicilline-acide clavulanique	non
Homme 42 ans	non	non	non	non	non	oui	amoxicilline-acide clavulanique	non
Homme 67 ans	non	non	oui	non	oui	oui	ceftriaxone/ofloxacine	oui
Homme 56 ans	non	non	non	oui	non	non	ceftriaxone	oui
Homme 60 ans BPCO	non	oui	oui	oui	non	oui	vancomycine/clindamycin /gentamicine	oui
Femme 55 ans	non	oui	oui	oui	oui	oui	imipenème/ofloxacine /amikacine	oui
Femme 49 ans	non	oui	oui	non	oui	non	Amoxicilline-acide clavulanique/rovamycine	oui
Femme 49 ans IRC	non	oui	oui	non	non	non	ceftriaxone/rovamycine	non
Homme 47 ans	non	non	oui	non	non	non	ceftriaxone	non
Homme 61 ans	non	non	oui	non	non	non	amoxicilline-acide clavulanique	non
Homme 19 ans	non	oui	oui	oui	non	non	Amoxicilline-acide clavulanique/gentamicine /clindamycine	non
Femme 22 ans	non	oui	oui	non	oui	non	ceftriaxone/gentamicine /rovamycine	non
Femme 29 ans	non	oui	oui	oui	oui	oui	ceftriaxone	non
Femme 44 ans	non	non	non	oui	non	non	ceftriaxone/metronidazole /ofloxacine	oui
Femme 33 ans	non	non	oui	non	oui	non	cefotaxime/rovamycine	oui

L'antibiothérapie probabiliste n'était adaptée que dans 1 cas (4.8%). L'antibiothérapie était adaptée au cours de l'hospitalisation dans 43% des cas. Dans 50% des cas en secteur de médecine polyvalente, 41.7% en réanimation polyvalente et 4.8% à l'UHCD.

Le délai d'adaptation moyen de l'antibiothérapie était de 2 jours (1-9).

Le délai moyen d'instauration d'une antibiothérapie anti-toxinique était lui de 4.4 jours (2-15).

Concernant les SARM 4 patients sur 6 (66.7%) ont reçu une antibiothérapie adaptée dont 2 en probabiliste dès le service des urgences. L'adaptation s'est faite dans les 2 autres cas en service de réanimation polyvalente.

Le tableau ci-dessous résume le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie à la prise en charge et au cours de l'hospitalisation avec l'évolution.

Tableau X : Nombre de patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste adaptée puis adaptée au germe en hospitalisation

	Nombre total de patients	Survie	Décès
Antibiothérapie adaptée à la prise en charge	1 (4.8%)	1	0
Antibiothérapie non adaptée	20 (95.2%)	11 (55%)	9 (45%)
Antibiothérapie adaptée au cours de l'hospitalisation	9 (43%)	5 (55.6%)	4 (44.4%)
Antibiothérapie non adaptée au cours de l'hospitalisation	12 (57%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)

Dix patients (47.3%) ont reçu une antibiothérapie anti-toxinique dont 1 (11.1%) à l'UHCD, 5 (55.6%) en réanimation médicale et 3 en secteur de médecine polyvalente (33.3%).

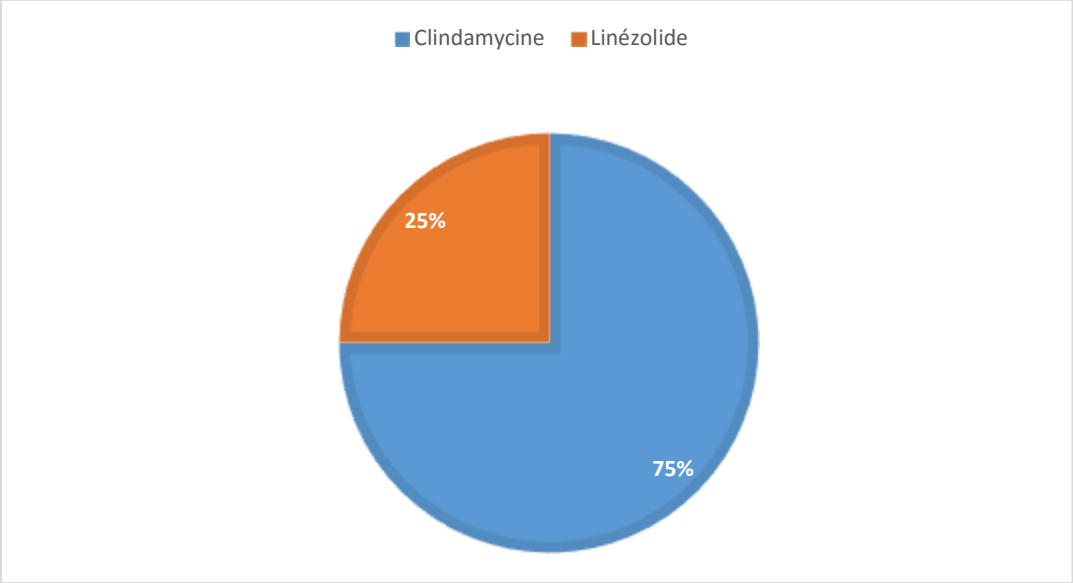
Le tableau ci-dessous résume la prise en charge à visée anti-toxinique et l'évolution.

Tableau XI : Thérapie anti-toxinique et évolution

	Nombre total de patients	Survie	Décès
Antibiothérapie anti toxinique	10 (47.3%)	7 (70%)	3 (30%)
Absence d'antibiothérapie anti toxinique	11	5 (45%)	6 (55%)
IgIV	1 (4.7%)	0	1

Au cours de l'hospitalisation 2 patients (28.6%) n'ont pas reçu de thérapie antibiotique anti-toxinique malgré des recherches positives pour PVL ; ces 2 patients sont décédés. L'antibiothérapie anti-toxinique majoritairement utilisée était la clindamycine.

Diagramme 17 : Type d'antibiothérapie anti-toxinique utilisée

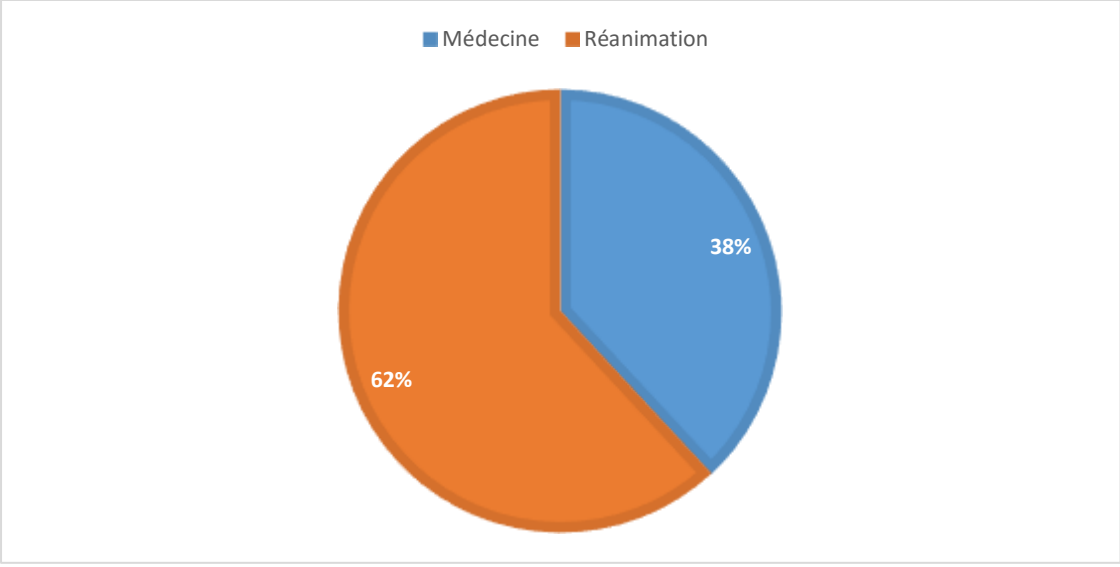


8.2 Orientation

L'orientation et l'évolution ont été précisées chez tous les patients ; par perte d'une partie du dossier la prise en charge n'a pas pu être précisée chez 1 patient.

La majorité (62%) des patients a été orientée en réanimation polyvalente, l'IGS moyen était de 37 (6-96) rendant compte d'une mortalité moyenne prédite à 19.6%.

Diagramme 18 : Orientation des patients après passage au SAU



8.3 Mesures associées et évolution

Les prises en charge par expansion volémique, support inotrope, transfusion, OHB, ventilation mécanique et assistance circulatoire se sont toutes faites soit au SAU soit en réanimation.

Un patient (4.7%) a reçu des IgIV en réanimation polyvalente.

Tableau XII : Récapitulatif de la prise en charge et évolution

Expansion volémique	10 (50%)
Support inotrope	8 (40%)
OHD	3 (14%)
Ventilation mécanique dont :	9 (42.8%)
- VNI	2 (9.5%)
- VI	9 (42.8%)
Assistance circulatoire	1 (4.7%)
Durée totale d'hospitalisation médiane (jours) dont :	11 (1-40)
- Médecine	9 (1-40)
- Réanimation	3 (1-18)
SDRA	7 (33.3%)
Décès	9 (42.8%)
Durée médiane de prise en charge avant décès (jours)	4 (1-11)

Deux patients ont initialement eu une VNI pour, par la suite, être intubé suite à une dégradation. Sept patients ont présenté un SDRA, 6 sont décédés des complications de ce dernier, 1 est décédé dans les suites d'une thrombose massive de l'oxygénateur de l'ECMO

Au total 9 patients sont décédés (42.9%).

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques globales de ces 9 patients.

Tableau XIII : Caractéristiques des patients décédés

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Sexe	femme	femme	femme	homme	femme	femme	homme	femme	homme
Age (années)	44	84	33	60	49	55	67	51	56
Comorbidité(s)	Diabète	Diabète	N	IRC Diabète	Diabète	Diabète	N	N	N
Délai avant prise en charge (jours)	NR	NR	2	4	7	1	1	2	30
hémoptysies	N	N	O	N	O	O	O	N	N
Température (°C)	34.5	38.5	37	40.5	38.1	39	38	39.2	34
FR (cr/min)	16	40	48	55	45	35	33	42	16
FC (bpm)	95	135	117	130	120	143	153	139	119
TA (PAM en mm.Hg)	NR	57	64	85	112	49	68	104	NR
Hypoxémie (P/F)	O (357)	O (188)	O (54)	O (80)	0 (65)	O (80)	O (85)	O (343)	N (409)
CRP (mg/L)	197	171	75.7	393	681.8	351	348	323.2	328
Leucocytes (/mm3)	14400	11500	3700	7300	6000	1600	4700	12800	43800
Atteinte radiologique multilobaire	O	O	O	O	O	O	O	N	N
Germe	SAMS LPV+	SAMS	SAMS LPV+	SARM LPV+	SARM	SARM	SAMS	SAMS	SAMS
Antibiothérapie probabiliste adaptée	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Antibiothérapie adaptée au cours de l'hospitalisation	N	N	N	O	N	O	N	O	O
Hospitalisation réanimation	O	N	O	O	O	O	O	O	N
Délai avant décès (jours)	7	1	3	5	3	11	1	4	10
Décès imputable SA	O	O	O	N	O	O	O	O	NR

N : non ; O : oui ; NR : non réalisé ; IRC : Insuffisante respiratoire chronique ; PAM : pression artérielle moyenne ((= P.A.S. + 2 x P.A.D.) / 3)

Chez ces patients le sex-ratio est de 0.5 avec un âge moyen de 55 ans. Cinquante-six pour cent présentent des comorbidités principalement un diabète. La durée moyenne de prise en charge des patients décédés est de 6.7 jours. Quarante-quatre pour cent présentaient des hémoptysies. La température moyenne était de 37.6°C, quatre-vingt-neuf pour cent étaient tachycardes avec une FC moyenne de 128bpm, 3 (quarante-trois pour cent) présentaient un sepsis sévère avec une PAM<65mm.Hg. Sur le plan respiratoire soixante-dix-huit pour cent étaient polypnéiques avec une fréquence respiratoire moyenne de 37/min. 8 patients étaient hypoxémiques, l'hématose très altérée avec rapport ventilation PaO2/FiO2 moyen à 184.

Sur le plan biologique, quarante-quatre pour cent étaient leucocytosiques, trente-trois pour cent avaient un taux de leucocytes normaux et vingt-trois pour cent une leucopénie dont 1 sévère. Les patients tous inflammatoires avec une CRP moyenne à 318,7mg/L. 6 SAMS soit soixante-sept pour cent (dont 2 LPV+) et 3 SARM soit trente-trois pour cent (dont 1 LPV+) ont été mis en évidence. Dans soixante-dix-huit pour cent des cas l'atteinte radiologique était multilobaire.

Aucun n'a reçu d'antibiothérapie probabiliste adaptée, elle a été adaptée secondairement chez 3 patients (trente-trois pour cent).

La médiane de prise en charge avant décès était de 4 jours ; 7 étaient imputables aux complications de la PAC SA, 1 était dû à une thrombose massive de l'oxygénateur de l'ECMO, la cause du décès de l'un des patients n'était pas renseignée.

Le tableau ci-dessous résume ces données et les compare avec celles des patients dont l'issue n'a pas été fatale.

Tableau XIV : Comparaison des caractéristiques des patients décédés et survivants

	Décédés (n=9)	Survivants (n=12)
Sexe ratio	0.5	1.4
Age moyen (années)	55	41
Diabète (%)	56	33
Délai moyen avant prise en charge (jours)	6.7 (1-30)	11.5 (1-30)
Hémoptysies (%)	44	25
Température moyenne (°C)	37.6 (34-40.5)	38.2 (36.6-39,4)
FR moyenne (cr/min)	37 (16-55)	32 (15-67)
FC moyenne (bpm)	128 (95-153)	113 (68-170)
PAM moyenne (mm.Hg)	77 (49-112)	92 (64-92)
Hypoxémie (% avec P/F moyen)	89 / 184 (54-409)	50 / 351 (125-690)
CRP moyenne (mg/L)	318.7 (75.7-681.8)	319 (51-476)
Taux moyen de leucocytes (/mm3)	11756 (1600-43800)	15733 (7000-29900)
Atteinte radiologique multilobaire (%)	78	67
Proportion SARM (%)	33	25
Antibiothérapie probabiliste adaptée (%)	0	33
Antibiothérapie adaptée au cours de l'hospitalisation (%)	44.4	67
Hospitalisation réanimation (%)	78	58

Il apparaît que les survivants sont plutôt de sexe masculin, plus jeunes avec un taux plus faible de patients diabétiques.

Les patients survivants sont moins hémoptoïques, plus stables sur le plan hémodynamique et bien moins hypoxémiques. Sur le plan biologique ils présentent un taux de leucocytes plus élevé. Sur le plan inflammatoire les données cliniques et biologiques semblent similaires. Sur le plan radiologique la proportion d'atteinte multilobaire est moindre. La proportion de *SARM* est plus importante chez les patients décédés. La proportion d'antibiothérapie adaptée, probabiliste ou au cours de l'hospitalisation, est plus importante chez les patients ayant survécu.

9.Etude des sous-populations SARM et PVL+

Tableau XV : Etude des sous populations SARM et PVL+. Comparaison à la population générale

Critères	démographiques	comorbidités	cliniques	biologiques	radiologiques	évolution
SARM (n=6)	Age moyen : 53.5 (47-61) Sex-ratio : 1	Diabète : 100% Tabac : 17% (1)	SPG : 25% (1/4) T° : 38.6 (37.2-40.5) FC : 115 (68-143) hTA : 0% FR : 42 (28-55) Expectorations purulentes : 50% Hémoptysies : 33%	P/F : 119 (44-219) Leucocytes : 11600 (1600-30000) CRP : 433.5 (340-682)	Unilobaire : 20% (1/5) Multilobaire : 80% (4/5) Epanchement pleural : 20% (1/5)	Expansion volémique : 67% Support inotrope : 50% Soutien ventilatoire : 50% SDRA : 50% Décès : 50%
PVL+ (n=7)	Age moyen : 36 (19-60) Sex-ratio : 0.7	Diabète : 43% Tabac : 20% (1/5)	SPG : 0% T° : 38 (34.5-40.5) FC : 133 (95-180) hTA : 14% (1/7) FR : 51 (16-67) Expectorations purulentes : 43% (3/7) Hémoptysies : 43%	P/F : 237 (44-550) Leucocytes : 12200 (3700-27700) CRP : 282 (51-476)	Multilobaire : 100% Epanchement pleural : 0%	Expansion volémique : 86% (6/7) Support inotrope : 57% (4/7) Soutien ventilatoire : 71% (5/7) SDRA : 29% (2/7) Décès : 43% (3/7)
Population générale (n=21)	Age moyen : 47 (19-84) Sex-ratio : 0.9	Diabète : 47.6% Tabac : 20% (3/15)	SPG : 14.3% T° : 37.5 (34-39.5) FC : 118 (68-180) hTA : 29% FR : 37 (16/67) Expectorations purulentes : 47.4% Hémoptysies : 33.3%	P/F : 242 (44-470) Leucocytes : 12800 (400-43800) CRP : 309 (51-682)	Unilobaire : 33% Multilobaire : 75% Epanchement pleural : 10%	Expansion volémique : 50% (10/20) Support inotrope : 40% (8/20) Soutien ventilatoire : 43% SDRA : 33.3% Décès : 42.8%

V. Discussion

Pendant la période de notre étude de mai 2012 à mai 2015, nous avons recensé et analysé les caractéristiques clinico-bio-radiologiques de 21 cas de *PAC SA*. La majorité des cas est survenue en saison humide (67%) sans distribution géographique majoritaire.

1. Sur le plan clinico-biologique

La répartition géographique des cas était relativement homogène sur le territoire ce qui montre que l'infection n'était pas directement transmise d'une personne à une autre.

Concernant les critères démographiques, hormis dans le cas des *PAC SARM* où le sex-ratio est de 1 on remarque une légère prédominance féminine avec un sex ratio toutes *PAC* confondues à 0.9 et à 0.7 pour les *PAC PVL+*. Dans une étude sur les infections staphylococciques de l'enfant à Mayotte en 2007 (85) le sex ratio à 0.5 montrait aussi une prédominance féminine. Dans les études préexistantes (3,17,80,82) cependant la prédominance était masculine avec un sex ratio entre 1.3 et 1.5 (1.5 dans le cas de l'étude de 2013 de Khanafer (82) sur les *PAC PVL+*).

Notre étude ne s'étant intéressée qu'au patient âgés de plus de 18 ans les âges moyens sont supérieurs à ceux des études précédentes (3,17,82) cependant les patients avec *PAC SA PVL+* semblent plus jeunes avec un âge moyen de 36 ans comparativement à l'âge moyen toutes *PAC* confondues de 47 ans.

Pour les comorbidités 47.6% étaient diabétiques dont 43% des patients avec souche *PVL+* et tous les patients avec souches *SARM*. Ces proportions sont bien plus élevées que la prévalence globale du diabète à Mayotte estimé en 2008 à 10,5% (81), supérieure aux 25% décrits par Gillet en 2002 (3) et, concernant les souches *PVL+*, bien supérieure aux 1.9% des patients de Gillet dans clinical infectious disease en 2007 (80) et aux 6.1% de Khanafer en 2013 (82). Dans les études suscitées les patients âgés de moins de 18 ans étaient inclus ce qui peut biaiser la proportion de patients avec comorbidités dont le diabète. Cependant, la prise en charge du diabète à Mayotte n'est pas encore optimale. Souvent l'équilibre glycémique n'est pas obtenu et les mesures de précaution absentes. Les infections cutanées chez ces derniers sont très fréquentes et prises en charge tardivement, sans antibiothérapie anti-toxinique si un traitement antibiotique est instauré. Il est possible que l'ensemble de ces éléments soit la cause d'une proportion plus importante de *PAC SA* chez cette population. Le fait que 100% des patients avec souche *SARM* soit diabétique pourrait être lié à une pression de sélection antibiotique importante chez cette population avec antibiothérapies itératives par B-lactamines sur infections cutanées.

Les délais de recours au soin sont tardifs dans notre étude (30 jours). 48% de la population de l'étude était immigré. Chez cette population le délai avant consultation au *CHM* est conditionnée par les possibilités de traversée en bateau elle-même conditionnée par l'état de la mer et par les apports financiers dont peut bénéficier le patient.

14.3% a présenté un syndrome pseudo-grippal ayant précédé la pneumopathie, aucun parmi les 7 avec souche *LPV+* alors qu'il est habituellement décrit dans plus de 60% des cas (3,80,82) chez ces derniers.

Un peu plus de 30% ont présenté des hémoptysies dont 43% dans la population avec souche *PVL+.* Cette proportion est similaire à celle retrouvée dans les études précédentes en zone non tropicale (3,80,82) et bien supérieure à l'étude de Nickerson réalisée en Thaïlande en 2007 (7) ou sur 3 cas de *PAC SAMS PVL+* aucun n'a présenté d'hémoptysie.

Sur le plan hémodynamique les patients sont majoritairement tachycardes (90%) mais peu présentent une hypotension artérielle (29%). Dans notre étude aucun des patients avec souche *SARM* n'a présenté d'hypotension artérielle initiale et ce symptôme n'a été retrouvé que dans 14% chez les *PAC SA LPV+*. Ces résultats contrastent avec les résultats obtenus à Mayotte chez les enfants en 2008 avec 66.7% de sepsis sévère à la prise en charge (85) et ceux de Gillet en 2002 avec 62% d'hypotension artérielle toutes *PAC* confondues dont 81% chez les patients avec souche *PVL+* (3). Il est important de noter cependant que dans l'évolution 50% a bénéficié d'une expansion volémique et 40% de support inotrope dont 86% et 57% respectivement chez les patients avec souche *PVL+* et 67% et 57% chez les patients avec souche *SARM*. Les complications hémodynamiques des *PAC SA* restent donc fréquentes et peuvent conditionner l'évolution ; dans notre étude la *PAM* était nettement inférieure chez les patients décédés comparativement aux patients ayant survécu.

Sur le plan inflammatoire, globalement les patients sont similaires à ceux de l'étude de Gillet en 2002 (3). Dans ce travail 54% des patients avait une température supérieure à 39°C, dans notre cas 67% avaient une température supérieure à 38.5°C. Cependant dans la sous-population avec souche *PVL+* dans notre étude les patients semblent moins inflammatoires. Seuls 40% avaient une hyperthermie supérieure à 38.5°C, proportion bien inférieure aux 80% des précédents travaux (3,80,82). La température médiane est de 38°C, inférieure au 39.2°C de l'étude réalisée en 2007 chez les enfants à Mayotte (85). Le taux médian de leucocytes à 12800/mm3 est inférieur à celui de l'étude sus citée. Dans le cas de la sous-population de patients avec souches *PVL+* les 12200 leucocytes/mL de notre étude sont cependant supérieurs aux 4700 leucocytes/mL

retrouvés dans l'étude de Khanafer (82) avec une limite basse à 1300/mL, 3700/mL dans notre étude chez les patients avec souche PVL+. Les patients mahorais avec *PAC SA PVL+* paraissent moins leucopéniques que les populations étudiées dans les études sus-citées. La CRP reste de façon globale très élevée avec une moyenne à 309mg/L toutes *PAC* confondues, 433.5mg/l et 282mg/L respectivement chez la sous-population *SARM* et *PVL+*. Chez les enfants mahorais avec *PAC SA* en 2007 la CRP médiane était de 252mg/L.

Sur le plan respiratoire les patients sont graves. 71.4% ont présenté au moins une polypnée supérieure à 30/min dont tous les patients avec *PAC SAMS LPV+* et *PAC SARM*. Ces proportions sont supérieures à celles de Gillet en 2002 (3) avec, dans cette étude, 60% de patients avec fréquence respiratoire supérieure à 30/min dont 75% des patients avec souche *PVL+*. 57.1% étaient hypoxémiques, 67% (4/6) pour les patients avec souche *PVL+* et 100% (5/5) avec souche *SARM*.

Une synthèse est proposée dans le tableau ci-dessous :

Etude	Caractéristiques globales	Patients	Comorbidités	Critères clinico-biologiques
Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Gillet et al. Lancet 2002	France 16 patients PVL + vs 36 patients PVL-	Age moyen (années) : PVL+ : 14.8 (5.4-24) PVL- : 70.1 (59.2-81.4) Sex ratio 1.3	Diabète : 25% Tabagisme : 21%	Syndrome grippal dans les 2 jours avant admission : 31% (75% PVL+) T°>39°C : 54% (81% PVL+) FC>140bpm : 31% (56% PVL+) Hypotension : 62% (81% PVL+) FR>30/min : 60% (75% PVL+) Expectorations purulentes : 66% (19% PVL+) Hémoptysies : 14% (36% PVL+) P/F médian: 41 PVL+
Factors Predicting Mortality in Necrotizing Community-Acquired Pneumonia Caused by Staphylococcus aureus Containing Panton-Valentine Leukocidin. Gillet et al. Clin Infect Dis. 2007	Rétrospectif sur 16 cas de l'étude de 2002 + prospectif Multicentrique (39 hôpitaux : (France métropolitaine (82%), polynésie française, antilles, Algérie, Allemagne, Etats-Unis, Singapour, Suisse) 50 patients Germes communautaires PVL+	Age médian 14.5 années (1.8-36) Sex ratio 1.3	Diabète : 1.9% Tabac : 14%	Syndrome grippal avant admission : 67.3% T°>39°C : 76% Hémoptysies : 44% P/F médian : 69

Etude	Caractéristiques globales	Patients	Comorbidités	Critères clinico-biologiques
Severe leukopenia in Staphylococcus aureus-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival. Khanafer et al. BMC Infect Dis. 2013	Etude rétrospective (1986-2010) de cas au sein d'une étude de cohorte 148 cas de pneumopathies nécrosantes PVL+ communautaires 2 groupes : - leucocytes<3000/mL : 62 - leucocytes>3000/mL : 86 Comparaison à 48h d'hospitalisation	Age médian (années) : 22 (3-43.7) Sex ratio : 1.5	Tabac 15.5% Diabète : 6.1%	Syndrome grippal précédent la PAC : 61.7% T°>39°C : 78.4% Hémoptysies : 40% Taux median de leucocytes PVL+ : 4700/mL (1300-12800)
Factors Predicting and Reducing Mortality in Patients with Invasive Staphylococcus aureus Disease in a Developing Country. Nickerson et al. PLoS ONE 2009	Etude prospective monocentrique observationnelle thaïlandaise Durée : 1 an (11/2006-11/2007) 270 patients 71% infections communautaires 19 (8%) infections pulmonaires) 3 (1%) PAC SAMS PVL+			Absence d'hémoptysie
Les infections staphylococciques de l'enfant à Mayotte. Etude prospective 11/2007 à 05/2008. Amandine Schott. Travail de thèse.	Etude prospective de 6 mois (11/2007-05/2008) 24 souches de SA chez enfants < 15 ans 6 infections pleuro-pulmonaires	Sex ratio : 0.5 Uniquement enfants < 12 mois	NC	T° médiane : 39.2°C (38-40.6) Sepsis sévère 66.7% Taux de leucocytes médian : 25.2 G/L (7.3-44.5) CRP médiane : 252mg/L (25-395)

2. <u>Sur le plan microbiologique</u>

Dans notre étude la recherche de LPV n'a pu être réalisée que dans 33% des cas. Sur les 7 recherches toutes étaient positives et il est probable que la proportion soit bien supérieure au vu de la présentation clinico-biologique et radiologique de certains cas n'ayant pas bénéficié de la *PCR*. A Mayotte en 2008 sur 5 infections pleuro-pulmonaires infantiles sur 6 ayant bénéficié de *PCR PVL* toutes étaient positives (85). Dans l'étude thaïlandaise de Nickerson en 2009 cette proportion est nettement moindre avec 7% de *PCR PVL* positives sur 19 cas de *PAC SA* (7). En dehors des atteintes pulmonaires *LPV* n'est retrouvé que dans 5% des hémocultures et des prélèvements de pus superficiel et profond en Malaisie (83) et dans 14.3% des prélèvements réalisés à partir d'infections cutanées au Bangladesh (84). En France métropolitaine la prévalence exacte actuelle des

pneumonies nécrosantes *LPV+* est inconnue cependant la proportion de souches *SA LPV+* au sein des *PAC SA* pourrait atteindre 85% (86).

Les *SARM-C* combinent dans quasiment 100% des cas (17,41,53) le locus PVL (facteur de virulence) avec le gène mecA (facteur de résistance et d'épidémicité) devenant des souches superadaptée dans la communauté. La proportion de SARM dans le cas des PAC à Mayotte semble être importante avec 6 *SARM* (28.6%) dans notre étude. Cette proportion est quasiment similaire aux données de l'étude française de Khanafer en 2013 où, sur 148 cas de pneumopathies nécrosantes, 23.6% l'étaient de souches *SARM* (82). En Thaïlande sur 19 patients atteints de *PAC SA* aucune souche *SARM* n'a été mise en évidence (7).

Dans notre étude parmi les *PAC SARM* deux ont bénéficié de la recherche de *PVL* qui s'est avérée positive. Au vu de la présentation clinico-biologique et radiologique il est fort probable que le locus PVL soit porté par plus de souches de SARM-C. Sur les six infections pleuropulmonaires de l'enfant à Mayotte en 2008 40% l'étaient de souches *SARM*, toutes étaient sécrétrices de la toxine *PVL* (85).

Une synthèse est proposée dans le tableau ci-dessous :

Etude	Patient	Positivité prélèvements	Germe
Factors Predicting and Reducing Mortality in Patients with Invasive Staphylococcus aureus Disease in a Developing Country. Nickerson et al. PLoS ONE 2009	Etude monocentrique thaïlandaise 19 PAC SA	NC	Aucun *SARM-C* 7% *SAMS PVL+*
Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Dufour et al. Clin Infect Dis. 2002	Etude rétrospective 14 cas de SARM-C 3 ans (1999-2001) 2 PAC SARM-C hommes de 17 et 67 ans	NC	2 SARM PVL+ (14 SARM-C infections cutanées et PAC, tous PVL+)
Les infections staphylococciques de l'enfant à Mayotte. Etude prospective 11/2007 à 05/2008. Amandine Schott. Travail de thèse.	6 infections pleuro-pulmonaires Patients<1an 5 souches envoyées au CNR	100% liquide pleural + 50% HAA +	100% PVL+ 40% SARM (2)
Involvement of Panton-Valentine leukocidin—producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. Lina et al. Clin Infect Dis. 1999	172 isolats d 1985 à 1998 envoyés au CNR Lyon 27 cas de PAC SA	NC	85% PVL+ (23)
Severe leukopenia in Staphylococcus aureus-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival. Khanafer et al. BMC Infect Dis. 2013	Etude rétrospective (1986-2010) de cas au sein d'une étude de cohorte 148 cas de pneumopathies nécrosantes PVL+ communautaires 2 groupes : - leucocytes<3000/mL : 62 - leucocytes>3000/mL : 86 Comparaison à 48h d'hospitalisation	Hémocultures : 60.8% Liquide pleural : 40.5% Aspiration trachéale : 12.8%	23.6% SARM

3. Sur le plan radiologique

Dans notre étude 70% présentaient une atteinte multilobaire dont 80% des cas des patients avec souche *SARM* et tous les patients avec souche sécrétrice de toxine *PVL*. Seuls 10% présentaient un épanchement pleural dont 20% des patients avec souche *SARM*. Aucun des patients avec souche sécrétrice de toxine *PVL* n'a présenté d'épanchement pleural. La proportion de patients ayant présenté une atteinte multilobaire est supérieure à celle retrouvée lors des études précédentes. Chez les patients avec souches sécrétrices de *PVL* l'atteinte pulmonaire multilobaire est retrouvée dans plus de 60% des cas (3,82) et jusqu'à 80% dans l'étude de Gillet en 2007 (80). Dans ces mêmes études cependant un épanchement pleural est présent dans près de 40% des cas, proportion bien inférieure dans notre travail. Chez l'enfant à Mayotte 50% des patients ont présenté une atteinte multilobaire et 67% un épanchement pleural (85). Une présentation radiologique avec pleurésie semble plus fréquente chez les enfants. Notre étude ne s'étant intéressée qu'à la population adulte contrairement aux études sus-citées il est possible que la proportion d'atteinte pleurale soit en conséquence moindre.

Une synthèse est proposée dans le tableau ci-dessous :

	Atteinte unilobaire	Atteinte multilobaire	Epanchement pleural
Severe leukopenia in Staphylococcus aureus-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival. Khanafer et al. BMC Infect Dis. 2013	24.3%	62.2%	44%
Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Gillet et al. Lancet 2002	31% (25% PVL+)	55% (63% PVL+)	29% (38% PVL+)
Factors Predicting Mortality in Necrotizing Community-Acquired Pneumonia Caused by Staphylococcus aureus Containing Panton-Valentine Leukocidin. Gillet et al. Clin Infect Dis. 2007	18%	79.1%	50%

	Atteinte unilobaire	Atteinte multilobaire	Epanchement pleural
Les infections staphylococciques de l'enfant à Mayotte. Etude prospective 11/2007 à 05/2008. Amandine Schott. Travail de thèse.	50%	50%	67%

4. Sur le plan de l'évolution

50% des patients toutes *PAC* confondues a nécessité une expansion volémique et 40% un support inotrope. Les plus graves sur le plan hémodynamique étaient les patients *PAC SA* avec souches sécrétrices de *PVL*. 86% a nécessité une expansion volémique et 57% a nécessité un support inotrope. Ce résultat est légèrement supérieur à celui retrouvé dans l'étude française de Khanafer en 2013 (82). Chez les six enfants ayant présenté une *PAC SA* dans l'étude mahoraise de 2008 67% a nécessité une expansion volémique et 33% un support inotrope.

Sur le plan ventilatoire les plus graves étaient les patients avec souches *PVL+* puisque 71% a nécessité un soutien ventilatoire toujours invasif. Cette proportion est similaire aux 78% de patients ayant nécessité un soutien ventilatoire parmi les 50 patients inclus dans l'étude de Gillet en 2007 et supérieure aux 63.5% des 148 patients inclus dans l'étude de Khanafer (82).

7 patients soit 33% a présenté un *SDRA*, tous sont décédés. Chez la sous-population de patients avec souche sécrétrice de *PVL* seuls 2 patients (29%) a présenté un SDRA. Dans la série de Khanafer (82) 42% a présenté un SDRA, 63% dans la série de Gillet de 2002 et 51% dans celle de 2007 (80).

La mortalité globale avoisinait les 40%, proportion bien inférieure aux différentes études avec 56% de décès parmi les 52 patients de l'étude de Gillet en 2002 (3) et 73% de patients sur les 19 patients thaïlandais de l'étude de Nickerson (7). Parmi les patients avec souche sécrétrice de *PVL* la proportion est encore moindre comparativement aux autres études. 43% de patients sont décédés dans notre étude, 56% parmi les 50 patients de l'étude de Gillet en 2007 (80), 75% dans l'étude de ce même auteur en 2002 (3) et 80% dans l'étude thaïlandaise. Cette mortalité moindre pourrait être expliquée par le développement d'une immunité *anti-PVL* chez les patients avec contacts répétés avec la toxine. Concernant les souches SARM trois patients sur 6 sont décédés. Dans l'étude de Dufour en 2002 sur l'émergence de clones de SARM-C en France (17), les deux patients avec *PAC SARM* âgés de 17 et 67 ans sont décédés.

D'après Khanafer la présence d'une hémorragie des voies aériennes inférieures (hémoptysies, aspiration sanglante) semble être un facteur de risque de mortalité avec un OR à 2.05. Dans son étude 66% des patients ayant présenté cette symptomatologie sont décédés (82). Dans notre travail, parmi les 7 patients avec hémoptysies ou aspiration sanglante 3 sont décédés (43%).

Une synthèse est proposée dans le tableau ci-dessous :

Etude	Patients	Support inotrope	Soutien ventilatoire	SDRA	Décès
Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Gillet et al. Lancet 2002	France 16 PVL+ 36 PVL-	NC	NC	63% PVL+ NR pour toute *PAC SA*	56% (75% PVL+)
Factors Predicting and Reducing Mortality in Patients with Invasive Staphylococcus aureus Disease in a Developing Country. Nickerson et al. PLoS ONE 2009	Etude prospective monocentrique observationnelle thaïlandaise Durée : 1 an (11/2006-11/2007) 270 patients 71% infections communautaires 19 (8%) infections pulmonaires) 3 (1%) PAC SAMS PVL+	NC	NC	NC	73% (80% PVL+)
Factors Predicting Mortality in Necrotizing Community-Acquired Pneumonia Caused by Staphylococcus aureus Containing Panton-Valentine Leukocidin. Gillet et al. Clin Infect Dis. 2007	Rétrospectif sur 16 cas de l'étude de 2002 + prospectif Multicentrique (39 hôpitaux : (France métropolitaine (82%), polynésie française, antilles, Algérie, Allemagne, Etats-Unis, Singapour, Suisse) 50 patients Germes communautaires PVL+	NC	78%	51.1%	56%
Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Dufour et al. Clin Infect Dis. 2002	2 PAC SARM-C Hommes 17 ans 67 ans	NC	NC	NC	100%

Etude	Patients	Support inotrope	Soutien ventilatoire	SDRA	Décès
Severe leukopenia in Staphylococcus aureus-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival. Khanafer et al. BMC Infect Dis. 2013	Etude rétrospective (1986-2010) de cas au sein d'une étude de cohorte 148 cas de pneumopathies nécrosantes PVL+ communautaires 2 groupes : - leucocytes<3000/mL : 62 - leucocytes>3000/mL : 86 Comparaison à 48h d'hospitalisation	49%	63.5%	42%	41.2% cas : - Hémoptysie : 66% - leucopénie sévère : 75.8% avec survie médiane de 4 jours leucocytes>3000/mL : 16.3%
Les infections staphylococciques de l'enfant à Mayotte. Etude prospective 11/2007 à 05/2008. Amandine Schott. Travail de thèse.	6 infections pleuro-pulmonaires Patients<1an	33%	50%	NC	17% (1)

5. Sur le plan thérapeutique

Plusieurs études ont montré qu'un retard d'instauration d'une antibiothérapie efficace a une incidence majeure sur la mortalité (89,90). Dans l'étude thaïlandaise de Nickerson et al. sur 247 cas d'infections profondes à *SA* elle passe de 50% à 20% si l'antibiothérapie est adaptée à la prise en charge (7).

Dans notre étude l'antibiothérapie probabiliste n'était adaptée à la prise en charge que dans 1 cas (4.8%), ce patient a survécu.

L'adaptation à l'antibiogramme au cours de l'hospitalisation ne s'est faite que dans 9 cas soit 43%. Dans la plupart des cas cependant les molécules utilisées étaient actives in vitro sans être des molécules de référence anti-staphylococcique dans le cas des *PAC* pouvant expliquer les survies quasiment similaires en cas d'adaptation ou non de l'antibiothérapie (cf tableau VII).

Chez 3 patients atteints de pneumopathies nécrosantes à PVL décrits par Rouzic et al. (91) l'évolution a été favorable après instauration d'une thérapie anti-toxinique dont IgIV dans 2 cas. Dans une étude rétrospective monocentrique réalisée au Northwestern memorial hospital de Chicago de 2005 à 2007 sur les 15 patients inclus seuls 2 sont décédés soit seulement 13% de mortalité. 1 patient était VIH stade SIDA et l'autre en cours de chimiothérapie pour leucémie aigüe lymphoïde. 14 des 15 patients avaient reçu une antibiothérapie probabiliste adaptée avec molécule anti-toxinique (majoritairement de la clindamycine). Aucun n'a reçu d'IgIV (92).

Dans notre étude chez les 10 patients ayant reçu une antibiothérapie anti-toxinique la survie était de 70%, chez les 11 autres la survie était de 45%. Un seul patient a reçu des IgIV, l'issue a été fatale par thrombose massive de l'oxygénateur de l'ECMO.

Ces observations suggèrent que l'instauration précoce d'un traitement à visée anti-toxinique afin d'inhiber la production ou de bloquer les effets biologiques de cette dernière pourrait constituer l'objectif principal du traitement avant d'obtenir la clairance bactérienne.

Dans notre travail chez les 12 patients ayant présenté des signes évocateurs d'atteinte toxinique (hémoptysies et pneumopathie nécrosantes) seul 1 (8.3%) a reçu une antibiothérapie anti-toxinique en probabiliste.

6. Proposition de prise en charge

L'ensemble de ces résultats pourrait amener à une modification des pratiques sur l'île de Mayotte.

D'un point de vue diagnostique il convient de revoir les critères cliniques de suspicion de *PAC SA*. En effet dans les recommandations Afssaps/SPILF sur l'antibiothérapie dans les infections respiratoires basses de l'adulte en 2011 (79), la suspicion de *PAC SA* n'est mentionnée qu'en contexte post-grippal qu'elle soit gravissime avec expectorations hémoptoïques, signes de choc et/ou pneumopathie nécrosante ou non. Dans notre étude seuls 14% ont présenté un épisode grippal ayant précédé l'épisode de PAC et il semble nécessaire d'élargir à Mayotte les recommandations d'antibiothérapie probabiliste des PAC avec prise en compte de *SA* dans les cas où les critères sous-cités pourraient être présents :

- Saison humide
- Diabète
- Signes de détresse respiratoire aigüe (principalement polypnée avec FR>30/min)
- Tachycardie avec FC>115bpm/min
- Hémoptysies
- Syndrome inflammatoire majeur biologique avec CRP>200mg/L
- Infiltrats alvéolaires multilobaires

Dans tous les cas Streptoccoccus pneumoniae doit systématiquement être pris en compte au vu de sa fréquence et de la gravité potentielle de son infection

Sur le plan diagnostique il convient de réaliser, comme proposé par la Health Protection Agency en Angleterre dans le cadre des suspicions de *PAC SA LPV+*, de façon systématique des prélèvements respiratoires et les antigénuries pneumocoque et légionelle (93). Dans notre étude seuls 9 ECBC ont été réalisés au SAU avec 89% de positivité concernant *SA*.

De même la demande de recherche de LPV avec sensibilisation des microbiologistes si suspicion diagnostique devrait être systématique si suspicion de *PAC SA*.

Dans un premier temps l'examen direct des prélèvements respiratoires permettrait de s'orienter vers *SA* ou *streptocoque pneumoniae* si GRAM positif; l'antigénurie pneumocoque, avec une spécificité proche de 100% selon la Spilf, permettrait d'éliminer le pneumocoque si négative. La demande de recherche de LPV permettrait l'instauration précoce de thérapie(s) anti-toxinique(s) si elle s'avérait positive. A Mayotte, au vu du manque de personnel et de la surcharge de travail cette recherche peut prendre jusqu'à 6 jours (entre 1 et 6 jours).

Sur le plan thérapeutique, comparativement aux propositions d'antibiothérapie probabiliste par la Spilf/Afssaps résumées en annexe 3 il conviendrait de considérer plus fréquemment *SA* et LPV.

En cas de suspicion de *PAC SA PVL+* l'introduction d'une antibiothérapie anti-toxinique parmi clindamycine, linézolide et rifampicine est recommandée. Cependant certains suggèrent que la rifampicine ne devrait être réservée qu'aux infections ostéoarticulaires sur matériel et dans tous les cas jamais en monothérapie devant le risque de sélection de mutants résistants (52).

Chez les patients les plus graves le céfotaxime sera préféré à la ceftriaxone. La ceftriaxone a en effet une activité intrinsèque insuffisante su staphylococcus (79).

La prise en charge antibiotique probabiliste des *PAC* à Mayotte est proposée dans le tableau ci-dessous :

Tableau XVI : Proposition d'antibiothérapie probabiliste des PAC à Mayotte

	Antibiothérapie probabiliste proposée
Patient sans critère de gravité Si aggravation dans les 24h	*amoxicilline-acide clavulanique* *Ajout clindamycine*
Saison humide Patient jeune, sans critère de gravité Atteinte multilobaire	*amoxicilline-acide clavulanique* *Et* *clindamycine*
Saison humide Patient avec critère de gravité Atteinte multilobaire	*céfotaxime* *Et* *clindamycine* *ou* *céfotaxime* *et* *linézolide*
Patient avec critères de gravité et au moins 1 des critères suivants : -Hémoptysies -Leucopénie -Atteinte nécrosante	*vancomycine* *Et* *céfotaxime* *Et* *clindamycine* *Ou* *céfotaxime* *Et* *linézolide*

Dans le cas où le patient présente des initialement ou dans l'évolution des critères de gravité avec hémoptysies et/ou leucopénie et/ou atteinte nécrosante une injection de 2g/kg d'IgIV pourrait être proposée à renouveler à à 48h si aggravation clinique comme proposé par la Health Protection Agency en Angleterre (93).

7. Critique de l'étude

A ma connaissance il s'agit de la première étude traitant des *PAC SA* en milieu tropical chez l'adulte. Ce travail souffre de biais de par le caractère rétrospectif et le manque d'exhaustivité et il conviendrait de réaliser une étude prospective afin de mieux qualifier l'épidémiologie des atteintes respiratoires à *SA*, principalement *PVL+* et de vérifier la validité des propositions thérapeutiques sus-jacentes. Notre étude est uniquement descriptive mais permet d'identifier de potentiels critères diagnostiques et des facteurs de risque de PAC SA afin d'en optimiser la prise en charge.

Annexe 1 : Score IGS II

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Âge (an)												≤ 40						40-59				60 69	70 74	75 79		> 80
FC (b · min^{-1})				40												120-159		> 160								
PAS (mmHg)		> 70						70 99				100 120		> 200												
T (°C)												< 39			> 39											
PaO_2/FIO_2 Si VA/CPAP				< 100	100-99		> 200																			
Diurèse L · j^{-1}			< 0,5						0,5-0,99			≥ 1														
Urée mmol · L^{-1} g · L^{-1}												< 10 0,6					10-29,9 0,6-1,79				> 30 > 1,8					
Globules blancs /1 000			< 1,0									1,0-19,9			> 20											
Kaliémie mmol · $^{-1}$										< 3		3,0-4,9			> 5											
Natrémie mmol · L^{-1}								< 125				125-144	≥ 145													
HCO_3 mmol · L^{-1}							< 15			15-19		≥ 20														
Bilirubine mmol · L^{-1} mg · L^{-1}												< 68,4 < 40				68,4-102				> 102 > 60						
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15														
Maladies chroniques																				Métastasés	Hématologie			sida		
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médical		Chirurgie urgente							
Total																										

Annexe 2 : Séméiologie radiologique

Micronodule	Hyperdensité arrondie de diamètre < 10mm
Nodule	Hyperdensité arrondie de diamètre > 10mm et < 30mm
Verre dépoli	Hyperdensité n'effaçant ni les structures anatomiques ni les structures pathologiques
Condensation	Hyperdensité pouvant être systématisée ou non, rétractile ou non rendant compte d'un phénomène de condensation du parenchyme pulmonaire du fait de la présence de produits pathologiques au sein des alvéoles ou d'une obstruction bronchique
Infiltrat alvéolaire	Verre dépoli/condensation
Abcès	Suppuration collectée dans une cavité néo-formée, creusée dans le parenchyme par une infection aiguë non tuberculeuse
Syndrome interstitiel	Ensemble de signes radiologiques indiquant une altération de l'interstitium pulmonaire ; les compartiments périlobulaires, intralobulaires et péribroncho-vasculaires peuvent être atteints

Annexe 3 : Proposition d'antibiothérapie probabiliste des PAC Afssaps/SPILF (79)

Si absence de signe de gravité : Sujet jeune Sujet âgé (>65 ans) et/ou comorbidités	Amoxicilline ou Pristinamycine ou Télithromycine Amoxicilline-acide clavulanique ou Céfotaxime ou Ceftriaxone ou FQAP (lévofloxacine)
Si signe de gravité	Céfotaxime ou ceftriaxone et macrolide ou FQAP (lévofloxacine)
Si gravissime, contexte grippal *Pneumopathie nécrosante* *Forte présomption de SARM PVL+* *(hémoptysies, pneumopathie nécrosante)*	Cefotaxime et glycopeptide et clindamycine ou rifampicine Ou Cefotaxime et linézolide

NB : les signes de gravité retenus sont : troubles de la conscience, PAS<90mm.Hg, FC>120bpm, FR>30/min, température<35°C ou ≥40°C, néoplasie associée (cancer actif ou diagnostiqué dans l'année autre que basocellullaire), pneumopathie d'inhalation ou sur obstacle trachéo-bronchique connu ou suspecté.

Les comorbidités retenues sont : âge > 65 ans, insuffisance cardiaque congestive, maladie cérébro-vasculaire (antécédents d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire), maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de la créatininémie), maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chronique), BPCO, immunodépression (corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseur dans les 6 mois, splénectomie, chimiothérapie dans les 6 mois, SIDA, cachexie ...),drépanocytose homozygote, antécédent de pneumonie bactérienne, hospitalisation dans l'année, vie en institution.

.

Bibliographie :

1. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med. 1998;339(8):520-32.

2. Etienne J. Panton-Valentine Leukocidin: A Marker of Severity for Staphylococcus aureus Infection? Clin Infect Dis. 9 janv 2005;41(5):591-3.

3. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J-C, Lina G, Bes M, et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Lancet Lond Engl. 2 mars 2002;359(9308):753-9.

4. Boussaud V, Parrot A, Mayaud C, Wislez M, Antoine M, Picard C, et al. Life-threatening hemoptysis in adults with community-acquired pneumonia due to Panton-Valentine leukocidin-secreting Staphylococcus aureus. Intensive Care Med. oct 2003;29(10):1840-3.

5. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 janv 2005;40(1):100-7.

6. Nickerson EK, Hongsuwan M, Limmathurotsakul D, Wuthiekanun V, Shah KR, Srisomang P, et al. Staphylococcus aureus Bacteraemia in a Tropical Setting: Patient Outcome and Impact of Antibiotic Resistance. PLoS ONE [Internet]. 30 janv 2009 [cité 5 juill 2015];4(1). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628727/

7. Nickerson EK, Wuthiekanun V, Wongsuvan G, Limmathurosakul D, Srisamang P, Mahavanakul W, et al. Factors Predicting and Reducing Mortality in Patients with Invasive Staphylococcus aureus Disease in a Developing Country. PLoS ONE [Internet]. 4 août 2009 [cité 5 juill 2015];4(8). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714962/

8. Parte AC. LPSN—list of prokaryotic names with standing in nomenclature. Nucleic Acids Res. janv 2014;42(Database issue):D613-6.

9. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulasenegative staphylococci. Lancet Infect Dis. 2002;2(11):677-85.

10. Kluytmans J, Belkum A van, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev. 7 janv 1997;10(3):505-20.

11. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. Lancet Infect Dis. déc 2005;5(12):751-62.

12. M.Brière, D.Boutoille, J.Caillon, G.Potel, E.Batard. Infections à staphylocoques : aspects physiopathologiques, bactériologiques et cliniques. EMC-Mal Infect. nov 2014;11(4).

13. Severe methicillin-resistant Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia associated with influenza -- Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 13 avr 2007;56(14):325-9.

14. Rathore MH, Kline MW. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children. Pediatr Infect Dis J. sept 1989;8(9):645-7.

15. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus in children with no identified predisposing risk. JAMA. 25 févr 1998;279(8):593-8.

16. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Minnesota, 1996–1998. Clin Infect Dis. 2001;33(7):990-6.

17. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis. 2002;35(7):819-24.

18. F.Vandenesch TN, Mark C. Enright GL, R.Nimmo HH, N.Liassine MB, T.Greensland M. R, J.Etienne. Community-Acquired Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus Carrying Panton-Valentine Leukocidin Genes: Worldwide Emergence. Emerg Infect Dis. 2003;9(8):978-84.

19. Adhikari RP. Phenotypic and molecular characterization of community occurring, Western Samoan phage pattern methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother. 1 déc 2002;50(6):825-31.

20. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, et al. Dissemination of New Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Clones in the Community. J Clin Microbiol. 1 nov 2002;40(11):4289-94.

21. Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized adults and children without known risk factors. Clin Infect Dis. 1999;29(4):797-800.

22. Maguire GP, Arthur AD, Boustead PJ, Dwyer B, Currie BJ. Emerging epidemic of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in the Northern Territory. Med J Aust. 17 juin 1996;164(12):721-3.

23. Nimmo GR, Schooneveldt J, O'Kane G, McCall B, Vickery A. Community acquisition of gentamicin-sensitive methicillin-resistant Staphylococcus aureus in southeast Queensland, Australia. J Clin Microbiol. 2000;38(11):3926-31.

24. Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Patterson JE. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus as a Community Organism. Clin Infect Dis. 11 janv 1995;21(5):1308-12.

25. Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF, Boelens HA, Hofman A, Van Belkum A, et al. Predicting the Staphylococcus aureus nasal carrier state: derivation and validation of a « culture rule ». Clin Infect Dis. 2004;39(6):806-11.

26. van Belkum A, Verkaik NJ, de Vogel CP, Boelens HA, Verveer J, Nouwen JL, et al. Reclassification of Staphylococcus aureus Nasal Carriage Types. J Infect Dis. 15 juin 2009;199(12):1820-6.

27. Eriksen NH, Espersen F, Rosdahl VT, Jensen K. Carriage of Staphylococcus aureus among 104 healthy persons during a 19-month period. Epidemiol Infect. 1995;115(01):51-60.

28. Hu L, Umeda A, Kondo S, Amako K. Typing of Staphylococcus aureus colonising human nasal carriers by pulsed-field gel electrophoresis. J Med Microbiol. févr 1995;42(2):127-32.

29. Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A. Clonal Comparison of Staphylococcus aureus Isolates from Healthy Pig Farmers, Human Controls, and Pigs. Emerg Infect Dis. mai 2005;11(5):711-4.

30. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Hook M. MSCRAMM-Mediated Adherence of Microorganisms to Host Tissues. Annu Rev Microbiol. 1994;48(1):585-617.

31. Otto M. Staphylococcal Infections: Mechanisms of Biofilm Maturation and Detachment as Critical Determinants of Pathogenicity. Annu Rev Med. 2013;64(1):175-88.

32. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. Nat Rev Microbiol. déc 2005;3(12):948-58.

33. Zecconi A, Scali F. Staphylococcus aureus virulence factors in evasion from innate immune defenses in human and animal diseases. Immunol Lett. févr 2013;150(1-2):12-22.

34. Stewart PS, William Costerton J. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. The Lancet. juill 2001;358(9276):135-8.

35. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. janv 2013;13(1):43-54.

36. Hao H, Dai M, Wang Y, Huang L, Yuan Z. Key genetic elements and regulation systems in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Future Microbiol. 17 oct 2012;7(11):1315-29.

37. Barrett FF, McGehee RF, Finland M. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital. N Engl J Med. 29 août 1968;279(9):441-8.

38. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. The worldwide problem of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Drugs Exp Clin Res. 1990;16(5):205-14.

39. Centers for Disease Control. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections—Michigan. 1981;MMWR Morb Mortal Wkyl Rep;30:185–7.

40. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Minnesota, 1996–1998. Clin Infect Dis. 2001;33(7):990-6.

41. François Vandenesch TN † Mark C. Enright,‡ Gerard Lina,* Graeme R. Nimmo,§ Helen Heffernan,¶ Nadia Liassine,# Michèle Bes,* Timothy Greenland,** Marie-Elisabeth Reverdy,* and Jerome Etienne. Community-Acquired Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus Carrying Panton-Valentine Leukocidin Genes: Worldwide Emergence. Emerg Infect Dis. août 2003;9(8):978-84.

42. Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, Rubinstein E, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against meticillin-resistant Staphylococcus aureus. Drugs. 2009;69(7):809-31.

43. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements. Antimicrob Agents Chemother. déc 2009;53(12):4961-7.

44. Lee SM, Ender M, Adhikari R, Smith JMB, Berger-Bächi B, Cook GM. Fitness Cost of Staphylococcal Cassette Chromosome mec in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus by Way of Continuous Culture. Antimicrob Agents Chemother. avr 2007;51(4):1497-9.

45. Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzawa H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of Staphylococcus aureus from its whole genome: genomic island SCC. Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother. févr 2003;6(1):41-52.

46. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene. N Engl J Med. 2003;348(14):1342-7.

47. http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html. STAPHYLOCOCCUS [Internet]. [cité 26 nov 2015]. Disponible sur: http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html

48. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Recommandations 2015 V2.0 Juillet. SFM. EUCAST.

49. McDonald RR, Antonishyn NA, Hansen T, Snook LA, Nagle E, Mulvey MR, et al. Development of a triplex real-time PCR assay for detection of Panton-Valentine leukocidin toxin genes in clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. déc 2005;43(12):6147-9.

50. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. Crit Care Med. avr 2004;32(4):992-7.

51. Ferry T, Perpoint T, Vandenesch F, Etienne J. Virulence determinants in Staphylococcus aureus and their involvement in clinical syndromes. Curr Infect Dis Rep. déc 2005;7(6):420-8.

52. Valour F, Chebib N, Gillet Y, Reix P, Laurent F, Chidiac C, et al. Infections broncho-pulmonaires à Staphylococcus aureus. Rev Pneumol Clin. déc 2013;69(6):368-82.

53. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department. N Engl J Med. 2006;355(7):666-74.

54. von Eiff C, Friedrich AW, Peters G, Becker K. Prevalence of genes encoding for members of the staphylococcal leukotoxin family among clinical isolates of Staphylococcus aureus. Diagn Microbiol Infect Dis. juill 2004;49(3):157-62.

55. Holmes A, Ganner M, McGuane S, Pitt TL, Cookson BD, Kearns AM. Staphylococcus aureus Isolates Carrying Panton-Valentine Leucocidin Genes in England and Wales: Frequency, Characterization, and Association with Clinical Disease. J Clin Microbiol. 1 mai 2005;43(5):2384-90.

56. Chang F-Y, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. Staphylococcus aureus bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine (Baltimore). sept 2003;82(5):333-9.

57. Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary Pharmacokinetics of Linezolid. Antimicrob Agents Chemother. 5 janv 2002;46(5):1475-80.

58. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformatio/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm224626.htm.

59. Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN, Sader HS. Spectrum and potency of ceftaroline tested against leading pathogens causing community-acquired respiratory tract infections in Europe (2010). Diagn Microbiol Infect Dis. janv 2013;75(1):86-8.

60. Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh ADG, Li T, Alder J. Inhibition of Daptomycin by Pulmonary Surfactant: In Vitro Modeling and Clinical Impact. J Infect Dis. 15 juin 2005;191(12):2149-52.

61. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier A-L, Eyssade N, Peyrol S, et al. Neutralization of Staphylococcus aureus Panton Valentine Leukocidin by Intravenous Immunoglobulin In Vitro. J Infect Dis. 15 janv 2004;189(2):346-53.

62. Darenberg J, Söderquist B, Normark BH, Norrby-Teglund A. Differences in Potency of Intravenous Polyspecific Immunoglobulin G against Streptococcal and Staphylococcal Superantigens: Implications for Therapy of Toxic Shock Syndrome. Clin Infect Dis. 15 mars 2004;38(6):836-42.

63. Insee - Population - Evolution de la population [Internet]. [cité 21 juill 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=27&ref_id=16204

64. C.Runel Belliard, L.Collet, J-C Herbert. Insee - Population - Recensement de la population : 212 600 habitants à Mayotte en 2012.

65. Insee - Population - Structure par âge [Internet]. [cité 21 juill 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=27&ref_id=16205

66. Insee - Population - Mayotte, département le plus jeune de France [Internet]. [cité 21 juill 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1488

67. Insee - Économie - Mayotte : Une croissance dynamique mais un retard à rattraper [Internet]. [cité 22 juill 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=24&ref_id=18384

68. Insee - Population - Migrations [Internet]. [cité 21 juill 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=27&ref_id=16207

69. Sophie Florence, Jacques Lebas, Pierre Chauvin. Migration, santé et soins médicaux à Mayotte. Document de travail n°90, Agence Française du développement [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.afd.fr/webdav/site/afd/shared/PUBLICATIONS/RECHERCHE/Scientifiques/Documents-de-travail/090-document-travail.pdf.

70. Unies-DPI/NMD N. Centre d'actualités de l'ONU - Le Président des Comores se félicite du nouvel élan pris par les relations entre son pays et la France [Internet]. Centre d'actualités de l'ONU. 2013 [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: http://www.un.org/apps/newsFr/storyF.asp?NewsID=31149&Cr=comores&Cr1=#.U86DBEBC3kY.

71. Caroline THOCAVEN. État des Lieux du Processus de Migration Sanitaire Programmé des Comores vers Mayotte : thèse 28/10/2014.

72. Code de la santé publique - Article L6416-5 | Legifrance [Internet]. [cité 11 juill 2014]. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=E06578F5CF9AEF8DA10544CC49967 927.tpdjo12v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025954929&dateTexte=2 0140711&categorieLien=id#LEGIARTI00002595492.

73. Blanchy S, Cheikh M. Thérapies traditionelles aux Comores. Cah Sci Hum. 1993;29:763-790.

74. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 15 févr 2005;171(4):388-416.

75. O.Joulin, P.Petillot, D.Peres, E.Robin, E.Wiel, B.Vallet. Physiopathologie du choc septique : SFAR [Internet]. 2006 [cité 16 juill 2015]. Disponible sur: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/mu06/html/mu06_01/urg06_01.htm

76. Score de gravité en réanimation : SFAR [Internet]. [cité 14 déc 2015]. Disponible sur: http://new.sfar.org/acta/dossier/archives/ca99/html/ca99_41/99_41.htm#34120

77. J.FRIJA. Radiologie du thorax 3ème édition. MASSON. 2002.

78. The ARDS Definition Task Force*. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. JAMA. 20 juin 2012;307(23):2526-33.

79. Chidiac C, Société de pathologie infectieuse de langue française, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. [Systemic antibiotherapy for the treatment of lower respiratory tract infections. Community acquired pneumonia, acute exacerbation of obstructive chronic bronchitis]. Médecine Mal Infect. mai 2011;41(5):221-8.

80. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors Predicting Mortality in Necrotizing Community-Acquired Pneumonia Caused by Staphylococcus aureus Containing Panton-Valentine Leukocidin. Clin Infect Dis. 1 août 2007;45(3):315-21.

81. Solet J-L, Baroux N, Pochet M, Benoit-Cattin T, De Montera A-M, Sissoko D, et al. Prevalence of type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mayotte in 2008: The MAYDIA study. Diabetes Metab. juin 2011;37(3):201-7.

82. Khanafer N, Sicot N, Vanhems P, Dumitrescu O, Meyssonier V, Tristan A, et al. Severe leukopenia in Staphylococcus aureus-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival. BMC Infect Dis. 2013;13(1):359.

83. Neela V, Ehsanollah GR, Zamberi S, Van Belkum A, Mariana NS. Prevalence of Panton–Valentine leukocidin genes among carriage and invasive Staphylococcus aureus isolates in Malaysia. Int J Infect Dis. 1 mai 2009;13(3):e131-2.

84. Afroz S, Kobayashi N, Nagashima S, Alam MM, Hossain ABMB, Rahman MA, et al. Genetic characterization of Staphylococcus aureus isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes in Bangladesh. Jpn J Infect Dis. sept 2008;61(5):393-6.

85. Amandine Schott. Les infections staphylococciques de l'enfant à Mayotte. Etude prospective 11/2007 à 05/2008. Travail de thèse.

86. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter M-O, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin—producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis. 1999;29(5):1128-32.

87. Runel-Belliard C, Collet L, Hebert J-C. [Children's soft tissue infections in tropical countries. Prospective study in Mayotte]. Bull Société Pathol Exot 1990. août 2009;102(3):162-6.

88. Phetsouvanh R, Phongmany S, Soukaloun D, Rasachak B, Soukhaseum V, Soukhaseum S, et al. Causes of community-acquired bacteremia and patterns of antimicrobial resistance in Vientiane, Laos. Am J Trop Med Hyg. 2006;75(5):978-85.

89. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes Analysis of Delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Infect Dis. 6 janv 2003;36(11):1418-23.

90. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. juin 2006;34(6):1589-96.

91. Rouzic N, Janvier F, Libert N, Javouhey E, Lina G, Nizou J-Y, et al. Prompt and Successful Toxin-Targeting Treatment of Three Patients with Necrotizing Pneumonia Due to Staphylococcus aureus Strains Carrying the Panton-Valentine Leukocidin Genes. J Clin Microbiol. mai 2010;48(5):1952-5.

92. Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Expanded Clinical Presentation of Community-Acquired MRSA Pneumonia. Chest [Internet]. 19 févr 2010 [cité 21 déc 2015]; Disponible sur: http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.09-1562

93. Health Protection Agency Guidance on the diagnosis and management of PVL-associated Staphylococcus aureus infections (PVL-SA) in England. 2008. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1218699411960 (accessed July 17, 2012).

94. Herrmann M, Abdullah S, Alabi A, Alonso P, Friedrich AW, Fuhr G, et al. Staphylococcal disease in Africa: another neglected « tropical » disease. Future Microbiol. janv 2013;8(1):17-26.

RESUME

Staphylocoque Aureus, du fait de ses nombreux facteurs de virulence, est responsable d'infections suppuratives et toxiniques touchant l'ensemble de l'organisme. L'évolution peut être rapidement sévère en l'absence de traitement adéquat et principalement lors d'infections à staphylocoque aureus producteur de leucotoxine de Panton Valentine pourvoyeuses de pneumopathies nécrosantes. La mortalité est alors sévère. Les patients souvent sont jeunes. Selon l'Afssaps et la SPILF, staphylocoque aureus doit être pris en compte si la pneumopathie est gravissime, en contexte grippal avec un caractère nécrosant et/ou si le patient présente des hémoptysies.

Les infections à staphylocoque aureus en milieu tropical ont une mortalité plus élevée que dans les pays industrialisés avec comme facteur de risque significatif de mortalité les infections respiratoires. Aucune étude dans la littérature n'a, à ma connaissance, traité des pneumopathies aigües communautaires à staphylocoque aureus en milieu tropical chez l'adulte. A Mayotte, petite île située au Nord du canal du Mozambique, la fréquence et les caractéristiques des infections staphylococciques dont les pneumopathies aigües communautaires semblent différentes.

Nous avons pu analyser 21 dossiers d'adultes ayant présenté une pneumopathie aigüe communautaire à staphylocoque aureus inclus rétrospectivement de mai 2012 à mai 2015.

La majorité des cas l'étaient en saison humide, l'âge moyen était de 47 ans avec un sex ratio à 0.9. Près de 50% étaient diabétiques. Seuls 14% ont présenté un syndrome pseudo-grippal ayant précédé la pneumopathie (dont aucun patient avec souche sécrétrice de leucotoxine de panton valentine). 30% a présenté des hémoptysies. Peu étaient leucocytosiques. Seul 6% a présenté une pneumopathie nécrosante. 43% sont décédés. Sur le plan thérapeutique seul 1 patient a bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste adaptée.

Une modification des critères diagnostiques permettant la prise en compte de staphylocoque aureus dans les cas de pneumopathies aigües communautaires en milieu tropical pourrait être nécessaire. La tendance à un profil caractéristique permettrait une évocation rapide du diagnostic et donc une mise en route précoce du traitement, facteur déterminant du pronostic de cette pathologie.

Notre étude n'est que descriptive mais permet d'identifier de potentiels critères diagnostiques de pneumopathie aigüe communautaire à staphylocoque aureus afin d'en optimiser la prise en charge. Il conviendrait de réaliser une étude prospective afin de mieux qualifier l'épidémiologie des atteintes respiratoires à staphylocoque aureus, principalement des souches sécrétrices de leucotoxine de panton valentine.

DISCIPLINE

Pneumologie

MOTS-CLES

Pneumopathie / Staphylocoque aureus / Pulmonaire / Zone tropicale

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

UFR des Sciences médicales – 146 rue Léo Saignat Case 16 – Espace Santé 33076 BORDEAUX