

PIED DIABETIQUE : ÊTRE MULTIDISCIPLINAIRE DIABETIC FOOT: BE MULTIDISCIPLINARY

Le pied diabétique représente un problème de santé majeur. Le diabète est une pathologie extrêmement fréquente et environ 5 à 10 % des sujets atteints par cette pathologie auront un problème de pied diabétique. La morbidité notamment liée à l'amputation sera présente dans plus de 20 % des cas. L'amputation aurait pu être évitée dans plus de la moitié des cas par une prise en charge préventive et thérapeutique adaptée.

La prise en charge du pied diabétique nécessite une collaboration multi-disciplinaire. En effet, le pied diabétique est en général mal connu par le patient et également par les soignants.

C'est une cascade physiopathologique qui va aboutir au pied diabétique infecté. La neuropathie sensitive associée à une déformation des orteils mal vascularisés va permettre l'apparition d'un ulcère (mal perforant). Puis la surinfection plus ou moins associée à une atteinte ostéo-articulaire va aboutir soit à un tableau aigu pouvant être dramatique, soit un tableau tant chronique plus insidieux. La prise en charge du pied diabétique devrait reposer essentiellement sur la prévention quotidienne. Le traitement nécessite une collaboration entre diverses spécialités (orthopédie, chirurgie vasculaire, infectiologie, microbiologie, podologue, angiologie). Les différentes conférences de consensus sont unanimes, le premier des traitements est la décharge associée à une prise en charge multidisciplinaire.

Souvent prescrits au cours des infections du pied diabétique, les antibiotiques ne sont indiqués qu'en cas d'infection diagnostiquée sur des critères établis par les différents consensus. L'antibiothérapie doit être ciblée sur les principales bactéries suspectées en fonction du tableau clinique en tenant compte de l'association à une ostéite. Elle doit prendre en considération le risque écologique d'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. L'antibiothérapie doit être constamment évaluée et adaptée aux données microbiologiques.

Environ un quart des patients diabétiques consulteront au moins une fois dans leur vie pour un problème de pied et 20 % de ces plaies entraîneront une amputation. Cette amputation sera suivie d'une amputation controlatérale dans les 5 ans pour la moitié des patients. Par ailleurs, elle est associée à une mortalité importante à 5 ans (près de 75 %). Le diabète est la maladie la plus fréquente qui fragilise le pied. Il est important de prévenir, dépister et traiter le pied diabétique.

Pr. Louis BERNARD

Chef de service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses.

Hôpital Bretonneau. Tours, France.



ANTIBIOTHÉRAPIE DES INFECTIONS DU PIED DIABÉTIQUE

ANTIBIOTIC THERAPY FOR DIABETIC FOOT INFECTIONS

A. Toumi¹, L. Bernard², M. Chakroun¹

1- Service des Maladies Infectieuses. EPS F Bourguiba, 5019 Monastir. Tunisie.
2- Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses. CHU Bretonneau, 37044 Tours. France.

Correspondance :

Dr Mohamed Chakroun
Service des Maladies Infectieuses
EPS F Bourguiba.
Monastir 5019 – Tunisie.
Email : mohamed.chakroun@rns.tn

Article reçu le 15/12/2010, accepté le 08/02/2011.

Résumé :

L'infection du pied chez le diabétique entraîne une morbidité importante avec un risque d'amputation. Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Les cocci à Gram positif, notamment S. aureus, dominent la microbiologie des infections du pied diabétique. Cependant, les cocci à Gram négatif et les anaérobies sont plus fréquents en cas d'ulcérations chroniques ou d'antibiothérapie préalable. Les infections du pied diabétique doivent être cliniquement diagnostiquées devant la présence de signes généraux et locaux d'inflammation. Des prélèvements microbiologiques correctement obtenus doivent être adressés pour culture avant toute antibiothérapie. Les biopsies, les curetages d'ulcère et les aspirations seront privilégiés. Les infections doivent être classées pour juger le risque fonctionnel et le degré d'urgence de la prise en charge. L'antibiothérapie empirique sera débutée sur la base de la sévérité clinique et de la présomption microbiologique. Elle sera évaluée par la suite en fonction de la réponse clinique et des résultats de l'antibiogramme. Dans les formes modérées, une antibiothérapie couvrant les cocci à Gram positif peut s'avérer suffisante. Dans les formes sévères, la voie parentérale sera privilégiée surtout en présence d'ostéite. Cependant, certains antibiotiques ayant une biodisponibilité orale élevée peuvent être prescrits même en cas d'ostéite. L'antibiothérapie sera poursuivie jusqu'à la disparition des signes d'infection sans exiger une cicatrisation complète des ulcérations. Le recours à la chirurgie doit être toujours discuté surtout devant un abcès profond, une extension aux structures ostéo-articulaires, la présence d'une nécrose ou d'une gangrène ou en cas de fasciite nécrosante.

Mots clés : Infection, pied, diabète, antibiothérapie.

Abstract:

Foot infections in patients with diabetes cause substantial morbidity and may lead to amputation. Diabetic foot infections require attention to local and systemic issues and coordinated multidisciplinary management. Aerobic gram-positive cocci, especially S. aureus, are the predominant pathogens. Patients with chronic wounds or who have recently received antibiotics may also be infected with gram-negative or anaerobic pathogens. Wound infections must be clinically diagnosed on the basis of local signs and symptoms of inflammation. Specimens appropriately obtained must be sent for culture prior to starting empirical antibiotic therapy. Tissue specimens obtained by biopsy, ulcer curettage, or drainage are preferred. Infections should be categorized by their severity to determine the degree of risk and the urgency of management. Empirical antibiotic therapy is selected on the basis of the severity and the likelihood of etiological agents. Therapy aimed solely at aerobic gram-positive cocci may be sufficient for mild-to-moderate infections in patients who have not recently received antibiotic. Definitive therapy should be based on the susceptibility data and the clinical response to the empirical regimen. Severe and some moderate infections require parenteral therapy, at least initially. Highly oral bioavailable antibiotics can be used in most mild and moderate infections. Antibiotic therapy should be continued until there is evidence that the infection has resolved but not necessarily until a wound has healed. Surgical evaluation is needed for infections accompanied by a deep abscess, extensive bone or joint involvement, substantial necrosis or gangrene, or necrotizing fasciitis.

Key words : Infection, foot, diabetes, antibiotics.

INTRODUCTION

L'infection du pied chez les diabétiques constitue un problème majeur de santé publique. Sa prise en charge doit être multidisciplinaire. Elle est non seulement à l'origine d'hospitalisations fréquentes mais peut également mettre en jeu le pronostic vital et, plus souvent, fonctionnel quand la décision d'une amputation d'un membre inférieur s'impose. En effet, l'infection d'une ulcération d'un pied diabétique multiplie le risque d'amputation par un facteur de 10 [1].

L'infection du pied diabétique est définie par une invasion avec multiplication de micro-organismes, dans la majorité des cas, des bactéries, entraînant des dégâts tissulaires avec ou sans réponse inflammatoire de l'organisme secondaire, en règle, à une plaie cutanée. Le diagnostic est clinique et l'infection doit être distinguée de la colonisation bactérienne [2]. L'infection d'un pied diabétique peut revêtir plusieurs formes cliniques allant de l'infection superficielle d'une plaie jusqu'à la fasciite nécrosante qui peut engager le pronostic vital et qui relève d'un traitement médicochirurgical urgent [3]. Dans tous les cas, l'infection du pied diabétique est un motif fréquent de prescription d'antibiotiques. Ceci incite à une documentation microbiologique rigoureuse pour identifier les germes en cause et à avoir une parfaite maîtrise des règles de prescription des antibiotiques.

MICROBIOLOGIE

L'identification de l'agent infectieux responsable est une étape primordiale dans la prise en charge de l'infection du pied diabétique [3]. Ainsi, plusieurs moyens sont mis à la disposition du clinicien pour effectuer des prélèvements microbiologiques. Ces derniers ne sont indiqués qu'en cas d'infection cliniquement établie. Il n'existe pas de consensus quant à la meilleure technique à appliquer. Cependant, l'écouvillonnage superficiel de la plaie, méthode la plus utilisée car la plus facile, devrait être banni. En effet, elle a l'inconvénient de recueillir la totalité de la flore aérobie colonisante et d'ignorer souvent les bactéries anaérobies strictes [4]. Le curetage ou biopsie des berges de la plaie est également à éviter puisqu'il s'agit d'un prélèvement superficiel qui peut recueillir des bactéries issues de la flore commensale du patient. Les prélèvements profonds tels que l'aspiration à l'aiguille fine et la biopsie tissulaire sont les méthodes recommandées pour la documentation microbiologique des plaies infectées. Elles permettraient d'identifier les seuls pathogènes en évitant les contaminations. Ces techniques sont, néanmoins, de mauvaise sensibilité et de réalisation plus difficile. En cas de doute sur la présence d'une ostéite, la biopsie osseuse transcutanée passant par voie saine est la méthode de référence pour le diagnostic. Elle doit être réalisée, idéalement, à distance (> 2 semaines) de toute antibiothérapie systémique pour limiter le risque de faux négatifs [3]. Dans un travail prospectif récent, portant sur 68 malades ayant une ostéite compliquant un pied diabétique infecté, Bernard et al. [5] ont montré que les résultats de prélèvements répétés profonds par la fistule sont prédictifs du ou des germes responsables de l'infection dans 90% des cas. Dans cette étude, le résultat de deux échantillons profonds prélevés à 24 heures d'intervalle à partir d'une fistule avec contact osseux était équivalent à celui de la biopsie osseuse avec une concordance de 88,3%. La sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative des 2 prélèvements étaient respectivement de 96%, 79%, 92% et 88%.

L'interprétation des résultats microbiologiques doit tenir compte de plusieurs paramètres. Il s'agit tout d'abord des conditions de recueil des prélèvements. Il faut ensuite s'assurer du délai et des conditions de transport des prélèvements. Enfin, il faut prendre en considération la nature de bactéries isolées pour déterminer si elles sont responsables de l'infection. Il est ainsi conseillé pour le traitement de ne pas tenir compte en première intention des germes les moins virulents ou des commensaux tels les staphylocoques à coagulase négative (SCN), les entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa* ou les corynébactéries. Ceux-ci peuvent, toutefois, se révéler comme des pathogènes opportunistes, en tenant compte de la faible réponse immunitaire dans le tissu nécrosé et dans l'os. Il n'existe malheureusement pas de moyens microbiologiques pour faire la part entre des bactéries pathogènes et non pathogènes. Au besoin, les prélèvements microbiologiques devraient être répétés en tenant compte de la sévérité du tableau clinique [1, 6, 7].

La microbiologie des infections du pied diabétique est particulière. Il existe une corrélation entre les bactéries isolées et le tableau clinique (tableau I). Il s'agit, dans plus de la moitié des cas, d'infections polymicrobiennes.

Tableau I : Corrélation clinico-biologique entre les types de plaies et les germes impliqués et identifiés [4].

Table I : Correlation between clinical and biological types of wounds and germs involved and identified.

| Type de plaie | Bactéries |
|---|--|
| Plaie superficielle récente sans antibiothérapie récente | <i>S. aureus</i> , streptocoques β -hémolytiques |
| Plaie chronique (> 1 mois) ou antérieurement traitée par des antibiotiques | <i>S. aureus</i> , streptocoques β -hémolytiques, entérobactéries |
| Plaie traitée par céphalosporines d'évolution défavorable | Entérocoques |
| Lésion macérée | <i>Pseudomonas spp</i> (en association avec d'autres micro-organismes) |
| Plaie de longue durée (ulcère > 6 mois), traitement antérieur par des antibiotiques à large spectre | Polymicrobisme : cocci à Gram positif aérobie (<i>S. aureus</i> , streptocoques β -hémolytiques, SCN, entérocoques), corynébactéries, entérobactéries, <i>Pseudomonas spp</i> , bacilles à Gram négatif non fermentatifs \pm agents fongiques |
| Odeur nauséabonde, nécrose, gangrène | Cocci à Gram positif aérobie, entérobactéries, <i>Pseudomonas spp</i> , bacilles à Gram négatif non fermentatifs, anaérobies stricts |

Des bactéries aérobies à Gram positif, à Gram négatif ou des bactéries anaérobies peuvent être isolées seules ou en association [6]. Les bactéries aérobies à Gram positif dominant les infections du pied diabétique. Dans ce groupe, *Staphylococcus aureus* est la bactérie la plus souvent mise en évidence de façon isolée ou au sein d'une population polymicrobienne. Les streptocoques, notamment du groupe B,

sont de plus en plus isolés au cours des infections du pied diabétique [8]. De même, des bacilles aérobies à Gram négatif peuvent être isolés. Il s'agit essentiellement d'entérobactéries (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*) rencontrées en cas d'infections chroniques ou déjà traitées par des antibiotiques. *Pseudomonas aeruginosa* peut être isolé dans certaines conditions (hospitalisation de longue durée, pansements humides). Les bactéries anaérobies strictes sont souvent associées à des bactéries aérobies. Leur proportion dépend de la technique de prélèvement, du transport des échantillons et des méthodes de culture utilisées. Les bactéries anaérobies strictes à Gram positif sont en règle présentes dans les plaies peu profondes alors que les bactéries à Gram négatif sont associées à une nécrose ischémique ou à une atteinte profonde [9, 10]. Contrairement aux données européennes, les données tunisiennes montrent une fréquence plus élevée d'isolement de bacilles à Gram négatif isolés (2/3 des cas). Les infections polymicrobiennes sont aussi fréquentes [11]. Chez certains malades, il existe un risque réel d'isoler des bactéries multi-résistantes (BMR). Il s'agit souvent de malades ayant séjourné à l'hôpital avec un risque de transmission croisée. D'autres facteurs de risque tels qu'une infection chronique du pied diabétique et une antibiothérapie antérieure ont été rapportés. Parmi les BMR, *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) vient en premier lieu. L'isolement des SARM constitue un problème de première importance quoiqu'il puisse s'agir d'un germe colonisant et non responsable de l'infection. Même s'il est souvent d'origine nosocomiale, le SARM peut être d'origine communautaire chez les personnes vivant en institution. Il existe une corrélation entre l'isolement de SARM et l'usage prolongé des fluoroquinolones. En dehors du SARM, d'autres BMR commencent à poser des problèmes thérapeutiques. Il s'agit de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA), des entérocoques résistants à la vancomycine, des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ainsi que de *P. aeruginosa* multi-résistant [8, 12, 13].

EVALUATION ET CLASSIFICATION

Toute plaie infectée du pied chez le diabétique nécessite une évaluation rigoureuse. Elle permet de poser le diagnostic de l'infection sur la présence d'au moins deux des signes suivants:

augmentation de volume, induration, érythème péri lésionnel, sensibilité locale ou douleur, chaleur locale ou présence de pus [3]. La sévérité de l'infection sera jugée sur l'extension des signes inflammatoires en surface et en profondeur et la présence de signes systémiques de sepsis et de sa gravité [4]. Chez le patient diabétique, les signes inflammatoires locaux peuvent manquer ou être réduit, en particulier la douleur, du fait de la neuropathie et de l'artériopathie. De même, les signes systémiques peuvent faire défaut, même en cas d'infection profonde [2, 14]. Il ne s'agit pas seulement d'examiner la plaie pour déterminer le grade de l'infection, mais également tout le membre atteint ainsi que le patient. L'examen clinique sera complété par l'étude des axes artériels et veineux, l'estimation de la neuropathie, l'appréciation de l'état cognitif et psychosocial et la réalisation d'un bilan métabolique. L'ensemble des éléments recueillis permettra de classer l'infection selon le consensus international sur le pied diabétique (tableau II) et de décider de l'hospitalisation du patient (tableau III) [13, 15].

Tableau III : Facteurs indiquant l'hospitalisation au cours des infections du pied chez le diabétique [3].

Table III : Factors indicating the hospital over foot infections in diabetic patients.

- Infection sévère grade 4
- Mauvaise compliance du patient avec mise en jeu du pronostic
- Plaie profonde avec suspicion d'atteinte ostéo-articulaire
- Evolution rapide et défavorable de la plaie
- Déséquilibre métabolique
- Ischémie sévère, gangrène
- Nécessité d'une antibiothérapie intraveineuse non réalisable à domicile
- Nécessité d'un geste chirurgical
- Impossibilité de suivi du patient
- Impossibilité de soins adaptés

L'atteinte ostéo-articulaire est une complication potentielle de toute plaie infectée du pied diabétique. En effet, l'ostéite du pied diabétique touche de 30% à plus de 60% des patients. Elle doit être recherchée systématiquement [10]. L'ostéite survient en présence d'une ulcération du pied. Elle correspond à l'extension d'une infection des tissus mous aux structures

Tableau II : Classification des infections des plaies du pied diabétique selon le consensus international sur le pied diabétique [16].

Table II : Classification of infections of diabetic foot wounds by international consensus on the diabetic foot.

| Manifestations cliniques de l'infection | Sévérité | PEDIS |
|---|--|-------|
| Absence de pus et/ou de signes d'inflammation | Pas d'infection | 1 |
| Deux parmi les signes suivants sont présents : augmentation de volume, induration, rougeur entre 0,5 et 2 cm autour de la lésion, sensibilité ou douleur, chaleur locale, écoulement purulent. | Infection légère : pas de mise en jeu du pronostic fonctionnel du pied ni vital. | 2 |
| Comme précédemment : le patient ne présente pas de signes de sepsis ni de déséquilibre métabolique mais présente plus d'un signe parmi les suivants : rougeur > 2 cm autour de la plaie, lymphangite, atteinte des fascia superficiels, abcès profond, gangrène, extension aux structures ostéo-articulaires. | Infection modérée : mise en jeu du pronostic fonctionnel du pied mais pas vital. | 3 |
| Présence d'un sepsis ou d'instabilité métabolique (fièvre, frissons, tachycardie, hypotension, confusion, vomissements, hyperleucocytose, acidose, hyperglycémie, hyperazotémie). | Infection sévère : pronostic vital en jeu. | 4 |

osseuses sous-jacentes à travers la corticale puis jusqu'au canal médullaire. Elle peut être suspectée d'emblée devant un contact osseux ou un aspect érythémateux, oedématisé en « saucisse » d'un orteil, comme elle peut être évoquée tardivement devant une résistance au traitement, une récurrence de l'infection d'une ulcération, ou une évolution défavorable ou traînante malgré une prise en charge optimale (tableau IV) [7, 15]. La présence d'une atteinte osseuse conditionne la prise en charge avec un recours plus fréquent aux gestes de résection osseuse et d'amputation. D'autre part, elle nécessite l'usage d'antibiotiques ayant une bonne diffusion dans l'os pendant une durée prolongée [6, 7].

Tableau IV : Situations devant faire évoquer le diagnostic d'ostéite du pied diabétique [10].

Table IV : Situations to suggest the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis

- Plaie de grande taille (surface > 2 cm², profondeur > 3 mm).
- Durée d'évolution supérieure à deux semaines.
- Plaie en regard d'une structure ostéo-articulaire.
- Toute plaie qui ne cicatrise pas, malgré un traitement bien conduit pendant plus de 6 semaines.
- Os exposé ou issu de fragment osseux au travers d'une plaie.
- Contact osseux rugueux lors de l'exploration de la plaie.
- Pied inflammatoire chez un patient aux antécédents de plaie du pied.
- Aspect d'orteil en « saucisse ».
- élévation inexpliquée des marqueurs inflammatoires (VS, CRP).

ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS DU PIED DIABETIQUE

L'objectif de l'antibiothérapie n'est pas de stériliser les plaies. D'autre part, elle n'a pas d'incidence sur l'évolution de la cicatrisation des plaies non infectées. Lorsque l'infection du pied diabétique est confirmée, l'antibiothérapie doit souvent être prescrite sans délai en raison du risque d'une évolution rapidement défavorable surtout dans les grades 3 et 4. Il s'agit dans la majorité des cas d'une antibiothérapie probabiliste. L'antibiothérapie locale n'a aucun intérêt démontré dans le traitement des complications infectieuses des plaies et ne doit pas être utilisée [3, 4].

Choix de l'antibiothérapie probabiliste : Le pari antibiotique doit couvrir les bactéries les plus fréquemment impliquées dans ces infections. L'antibiothérapie initiale est empirique, mais certaines règles doivent être respectées. Une infection cliniquement sévère doit bénéficier d'une antibiothérapie à large spectre. D'autre part, on doit toujours tenir compte des bactéries aérobies à Gram positif, particulièrement *S. aureus*. Enfin, les bactéries aérobies à Gram négatif doivent être considérées en cas d'infection chronique. Par ailleurs, des antibiotiques couvrant les germes anaérobies doivent être prescrits devant la constatation d'une nécrose ou d'une gangrène en présence d'artériopathie du membre [9, 17].

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est influencé par plusieurs facteurs :

- La nature et l'ancienneté de la plaie : en cas d'infection ancienne ou profonde ou ayant fait l'objet d'une antibiothérapie ou en cas d'hospitalisations antérieures. L'antibiothérapie doit comporter des molécules à spectre large du fait de la fréquence des infections poly microbiennes. Par

contre, l'antibiothérapie des plaies superficielles récentes sans notion d'antibiothérapie ni d'hospitalisation dans les 3 mois doit être ciblée pour couvrir les cocci à Gram positif aérobies : *S. aureus* et streptocoques bêta-hémolytiques. L'oxacilline serait prescrite, dans ce cas, en monothérapie, jusqu'à la réception des prélèvements microbiologiques. La pristinamycine et le cotrimoxazole peuvent être prescrits en cas de relais par voie orale. Ainsi, l'antibiothérapie de première intention ne doit pas couvrir systématiquement l'ensemble des bactéries potentiellement en cause excepté en cas de sepsis sévère [3, 4, 9, 18].

- Le risque de présence de BMR : les BMR, dominées par le SARM, voient leur fréquence augmenter dans les infections du pied diabétique engendrant des difficultés thérapeutiques. Contre les cocci à Gram positif (SARM et VRE), le linézolide, antibiotique bactériostatique de la famille des oxazolidinones a démontré son efficacité dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous. Il a l'avantage d'être disponible par voie intraveineuse et orale. Cependant, il n'y a pas de consensus quand à son utilisation en cas d'ostéite. La daptomycine, la tigécycline et l'association quinupristine-dalfopristine représentent des antibiotiques d'avenir dans le traitement des infections à SARM et VRE. Enfin, l'ertapénème a démontré un intérêt dans le traitement des infections profondes à entérobactéries multirésistantes, notamment sécrétrices de BLSE, en l'absence d'atteinte osseuse [8, 13, 17, 19].

- La diffusion tissulaire de l'antibiotique : certaines molécules comme les fluoroquinolones, la fosfomycine et la clindamycine ont une excellente diffusion dans les tissus mous [20].

- La sévérité de l'infection : la présence d'un sepsis sévère ou d'un choc septique est une indication à la prescription d'une antibiothérapie à large spectre à base de bêta-lactamine ayant une activité sur *P. aeruginosa* et les anaérobies, associée à un anti-staphylococcique. A côté de l'imipénème, les associations ticarcilline-acide clavulanique et pipéracilline-tazobactam se sont révélées efficaces dans le traitement des infections sévères du pied diabétique, notamment à *P. aeruginosa*. L'adjonction d'un aminoglycoside, pendant 5 à 7 jours, permet d'obtenir une synergie d'action avec les bêta-lactamines en augmentant la vitesse de bactéricidie. Elle est indispensable dans les infections à *P. aeruginosa*. Parmi les fluoroquinolones, la ciprofloxacine possède la meilleure activité contre *Pseudomonas aeruginosa* [3, 9, 18, 21].

- La présence d'une atteinte osseuse : l'ostéite du pied diabétique est une infection pratiquement toujours chronique. Son traitement est difficile avec un risque élevé de récurrences, en raison d'une réduction du flux sanguin au niveau de l'os, aggravée par l'artériopathie des membres inférieurs. Il est donc recommandé d'utiliser des molécules à bonne diffusion osseuse. Les antibiotiques privilégiés sont les fluoroquinolones, en cas d'infection à bacilles à Gram négatif, et la rifampicine ou la clindamycine, en cas d'infection à cocci à Gram positif. Ces molécules doivent être utilisées en association et à posologies maximales pour éviter la sélection de résistance bactérienne. Les bêta-lactamines à large spectre à fortes doses sont également recommandées. Leur choix serait justifié en cas de suspicion d'infection polymicrobienne et en cas de difficulté à documenter l'infection. Le consensus tunisien sur le traitement des infections ostéo-articulaires recommande de prescrire, en première intention, les associations ceftazidime + ciprofloxacine + métronidazole ou imipénème + ciprofloxacine. Un traitement chirurgical doit être systématiquement discuté même si une antibiothérapie bien

conduite, peut suffire à l'éviter dans les formes modérées. Il permet de réséquer les tissus nécrosés permettant une meilleure diffusion des antibiotiques [6, 7, 10, 11, 22].

- Les facteurs liés au terrain notamment le degré d'immunodépression, les allergies et la présence d'une insuffisance rénale. De même, la présence d'artériopathie diminue la diffusion des antibiotiques au sein des foyers infectés. Il en résulterait de faibles concentrations tissulaires d'antibiotiques malgré des taux sériques suffisants. Ceci pourrait conduire à l'échec de l'antibiothérapie. Ainsi, il est recommandé de prescrire les antibiotiques à leurs posologies maximales au cours des infections du pied diabétique [3, 14, 20].

Dans les Tableaux V et VI figurent des propositions d'antibiothérapie de première intention en fonction du germe et de la présence ou non d'une ostéite. Le Tableau VII résume les posologies des principaux antibiotiques pouvant être prescrit et leurs modalités d'utilisation.

Indications de l'hospitalisation : La sévérité de l'infection jugée par son retentissement vital et fonctionnel et la nécessité de recourir à une antibiothérapie par voie parentérale, constituent les principales indications à l'hospitalisation au cours des infections du pied diabétique. Les autres critères d'hospitalisations figurent dans le Tableau V [2, 3, 4].

Voies d'administration : La voie parentérale est indiquée, en première intention, en cas d'infection sévère (sepsis sévère et choc septique), d'ischémie et d'atteinte ostéo-articulaire. Elle peut également être privilégiée en cas de recours à des antibiotiques non administrables par voie orale ou à très faible biodisponibilité. Enfin, l'état du patient peut être incompatible avec la voie orale, notamment en cas de vomissements ou de troubles de la conscience [3].

A l'opposé, les formes légères à modérées pourraient être traitées en ambulatoire par voie orale à condition d'avoir un suivi médical rapproché [12, 23].

Durée de l'antibiothérapie : La durée du traitement dépend de la sévérité de l'infection, de la présence d'une ostéite et du

recours à un traitement chirurgical. En l'absence d'ostéite, elle est d'une à deux semaines pour les formes simples et de 2 à 4 semaines pour les formes modérées à sévères [3, 4].

En présence d'ostéite, la durée optimale de l'antibiothérapie est difficile à préciser en raison de l'absence de moyens objectifs attestant de la guérison. En pratique, 4 situations peuvent se voir [3, 6, 18, 24] :

- L'os infecté a été complètement excisé laissant les tissus mous environnants non infectés : 2 à 5 jours.
 - Les tissus osseux infectés ont été totalement réséqués mais persiste une infection des parties molles : 2 à 4 semaines.
 - Le tissu osseux infecté n'a été réséqué qu'en partie : 4 à 6 semaines.
 - Il n'y pas eu d'acte chirurgical d'exérèse : au moins 6 semaines. La durée totale du traitement dépendra de l'appréciation du clinicien en fonction de l'évolution clinique.
- Évaluation de l'antibiothérapie :** L'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste sera faite en fonction de l'évolution clinique et des résultats des cultures et des antibiogrammes. Une évaluation sera faite après 48 à 72 heures d'antibiothérapie. Deux situations sont envisagées [2, 3, 17] :
- L'évolution clinique est favorable : l'antibiothérapie initiale sera poursuivie sauf si elle comportait inutilement un antibiotique à spectre large pour couvrir des éventuels BMR qui n'ont pas été isolés sur les prélèvements.
 - L'évolution est défavorable : il faut, tout d'abord, vérifier l'adéquation entre les résultats des cultures et l'antibiothérapie initiale et l'adapter le cas échéant en couvrant les pathogènes isolés. S'il ne s'agit pas d'un problème de résistance bactérienne, il faut vérifier l'éventualité d'une extension de l'infection vers les tissus profonds. Les autres causes possibles d'échec sont principalement l'ischémie tissulaire, l'inobservance du traitement et l'absence de décharge stricte d'appui.

A côté de l'évaluation clinique, une surveillance régulière des concentrations sériques de certains antibiotiques peut être nécessaires afin de garantir l'efficacité thérapeutique et éviter

Tableau V : Antibiothérapie de première intention dans les infections du pied diabétique (hors ostéites) [3].

Table V : First-line antibiotic therapy in diabetic foot infections (without osteitis).

| Types d'infections | Pathogènes suspectés | Antibiothérapies |
|---|--|---|
| Infection d'une plaie superficielle et récente (< 1 mois) | SAMS ^a , <i>S. pyogenes</i> SARM ^b | Cloxacilline ou céfotaxime ou [amoxicilline-acide clavulanique] ou clindamycine Pristinamycine ou linézolide ou teicoplanine ou vancomycine |
| Dermohypodermite extensive | SAMS ^a , <i>S. pyogenes</i> SARM ^d | Oxacilline ± AG ^c Teicoplanine ou vancomycine ou linézolide |
| Lésion profonde et/ou chronique avec ou sans sepsis | SAMS ^a , <i>S. pyogenes</i> , BGN ^d , anaérobies SARM ^b | [amoxicilline-acide clavulanique] ou [ticarcilline-acide clavulanique] ± AG ^c Teicoplanine ou vancomycine ou linézolide [amoxicilline-acide clavulanique] ou [ticarcilline-acide clavulanique] ± AG ^c |
| Sepsis sévère Choc septique | SAMS ^a , <i>S. pyogenes</i> , BGN ^d , anaérobies SARM ^b , anaérobies, BGN ^d | Imipeneme + [teicoplanine ou vancomycine ou linézolide] + AG ^c |

^a SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.

^b SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

^c AG : aminoglycoside (gentamicine, amikacine ou nétilmécine).

^d BGN : bacilles à Gram négatif

Antibiothérapie des infections du pied diabétique

Tableau VI : Antibiothérapie de première intention lors d'ostéite aiguë documentée du pied chez le diabétique [3, 4].
Table VI : First-line antibiotic therapy during acute osteomyelitis documented diabetic foot.

| Bactéries | Traitement de 1ère intention | Autres alternatives |
|--|---|--|
| SAMS | Oxacilline ou cloxacilline ± AG ^a FQ ^b + rifampicine | FQ ^b + acide fusidique Acide fusidique + rifampicine Clindamycine ^c + rifampicine Cotrimoxazole + rifampicine |
| SARM | Vancomycine + rifampicine ± AG ^a Vancomycine + acide fusidique ± AG ^a | Acide fusidique + rifampicine Cotrimoxazole + rifampicine Teicoplanine + rifampicine |
| Entérocoques | Amoxicilline ± AG ^a | Teicoplanine |
| Streptocoques | Amoxicilline + rifampicine | Clindamycine ^c + rifampicine Glycopeptides + rifampicine |
| Bacille à Gram Négatif sauf <i>P. aeruginosa</i> | C3G ± fluoroquinolone uniquement si sensible à l'acide nalidixique (ofloxacine, ciprofloxacine) | Fluoroquinolone uniquement si sensible à l'acide nalidixique (ofloxacine, ciprofloxacine) |
| <i>P. aeruginosa</i> | Ceftazidime + (ciprofloxacine ou amikacine ou fosfomycine) | Imipénème ou [ticarcilline-acide clavulanique] ou [pipéracilline-tazobactam] + ciprofloxacine ou amikacine ou fosfomycine |
| Anaérobies | Imidazolé | Clindamycine |

^aAG : aminoglycoside (gentamicine, amikacine ou nétilmécine)

^bFQ : fluoroquinolone (ofloxacine ou ciprofloxacine ou pefloxacine)

^cUniquement si sensible à l'érythromycine

^dUniquement si sensible à l'acide nalidixique

Tableau VII : Doses usuelles et modalités d'administration des antibiotiques dans les infections du pied diabétique [7, 24].
Table VII : Usual doses and methods of administration of antibiotics in diabetic foot infections.

| ANTIBIOTIQUE | POSOLOGIE | VOIE D'ADMINISTRATION ET PERIODICITE | COMMENTAIRES |
|---------------------------------|---------------------|---|--|
| BETALACTAMINES | | | |
| Oxacilline ou cloxacilline | 100–150 mg/kg/jour | IV***, 4 ou 6 heures | |
| Amoxicilline | 150–200 mg/kg/jour | IV, 4 ou 6 heures | Voie orale dès que possible |
| Céfotaxime | 200 mg/kg/jour | IV, 4 ou 6 heures | |
| Ceftazidime | 80–100 mg/kg/jour | IV, 6 ou 8 heures | |
| Amoxicilline-acide clavulanique | 75 mg/kg/jour | IV, 6 ou 8 heures | |
| Ticarcilline-acide clavulanique | 15 g/jour | IV, 8 heures | |
| Imipénème | 2 à 3 g/jour | IV, 6 ou 8 heures | |
| Ertapénème | 1 g/jour | IV, 24 heures | Pas d'action sur <i>P. aeruginosa</i> |
| Céfépime | 50–100 mg/kg/jour | IV, 4 ou 6 heures | |
| GLYCOPEPTIDES | | | |
| Vancomycine | 30 mg/kg/jour | IV, dose de charge puis perfusion continue | Ajuster selon dosage : C res 30–35 mg/l |
| Teicoplanine | 12–24 mg/kg/j | IV-IM –sous cutané, 12 heures dose de charge puis 24 heures | Ajuster selon dosage : C res 30–35 mg/l |
| AMINOSIDES | | | |
| Gentamicine | 3–5 mg/kg/jour | IV, 24 heures | C min < 1, C max 4–6 |
| Amikacine | 15 mg/kg/jour | IV, 24 heures | C min < 5, C max 25–30 |
| FLUOROQUINOLONES | | | |
| Ofloxacine | 400–600 mg/jour | IV–per os, 8 ou 12 heures | Possibilité de monothérapie après 3 semaines d'association dans les infections à BGN |
| Ciprofloxacine | 1000–1500 mg/jour | per os, 8 ou 12 heures | |
| | 800–1200 mg/jour | IV, 8 ou 12 heures | |
| Pefloxacine | 800 mg/jour | IV–per os, 12 heures | Voie orale dès que possible |
| DIVERS | | | |
| Rifampicine * | 20–30 mg/kg/jour | IV–per os, 8 ou 12 heures | Voie orale dès que possible |
| Acide fusidique * | 1500 mg/jour | IV–per os, 8 heures | Voie orale dès que possible |
| Fosfomycine * | 200 mg/kg/jour | IV, 8 heures | Perfusion de 1 à 2 heures |
| Clindamycine | 1800 mg/jour | IV–per os, 6 ou 8 heures | Voie orale dès que possible |
| TMP/SMX** | 640 mg/3200 mg/jour | IV–per os, 12 heures | IV les 24–48 premières heures, toxicité hématologique |
| Métronidazole | 1500 mg/jour | IV–per os, 8 heures | Perfusion de 30 à 120 minutes, toxicité hématologique |
| Linézolide | 1200 mg/jour | IV–per os, 12 heures | |

la toxicité. C'est le cas essentiellement des glycopeptides et des aminosides [3, 7, 24].

Surveillance des effets indésirables des antibiotiques : Toute prescription d'antibiotique, doit être accompagné par un suivi régulier à la recherche d'éventuels effets indésirables. Ils sont de deux types [24] :

- Les effets immédiats apparaissent dans les 10 premiers jours; il s'agit surtout d'effets indésirables digestifs ou immuno-allergiques.
- Les effets tardifs à type de tendinopathie (fluoroquinolones), d'hépatite (rifampicine, acide fusidique) ou hématologique (linézolide).

Les effets indésirables dermatologiques sont fréquents et souvent peu sévères. Ils régressent habituellement à l'arrêt de l'antibiotique incriminé, souvent une bêta-lactamine, associé à un traitement symptomatique. Ils peuvent, cependant, être graves à type d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'un DRESS (Drug Rash Eosinophila Systemic Syndrome). Les troubles digestifs sont également fréquents. Il faut se méfier de la colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* secondaire à un traitement par amoxicilline-acide clavulanique ou par clindamycine. Des anomalies hématologiques à type de leucopénie avec neutropénie, éosinophilie ou thrombopénie peuvent survenir sous cotrimoxazole, bêta-lactamines et moins fréquemment vancomycine. Le linézolide, administré de façon prolongée est également pourvoyeur de myélotoxicité. Enfin, la rifampicine, puissant inducteur enzymatique doit être utilisée avec prudence en association avec certains médicaments, notamment les anti-vitaminiques K. Elle peut, en effet, être à l'origine d'un syndrome hémorragique grave ou au contraire d'un sous dosage préjudiciable au patient [3, 4].

Références

- 1- Richard JL, Schuldiner S. Epidémiologie du pied diabétique. Rev Med Int 2008 ; 29 : S222-S230.
- 2- Senneville E. Infection et pied diabétique. Rev Med Int 2008 ; 29 : S243-S248.
- 3- Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté. Med Mal Infect 2007 ; 37 : 26-50.
- 4- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 885-910.
- 5- Bernand L, Assal M, Garzoni C, et al. Predicting the pathogen of diabetic toe osteomyelitis by two consecutive ulcer cultures with bone contact. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 ; 30 : 279-81.
- 6- Berendt AR, Peters EJG, Bakker K, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. Diabetes Metab Res Rev 2008 ; 24(suppl 1) : S145-S161.
- 7- Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. Diabetes Metab 2008 ; 34 : 87-95.
- 8- Couret G, Desbiez F, Thieblot P, et al. Emergence des infections monomicrobiennes à staphylocoque doré méticilline-résistant dans les ostéites du pied diabétique. Presse Med 2007 ; 36 : 851-8.
- 9- Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. J Foot Ankle Surg 2000 ; 39 : 253-7.
- 10- Senneville E. Ostéite du pied chez le diabétique. Rev Prat 2007 ; 57 : 991-4.
- 11- Recommandations thérapeutiques. Antibiothérapies des infections ostéo-articulaires aiguës communautaires à pyogènes. Rev Tun Infectiol 2007 ; 1 : 33-42.
- 12- Lipsky BA. New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections. Diabetes Metab Res Rev 2008 ; 24 (Suppl 1) : S66-S71.
- 13- Richard JL, Sotto A, Jourdan N, et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. Diabetes Metab 2008 ; 34 : 363-9.
- 14- Malgrange D. Physiopathologie du pied diabétique. Rev Med Int 2008 ; 29 : S231-S237.
- 15- Ferreira-Maldent N, Maillot F, Guilmot JL. Le pied diabétique : attention, danger ! Ann Dermatol Venerol 2005 ; 132 : 797-814.
- 16- International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot [CD-ROM]. 2003. In: International Diabetes Foundation; Brussels. <http://www.iwgdf.org>.
- 17- Edmonds M. The treatment of diabetic foot infections: focus on ertapenem. Vasc Health Risk Manag 2009 ; 5 : 949-63.
- 18- Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infection. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : S104-14.
- 19- Omar NS, El-Nahas MR, Gray J. Novel antibiotics for the management of diabetic foot infections. Int J Antimicrob Agents 2008 ; 31 : 411-9.
- 20- Seebrook JR, Edmiston CE, Schmitt DD, et al. Comparison of serum and tissue antibiotic levels in diabetes-related foot infections. Surgery 1991 ; 110 : 671-7.
- 21- Tan JS, Wishnow RM, Talan DA, et al. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulanate. The piperacillin/tazobactam skin and skin structure study group. Antimicrob Agents Chemother 1993 ; 37 : 1580-6.
- 22- Perlroth J, Kuo M, Tan J, et al. Adjunctive use of rifampicin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. Arch Intern Med 2008 ; 168 : 805-19.
- 23- Embil JM, Rose G, Trepman E, et al. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. Foot Ankle Int 2006 ; 27 : 1-9.
- 24- Galpérine T, Bernard L. Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires de l'adulte. Rev Prat 2007 ; 57 : 995-1002.

LES RICKETTSIOSES : ASPECTS BACTERIOLOGIQUES ET PARTICULARITES DIAGNOSTIQUES

THE RICKETTSIOSIS : BACTERIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC FEATURES

A. Znazen, A. Hammami

Laboratoire de Microbiologie. CHU Habib Bourguiba, Sfax. Tunisie

Correspondance :

Dr Abir Znazen
Laboratoire de Microbiologie.
CHU Habib Bourguiba - Sfax
E-mail : abirznazen2001@yahoo.fr

Article reçu le 25/05/2010, accepté le 3/01/2011.

Résumé :

Les Rickettsies sont des cocobacilles à Gram négatif intracellulaires obligatoires de la famille des Rickettsiaceae qui ne comprend actuellement que deux genres : Rickettsia et Orientia. Les espèces du genre Rickettsia sont divisées en deux groupes : le groupe des fièvres boutonneuses (SFG) et le groupe des typhus (TG). Les rickettsies sont en général transmises par les tiques, les mites les puces et des poux. Après piqûres de l'arthropode ou pénétration cutanée à travers des lésions de grattage, la cellule épithéliale constitue la principale cible de la bactérie. Au niveau du site d'inoculation, une escarre noirâtre va apparaître puis la bactérie pourra gagner la circulation lymphatique puis sanguine entraînant une rickettsiémie. La bactérie va atteindre alors plusieurs organes dont la peau avec une éruption, le poumon, le cerveau, le cœur, etc.

Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires strictes, le diagnostic des rickettsioses est souvent confirmé par la sérologie qui reste le moyen le plus accessible au laboratoire de routine. La technique de la micro-immunofluorescence constitue la méthode de référence. Pour la détection et l'identification des rickettsies, différents types de prélèvements peuvent être utilisés tels que les biopsies cutanées au niveau de l'escarre ou de l'éruption cutanée, les prélèvements de sang total ou même les tiques ou les puces. L'isolement de ces bactéries est réservé aux laboratoires pouvant réaliser la culture cellulaire. La PCR ciblant différents gènes, est une méthode sensible et spécifique.

Mots clés : Rickettsia, biologie, taxonomie, PCR, sérologie.

Abstract:

Rickettsiae are gram-negative intracellular rods belonging to the family Rickettsiaceae, which currently includes only two genera: Rickettsia and Orientia. The species within the genus Rickettsia are divided into two groups: the spotted fever group (SFG) and typhus group (TG). Rickettsiae are usually transmitted by ticks, mites, fleas and lice. After the arthropod bites or penetration through skin excoriations, the epithelial cell is the main target of the bacterium. At the site of inoculation, an eschar will appear, and then the bacteria can reach lymphatic and blood circulation leading to a rickettsemia. The bacteria will then reach several organs including skin rash, lung, brain, heart....

Since Rickettsiae are strict intracellular bacteria, the diagnosis of rickettsial diseases is often confirmed by serology which remains the most accessible tools to the routine laboratory. The microimmunofluorescence is the reference method. For detection and identification of Rickettsia, various types of samples can be used such as skin biopsies at the eschar or rash, samples of whole blood or even ticks or fleas. The isolation of these bacteria is restricted to laboratories that can perform cell culture. PCR targeting different genes is sensitive and specific.

Key words : Rickettsia, biology, taxonomy, PCR, serology.

TAXONOMIE ET CLASSIFICATION

Les bactéries du genre *Rickettsia* sont des cocobacilles à Gram négatif intracellulaires obligatoires de 0,3 à 0,5 x 0,8 à 2 µm². Ces bactéries ne peuvent être colorées par la coloration de Gram. Elles prennent plutôt la fuschine basique lors de la coloration de Gimenez [1].

Initialement les rickettsies étaient classées sur la base des caractères phénotypiques [2]. Ainsi, étaient classées dans la famille des Rickettsiales, les petits coccobacilles à Gram négatif qui :

- retiennent la fuschine basique à la coloration de Gimenez,
- se divisent par fission binaire,
- se cultivent sur des tissus,
- peuvent entraîner la maladie chez des hôtes invertébrés qui agissent comme vecteurs ou réservoirs ou les vertébrés infectés par piqûre d'arthropodes.

Sur la base de ces critères phénotypiques, l'ordre des *Rickettsiales* comprenait plusieurs tribus. Les études phylogéniques basées sur la comparaison des séquences de l'ADNr 16s ont bouleversé l'ancienne classification. Actuellement, il est admis que les Rickettsies appartiennent à la division des proteobactéries et que l'ordre des *Rickettsiales* comprend les genres *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Orientia*, *Rickettsia* et *Wolbachia*. Le genre *Rochalimaea* a été intégré au genre *Bartonella* de la famille des *Bartonellaceae* qui appartient toujours à la division des proteobactéries, mais a été retirée de l'ordre des *Rickettsiales*. *Coxiella burnetii* a été, également, reclassé dans la famille des *Legionellaceae*. Puisque le gène 16S rDNA n'était pas assez discriminant au sein du genre *Rickettsia* [3, 4], les études phylogéniques se sont surtout basées sur les techniques de MLST (Multi Locus Sequence Typing) et MST (Multi Spacer Typing) pour la classification des différentes espèces, en étudiant plusieurs autres gènes : *sca1*, *sca2*, *sca4*, *ompA*, *ompB*, *gltA* et le gène codant pour une protéine de 17 KDa. Actuellement, 24 espèces de Rickettsies sont validées [5]. Les espèces de ce genre sont divisées en deux groupes : le groupe des fièvres boutonneuses (GFB) et le groupe des typhus (GT) selon plusieurs critères (tableau 1). *Orientia tsutsugamushi*, agent du typhus des broussailles, était considéré comme un troisième groupe. Actuellement, *Orientia* constitue un genre à part au sein de la famille des Rickettsies.

Tableau 1 : Différences phénotypiques entre les deux groupes de rickettsies : le groupe boutonneux et le groupe typhique

Table 1 : phenotypic differences between the two groups of *rickettsiae* : the spotted fever Group and the typhus group

| Vecteurs | SFG | TG |
|---------------------------|---|---|
| Température de croissance | Tiques+++ Puces (<i>R. felis</i>) Mites (<i>R. akari</i>) | Poux (<i>R. prowazekii</i>) Puces (<i>R. typhi</i>) |
| %GC | 35° 32-33 | 32° 29 |
| Mobilité intracellulaire | Polymérisation des filaments d'actines jusqu'au noyau | Ne peuvent atteindre le noyau et sont retrouvés uniquement au niveau du cytoplasme. |

PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS A RICKETTSIA

La séquence d'évènement dans l'infection à *Rickettsia* a été bien établie. Les rickettsies du GFB, transmises par les tiques ou les mites, sont inoculées à la peau à partir de la salive de l'arthropode durant son repas sanguin [6]. Les rickettsies du GT sont éliminées dans les fèces des puces et des poux puis vont pénétrer par auto-inoculation à travers les lésions de grattage au niveau du site de la piqûre de la puce ou du pou [7]. La cible initiale des rickettsies au niveau du site d'inoculation est non encore identifiée. Toutes les cellules nucléées du derme : fibroblastes, macrophages, cellules dendritiques et cellules endothéliales peuvent constituer une cible. Les bactéries vont passer ensuite dans les vaisseaux lymphatiques pour atteindre les ganglions régionaux puis peuvent regagner la circulation sanguine. Ainsi, tous les organes peuvent être atteints mais les cibles préférentielles sont le poumon et le cerveau [6].

L'entrée des rickettsies dans les cellules est rapide. Elle se fait grâce aux protéines majeures de membrane : *OmpA* et *OmpB* qui interagissent avec une protéine de la membrane cytoplasmique *Ku70* [8]. Elles échappent à la fusion phago-lysosomiale par destruction rapide de la membrane phago-lysosomiale [9]. La diffusion vers les autres cellules se fait différemment pour les rickettsies du GFB et celles du GT. Pour *R. typhi* et *R. prowazekii*, la cellule épithéliale une fois infectée, va éclater et la bactérie va infecter les cellules adjacentes. Ainsi, la bactérie va passer dans les globules rouges, les tissus et les plaquettes [10].

Pour les rickettsies du GFB, la bactérie passe de cellule en cellule par mobilité grâce à la polymérisation des filaments d'actines. Ainsi, les bactéries ne s'accumulent pas dans les cellules mais engendrent plutôt des dommages au niveau de la membrane cellulaire d'où la production de produits hyperactifs d'oxygène qui entraînent la peroxydation des membranes cellulaires [11, 12].

Au cours des infections à *Rickettsia*, une inflammation vasculaire est observée. La vasodilatation, premier phénomène qui apparaît, est responsable du rash cutané. Ainsi, l'augmentation de la perméabilité vasculaire entraîne un œdème périvasculaire suivi d'une accumulation périvasculaire de lymphocytes CD4 et CD8 et de macrophages. L'augmentation de la perméabilité vasculaire, la blessure endothéliale et la réponse lympho-histiocytaire sont responsables de la vascularite. Un infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire est observé dans le cerveau, les poumons, le cœur, les reins, la peau, le tube digestif, le pancréas, les muscles, les testicules etc...[6].

Ces blessures dans l'endothélium entraînent des altérations de sa fonction anticoagulante par exposition de la membrane basale et du collagène aux facteurs de coagulation du plasma, facteur von willebrand et les plaquettes. Les caillots de plaquettes et de fibrines sont observés uniquement dans les foci des lésions vasculaires sévères, ils sont rarement obstructifs [13]. Les thrombi occlusifs peuvent entraîner des infarctus au niveau des organes tels que le cerveau, la peau et les reins donnant alors une nécrose tubulaire aigue [14].

L'atteinte de la microcirculation et l'effet systémique des cytokines entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire d'où un œdème, une hypovolémie, une hypotension avec parfois même une ischémie. L'hyponatémie entraînerait également une hypovolémie par augmentation de la sécrétion d'ADH d'où une rétention d'eau. L'hypoalbuminémie entraînerait des dommages au niveau de la microcirculation au

niveau des tissus. Concernant la dynamique cardio-pulmonaire, une pneumopathie interstitielle avec un œdème alvéolaire et éventuellement une détresse respiratoire peuvent être observés dans les formes les plus sévères. *R. rickettsii* entraîne une arythmie dans 7 à 16% des cas, secondaire à des lésions vasculaires. L'atteinte neurologique au cours des rickettsioses serait due à une hypoxémie, une ischémie et un œdème cérébral associé à l'inflammation. Pour le TG, un état de typhos est noté. Au cours de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses (FPMR), une encéphalite peut être observée dans 26 à 28% des cas donnant une confusion et une léthargie. L'atteinte des vaisseaux contigus au liquide céphalo-rachidien entraîne une pléiocytose de l'ordre de 10 à 100 cellules/ml à prédominance lymphocytaire, observée dans 34 à 38% des cas. La survenue d'un coma est d'évolution fatale [15].

L'atteinte hépatique se voit dans les rickettsioses fatales. La nécrose hépatocellulaire focale est à l'origine de l'augmentation des transaminases. L'infection vasculaire focale entraîne une atteinte de la triade portale. L'hyperalbuminémie est observée dans 18 à 30 % des cas au cours de la FPMR et l'ictère dans 8 à 9% des cas. Dans la FPMR et la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM), un état procoagulant est observé avec des lésions endothéliales d'où la libération de facteurs de procoagulation et activation de la coagulation en cascade. Il en résulte une formation de thrombi, activation des plaquettes, augmentation des facteurs fibrinolytiques et consommation des anticoagulants naturels [17]. Une thrombocytopenie est observée dans 32 à 52% des cas de FPMR et 35% des cas de FBM probablement par adhésion des plaquettes aux cellules infectées d'une part, et leur consommation dans les caillots d'autre part. L'augmentation de la bêta-thromboglobuline avec la diminution de la concentration du facteur 4 plaquettaire suggèrent l'activation des plaquettes observée lors de la FPMR [16]. Au cours de la FPMR et la FBM, il y a activation du système fibrinolytique avec augmentation de la concentration de la fibrine et des produits de dégradation du fibrinogène [6].

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

La biologie non spécifique : Certaines anomalies biologiques peuvent se voir au cours des rickettsioses. La numération-formule sanguine peut montrer une leucopénie, une anémie et une thrombopénie. Une hyponatrémie secondaire à l'hypovolémie avec une hypoalbuminémie peuvent apparaître. Des désordres hépatiques peuvent se voir surtout à type d'augmentation des transaminases [17, 18].

La sérologie : Le diagnostic des rickettsioses est souvent confirmé par la sérologie qui reste le moyen le plus accessible au laboratoire de routine. Les premiers tests utilisés étaient basés sur la réactivité croisée entre *Proteus vulgaris* OX19 et les rickettsies du groupe des typhus d'une part et *P. vulgaris* OX2 et les rickettsies du groupe des boutonneux d'autre part [19]. Vu le manque de sensibilité et de spécificité, cette méthode a été délaissée mais continue, néanmoins, à être utilisée dans certains pays surtout en Asie. D'autres techniques ont été également utilisées telles que les tests de fixation du complément, d'hémagglutination et d'agglutination des particules de latex. Ces tests peuvent être utilisés pendant la phase aigüe de la maladie mais manquent de sensibilité lors des études de séroprévalence. Des tests ELISA ont été développés et sont, actuellement, utilisés pour le diagnostic du typhus de broussaille. La technique de la micro-immunofluorescence (MIF) constitue la méthode de référence pour le sérodiagnostic

des rickettsioses. Il s'agit d'une méthode sensible et spécifique. Cependant, elle présente quelques limites surtout le manque de standardisation et les réactions croisées observées entre les différentes espèces de rickettsies [20]. Le diagnostic est porté si les IgM sont positives à des taux supérieurs à 1/32 ou si l'on observe une séroconversion entre deux sérums. Les IgM et les IgG sont détectées dans les 5 à 7 jours suivant le début de la maladie. Cependant, cette sérologie peut rester négative pendant les 15 premiers jours de la maladie. Ainsi, pour la fièvre à tique africaine les anticorps n'apparaissent que dans les 25 à 28 jours. De même, la prise d'antibiotique retarde l'apparition des anticorps [21]. La MIF est hautement sensible, cependant, elle manque de spécificité. En effet, des réactions croisées peuvent se voir entre les rickettsies et les bactéries du genre *Proteus*, *Legionella*, *Bartonella* et *Ehrlichia* du fait d'une similitude antigénique au niveau de leurs lipopolysaccharides. L'interprétation des résultats peut être ainsi faussée et il faudra tester plusieurs antigènes à la fois. L'agent causal serait celui qui donne les titres les plus élevés. Ainsi, pour les rickettsioses, l'espèce sera prise en compte si la somme des titres des IgG et IgM vis-à-vis de ses antigènes est supérieure d'au moins deux dilutions à celle des autres antigènes [22]. Si les différences des titres ne permettent pas de porter un diagnostic, la technique du western blot associé à l'absorption croisée permet de faire un diagnostic au niveau de l'espèce. Toutefois, cette technique consomme beaucoup d'antigènes et ne peut être réalisée que dans des laboratoires spécialisés [20].

La biologie moléculaire : La PCR est une méthode sensible et spécifique pour la détection et l'identification des rickettsies. Différents types de prélèvements peuvent être utilisés tels que les biopsies cutanées au niveau de l'escarre ou de l'éruption cutanée, les prélèvements de sang total ou même les tiques ou les puces. Ce sont les PCR faites sur les biopsies cutanées qui sont les plus sensibles. Différents gènes peuvent être ciblés : *ompA*, *ompB*, *gltA*, *sca1*, *sca4* et *17kDa* [23-27]. Un séquençage ultérieur des produits de PCR permettra de faire un diagnostic d'espèces.

Plusieurs techniques ont été proposées pour le diagnostic des rickettsioses. Les PCR nichées ont été décrites pour leur sensibilité augmentée. Cependant, le risque de contamination avec cette technique n'est pas négligeable [28]. La PCR en temps réel constitue une technique beaucoup plus rapide et sensible avec un risque de contamination beaucoup moindre. Actuellement, des PCR utilisant des sondes spécifiques de *R. typhi*, *R. prowazekii* et *R. felis* ont été développées épargnant le recours au séquençage [29, 30].

La culture : Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires strictes. L'isolement de ces bactéries est réservé aux laboratoires pouvant réaliser la culture cellulaire. De plus, *R. rickettsii* et *R. prowazekii* sont reconnues, actuellement, comme des agents de bioterrorisme. Ainsi, la culture de ces bactéries doit se faire dans des laboratoires de sécurité de niveau 3. Plusieurs types cellulaires peuvent être utilisés pour l'isolement des rickettsies : cellules de fibroblastes, des L929, des cellules Véro. La méthode utilisée est celle de la centrifugation en tubes « bijoux » qui peuvent être inoculés par différents types de prélèvements : biopsie cutanée (avec meilleure sensibilité si elle est faite au niveau de l'escarre d'inoculation), du sang total ou les broyats d'arthropodes ramassés sur le patient [31].

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

Vu que les rickettsies sont des bactéries intracellulaires strictes,

l'étude de la sensibilité aux antibiotiques ne peut se faire que par l'étude des plaques de lyse ou par la méthode colorimétrique. Récemment, une méthode de PCR en temps réel quantitative a été proposée pour évaluer la sensibilité aux antibiotiques de plusieurs espèces de Rickettsies [32]. Ainsi, il a été démontré que les rickettsies du groupe boutonneux sont sensibles à la doxycycline, chloramphénicol, rifampicine, tétracycline et quinolones, et sont résistantes aux bêta-lactamines, cotrimoxazole, érythromycine et aux aminosides. Les rickettsies du groupe des typhus ont le même profil de sensibilité sauf qu'elles sont sensibles à l'érythromycine [33]. Les bases génétiques de ces résistances ont été vérifiées lors des séquençages complets des génomes de certaines espèces de rickettsies [34].

Références

- Gimenez DF. Staining *rickettsiae* in yolk-sac cultures. *Stain Technol* 1964 ; 39: 135-40.
- Weiss E, Moulder JW. Order I *Rickettsiales*, Gieszczykiewicz 1939. In: Krieg NR, Holt JG, editors. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. 1 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984 : 687-703.
- Roux V, Bergoin M, Lamaze N, Raoult D. Reassessment of the taxonomic position of *Rickettsiella grylli*. *Int J Syst Bacteriol* 1997 ; 47 : 1255-7.
- Weisburg WG, Dobson ME, Samuel JE et al. Phylogenetic diversity of the *rickettsiae*. *J Bacteriol* 1989 ; 171 : 4202-6.
- Fournier PE, Raoult D. Bacteriology, Taxonomy and Phylogeny of *Rickettsia*. In: Didier Raoult, Philippe Parola, editors. *Rickettsial Diseases*. 1ère ed. Marseille, France: informa healthcare 2007 : 1-13.
- Walker D, Ismail N, Olano JP, Valbuena G, McBride J. Pathogenesis, Immunity, Pathology, and Physiopathology in *Rickettsial Diseases*. In: Raoult D, Parola P, editors. *Rickettsial Diseases*. 2007 ed. Informa Healthcare 2007: 15-26.
- Raoult D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 888-911.
- Martinez JJ, Cossart P. Early signaling events involved in the entry of *Rickettsia conorii* into mammalian cells. *J Cell Sci* 2004 ; 117(Pt 21) : 5097-106.
- Renesto P, Dehoux P, Gouin E, Touqui L, Cossart P, Raoult D. Identification and characterization of a phospholipase D-superfamily gene in *rickettsiae*. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 1276-83.
- Teyssie N, Chiche-Portiche C, Raoult D. Intracellular movements of *Rickettsia conorii* and *R. typhi* based on actin polymerization. *Res Microbiol* 1992 ; 143 : 821-9.
- Eremeeva ME, Dasch GA, Silverman DJ. Quantitative analyses of variations in the injury of endothelial cells elicited by 11 isolates of *Rickettsia rickettsii*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001 ; 8 : 788-96.
- Gouin E, Egile C, Dehoux P et al. The RickA protein of *Rickettsia conorii* activates the Arp2/3 complex. *Nature* 2004 ; 427 : 457-61.
- Davidson MG, Breitschwerdt EB, Walker DH et al. Vascular permeability and coagulation during *Rickettsia rickettsii* infection in dogs. *Am J Vet Res* 1990 ; 51 : 165-70.
- Walker DH, Hawkins HK, Hudson P. Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1983 ; 107 : 121-5.
- Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ. Rocky mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis* 1984 ; 150 : 480-8.
- Elghetany MT, Walker DH. Hemostatic changes in Rocky Mountain spotted fever and Mediterranean spotted fever. *Am J Clin Pathol* 1999 ; 112 : 159-68.
- Drancourt M, Raoult D, Harle JR et al. Biological variations in 412 patients with Mediterranean spotted fever. *Ann N Y Acad Sci* 1990 ; 590 : 39-50.
- Dumler JS, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in South Texas, 1980 through 1987. *JAMA* 1991 ; 266 : 1365-70.
- Raoult D, Dasch GA. Immunoblot cross-reactions among *Rickettsia*, *Proteus* spp. and *Legionella* spp. in patients with Mediterranean spotted fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995 ; 11 : 13-8.
- Brouqui P, Bacellar F, Baranton G et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; 10 : 1108-32.
- Fournier PE, Jensenius M, Laferl H, Vene S, Raoult D. Kinetics of antibody responses in *Rickettsia africae* and *Rickettsia conorii* infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002 ; 9: 324-8.
- Raoult D, Fournier PE, Fenollar F et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1504-10.
- Roux V, Rydkina E, Eremeeva M, Raoult D. Citrate synthase gene comparison, a new tool for phylogenetic analysis, and its application for the *rickettsiae*. *Int J Syst Bact* 1997 ; 47 : 252-61.
- Fournier PE, Roux V, Raoult D. Phylogenetic analysis of spotted fever group *rickettsiae* by study of the outer surface protein rOmpA. *Int J Syst Bacteriol* 1998 ; 48 : 839-49.
- Roux V, Raoult D. Phylogenetic analysis of members of the genus *Rickettsia* using the gene encoding the outer-membrane protein rOmpB (ompB). *Int J Syst Evol Microbiol* 2000 ; 50(Part 4) : 1449-55.
- Sekeyova Z, Roux V, Raoult D. Phylogeny of *Rickettsia* spp. inferred by comparing sequences of 'gene D', which encodes an intracytoplasmic protein. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001 ; 51(Pt 4) : 1353-60.
- Ngwamidiba M, Blanc G, Raoult D, Fournier PE. Sca1, a previously undescribed paralog from autotransporter protein-encoding genes in *Rickettsia* species. *BMC Microbiol* 2006 ; 6 : 12.
- Apfalter P, Reischl U, Hammerschlag MR. In-house nucleic acid amplification assays in research: how much quality control is needed before one can rely upon the results? *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 5835-41.
- Henry KM, Jiang J, Rozmajzl PJ, Azad AF, Macaluso KR, Richards AL. Development of quantitative real-time PCR assays to detect *Rickettsia typhi* and *Rickettsia felis*, the causative agents of murine typhus and flea-borne spotted fever. *Mol Cell Probes* 2007 ; 21: 17-23.
- Svraka S, Rolain JM, Bechah Y, Gatabazi J, Raoult D. *Rickettsia prowazekii* and real-time polymerase chain reaction. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 428-32.
- Gouriet F, Fenollar F, Patrice JY, Drancourt M, Raoult D. Use of shell-vial cell culture assay for isolation of bacteria from clinical specimens : 13 years of experience. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 4993-5002.
- Rolain JM, Sthul L, Maurin M, Raoult D. Evaluation of antibiotic susceptibilities of three *Rickettsial* species including *Rickettsia felis* by a quantitative PCR DNA assay. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 2747-51.
- Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 *rickettsiae* to 13 antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42: 1537-41.
- Rolain JM, Raoult D. Genome comparison analysis of molecular mechanisms of resistance to antibiotics in the *Rickettsia* genus. *Ann N Y Acad Sci* 2005 ; 1063 : 222-30.

GESTION D'UNE EPIDEMIE D'INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS

INVESTIGATION OF HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTION OUTBREAK

M-L. Atif

Service d'épidémiologie et de médecine préventive.
Centre Hospitalier Universitaire de Blida. Algérie.**Correspondance :**Mohamed Lamine Atif
Service d'épidémiologie et de médecine
préventive
Centre Hospitalier Universitaire de Blida
Hôpital Franz Fanon, Zabana, Blida,
Algérie
E-mail : mlatif@laposte.net

Article reçu le 7/06/2010, accepté le 10/01/2011.

Résumé :

L'objectif de cet article était de détailler les différentes étapes de l'investigation et de la gestion d'une épidémie d'infections associées aux soins. Une épidémie est la survenue en excès, par rapport à ce qui est observé habituellement, de cas de maladie en un lieu et une période de temps. Dans le contexte d'infections associées aux soins, l'épidémie peut toucher un service ou plusieurs services d'un même hôpital, et contrairement aux épidémies communautaires, plusieurs micro-organismes peuvent être à l'origine d'une même épidémie. L'investigation d'épidémies d'infections associées aux soins comporte plusieurs étapes que sont la confirmation du diagnostic d'infection, la définition de cas, la confirmation du caractère épidémique et la recherche active des cas. Une enquête descriptive est réalisée en premier permettant d'énoncer des hypothèses sur le mode de transmission de l'infection et sur les causes de l'épidémie. Ces hypothèses pourront être testées dans un deuxième temps par une enquête épidémiologique analytique, le plus souvent par des enquêtes cas-témoins. Parallèlement, la mise en place de mesures de contrôle a pour objectif d'enrayer le phénomène épidémique. Un travail collaboratif entre les différents professionnels de santé est nécessaire à la bonne investigation de toute épidémie et conditionne son contrôle.

Mots clés : Epidémie, infection associée aux soins, investigation, prévention

Abstract:

The aim of this paper was to detail the different steps of a healthcare associated infection outbreak investigation and management. An outbreak (or epidemic) is a high number of cases of a given disease in a given population within a time interval. In the context of healthcare associated infections, the outbreak can affect one or more departments within the same hospital, and in contrast with community epidemics, several micro-organisms can cause a single outbreak. The first steps of an investigation are infection and outbreak confirmation, case definition and exhaustive case identification. A descriptive study is first performed to generate hypotheses on the source or on the routes of transmission. The results of the descriptive study should be tested in an analytical study. The latter approach often uses case-control studies. At the same time, appropriate control measures based on investigation results should be established as soon as possible to control the outbreak extension. Collaborative work between health professionals is required for an effective outbreak investigation and is a determining factor for its control.

Key words : Outbreak, healthcare associated infection, investigation, prevention.

DEFINITIONS

Une épidémie se définit comme « toute augmentation significative (réelle) de la fréquence d'une maladie au-delà de ce qui est observé habituellement ». Le concept d'épidémie ne repose donc pas sur des critères microbiologiques mais sur des critères épidémiologiques [1].

Pour parler d'épidémie, la situation « habituelle » devrait être connue (valeur du seuil épidémique). Ce qui implique qu'un système de veille, tels qu'un système de surveillance ou de signalétique systématique de cas, devrait être préalablement mis en place [2].

Dans le cas des infections associées aux soins, l'épidémie peut correspondre à une augmentation globale de la fréquence des infections dans un établissement ou un service, ou à l'augmentation de la fréquence d'une infection spécifique (exemples : bactériémies sur cathéter veineux, infections urinaires sur patients sondés, diarrhées chez des nouveau-nés) [3-6]. Contrairement aux épidémies communautaires, plusieurs micro-organismes peuvent être à l'origine d'une même épidémie [7].

On considère également comme épidémie d'infections associées aux soins, la survenue d'au moins deux cas groupés dans le temps et dans l'espace (cluster spatio-temporelle) d'une infection remarquable par sa rareté (syndrome du choc toxique post-opératoire, infection profonde du site opératoire après chirurgie propre), par sa gravité (aspergillose pulmonaire, légionellose), ou par le fait que le micro-organisme responsable soit identique dans chaque cas [8-13].

La transmission d'une ou d'un nombre limité de souches microbiennes au sein d'un service ou d'un établissement, souvent mise en évidence par le laboratoire, ne s'accompagne pas nécessairement d'une épidémie. Il peut s'agir de la colonisation de plusieurs patients par une même souche, certains d'entre eux peuvent développer une infection due à cette souche et d'autres non. En l'absence d'infection avérée, il ne s'agit pas d'épidémie mais de la diffusion d'une souche microbienne justifiant une intervention épidémiologique et la mise en œuvre de mesures de prévention, notamment en cas de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (exemples : Staphylocoques résistants à la méthicilline, Entérobactéries résistants aux carbapénèmes) [14].

Tous les services hospitaliers peuvent être touchés par des épidémies mais certains, tels que les unités de soins intensifs et la pédiatrie, sont particulièrement vulnérables en raison de la concentration à leur niveau de nombreux patients devenus à haut risque d'infection par la réalisation de gestes invasifs, de la présence de patients infectés susceptibles de disséminer des micro-organismes et de l'utilisation massive d'antibiotiques qui sélectionnent les micro-organismes les plus résistants [15, 16].

En plus des trois facteurs précédemment cités, la dégradation de l'hygiène, le non respect des procédures de soins et de désinfection ainsi que le non respect des précautions standards par le personnel sont souvent la source de survenue d'épidémies d'infections associées aux soins [17].

DETECTION D'UNE EPIDEMIE HOSPITALIERE D'INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS

La détection de l'épidémie doit être précoce et l'intervention rapide. En cas de retard, l'enquête peut devenir plus difficile : nombre de cas plus élevé, souches de micro-organismes non

conservées, modification de nombreux paramètres au sein du service et/ou de l'hôpital, impossibilité d'identifier de façon certaine la source de l'épidémie...

La détection précoce d'une épidémie, permettant une intervention rapide, n'est possible que s'il existe au préalable un système d'alerte [2, 18].

Si un critère d'efficacité de la surveillance des infections associées aux soins est la détection rapide des épidémies ou de tout autre phénomène nouveau ou inhabituel, la réalité est toute autre sur le terrain. L'enregistrement des données de surveillance se fait habituellement à la sortie des patients, et la détection des cas a souvent lieu après l'analyse des données. Par conséquent, la détection de l'épidémie est souvent retardée. Par contre, la surveillance permet de connaître avec précision la situation habituelle qui va permettre par la suite de calculer les différents seuils épidémiques (nombre de cas attendus) [19, 20].

Le système d'alerte doit reposer sur un signalement rapide des « événements anormaux » dont on veut surveiller l'apparition. Souvent, on demande de signaler des cas d'infections associées aux soins groupés dans le temps et dans l'espace, des infections dues à des souches microbiennes particulières ou des infections survenant chez des patients à risque [21].

La détection des épidémies repose aussi bien sur le service clinique concerné que sur le laboratoire de microbiologie. Au laboratoire, la détection des épidémies est facilitée si tous les prélèvements issus d'un même service sont regroupés dans un but de surveillance, si le micro-organisme en cause est remarquable (espèce rarement isolée, caractère biochimique ou profil de résistance inhabituel), et si une analyse systématique de la distribution spatio-temporelle des cas vise à déceler les cas liés [22, 23].

OBJECTIFS DE L'INTERVENTION EN CAS D'EPIDEMIE D'INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS

L'objectif prioritaire est de stopper l'épidémie en cours et de mettre en place des mesures efficaces pour prévenir la survenue d'épisodes identiques par la mise en œuvre de mesures adaptées [24-26].

Une épidémie est également une bonne occasion pour :

- évaluer les procédures en cours, à faire et à réactualiser ;
- analyser le fonctionnement du système d'alerte en cours ;
- développer des axes de formation, d'information, de sensibilisation, en fonction des besoins.

STRATEGIE D'INTERVENTION PREPARATION DE L'INTERVENTION

Il est important sur un plan administratif et opérationnel de définir le service ou l'unité qui devra collecter et gérer les données liées au système d'alerte et intervenir en cas d'épidémie.

Dans les pays où la réglementation prévoit ce type d'activité, cette tâche est généralement attribuée aux équipes opérationnelles d'hygiène qui travaillent sous l'autorité de l'administration hospitalière.

En l'absence de réglementation, l'intervention est à la charge de l'administration, d'où la difficulté d'obtenir une intervention rapide en raison de l'absence de système d'alerte. Dans certains pays, cette tâche est confiée par l'administration de l'établissement aux services de médecine préventive qui gèrent le système d'alerte et organisent l'intervention. Dans ce dernier cas, il est impératif que se soit l'administration,

représentée par son premier responsable (le directeur d'hôpital), qui instruit l'intervention.

L'intervention doit être réalisée par un personnel formé avec l'aide d'épidémiologistes. En effet, la définition du seuil d'alerte et certaines étapes de l'intervention nécessitent des méthodes épidémiologiques poussées [24].

Le(s) service(s) concerné(s) doi(ven)t être informé(s) de l'intervention. Il est impératif de prévenir le chef de service, le surveillant et toute l'équipe d'intervenants. La démarche doit être expliquée et les solutions discutées avec les différents partenaires.

Le laboratoire de biologie et la pharmacie doivent également être prévenus et sollicités : le laboratoire pour la conservation des souches isolées et éventuellement pour l'envoi de prélèvements pathologiques ou environnementaux supplémentaires, et la pharmacie pour répondre éventuellement à des demandes supplémentaires en réactifs, produits d'hygiène et autres produits.

MESURES IMMEDIATES DE PREVENTION DE NOUVEAUX CAS

Des mesures immédiates de lutte et de prévention doivent être entamées au début de l'intervention. Tout retard peut accentuer une situation qui peut être souvent corrigée par l'instauration de mesures très simples [27].

Parmi ces mesures, on peut citer :

- revoir l'observance des précautions standards : lavage des mains, port approprié des gants, surblouse ;
- mettre en place, au besoin, des mesures renforcées : isolement (géographique ou technique) et cohorting (regroupement des cas, même équipe soignante, matériel à usage unique, dispositifs médicaux individualisés) ;
- mettre en place des mesures particulières vis-à-vis de certains germes, par exemple : si salmonellose, enquête environnementale, recherche des porteurs et traitement antibiotique ; si légionellose, enquête environnementale et protection des sujets à risque vis-à-vis des aérosols.

Quelque soit la situation, même si l'épidémie est corrigée par des mesures simples, il est souvent utile de continuer, si c'est possible, l'investigation afin d'identifier son étiologie précise et de prévenir la survenue d'épidémies similaires.

Toute épidémie est une leçon qui peut servir dans d'autres situations et dans d'autres établissements.

CONFIRMATION DE L'EPISODE EPIDEMIQUE

La confirmation de l'épisode épidémique est l'étape la plus difficile de l'intervention. Après la revue des données sur les cas existants qui ont déclenché l'alerte, il faut définir précisément les cas sur des critères cliniques et/ou microbiologiques [28].

La définition des cas doit être simple, claire et consensuelle. Elle doit associer la description simplifiée des principaux signes d'infection à des notions spatiotemporelles, par exemple: écoulement purulent ou puriforme de l'incision survenant après thyroïdectomie chez les patients opérés dans le service de chirurgie A entre le 10 et 30 juin 2009 ; au moins trois selles liquides chez des nouveau-nés hospitalisés au service de pédiatrie entre le 3 et 28 mai 2009. Souvent, il est nécessaire distinguer les cas certains/confirmés des cas possibles/probables ou douteux. La définition des cas ne doit pas être trop restrictive. Une définition large peut être adoptée initialement pour être opérationnelle et capter le maximum de

cas. Cette définition peut être secondairement affinée au fur et à mesure de l'investigation. Il est également impératif de vérifier le caractère nosocomial des cas et de différencier les cas acquis des cas importés.

L'épidémie est confirmée quand le nombre de cas observés est supérieur au nombre de cas attendus. Cette augmentation doit être observée dans une unité de temps et de lieu. La définition de l'unité de temps et de lieu doit tenir compte de l'épidémiologie du germe, du mode de transmission et de la durée d'incubation de l'infection. En effet, l'unité de temps peut passer de quelques jours pour *Staphylococcus aureus* à plusieurs mois pour *Legionella*. De même le *S. aureus* peut toucher tous les services cliniques par contre *Legionella* ne contamine que les services exposés à une même source (réseau d'eau chaude sanitaire, tour aéro- réfrigérante) [29, 30].

Le nombre de cas attendu correspond au seuil épidémique qui est calculé en fonction de l'épidémiologie du service ou de l'hôpital. La valeur seuil peut être l'apparition du deuxième cas.

Le seuil épidémique quand la situation habituelle du service n'est pas connue peut être déterminé à défaut à partir des données d'autres hôpitaux de la même région ou à partir de données nationales (par exemple, enquête nationale tunisienne de prévalence des infections associées aux soins [31].

La définition du seuil épidémique doit être réalisée avec l'aide d'épidémiologistes.

Enfin, une analyse rapide des biais doit être réalisée avant toute confirmation d'un épisode épidémique [32, 33]. En effet, certains artefacts peuvent simuler une augmentation inhabituelle du nombre de cas observés tels que :

- une augmentation du nombre de prélèvements microbiologiques des patients ;
- une intensification des investigations bactériologiques ;
- une augmentation de la population à risque pour un type d'infection ;
- une augmentation du nombre d'actes à risque ;
- l'introduction de nouveaux protocoles de suivi, de surveillance ou de détection au laboratoire ;
- une admission de malades atteints d'infections communautaires ;
- des erreurs techniques de laboratoire (contamination des prélèvements)...

L'examen des dossiers des patients et une enquête auprès du laboratoire doivent permettre d'établir la réalité du phénomène épidémique.

INVESTIGATION DE L'EPIDEMIE ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE DESCRIPTIVE

Elle permet de décrire l'épidémie en fonction de trois critères : temps (période de survenue des cas), lieu (localisation dans l'espace) et personnes (caractéristiques des malades). La description de l'épidémie en fonction du temps, sous forme d'une courbe épidémique, et en fonction des lieux, sous forme d'un plan, est utile car elle permet de formuler des hypothèses sur l'origine et le mode de contamination et de mesurer l'ampleur du phénomène [17, 32-35].

Répartition temporelle de l'apparition des cas : La courbe épidémique comporte en abscisse l'échelle de temps et en ordonnées le nombre de cas. L'échelle de temps doit être adaptée à la durée d'incubation de la maladie. Il est possible de distinguer les cas : cas certains, confirmés, probables, possibles, suspects, douteux, patients avec facteurs de risque... Cette courbe permet :

- de visualiser le cas index (1er cas apparu), les cas primaires, secondaires, cas contacts ;
- de distinguer les cas atypiques des cas groupés ;
- de différencier les cas nosocomiaux des cas communautaires;
- d'affirmer ou d'infirmer l'existence de l'épidémie ;
- de suspecter l'existence d'une source commune, continue ou intermittente, une transmission croisée interhumaine, l'association de deux mécanismes de transmission ;
- de rapporter les dates d'apparition des cas avec la durée connue d'incubation de l'infection afin de pouvoir soupçonner la source de contamination.

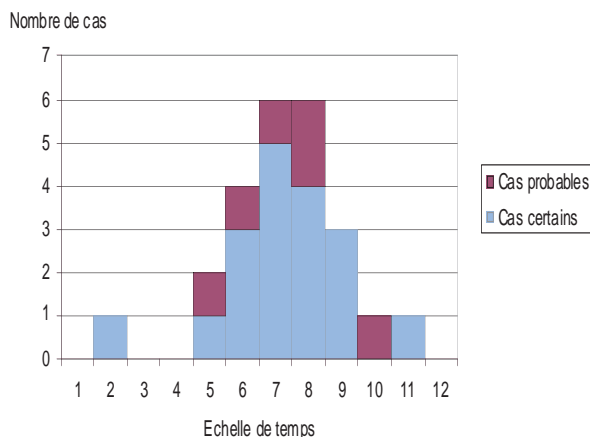
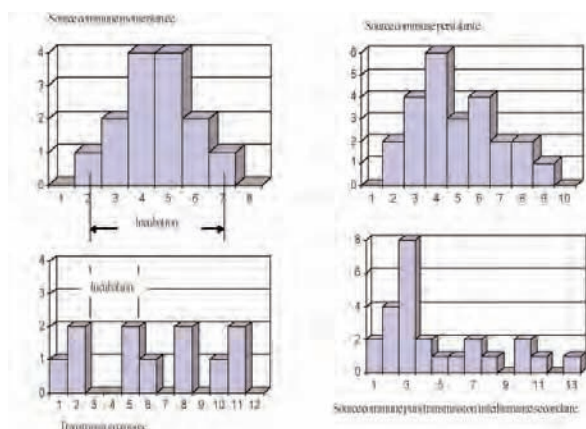


Figure 1 : Courbe épidémique.
Figure 1 : Epidemic curve.

La courbe épidémique prend un aspect différent selon que (encadré 1) :

- l'exposition à l'agent est unique et brève : l'épidémie est donc à source commune momentanée, l'intervalle de temps entre le premier et le dernier cas correspond à la durée d'incubation de la maladie ;
- l'exposition est unique mais continue : l'épidémie est donc à source commune persistante, la durée d'incubation ne peut pas être calculée ;
- la transmission est interhumaine : l'épidémie est à transmission croisée, souvent manuportée, la durée d'incubation peut être parfois estimée par l'intervalle de temps entre deux pics de la courbe (si ces derniers se reproduisent à intervalle régulier) ;
- l'exposition est unique et brève mais suivie d'une transmission interhumaine secondaire.



Encadré 1 : Exemples de courbes épidémiques
Box 1 : Examples of epidemic curves

Répartition géographique des cas : L'apparition des cas d'infections associées aux soins est représentée sur un plan préétabli. En fonction du type et de l'importance de l'épidémie, le plan peut représenter un secteur, une unité, un service ou même l'ensemble de l'établissement.

Sur un plan, les moindres détails architecturaux, tels que les chambres, les couloirs et autres secteurs, doivent être représentés (figure 2).

Ce plan permet d'émettre une hypothèse sur la localisation de la source ou des réservoirs de l'épidémie.

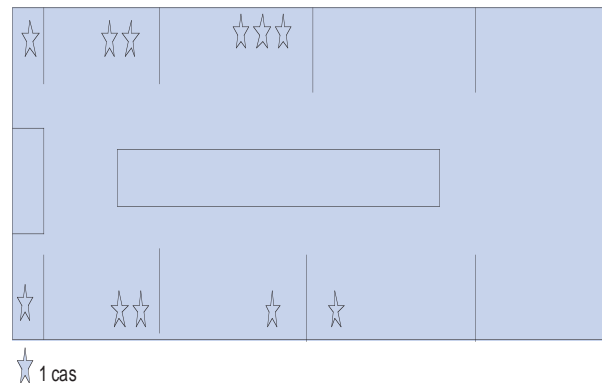


Figure 2 : Localisation dans un service X de cas d'infections associées aux soins durant une période Y.

Figure 2 : Localization in a service X if healthcare associated infections for a period Y.

Description des cas et recueil des facteurs de risque : Pour chaque cas, doivent être recueillis à partir de l'ensemble des documents disponibles (fiche administrative du bureau des admissions, dossiers médicaux et infirmiers, compte rendus du laboratoire de biologie, fiches du bloc opératoire...):

- des données administratives comprenant le nom et prénom du patient (à anonymiser), son âge, sexe et provenance, ses dates d'admission et de sortie (ou de transfert) ;
- lieux de séjour depuis son hospitalisation actuelle : service, numéro de chambre, salle de soins, salle de détente... ;
- taux d'occupation des lits, nombre, qualification, rotation des soignants... ;
- informations sur les facteurs de risque liés aux patients ou aux actes (voir tableau 1 reproduit de C.CLIN Sud-Est. Guide technique d'hygiène hospitalière 2004 [32]) :

Tableau 1 : Facteurs de risque des infections associées aux soins [32]
Table I : Risk factors for healthcare associated infections [32]

| Facteurs liés aux patients | Facteurs liés aux actes |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> •Diagnostic principal. •Signes cliniques, radiologiques et biologiques à l'admission. •Terrain : immunodépression, dénutrition, diabète, obésité, éthylisme, état de vigilance... •Pathologie chronique sous-jacente. •Score de gravité s'il est mesuré : Mac Cabe, ASA, Indice de gravité simplifié... •Etat de dépendance. •Infection ou colonisation antérieures ou d'un autre site. •Traitements immunosuppresseurs, antibiotiques : molécule, durée, motif de prescription. | <ul style="list-style-type: none"> • Procédures invasives, soins, chirurgie récents : <ul style="list-style-type: none"> -nature, date, durée, -lieux, opérateurs, -technique de préparation : existence de protocole, évaluation, connaissance et respect, surveillance. • Matériels ou dispositifs médicaux utilisés : <ul style="list-style-type: none"> -traçabilité, -technique de nettoyage, désinfection, stérilisation... • Respect et technique de lavage et de désinfection des mains. |

ENQUETE MICROBIOLOGIQUE

L'enquête microbiologique complète l'enquête épidémiologique. Elle consiste à déterminer si les souches des micro-organismes impliquées isolées chez les patients sont similaires ou différentes (espèce et, si besoin, typage phénotypique et moléculaire) [37-39].

Si elles ne sont pas identiques, il s'agit d'une épidémie de cas à espèces différentes (ou souches différentes d'une même espèce). Si elles sont identiques (ou bien significativement plus similaires qu'attendus pour des souches provenant de sources d'infection indépendantes), le diagnostic d'épidémie de souche (diffusion clonale) est confirmé.

Le typage peut aider à identifier la source de l'épidémie (personne, objet, substance à partir duquel le micro-organisme est transmis) et éventuellement le réservoir du micro-organisme (endroit où le micro-organisme réside en permanence).

Des prélèvements microbiologiques ciblés sur les réservoirs suspectés (patients, personnels, environnement) peuvent être utiles à cet effet. Les prélèvements sont réalisés selon des protocoles précis par un personnel formé (personnel du laboratoire ou hygiénistes).

ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE ANALYTIQUE

Objectifs et type d'enquête à réaliser : L'enquête épidémiologique analytique a pour objectif d'identifier le facteur à l'origine de l'épidémie et les facteurs qui ont favorisé cette dernière. On réalise à cet effet une analyse rétrospective des données. Cette analyse peut prendre la forme d'une enquête de cohorte rétrospective si toute la population des patients peut être étudiée. Mais le plus souvent, il est très difficile d'avoir une information complète chez les patients non infectés lors de la survenue d'une épidémie.

Le plus souvent, on réalise une enquête cas-témoins. Elle consiste à comparer les caractéristiques des patients infectés (cas) à celles d'un échantillon de patients non infectés (témoins) afin de voir si les différences observées entre les deux groupes, et testées statistiquement, permettent d'expliquer la survenue d'infections. Les caractéristiques sont recueillies sur un questionnaire standardisé lors de la description des cas et du recueil des facteurs de risque [32-35]. Les patients témoins doivent être issus de la même population que les cas infectés : même unité ou service, même période d'hospitalisation. Ils doivent également avoir le même potentiel d'être exposés aux facteurs de risque des cas et le même potentiel de contracter l'infection associée aux soins.

Un des avantages des enquêtes cas-témoins, contrairement aux enquêtes de cohorte, est que plusieurs facteurs de risque d'infection peuvent être analysés en même temps, ce qui est tout à fait adapté aux objectifs de l'investigation de l'épidémie. L'inconvénient de ces enquêtes est qu'elles sont plus adaptées à l'étude des maladies rares. Lors des épidémies hospitalières, la fréquence des infections associées aux soins est généralement assez importante, et de ce fait la causalité des facteurs identifiés à partir de ces enquêtes est relativement faible, sauf si l'association épidémiologique entre le facteur de risque et l'infection est assez forte [1, 19].

Méthode d'analyse des données dans une enquête cas-témoin : Les données recueillies chez les cas et témoins sont présentées dans un tableau de contingence (tableau 2 ci-dessous), en distinguant les patients exposés aux patients non exposés à un facteur de risque suspecté [1, 19].

Tableau II : Tableau de contingence 2x2 pour un facteur donné lors d'une épidémie d'infections associées aux soins

Table II : 2x2 contingency for a given factor in an outbreak of healthcare associated infections.

| | Cas | Témoins |
|----------------------|-----|---------|
| Exposition | a | b |
| Absence d'exposition | c | d |

L'association épidémiologique est mesurée par le rapport de la cote d'exposition des cas (a/c) et de la cote d'exposition des témoins (b/d).

Le rapport des cotes appelé également Odds Ratio (OR) est donc égal à $OR = ad/bc$

En cas d'épidémie, on ne prend souvent en considération que les OR élevés (> 3), sauf si la fréquence de l'infection durant la période épidémique reste inférieure à 5%.

REDACTION ET PRESENTATION DU RAPPORT

Un rapport préliminaire doit être rédigé dès la fin de l'enquête épidémiologique descriptive par la personne qui a dirigé l'enquête. Le rapport est ensuite complété dès la maîtrise de l'épidémie [40].

Le rapport comprend la description des paragraphes précédents:

- Fonctionnement de l'alerte : qui a alerté, comment, quand et efficacité du système d'alerte ;
- Prise en charge du phénomène épidémique : par qui, personnes rencontrées, mise en place des mesures de prévention d'apparition des nouveaux cas ;
- Investigation : par qui, résultats des enquêtes épidémiologiques descriptive et analytique (description spatiotemporelle des cas, analyse des facteurs de risque, origine présumée ou probable de l'épidémie, réservoir, mode de transmission), résultats de l'enquête microbiologique ;
- Décisions :
 - immédiates et efficacité de celles-ci, différées et évolution prévue de celles-ci,
 - suivi médico-légal à prévoir.

Le rapport est à présenter au premier responsable de l'établissement (Directeur administratif), aux partenaires impliqués dans l'investigation et au staff de l'unité ou du service concerné par l'épidémie.

SUIVI ET EVALUATION DES MESURES MISES EN PLACE

Il est nécessaire d'effectuer un suivi de quelques semaines, voir de quelques mois pour les infections à durée d'incubation longue, pour s'assurer de l'arrêt de l'épisode épidémique. Durant ce suivi, il est important de mettre en place, s'il n'existe pas déjà, un système de surveillance des infections associées aux soins les plus fréquentes dans l'unité ou le service.

Il est également nécessaire de continuer l'action de sensibilisation des équipes soignantes et d'évaluer les pratiques professionnelles par des audits réalisés à des intervalles de temps réguliers [41].

Références

- 1- A. Bezzaoucha Les Fondations de la biostatistique et de l'épidémiologie en sciences médicales. Office des Publications Universitaires 2009 ; 443 p.
- 2- J.C. Lucet. Épidémies : identification. In: Fabry J, editor. Maîtrise des infections nosocomiales de A à Z. Health & Co éditions, Rillieux-Crépieux 2004 ; 312-4.

- 3- R. Bou, A. Aguilar, J. Perpignan, et al. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections related to a flexible bronchoscope. *J Hosp Infect* 2006; 64 : 129-35.
- 4- DM. Matsuoka, SF. Costa, C. Mangini, et al. A nosocomial outbreak of *Salmonella enteritidis* associated with lyophilized enteral nutrition. *J Hosp Infect* 2004 ; 58 : 122-7.
- 5- F. Randrianirina, S. Vedy, D. Rakotovoava, et al. Role of contaminated aspiration tubes in nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-2 and CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamases. *J Hosp Infect* 2009 ; 72 : 23-9.
- 6- B. Coignard, V. Vaillant, JP. Vincent, et al. Infections sévères à *Enterobacter sakazakii* chez des nouveau-nés ayant consommé une préparation en poudre pour nourrissons, France, octobre-décembre 2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 2-3 : 10-3.
- 7- Comité Technique National des Infections Nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. 2e ed. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité 1991 : 41-5.
- 8- RP. Vonberg, P. Gastmeier. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect* 2006 ; 63 : 246-54.
- 9- GA. Contreras, CA. DiazGranados, Cortes L, et al. Nosocomial outbreak of *Enterococcus gallinarum*: untaming of rare species of enterococci. *J Hosp Infect* 2008 ; 70 : 346-52.
- 10- F. Otag, G. Ersoz, M. Salcioglu, et al. Nosocomial bloodstream infections with *Burkholderia stabilis*. *J Hosp Infect* 2008 ; 70 : 346-52.
- 11- P. Astagneau, N. Desplaces, V. Vincent, et al. *Mycobacterium xenopi* spinal infection after disco-vertebral surgery : investigation and screening of a large outbreak. *Lancet* 2001 ; 358 : 747-51.
- 12- D. Lepelletier, S. Gilles-Fournier, C. Chamoux, et al. Investigation d'une épidémie d'infections et de colonisations à *Staphylococcus capitis* dans un service de réanimation pédiatrique et néonatale. *Hygiènes* 2008 ; 16 : 165-70.
- 13- W. Achour, MS. Abbassi, A. Cherif, et al. Epidémie d'infection respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa* O : 12 résistante à l'imipénème dans une unité de réanimation néonatale à Tunis. *Pathol Biol* 2006 ; 54 : 596-9.
- 14- MJ. Struelens, E. Carlier, N. Maes, et al. Nosocomial colonization and infection with *Acinetobacter baumannii* : outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting. *J Hosp Infect* 1993 ; 25 : 15-32.
- 15- Société Française d'Hygiène Hospitalière. Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. *Hygiènes* 2010 ; 18 : 175 p.
- 16- J. Rosselo, M. Olona, M. Campins, et al. Investigation of an outbreak of nosocomial infection due to a multiply drug-resistant strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 1992 ; 20 : 87-96.
- 17- R. Hamza Les multiples facettes de l'infection associée aux soins. 2e Ed 2008; 205-26.
- 18- B. Coignard, A. Lepoutre, JC. Desenclos. Signalement des infections nosocomiales. In : J Fabry, editor. Maîtrise des infections nosocomiales de A à Z. Health & Co éditions, Rillieux-Crépieux 2004 ; 765 p.
- 19- F. Dabis, J. Drucker, A. Moren. Épidémiologie d'intervention. Editions Hatier, Paris, 1991.
- 20- K. Meehan Arias. Quick reference to outbreak investigation and control in healthcare facilities. APIC. Aspen Ed 2000 ; 339 p.
- 21- Circulaire DHOS/E2-DGS/SD5C N°21 du 22 janvier 2004 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé. Disponible sur : <http://nosobase.chu-lyon.fr/legislation/signalement/2004/ Ci220104.pdf>.
- 22- T. Naas, N. Fortineau, R. Snanoudj, et al. First nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* expressing a VanD-like phenotype associated with a vanA genotype. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 3642-9.
- 23- L. Saiman, A. Cronquist, F. Wu, et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 ; 24 : 317-21.
- 24- P. Gastmeier, RP. Vonberg. Outbreaks of nosocomial infections : lessons learned and perspectives. *Curr Opin Infect Dis.* 2008 ; 21 : 357-61.
- 25- C. Aumeran, O. Baud, O. Lesens, et al. Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 ; 27 : 1061-4.
- 26- JC. Lucet, L. Armand-Lefevre, JJ. Laurichesse, et al. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *J Hosp Infect* 2007 ; 67 : 42-8.
- 27- LS. Aho Glélé, K. Astruc, I Fournel, et al. Type et impact des mesures de contrôle des épidémies d'infections nosocomiales. *Med Mal Infect* 2008 ; 38: S97-9.
- 28- JS. Garner, WR Jarvis, TG. Emori, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988 ; 16 :128-40.
- 29- Conseil supérieur d'hygiène publique de France (cshpf). Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Guide pour la prévention et l'investigation des infections hospitalières à *Streptococcus pyogenes*. Novembre 2006. Disponible sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/RCSHPF/guide_streptococcus.pdf (consulté le 6 janvier 2011)
- 30- Conseil supérieur d'hygiène publique de France (cshpf). Le risque lié aux légionelles. Guide d'investigation et d'aide à la gestion. Juillet 2005. Disponible sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Legionellose/guide_legio_010705.pdf.
- 31- Annabi Attia T, Dhidah L, Hamza R, et al. Première enquête nationale tunisienne de prévalence de l'infection nosocomiale : principaux résultats. *Hygiènes* 2007; 15: 144-9.
- 32- C.CLIN Sud-Est. Conduite à tenir devant une épidémie d'infections nosocomiales. Guide Technique d'Hygiène Hospitalière 2004 ; fiche n° 2.07.
- 33- P. Astagneau, V. Jarlier. Conduite à tenir devant une épidémie nosocomiale. In : Hygiène Hospitalière, N Hygis Ed, Presses Universitaires de Lyon, 1998; 668 p.
- 34- B. Hubert. L'investigation des épidémies nosocomiales. *BEH* 1987 ; 46 : 181-2.
- 35- J. Maslin, R. Teyssou. Epidémies : méthode d'investigation. In : Fabry J, editor. Maîtrise des infections nosocomiales de A à Z. Health & Co éditions, Rillieux-Crépieux, 2004 ; 315-8pp.
- 36- JC. Désenclos, F. Lot, E. Delarocque-Astagneau, et al. Approche méthodologique d'un épisode épidémique d'infection nosocomiale virale. In: Les infections nosocomiales virales et à agents transmissibles non conventionnels (coordinateur : B. Pozzetto). 2001, Editions John Libbey Eurotext, Paris, 39-53 p.
- 37- JL. Avril, PY. Donnio. Les marqueurs épidémiologiques bactériens. In : Les infections nosocomiales et leur prévention (coordinateurs : J-L. Avril & J. Carlet). 1998, Editions Ellipses, Paris, 110-8 p.
- 38- P. Morand, B. Chanzy, P. Innocenti-Francillard, et al. Introduction aux outils et stratégies du diagnostic des infections virales nosocomiales. In : Pozzetto B, editor. Les infections nosocomiales virales et à agents transmissibles non conventionnels. John Libbey Eurotext édition, Paris, 2001 : 27-38.
- 39- F. Grattard, B. Pozzetto. Marqueurs moléculaires en quête de bactéries nosocomiales épidémiques. *Hygiènes* 1999 ; 7 : 371-8.
- 40- S. Pires-Cronenberger, MC. Nicolle, N. Voirin, et al. ORION (Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection) pour l'évaluation des interventions et des investigations d'épidémie dans le domaine des infections nosocomiales. *Med Mal Infect.* 2008 ; 39 : 259-63.
- 41- P. Gastmeier, S. Stamm-Balderjahn, S. Hansen, et al. How outbreaks can contribute to prevention of nosocomial infection : analysis of 1,022 outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 ; 26 : 357-61.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PROFIL DE SENSIBILITÉ DES ISOLATS D'HÉMOCULTURES DANS UN CENTRE HOSPITALO UNIVERSITAIRE MAROCAIN.

EPIDEMIOLOGY AND SUSCEPTIBILITY PROFILE OF BLOOD CULTURE ISOLATES IN A MOROCCAN UNIVERSITY HOSPITAL CENTER.

N. Sora, L. Zougaghi, K. Zahlane,
B. Admou, K. Haouach, M. Kachach,
L. Chabaa

Laboratoire d'analyses médicales, Unité de Microbiologie.
Hôpital Mère enfant. CHU Mohammed VI, Marrakech. Maroc.

Correspondance :

Soraa Nabila
Professeur assistante en Microbiologie.
Laboratoire d'analyses médicales, unité de
Microbiologie.
Hôpital Mère enfant. CHU Mohammed
VI. Marrakech – Maroc.
E-mail : drsoraa@menara.ma

Article reçu le 5/07/2010, accepté le 4/11/2010.

Résumé :

Introduction : L'antibiothérapie des bactériémies est généralement empirique dans les premières 48 heures, fondée sur les connaissances épidémiologiques préalables et sur la fréquence de sensibilité aux antibiotiques des bactéries en cause.

Objectif : L'objectif de cette étude est de déterminer le profil épidémiologique et la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des hémocultures dans un centre hospitalo-universitaire, afin d'optimiser l'antibiothérapie probabiliste des bactériémies en milieu hospitalier.

Matériels et Méthode : Il s'agit d'une étude descriptive réalisée sur une période de 18 mois, allant de janvier 2008 au juin 2009 au niveau du laboratoire de Microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Résultats : Cent quarante six souches bactériennes non répétitives ont été colligées, les bacilles à gram négatif ont représenté 52,7%. Les espèces les plus fréquemment isolées étaient Staphylococcus aureus (21,3%), Enterobacter cloacae (14%), Acinetobacter baumannii (12,3%) et Pseudomonas aeruginosa (8,9%). La résistance à l'oxacilline était de 48,3% pour Staphylococcus aureus. Aucune souche résistante aux glycopeptides n'a été trouvée chez les souches d'entérocoques et de staphylocoques isolées. Les entérobactéries étaient résistantes aux céphalosporines de troisième génération dans 64,3% des cas avec un phénotype de bêtalactamase à spectre élargi. La proportion de bacilles à Gram négatif non fermentaires résistants à l'imipénème était de 49,9%.

Conclusion : Une surveillance épidémiologique des bactériémies en milieu hospitalier est nécessaire pour mieux guider l'antibiothérapie probabiliste.

Mots clés : Épidémiologie, bactériémie, hémocultures, bactéries multirésistantes.

Abstract:

The antimicrobial therapy for the treatment of bacteremia is often empirical in the first 48 hours and based on the epidemiological knowledge of susceptibility profiles of the most common bacteria causing such infections. The aim of our study was to determine the epidemiological profile and the antibiotics susceptibility of bacteria identified in blood culture in a teaching hospital center, to improve the empirical antibiotherapy for the treatment of bacteremia.

A retrospective study was carried out at the Microbiology laboratory of Mohammed VI hospital of Marrakech from January 2008 to June 2009. It included all the bacteria identified in blood culture. We collected 146 strains responsible for bacteremia. Gram-negative bacilli (BGN) represented 52.7%. The most frequently isolated species were Staphylococcus aureus (21.3%), Enterobacter cloacae (14%), Acinetobacter baumannii (12.3%) and Pseudomonas aeruginosa (8.9%). The incidence of resistance to methicillin was 48.3% for Staphylococcus aureus. No resistance to glycopeptides was found among the enterococci and staphylococci isolates. 64.3% of enterobacteriaceae were resistant to third generation cephalosporins and had a broad-spectrum betalactamase phenotype. The proportion of non fermenting Gram negative bacilli resistant to imipenem was 49.9%. The resistance rate of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa was 49.9% for imipenem. To carry out an epidemiological control of bacteremic episodes occurring at every hospital, it is necessary to improve the empirical antibiotherapy.

Key words : Epidemiology, bacteremia, blood culture, Multi-Drug resistant bacteria.

INTRODUCTION

Les bactériémies sont des infections associées à une morbidité et une mortalité importante [1]. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique et le meilleur moyen de diagnostic repose sur la réalisation des hémocultures. La connaissance des principales espèces bactériennes responsables de bactériémie et de leur profil de sensibilité aux antibiotiques permet de donner une base objective à l'antibiothérapie probabiliste de ces infections. Dans cette optique, l'objectif de cette étude est de déterminer le profil épidémiologique et la sensibilité des bactéries isolées à partir des hémocultures reçues au laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech durant une période de 18 mois.

MATERIELS ET METHODES

Le Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech est un établissement public doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, sous la double tutelle technique et financière du Ministère de la Santé et du Ministère des Finances. Il regroupe 3 formations hospitalières :

- Hôpital Ibn Tofail (capacité litière de 409 lits)
- Hôpital Ibn Nafis (capacité litière de 220 lits)
- Hôpital Ar-Razi Mère Enfant (capacité litière de 247 lits)

Il regroupe toutes les spécialités médicales et chirurgicales et dessert la population de la région de Marrakech tensifet al-haouz et également la population des régions du Sud.

Il s'agit d'une étude descriptive, réalisée sur une période de 18 mois (1er janvier 2008 au 31 juin 2009). Ce travail a colligé l'ensemble des isolats des hémocultures reçues au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech provenant de malades hospitalisés.

Les doublons ont été exclus de l'étude (les mêmes souches isolées avec le même profil de sensibilité et qui ont été isolées plusieurs fois chez le même patient sur une période de moins de sept jours). Les bactéries faisant partie de la flore commensale (staphylocoques à coagulase négative (SCN), corynébactéries spp et Bacillus spp) n'ont été retenues que quand elles étaient isolées au moins deux fois avec le même profil de sensibilité aux antibiotiques.

Seuls les flacons d'hémocultures aérobie étaient de pratique systématique dans les services hospitaliers. Les flacons d'hémoculture ont été inoculés de 10 à 20 ml de sang veineux et ont été incubés à 37°C. La surveillance des hémocultures était visuelle et quotidienne. Les flacons négatifs ont été rendus stériles après sept jours d'incubation. À partir des flacons positifs, un repiquage a été réalisé sur milieu enrichi et un frottis a été confectionné pour une coloration de Gram. Le résultat de l'examen direct coloré au Gram a été communiqué rapidement au clinicien pour ajuster ou démarrer l'antibiothérapie. Les hémocultures poly-microbiennes étaient

considérées contaminées en dehors d'un contexte clinique évocateur. L'identification bactérienne a été fondée sur l'étude des caractères morphologiques, culturels, métaboliques et antigéniques selon les méthodes conventionnelles. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée par la méthode de diffusion en milieu gélosé selon les normes du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie CA-SFM [2].

RESULTATS

Sept cent quarante hémocultures ont été analysées durant la période de l'étude au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Ces hémocultures ont représenté 14,8% de l'ensemble des prélèvements bactériologiques réalisés. Parmi ces hémocultures, 19,7% ont été considérées positives témoignant d'un état bactériémique, 12,7% étaient considérées contaminées et 67,5% étaient négatives. Cent quarante six souches bactériennes, non répétitives, ont été isolées des 740 hémocultures reçues durant cette période.

Les quatre espèces prédominantes étaient, les entérobactéries (28,7%) avec en première place *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* (21,3%), *Acinetobacter baumannii* (12,3%) et *Pseudomonas aeruginosa* (8,9%) (Figure 1).

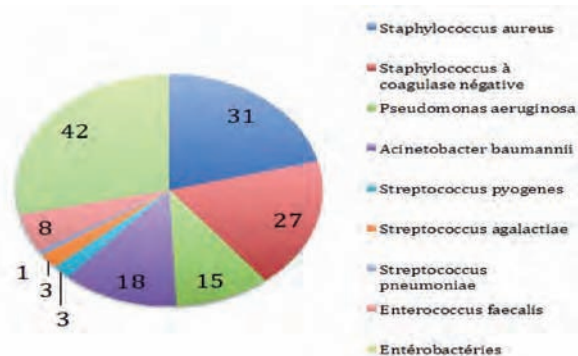


Figure 1 : Répartition des espèces bactériennes isolées à partir des hémocultures reçues durant cette période.

Figure 1 : Distribution of bacterial species isolated from blood cultures received during this period.

Concernant le profil de la sensibilité aux antibiotiques, le pourcentage de la résistance à la méticilline était de 48,3% pour SA et de 75% pour les SCN. La pénicilline G a demeuré active sur les streptocoques du groupe A et B. Une souche de *Streptococcus pneumoniae* a été isolée durant cette période, elle était sensible aux pénicillines. Aucune souche résistante aux glycopeptides n'a été trouvée.

La production de Bêta-lactamases à Spectre Elargi (BLSE) a concerné 64,3% des entérobactéries, *E. cloacae* occupant la première place (n=14) (Tableau I).

Tableau I : Profil de résistance des entérobactéries isolées des bactériémies en fonction des espèces.

Table I : Profile of resistance of Enterobacteriaceae isolated from bloodstream infections by species.

| Entérobactéries Antibiotiques | Salmonella spp N = 2 | Enterobacter Cloacae N = 18 | E. Coli N = 6 | Klebsiella pneumoniae N= 10 | Serratia spp N=4 | Proteus mirabilis N = 2 |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------------|
| Cefotaxime | 0 | 14 | 4 | 6 | 3 | 0 |
| Imipenème | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gentamicine | 0 | 16 | 6 | 8 | 4 | 2 |
| Amikacine | 0 | 16 | 5 | 8 | 3 | 0 |
| Fluoroquinolones | 0 | 18 | 6 | 10 | 4 | 0 |

La résistance aux antibiotiques des isolats de *P. aeruginosa* et d'*A. baumannii* est représentée sur la figure 2. Toutes les souches étaient sensibles à la colistine.

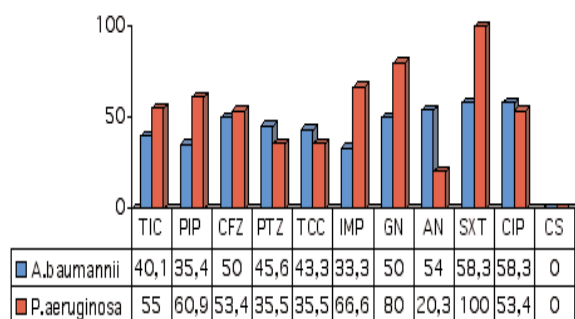


Figure 2 : Profil de résistance des souches d'*Acinetobacter baumannii* et du *Pseudomonas aeruginosa* isolées des bactériémies.

Figure 2 : Profile of resistance of strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated bacteremia.

DISCUSSION

Les bactériémies en milieu hospitalier représentent une véritable urgence diagnostique et thérapeutique avec une évolution imprévisible de la sensibilité des bactéries responsables. La mise en place d'une antibiothérapie présomptive adaptée nécessite la connaissance adéquate et actualisée de l'épidémiologie bactérienne et de la sensibilité aux antibiotiques des isolats responsables de bactériémies. En pratique, le traitement initial reste souvent probabiliste, dans l'attente d'une orientation bactériologique. Le délai de rendu du résultat est souvent un facteur pronostique des bactériémies. Le manque de données locales au niveau de l'hôpital sur l'incidence des bactériémies, la répartition des souches incriminées et leur profil de sensibilité aux antibiotiques nous a incité à entreprendre ce travail afin de déterminer le profil bactériologique des bactériémies au niveau de la région de Marrakech et de déterminer leur sensibilité aux antibiotiques jusque là mal connues.

Durant cette période de 18 mois, le taux de positivité des hémocultures était de 19,7%, le taux des hémocultures souillées était de 12,7%. La revue de la littérature a rapporté des taux de positivité qui variaient de 6,5 à 13,3 % [1, 3]. Ces variations peuvent être liées à l'hétérogénéité des différents services de l'hôpital et des indications posées pour le prélèvement d'une hémoculture.

Le profil bactériologique des bactériémies pour cette période, était marqué par la prédominance des bactéries à Gram négatif (BGN). Plusieurs études ont rapporté cette même prédominance [4, 5]. La répartition des BGN isolées a montré une prédominance des entérobactéries, suivie des isolats d'*A. baumannii* et du *P. aeruginosa*. Plusieurs études ont rapporté que les bactériémies à BGN étaient dominées par *E. coli*, suivi de loin par *K. pneumoniae* [4, 5].

Dans notre étude, *E. cloacae* a occupé la première place, suivi de *K. pneumoniae*. La fréquence de *P. aeruginosa* et d'*A. baumannii* demeure préoccupante par rapport aux données de la littérature [6] et suggère une transmission manuportée et une mauvaise gestion de l'hygiène hospitalière. Ces deux bactéries nosocomiales sont très répandues en milieu hospitalier et leur fréquence est favorisée par le nombre de plus en plus important

des manœuvres invasives sur des terrains immunodéprimés et par la pression de sélection des céphalosporines de troisième génération et de l'imipénème. Elles sont redoutables par leur capacité d'acquérir et de cumuler facilement plusieurs mécanismes de résistance. On retient donc comme explication plausible à la prédominance des BGN, la fréquence des infections nosocomiales à BGN au niveau de l'hôpital.

La répartition des bactéries à Gram positif isolées a montré une prédominance des staphylocoques avec 21,3% des SA et 18,5% de SCN. Cette proportion des SCN est la même que celle rapportée par la littérature ou elle variait entre 4 et 22% [7, 8]. Cette variation peut être expliquée par la difficulté d'interprétation des hémocultures positives à SCN et l'utilisation des techniques iatrogènes invasives. Les souches de SCN isolées d'une seule hémoculture ou ayant un profil de sensibilité différent ont été considérées comme des souches contaminantes et ont été incluses dans les hémocultures souillées. Seules les souches considérées pathogènes sur le plan clinique et bactériologique ont été incluses dans ce travail.

On a noté donc une prédominance du SA en comparaison avec d'autres études européennes et maghrébines [1, 3, 9-11].

Concernant le profil de résistance des staphylocoques, les données rapportées ont été élevées par rapport à celles de la littérature [12]. En effet, ce travail a rapporté également une résistance croisée à d'autres classes d'antibiotiques, aminosides (65,5%), fluoroquinolones (51,7%) ce qui complique la prise en charge thérapeutique des bactériémies à staphylocoque obligeant le médecin à prescrire des glycopeptides avec toutes les conséquences que cela comporte en terme de coût et d'émergence de souches de SA de sensibilité diminuée aux glycopeptides.

Les entérobactéries ont présenté un taux de résistance très élevé aux céphalosporines de troisième génération en rapport essentiellement avec un phénotype BLSE présent chez 64,3 % de l'ensemble des souches d'entérobactéries isolées et touchant en premier les isolats d'*E. cloacae* suivi de *K. pneumoniae*. Ces données sont très élevées par comparaison à celles rapportées dans la littérature [1, 3, 9, 10, 13]. Toutes les souches isolées étaient sensibles à l'imipénème.

Concernant le profil de résistance d'*A. baumannii* et de *P. aeruginosa*, les résultats de cette étude ont rapporté des taux de résistance élevée à la céftazidime et à l'imipénème ainsi qu'aux autres familles d'antibiotiques avec 16,6 % de souches toto résistantes.

La capacité de ces deux espèces à persister et à résister au niveau de l'environnement hospitalier et leur capacité à cumuler des facteurs de résistance aboutissant rapidement à une impasse thérapeutique expliquent les taux de résistance constatés. Les données de la littérature ont montré des taux de résistance beaucoup moins importants [6, 14-16].

Au niveau des autres centres hospitaliers du Maroc [17], la résistance des BGN pose également un sérieux problème épidémique avec des taux de résistance de l'AB à la céftazidime de 68,7% et une résistance fréquemment associée aux fluoroquinolones et aux aminosides.

CONCLUSION

Le manque de données locales impose une surveillance du profil épidémiologique des bactéries responsables de bactériémies et de leur sensibilité. Ce travail a rapporté la prédominance des bactéries à Gram négatif et de SA avec des taux de résistance élevées en particulier chez les bactéries d'origine nosocomiale et à transmission croisée.

Cette actualisation va permettre d'adapter l'antibiothérapie probabiliste des bactériémies, la détermination d'une stratégie de contrôle du développement des bactéries multi résistantes avec l'application rigoureuse des mesures d'hygiène. Il paraît urgent de mettre en place un programme de lutte contre les infections nosocomiales et les bactéries multi résistantes afin de maîtriser la diffusion de ces souches épidémiques et d'éviter l'évolution vers l'impasse thérapeutique.

Références

- 1- Réseau microbiologie du C.CLIN Paris Nord et groupe des Microbiologistes d'Ile-de-France. Surveillance des bactériémies nosocomiales à partir du laboratoire dans les hôpitaux de l'interrégion Paris Nord en 2000. <http://www.ccr.jussieu.fr/cclin>.
- 2-Communiqué du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Recommandations 2008. [http:// www.sfm.asso.fr/](http://www.sfm.asso.fr/).
- 3-Bertrand X, Costa Y, Pina P. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies : données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) 1998–2003. *Med Mal Infect* 2005 ; 35 : 329-34.
- 4- Hurley JC. Does Gram-negative bacteraemia occur without endotoxaemia? A meta-analysis using hierarchical summary ROC curves. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010 ; 29 : 207-15.
- 5- Laupland KB, Kirkpatrick AW, Church DL, Ross T, Gregson DB. Intensive care unit acquired bloodstream infections in a regional critically population. *J Hosp Infect* 2004 ; 58: 137-45.
- 6- Tam VH, Chang KT, Abdelraouf K et al. Prevalence, mechanism and susceptibility of multidrug resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 : 1160-4.
- 7- Forestier E, V. Rémy, M. Mohseni-Zadeh et al. Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline: aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents. *Rev Med Interne* 2007 ; 28 : 746-55.
- 8- Bertrand X, Lallemand S, Trouvez M, Boisson K , Talon D. Bactériémies liées aux staphylocoques à coagulase négative : incidence, niveau de résistance à la teicoplanine et épidémiologie moléculaire. *Pathol Biol* 2002 ; 50 : 552- 9.
- 9- Benjemaa Z, Mahjoubi F, Ben Haj H'mida Y. Profil bactériologique des bactériémies et sensibilité aux antibiotiques des bactéries en cause dans la région de Sfax (1993–1998). *Pathol Biol* 2004 ; 52 : 82–8.
- 10- Saïdani M, Boutiba I, Ghazzi R, Kammoun A, Ben Redjeb S. Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis. *Med Mal Infect* 2006 ; 36 :163–6.
- 11- Bouderkha M. A , Bouaggad A. , Sahib A. , Belabas H. , Belbachir M. , Abassi O. Aspect épidémiologique et pronostic des bactériémies nosocomiales en réanimation. *Tunis Med* 2002 ; 80 :188-92.
- 12- Welsh KJ, Abbott AN, Lewis EM et al. Clinical Characteristics, Outcomes, and Microbiologic Features Associated with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Pediatric Patients Treated with Vancomycin. *J Clin Microbiol* 2010 ; 48 : 894-9.
- 13- Moumille K, Carbonne A, Rouquet L, N. Gamard N, Bornand-Rousselot A, Jarlier V. Étude descriptive des bactériémies dans un hôpital gériatrique universitaire. *Pathol Biol* 2004 ; 52 :557-565.
- 14- Roberts SA, Findlay R, Lang SDR. Investigation of an outbreak of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care burns unit. *J Hosp Infect* 2001; 40:228–32.
- 15- Bacako€lu F, Korkmaz Ekren P, Taflbakan MS et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in respiratory intensive care unit]. *Mikrobiyol Bul* 2009 ; 43 : 575-85.
- 16- Kuo SC, Fung CP, Lee YT, Chen CP, Chen TL. Bacteremia due to *Acinetobacter* genomic species. *J Clin Microbiol* 2009 ; 48 : 586-90.
- 17- M. Elouennass, I. Sahnoun, A. Zrara, T. Bajjou, S. Elhamzaoui . Épidémiologie et profil de sensibilité des isolats d'hémoculture dans un service de réanimation (2002–2005). *Med Mal Infect* 2008 ; 38 :18–24.

PARTICULARITES DES INFECTIONS INVASIVES A STREPTOCOQUE DU GROUPE B DE L'ADULTE.

CHARACTERISTICS OF INVASIVE GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTIONS IN ADULTS.

Ch. Marrakchi¹, E. Elleuch¹,
M. Abdelkefi¹, B. Hammami¹, I. Maâloul¹,
D. Lahiani¹, F. Mahjoubi², A. Hammami²,
M. Ben Jemaâ¹

1- Service des maladies infectieuses. CHU Hédi Chaker, Sfax. Tunisie
2- Laboratoire de microbiologie. CHU Habib Bourguiba, Sfax. Tunisie

Correspondance :

Dr. Chakib Marrakchi
Service des maladies infectieuses.
CHU Hédi Chaker. Sfax – Tunisie
Email : marrakchichakib@yahoo.fr

Article reçu le 19/08/2010, accepté le 25/10 2010.

Résumé :

Une augmentation de l'incidence des infections invasives à streptocoque du groupe B (SGB) de l'adulte a été notée dans plusieurs pays développés. Très peu de séries décrivent la situation dans les pays en voie de développement.

Objectifs : Déterminer les particularités épidémiocliniques, les facteurs favorisants et les modalités évolutives de ce type d'infections observées dans un hôpital tunisien.

Méthode : Analyse rétrospective de 65 épisodes suivis entre 1993 et 2007.

Résultats : Le sex-ratio était de 0,3 et la médiane des âges était de 59 ans. Au moins un facteur favorisant était noté dans 73,8% des patients. Ces facteurs étaient dominés par le diabète et les infections urinaires récidivantes (25%). Les urosepsis, les infections génitales et les bactériémies sans foyer primitif évident dominaient les tableaux cliniques. Les infections étaient polymicrobiennes dans 13,9% des cas. Tous les isolats de SGB étaient sensibles aux pénicillines. L'évolution était souvent favorable, 4,6% des patients étaient décédés et 7,7% avaient eu des récurrences d'infections invasives au même germe.

Conclusion : Notre étude montre un spectre clinique particulier des infections invasives à SGB de l'adulte et confirme le rôle du terrain sous-jacent dans ce type d'infection. Une étude tunisienne à plus large échelle permettra de préciser l'ampleur de ces infections dans notre pays.

Mots clés : Adulte, épidémiologie, infection à streptocoques, Streptococcus agalactiae.

Abstract:

An obvious increase in the invasive infections due to group B streptococci (GBS) in adult has recently been noted in several developed countries. Very few series describe the situation in developing countries.

Objective: To determine the epidemiologic characteristics, the clinical features, the underlying conditions and the course of these infections observed in a Tunisian hospital.

Methodology: We retrospectively analysed 65 episodes hospitalized between 1993 and 2007.

Results: The sex-ratio was 0.3 and the mean age was 59 years. 73.8% of the patients had at least one risk factor. These factors were dominated by diabetes mellitus (40%) and recurrent urinary tract infections (25%). Urosepsis, genital infections and bacteremia with no identified focus dominated the clinical manifestations. 13.9% of these infections were poly-microbial and all GBS isolates were sensitive to penicillin. The course was often favourable. 4.6% of the patients died and a recurrence of the invasive infection was noted in 7.7% of the cases.

Conclusion: Our study shows a particular clinical spectrum of invasive group B Streptococcal infections in adults and confirms the role of underlying medical conditions. A Tunisian multi-centric study would specify the actual extent of these infections in our country.

Key words : Adult, epidemiology, streptococcal infection, Streptococcus agalactiae.

INTRODUCTION

Le streptocoque du groupe B (SGB) est un germe commensal des voies digestives et respiratoires, du périnée et des voies génitales de la femme [1-3]. Son rôle en pathologie humaine a été authentifié en 1935 quand il a été reconnu responsable d'infections puerpérales fatales. Depuis les années 70, le SGB a été décrit comme source d'infections materno-fœtales souvent très sévères [4]. Sur ce terrain, il peut être responsable d'infections néonatales précoces ou tardives, à type de bactériémies, de méningites, de pneumonies, d'ostéo-arthrites, etc. [5-7]. En milieu obstétrical, ce germe peut être la cause d'infections urinaires, de chorioamniotites survenant pendant la grossesse [3, 7-9], d'infections de post-partum à type de méningite ou de septicémie dont la porte d'entrée peut être une endométrite, une pyélonéphrite ou plus rarement une plaie de césarienne infectée [10].

Au cours des dernières années, la mise en place de stratégies préventives des infections materno-fœtales [5, 7] a nettement diminué l'incidence de ce type d'infections [9, 11-12]. Parallèlement à cette baisse, les infections à SGB ont été de plus en plus décrites chez l'adulte notamment sur un terrain de débilite [13-16]. Ces infections de l'adulte peuvent être non invasives et souvent bénignes, ou invasives pouvant engager le pronostic vital. Les séries rapportant ce type d'infection décrivent la situation dans les pays développés [9, 12, 17-19]. Notre étude a pour objectifs de déterminer les particularités épidémiologiques et cliniques des infections invasives à SGB observées dans notre pays, de préciser leurs facteurs favorisants et leurs modalités évolutives sous traitement.

PATIENTS ET METHODES

Notre étude rétrospective a porté sur les dossiers de tous les patients adultes hospitalisés au service des maladies infectieuses du C.H.U. Hédi Chaker de Sfax entre le 1er janvier 1993 et le 31 décembre 2007 et pour lesquels une infection invasive à SGB a été diagnostiquée et traitée. Ont été considérés comme invasifs, tous les épisodes dont le tableau clinique comportait un sepsis évident et au cours desquels le SGB a été retenu comme responsable après son isolement dans un site normalement stérile ou en grande abondance (> 10⁵ UFC/ml) au niveau urétral ou vaginal (sites non obligatoirement stériles). L'infection a été considérée comme polymicrobienne en cas d'isolement avec le SGB d'au moins une autre espèce bactérienne.

Pour faciliter la présentation des différents cas, ces infections ont été réparties en :

- Infections invasives focalisées compliquées ou non d'une dissémination bactériémique (infection génitale haute, pyélonéphrite aiguë, cellulite, arthrite ou ostéo-arthrite, méningite, infection endo-vasculaire...).
- Bactériémies sans porte d'entrée identifiée.
- Endocardites infectieuses.

L'étude statistique a été effectuée à l'aide du logiciel "SPSS version 11.0" grâce au test de chi-2. Une différence a été considérée comme statistiquement significative au risque d'erreur de 0,05.

RESULTATS

Au cours de la période d'étude, 65 épisodes infectieux invasifs ont été colligés chez 60 patients. Deux patients ont présenté deux épisodes et un troisième a présenté quatre épisodes.

L'incidence moyenne des infections invasives à SGB était de 4,3 épisodes/an ce qui correspond à 3,9/1000 admissions/an. Seuls trois épisodes infectieux étaient d'origine nosocomiale. La médiane d'âge était de 59 ans avec des extrêmes allant de 18 à 107 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle comprise entre 55 et 64 ans et 75% des infections ont été observés chez des patients âgés de plus de 45 ans. Notre série a compris 14 hommes et 46 femmes (sex ratio = 0,3). Cette prédominance féminine a été observée dans la majorité des tableaux cliniques particulièrement au cours des pyélonéphrites aiguës (PNA), des infections génitales et des infections des tissus mous. Il n'a pas été noté de différence significative entre la moyenne et la médiane d'âge des hommes et des femmes. Une tendance à l'augmentation des cas survenant après l'âge de 55 ans et à la baisse des cas observés entre 18 et 54 ans a été constatée (Tableau I).

Tableau I : Evolution dans le temps des cas selon les tranches d'âge.

Table I : Evolution in time of cases by age groups.

| | 1993 - 1997 | | 1998 - 2002 | | 2003 - 2007 | |
|------------------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| 18-54 ans | 14 | 21,5 | 10 | 15,4 | 3 | 4,6 |
| 55 ans | 9 | 13,9 | 7 | 10,8 | 22 | 33,9 |

Quarante huit patients (73,8%) avaient présenté au moins un facteur prédisposant à l'infection invasive à SGB. Vingt pourcent avaient au moins deux facteurs et 16,9% avaient trois facteurs. Le tableau II montre la fréquence relative à chacun des facteurs favorisants retrouvés pour nos patients. A la différence des patients âgés de moins de 55 ans et où le diabète n'a été présent que pour 21,4% des patients, 51,4% des patients de 55 ans ou plus étaient diabétiques (p = 0,014).

Tableau II : Facteurs favorisant les infections invasives à Streptocoque du groupe B de l'adulte.

Table II : Factors favoring invasive of group B streptocoque infections in adults

| Facteurs favorisant | N° total | (%) |
|--|----------|------|
| Diabète | 24 | 40 |
| Infections urinaires récidivantes | 15 | 25 |
| Antibiothérapie récente | 10 | 16,7 |
| Cardiopathie | 7 | 11,7 |
| IRC (stade d'hémodialyse) | 6 | 10 |
| Maladie inflammatoire (1) | 3 | 5 |
| Antécédents d'accident vasculaire cérébral | 3 | 5 |
| Ethylisme chronique | 3 | 5 |
| Néoplasie (2) | 2 | 3,3 |
| Insuffisance veineuse | 2 | 3,3 |
| Alitement | 2 | 3,3 |
| Troubles de la conscience (3) | 2 | 3,3 |
| Traitement immunosuppresseur : | 3 | 5 |
| - Corticothérapie | 2 | 3,3 |
| - Chimiothérapie | 1 | 1,7 |

(1) polyarthrite rhumatoïde (2 cas), maladie de Behçet (1 cas) ;

(2) néoplasie du col utérin (1 cas), association de néoplasies du col utérin et du sein (1 cas) ;

(3) dans un contexte de démence (1 cas) et suite à un traumatisme crânien (1 cas).

Infections invasives à streptocoque

Le tableau III montre les différentes présentations cliniques constatées dans notre série. Elles étaient dominées par les pyélonéphrites aiguës, les infections génitales et les bactériémies sans foyer primitif confirmé. Les infections des parties molles étaient à type de cellulite du membre inférieur (2 cas), de cellulite périnéale (1 cas), scrotale (1 cas) ou de la région inguinale autour d'un adénophlegmon (1 cas).

Tableau III : Manifestations cliniques.

Table III : Clinical manifestations.

| Tableau clinique | Hommes | | Femmes | | Total | |
|-------------------------------|--------|------|--------|------|-------|------|
| | n=14 | % | n=51 | % | n=65 | % |
| Pyélonéphrite | 5 | 35,7 | 33 | 64,7 | 38 | 58,5 |
| Infections génitales : | | | | | 12 | 18,5 |
| - Endométrite | - | - | 9 | 17,6 | | |
| - Orchi-épididymite | 3 | 21,4 | - | - | | |
| Infections des parties molles | 1 | 7,1 | 4 | 7,8 | 5 | 7,7 |
| Bactériémie | 4 | 28,6 | 4 | 7,8 | 8 | 12,3 |
| Endocardite sur prothèse | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1,5 |
| Méningite | 1 | 7,1 | 0 | 0 | 1 | 1,5 |

Le SGB était isolé à partir d'un ECBU dans 38 cas (58,5%), des hémocultures dans 10 cas (15,4 %), d'un prélèvement vaginal dans 9 cas (13,8%), d'un prélèvement des parties molles dans 5 cas (7,7%), d'un prélèvement urétéral dans 3 cas (4,6%) et d'une ponction lombaire dans 1 cas (1,5%). Les prélèvements étaient monobactériens à SGB dans 56 cas (86,2%) et en culture abondante mais associée à un ou deux autres germes dans 9 cas (13,9%). Les infections ayant associé le SGB à d'autres micro-organismes étaient les infections urinaires (10,5%), génitales (25%) et des parties molles (40%). Les agents pathogènes associés au SGB étaient dominés par les bacilles à Gram négatif (tableau IV).

Tableau IV : Sites et germes associés des infections poly microbiennes.

Table IV : Sites and germs associated poly microbial infections.

| Site | Germes associés | |
|--------------------------------|---|-------|
| Urines | <i>Proteus mirabilis</i> + <i>Acitenobacter</i> | 1 cas |
| | <i>Escherichia coli</i> | 1 cas |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 cas |
| Prélèvement des parties molles | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 cas |
| | <i>Proteus mirabilis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 cas |
| Prélèvement urétéral | <i>Escherichia coli</i> | 1 cas |
| Prélèvement vaginal | <i>Trichomonas vaginalis</i> | 2 cas |

Toutes les souches de SGB isolées dans notre étude étaient sensibles à la pénicilline G, à l'ampicilline et au céfotaxime. Parmi ces souches, 23,1% étaient résistantes à l'érythromycine, une seule à la pristinamycine et 20% au chloramphénicol. Seules 31 souches ont pu être testées avec les disques fortement chargés en aminosides. Une résistance de haut niveau à la streptomycine et à la kanamycine était notée dans 4 cas et à la gentamicine dans 1 cas. Aucune résistance n'était observée

pour le cotrimoxazole, la rifampicine et les glycopeptides.

Devant les différents tableaux cliniques et en attendant la documentation bactériologique, une antibiothérapie empirique était prescrite dans 64 cas (98,4%). Empiriquement le SGB n'était ciblé que dans 46 cas (71,9%). Après l'identification microbiologique, le choix de l'antibiothérapie dépendait du type et de la gravité du tableau clinique et du caractère mono ou polybactérien de l'infection. Une monothérapie par l'ampicilline était prescrite dans 38,5% des cas et une bithérapie associant ampicilline et gentamicine dans 15,4% des cas. L'évolution immédiate était favorable dans 62 cas (95,4%). La durée de l'antibiothérapie était de 2 à 3 semaines pour les infections invasives urinaires, génitales, des parties molles pour les bactériémies. La méningite a bien évolué après 40 jours d'antibiothérapie. Trois patients (4,6%) sont décédés. Deux décès non imputables directement à l'infection invasive à SGB sont survenus chez des patients multitarés. Le patient, ayant présenté une endocardite sur prothèse, est décédé immédiatement après une chirurgie cardiaque pour désinsertion de sa prothèse. Des récurrences de PNA sont survenues chez 3 patientes, une seule fois chez 2 diabétiques et 3 fois chez une patiente ayant un urétérocèle intravésical, soit un taux de récurrence d'infections invasives de 7,7%. Quatre épisodes de cystites à SGB ont été aussi notés.

DISCUSSION

Le SGB est un commensal habituel de l'homme [1, 2, 3]. Son taux de colonisation, estimé à 4% chez l'enfant de moins de 10 ans [2], augmente à la fin de l'adolescence pour atteindre 10 à 30% chez l'adulte en bonne santé [6]. L'activité sexuelle multiplie par deux le taux de colonisation [13] et les femmes sont plus fréquemment et plus longtemps colonisées que les hommes, même au niveau du rectum [20-21]. L'application à partir de 1996 et de 2002 de recommandations pour la prévention des infections néonatales a permis une réduction évidente de l'incidence des infections précoces sur ce terrain [9, 11-12]. Parallèlement, l'augmentation du nombre de cas d'infection à SGB chez l'adulte en dehors de la grossesse, a été observée depuis le début des années 80. Cette augmentation est devenue de plus en plus évidente, passant à près de 32% entre 1999 et 2005 pour atteindre une incidence proche de 7,9/100000 habitants [9, 13, 14, 10] aux USA et 3,6/100000 habitants en France [17]. Ces chiffres sont beaucoup plus importants chez les sujets âgés et atteignent 26 cas/ 100000 personnes âgées de plus de 65 ans et 30 cas/100000 personnes âgées de plus de 85 ans [9].

Les variations de l'incidence d'un pays à l'autre sont dues aux différences démographiques, socioéconomiques et des pratiques cliniques [12]. Aucune donnée tunisienne n'est disponible sur la fréquence des infections invasives à SGB de l'adulte. Notre étude a trouvé une incidence de 3,9/10000 admissions/an dans un service de maladies infectieuses. Elle a aussi noté une incidence plus importante chez les sujets âgés de plus de 55 ans à partir de 2003 soit au cours des 5 dernières années de l'étude. Les causes de l'augmentation de la fréquence de ces infections chez l'adulte, en dehors de la grossesse, ne sont pas très bien connues. Ces incidences élevées ne sont probablement pas la conséquence d'une colonisation plus intense [4]. Par contre, un déficit immunitaire, quantitatif ou qualitatif, paraît jouer un rôle en échouant à contenir ce microorganisme au niveau des surfaces épithéliales colonisées des personnes âgées [4]. Il semble que ces incidences élevées constituent une conséquence à

l'augmentation de la prévalence du diabète et aux progrès de la médecine qui ont conduit à l'expansion d'une population âgée vivant plus longtemps avec des facteurs sous-jacents de vulnérabilité à ce type d'infections [13, 14, 22]. Outre l'âge lui-même [10], le diabète et les néoplasies constituent les deux principaux facteurs de risque [10, 13-14, 22]. D'autres facteurs de risque, dépendant du tableau clinique, ont été rapportés comme les antécédents d'accident vasculaire cérébral, les escarres, la cirrhose et la vessie neurologique pour les infections communautaires [10, 23] et les cathéters veineux centraux, la cystoscopie et la chirurgie pour les infections nosocomiales [4, 10, 14]. Plusieurs autres facteurs ont été aussi rapportés, à savoir, les pathologies neurologiques, l'infection à VIH, l'asplénie, la corticothérapie, l'insuffisance rénale chronique et l'insuffisance vasculaire périphérique [4, 23]. Dans notre série, les facteurs de risque majeurs étaient le diabète et les infections urinaires à répétition. Toutefois, plus que 25 % de nos patients n'avaient aucun facteur de risque prédisposant.

Différents tableaux cliniques sont décrits au cours des infections invasives au SGB de l'adulte [24]. Les bactériémies sans foyer primitif évident et les infections de la peau et des tissus mous sont les deux formes cliniques les plus évidentes. Moins fréquemment, on trouve, et dans un ordre décroissant : les pneumonies, les urosepsis puis les infections ostéo-articulaires [9, 10]. Les méningites, les endocardites sont encore moins fréquentes [9]. Ce classement par fréquence des formes cliniques est rapporté dans les pays développés où les malades sont souvent âgés de plus de 60 ans avec, habituellement, une mobilité réduite les exposant aux escarres et aux troubles de la déglutition, et parfois résidents dans les structures de soins où ils sont exposés à un fort risque de contamination à partir des autres résidents ou du personnel soignant [4]. Dans notre série, l'infection urinaire et les infections génitales constituaient à elles seules 77% de toutes les infections à SGB. La prédominance féminine, l'absence de malades venant de structures de long séjour et le caractère communautaire des infections dans notre série, expliqueraient la prédominance de ces deux formes cliniques.

Sur le plan microbiologique, nos résultats, concordent avec ceux de plusieurs séries quant à l'isolement fréquent de bactéries associées au SGB chez le même malade [17] et au profil de sensibilité du SGB aux antibiotiques [14, 17, 25-26]. Toutes nos souches étaient sensibles aux β -lactamines, aux glycopeptides et au cotrimoxazole avec un taux de résistance à l'érythromicine de l'ordre de 23,1%. Les β -lactamines, particulièrement, la pénicilline G et les aminopénicillines restent les molécules à prescrire en première intention [4, 22, 25]. Des doses élevées de pénicillines sont habituellement recommandées du fait d'une moindre sensibilité du SGB par rapport au streptocoque du groupe A, d'un phénomène de tolérance habituel pour les SGB et d'une élévation des CMI en cas d'inoculum important [14, 25, 27-28]. L'association aux aminosides s'impose dans les syndromes septiques graves et au cours des endocardites [10, 14, 29]. Toutefois, la présence d'une résistance de haut niveau aux aminosides doit toujours être vérifiée puisque ce phénotype est, de plus en plus, rapporté [27, 30-31].

En dehors du contexte obstétrical, les infections invasives à SGB restent graves avec une mortalité hospitalière variant entre 10 et 20% [14, 15, 32]. Elle s'observe surtout au cours des bactériémies, des fasciites nécrosantes, des pneumonies et des endocardites [15, 33]. Le faible taux de mortalité observé dans notre série s'explique par la prédominance des pyélonéphrites

chez nos patients. Des rechutes peuvent se voir surtout en cas de traitement trop court ou à dose insuffisante, en cas de mauvaise observance, en cas de souche tolérante ou en présence d'un foyer profond méconnu [15]. Dans notre série, des récurrences à type d'infections invasives sont survenues chez 7,7% des patients. Elles ont intéressé uniquement les cas d'infections urinaires. Une uropathie et un diabète ont pu expliquer ces rechutes.

CONCLUSION

L'augmentation de l'incidence des infections invasives à SGB dans plusieurs pays et la gravité de ces infections incitent à une évaluation à plus large échelle de l'ampleur de ce type d'infection en Tunisie.

Cette évaluation doit aussi déterminer les sérotypes impliqués dans ces infections ainsi que ceux responsables des infections néonatales dans notre pays puisque les recherches de vaccins polysaccharidiques capsulaires polyvalents conjugués ont atteint des phases très avancées [4, 9].

Références

- 1- Brochet M, Couve E, Zouine M et al. Genomic diversity and evolution within the species *Streptococcus agalactiae*. *Microbes Infect* 2006 ; 8 : 1227-43.
- 2- Foxman B, Gillespie BW, Manning SD et Marris CF. Risk factors for group B streptococcal colonization: potential for different transmission systems by capsular type. *Ann Epidemiol* 2007 ; 17 : 854-62.
- 3- Foxman B, Gillespie B, Manning SD et al. Incidence and duration of group B streptococcus by serotype among male and female college students living in a single dormitory. *Am J Epidemiol* 2006 ; 163 : 544-51.
- 4- Edwards MS et Baker CJ. Group B streptococcal infections in elderly Adults. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 839-47.
- 5- Centers for disease control and prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996 ; 45 : 1-24.
- 6- Brimil N, Barthell E, Heindrichs U et al. Epidemiology of streptococcus agalactiae colonization in Germany. *Int J Med Microbiol* 2006 ; 296 : 39-44.
- 7- Centers for disease control and prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *MMWR* 2002 ; 51 : 1-18.
- 8- Larsen JW et Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy : a review. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 440-50.
- 9- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008 ; 299 : 2056-65.
- 10- Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 497-513.
- 11- Scharg SJ, Zywicki S, Farley MM et al. Group B Streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 15-20.
- 12- Lyytikäinen O, Nuorti JP, Halmesmäki E et al. Invasive group B streptococcal infections in Finland : A population-based study. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 469-73.
- 13- Ho CM, Chi CY, Ho MW et al. Clinical characteristics of group B streptococcus bacteremia in non-pregnant adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2006 ; 39 : 396-401.
- 14- Farley MM. Group B Streptococcal Disease in nonpregnant Adults. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 556-61.
- 15- Falagas ME, Rosmarakis ES, Avramopoulos I et Vakalis N. Streptococcus agalactiae infections in non-pregnant adults: Single center experience of a growing clinical problem. *Med Sci Monit* 2006 ; 12 : CR447-51.

Infections invasives à streptocoque

- 16- Farley MM, Harvey C, Stull T et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in non pregnant adults. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1807-11.
- 17- Lefebvre N, Forestier E, Mohseni-Zadeh M, et al. Les infections invasives à *Streptococcus agalactiae* chez l'adulte (femme enceinte exclue). *Med Mal Infect* 2007 ; 37 : 796-801.
- 18- Lopardo HA, Vidal P, Jeric P et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to group B streptococci in Argentina. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 : 4688-94.
- 19- Sambola A, Miro JM, Tornos P et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis : analysis of 30 cases and review of the literature, 1962-1998. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1576-84.
- 20- Wang MY, Chen CT, Liu WH et Wang YH. Recurrent neonatal group B streptococcal disease associated with infected breast. *Clin Pediatr* 2007 ; 46: 547-9.
- 21- Bliss SJ, Manning SD, Tallman P, et al. Group B *Streptococcus* colonization in male and non pregnant female university students : A cross-sectional prevalence study. *Clin Infect Dis* 2002; 34 : 184-90.
- 22- Bibes B, Lion C, Rabaud C et May T. Infections à streptocoque du groupe B chez l'adulte : étude clinique de 41 bactériémies. *Med Mal Infect* 2002 ; 32 : 294-8.
- 23- Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, et al. Risk Factors for Group B Streptococcal Disease in Adults. *Ann Int Med* 1995 ; 123 : 415-20.
- 24- Huang PY, Lee MM, Yang CC et Leu HL. Group B streptococcal bacteremia in non-pregnant adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2006 ; 39 : 237-41.
- 25- Bonnete E, Gandois JM et Marchou B. Infections à streptocoques. *Encycl Med Chir, Maladies infectieuses* 2002 ; 8-009-A-10 : 29 p.
- 26- D'Oliveira REC, Barros R R, Mendonc C R V, Teixeira LM et Castr ACD. Susceptibility to antimicrobials and mechanisms of erythromycin resistance in clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* from Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Microbiol* 2003 ; 52 : 1029-30.
- 27- Schlegel L et Bouvet A. Streptococaceae : *Streptococcus*, Abiotrophia, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Aerococcus* et autres genres apparentés. In : FRENEY J, Renaud F, Hansen W et BALLEST C - Précis de bactériologie Clinique. Editions ESKA, Paris, 2000 : 836-90.
- 28- Domingo P, Bartquet N, Alvarez M, Coll P, Nava J et Garau J. Group B Streptococcal meningitis in adults: Report of twelve cases and review. *Clin Infect Dis* 1997;25:1180-7.
- 29- Mariani-Kurkdjian P, Benayoun E, Bingen E et Aujard Y. Group B streptococcus and high level resistance to aminoglycosides: therapeutic implications for neonates. *Arch Pediatr* 2003 ; 10 : 732-7.
- 30- Ferjani A, Ben Abdallah H, Ben Saida N, Gozzi C et Boukadida J. Portage vaginal de *Streptococcus agalactiae* chez la femme enceinte en Tunisie : facteurs de risque et sensibilité aux antibiotiques des isolats. *Bull Soc Pathol Exot* 2006 ; 99 : 99-102.
- 31- Sahnoun O, Ben Abdallah H, Noomen S, Ben Elhadj Khélifa A et Mastouri M. Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Streptococcus agalactiae* à Monastir. *Med Mal infect* 2007 ; 37 : 734-7.
- 32- Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet* 1999 ; 353 : 51-6.
- 33- Cardozo S J, Luu J T et Kao JA. Group B *Streptococcus* Endocarditis Following an Elective Abortion: A Case Report and Review of Literature. *Internet J Infect Dis* 2007 ; 6.

ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ET DES GENES DE RESISTANCE AUX MACROLIDES DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ISOLE EN MILIEU PEDIATRIQUE TUNISIEN

STUDY OF THE SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS AND GENES FOR MACROLIDE RESISTANCE TO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ISOLATED IN A PEDIATRIC TUNISIAN SETTING

H. Smaoui, A. Sagner, A. Kechrid

Laboratoire de Microbiologie. Hôpital d'Enfants, Tunis. Tunisie

Correspondance :

Pr. Amel KECHRID
Laboratoire de Microbiologie.
Hôpital d'Enfant. Bab Saadoun.
1006 Tunis
E-mail : amel.kechrid@gmail.com

Article reçu le 8/10/2010, accepté le 19/11/2010.

Résumé :

Streptococcus pneumoniae est responsable d'infections sévères invasives et non invasives. L'émergence de souches résistantes pose des problèmes thérapeutiques.

Le but de cette étude était de préciser : les caractéristiques épidémiologiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant, leur sensibilité aux antibiotiques et les gènes de résistance aux macrolides.

L'étude a porté sur 422 souches non répétitives de *S. pneumoniae* isolées de 2000 à 2008. Les souches invasives (43,3%) provenaient essentiellement de LCR (50,2%) et d'hémocultures (34,4%), la majorité des souches non invasives (56,6%) de prélèvements pulmonaires (76,5%). Le pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) représentait 53,3% des souches (n=225) et 12,8% avaient une résistance de haut niveau. 29,6% avaient une sensibilité diminuée à l'amoxicilline et 15,1% au céfotaxime. 60,6% des souches étaient résistantes à l'érythromycine et 59,6% à la lincomycine. L'étude par PCR des gènes de résistance a montré que parmi les 66 souches testées, 62 hébergeaient le gène *ermB*, 3 le gène *mefA* et une souche les 2 gènes. Les PSDP étaient beaucoup plus résistants aux différents antibiotiques testés que les pneumocoques sensibles à la pénicilline, ceci complique la prise en charge thérapeutique de ces infections et justifie leur prévention par l'utilisation d'un vaccin anti-pneumococcique efficace.

Mots clés : Enfants, Macrolides, PSDP, *S. pneumoniae*.

Abstract:

Streptococcus pneumoniae is often incriminated in invasive and non invasive severe infections. Therapeutic choice becomes difficult these last years because of the spread of resistant strains worldwide, particularly pneumococci non susceptible to penicillin (PNSP). The aim of our study was to determine the epidemiological characteristics of *S. pneumoniae* strains isolated in children, the antimicrobial susceptibility and the genes involved in macrolide resistance.

We studied 422 none duplicated *S. pneumoniae* strains isolated from 2000 to 2008 in our laboratory. Invasive strains were essentially isolated from cerebrospinal fluid (50.2%) and blood culture (34.4%), whereas the majority of non invasive ones were isolated from pulmonary samples (76.5%). Two hundred and twentyfive isolates (53.3%) were with reduced susceptibility to penicillin, 12.8% of them had a high level of resistance. For the other beta-lactams, 29.6% and 15.1% of strains were with reduced susceptibility to amoxicillin and cefotaxim respectively. Erythromycin and lincomycin resistance concerned 66.6% and 59.6% respectively. Among the 66 strains studied by PCR, 62 harbored *ermB* gene, 3 harbored *mefA* gene and one strain harbored both of them. PNSP strains were much more resistant to the different tested antibiotics than strains susceptible to penicillin. This fact complicates therapeutic choices and justifies the need of resorting to effective anti-pneumococcal vaccine to prevent pneumococci infections.

Key words : Children, Macrolides, PNSP, *S. pneumoniae*.

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures essentiellement le nasopharynx. La virulence accrue de *S. pneumoniae* est liée essentiellement à la présence d'une capsule dont la variabilité antigénique permet de distinguer plus de 90 sérotypes différents (1). *S. pneumoniae* est responsable d'infections non invasives et invasives mettant en jeu le pronostic vital. Le portage de *S. pneumoniae* varie selon l'âge. Il est plus élevé chez les enfants d'âge préscolaire, et plus bas chez les adolescents et les adultes [2]]. Le portage est généralement limité à un seul sérotype et persiste plusieurs semaines ou mois. Chez l'enfant, les sérogroupes/sérotypes les plus fréquemment isolés du rhinopharynx sont les 6, 14, 19 et 23. Ces mêmes sérotypes/sérogroupes sont les plus incriminés en pathologie [3].

Jusqu'en 1967, la pénicilline G était l'antibiotique de choix pour le traitement des infections pneumococciques. Devant l'augmentation importante ces dernières années du taux de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), les macrolides ont été largement utilisés dans le traitement des infections communautaires du tractus respiratoire.

Cette attitude thérapeutique a été rapidement suivie par l'émergence partout dans le monde de souches résistantes à ces molécules et aux molécules apparentées (lincosamides et streptogramines) [4].

Notre travail a porté sur les souches de *S. pneumoniae* isolées à l'Hôpital d'Enfants de Tunis durant une période de 9 ans (2000-2008). Le but de cette étude était de préciser les caractéristiques épidémiologiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant, d'étudier leur sensibilité aux antibiotiques et de mettre en évidence les gènes responsables de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

-Souches bactériennes : Notre étude a porté sur 422 souches non répétitives de *S. pneumoniae* isolées sur une période de 9 ans (2000-2008) chez des enfants hospitalisés et consultants à l'Hôpital d'Enfants de Tunis. Ces souches ont été isolées de différents sites anatomiques : sites normalement stériles (sang, liquide céphalo-rachidien (LCR) et autres liquides de ponctions), et sites avec microflore (crachats, prélèvements trachéaux (PT), pus ORL et pus divers : oculaire, plaie, brûlés). L'identification des souches de *S. pneumoniae* a été basée sur les caractères morphologiques, culturels et biochimiques (sensibilité à l'optochine).

- Etude de la sensibilité aux antibiotiques : L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée par la technique de diffusion en milieu gélosé selon les normes du Comité de L'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (5). Les antibiotiques testées étaient : pénicilline G (10UI), oxacilline (5µg), amoxicilline (25 µg), céfotaxime (30µg), streptomycine (500 µg), kanamycine (1000 µg), gentamicine (500 µg), érythromycine (15 UI), lincomycine (15 µg), pristinamycine (15 µg), tétracycline (30 UI), chloramphénicol (30 µg), triméthoprime+sulfaméthoxazole (1.25/23.75 µg), vancomycine (30 µg), teicoplanine (30 µg) et fosfomycine (50 µg). La détection d'un pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) a été effectuée à l'aide d'un disque d'oxacilline à 5µg selon les normes du CA-SFM [5].

La détermination des CMI a été faite pour toutes les souches de *S. pneumoniae* dont le diamètre de l'oxacilline 5µg était < 26 mm. La méthode utilisée était celle des E-Test (AB BIODISK). Les antibiotiques testés étaient : pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime. Les CMI50 et CMI90 des antibiotiques testés et qui correspondent aux CMI inhibant respectivement 50% et 90% de la population bactérienne ont été calculées.

Le contrôle interne de qualité a été fait par l'utilisation des souches de référence *Pseudomonas aeruginosae* ATCC27553, et *S. pneumoniae* ATCC49619.

-Etude des gènes de résistance aux macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS) :

L'étude a concerné 66 souches non répétitives de *S. pneumoniae* résistantes à l'érythromycine et qui ont été isolées entre janvier 2007 et décembre 2008. Trois PCR simples ont été effectuées en utilisant à chaque fois une paire d'amorces pour amplifier l'un des gènes suivants: gène *ermA* (d'une taille de 210pb), gène *ermB* (d'une taille de 640pb) et gène *mefA* (d'une taille de 350pb) [6]. Une PCR multiplex permettant d'amplifier à la fois les gènes *ermB* et *mefA* a été effectuée pour les souches possédant deux gènes simultanément détectées par PCR simples. Les amorces utilisées dans ces différentes manipulations ainsi que les conditions de PCR sont identiques à un report antérieur [7]. Les témoins positifs utilisés correspondaient à l'ADN des souches : *S. pneumoniae* P6 (*ermB*), *S. pneumoniae* P8 (*mefA*) et *S. pneumoniae* P9 (*ermB* + *mefA*). Les réactions d'amplifications ont été faites dans le thermocycleur 2720 (Applied Biosystems) selon le programme suivant: un cycle de pré-PCR avec une dénaturation initiale à 94°C pendant 5min suivie de 35 cycles comportant chacun trois phases : dénaturation à 94°C pendant 30 secondes, hybridation à 47°C pendant 45 secondes et élongation à 72°C pendant 1min. Un dernier cycle a comporté une élongation finale à 72°C pendant 10min. La révélation du produit d'amplification a été faite par électrophorèse horizontale dans un gel d'agarose à 2%. L'ADN a été par la suite visualisé sous lumière ultra violette après immersion dans un bain de bromure d'éthidium (Proméga) à 1%.

RESULTATS

L'étude a porté sur 422 souches de *S. pneumoniae* isolées sur une période de 9 ans. La répartition de ces souches en fonction de l'année a montré une nette évolution de leur nombre en passant de 29 souches en 2000 à 63 souches en 2008 (Figure 1).

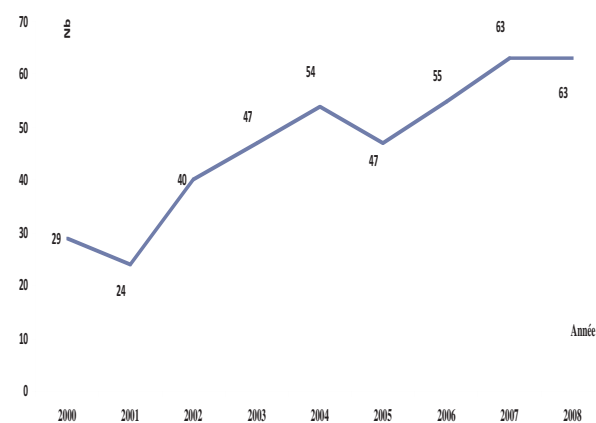


Figure 1 : Répartition des souches de *S. pneumoniae* en fonction de l'année
Figure 1 : Distribution of strains of *S. pneumoniae* according to the year

La répartition des souches en fonction du sexe a montré une nette prévalence chez le sexe masculin avec un sex ratio de 1,52. La répartition des souches en fonction du mois a montré que l'isolement de *S. pneumoniae* est plus fréquent pendant la période hivernale (36,5%).

Les souches ont été réparties en deux catégories : invasives et non invasives en se basant sur leur site de prélèvement (Tableau I). Les souches invasives (43,3% de la collection) ont été isolées essentiellement de LCR (50,2%) suivi d'hémocultures (34,4%) et d'autres liquides de ponctions (15,3%). Les souches non invasives (56,6%) ont été isolées essentiellement à partir de prélèvements pulmonaires (76,5%), de pus (5,8%) et de prélèvement périphérique de nouveaux nés (5,8%).

Tableau I : Répartition des souches selon la nature du prélèvement
Table I : Distribution of strains according to the nature of sample

| Type de prélèvement | Nombre de souches | Pourcentage |
|--|-------------------|--------------|
| Souches invasives | | 43,4% |
| Liquide céphalo-rachidien | 92 | 21,8% |
| Hémocultures | 63 | 14,9% |
| Liquides de ponctions | 28 | 6,6% |
| Souches non invasives | | 56,6% |
| Pulmonaire | 183 | 43,3% |
| Prélèvements de pus et d'abcès (plaie chirurgicale, plaie, pus superficiel, abcès) | 14 | 3,3% |
| Prélèvement périphérique des nouveaux nés | 14 | 3,3% |
| ORL | 13 | 3% |
| Divers (intra-abdominales, oeil, matériel, divers) | 15 | 3,5% |
| Total | 422 | 100% |

L'étude de la sensibilité aux bêta-lactamines a montré que 225 souches (53,3%) étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline G. La résistance de haut niveau a concerné 54 souches (12,8%). Concernant l'amoxicilline, 125 souches (29,6%) étaient de sensibilité diminuée dont 16 souches (3,7%) avaient un haut niveau de résistance. La résistance au céfotaxime a concerné 64 souches (15,1%) ; 11 (2,6%) avaient un haut niveau de résistance et 53 (12,5%) un bas niveau. Les CMI50 et les CMI90 de ces différents antibiotiques sont représentées dans le tableau II).

Tableau II : CMI₅₀ et CMI₉₀ des bêta-lactamines

Table II : MIC₅₀ and MIC₉₀ of beta-lactam

| | Intervalle des CMI (µg/ml) | CMI ₅₀ (µg/ml) | CMI ₉₀ (µg/ml) |
|----------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Pénicilline G | 0,064 - 20 | 0,75 | 2 |
| Amoxicilline | 0,016 - 24 | 0,75 | 2 |
| Céfotaxime | 0,023 - 32 | 0,5 | 4 |

Concernant les autres familles d'antibiotiques, la résistance haut niveau à la gentamicine a concerné 3 souches (0,7%), à la streptomycine 29 souches (6,6%) et à la kanamycine 57 souches (13,5%). La résistance à la tétracycline était de 32,9% (n=139), celle au chloramphénicol de 9,4% (n=40) et celle à la fosfomycine de 2,3%.

Pour les MLS, 60,6% des souches étaient résistantes à

l'érythromycine et 59,6% à la lincomycine. Toutes les souches étaient sensibles à la pristinamycine (Figure 2).

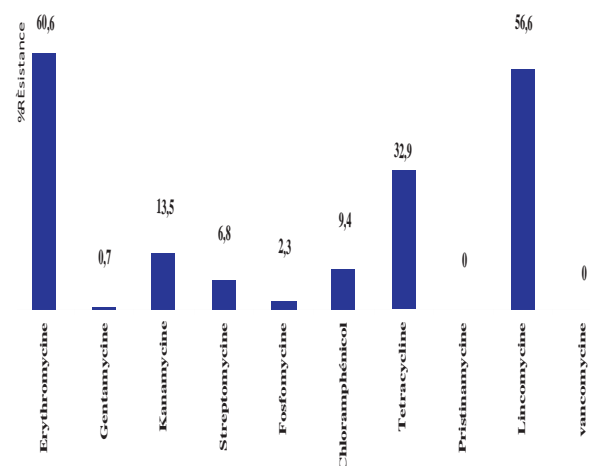


Figure 2 : Résistance aux antibiotiques (autres que les bêta-lactamines) de *S. pneumoniae*

Figure 2 : Resistance to antibiotics (other than beta-lactams) of *S. pneumoniae*

La répartition des souches de PSDP en fonction du temps a montré que les taux de résistances les plus élevés ont été notés en 2002, 2004 et 2006 avec un maximum de 62,5% en 2002. Ces flambées se sont stabilisées entre 2007 et 2008 à un taux de 55,5% (Figure 3).

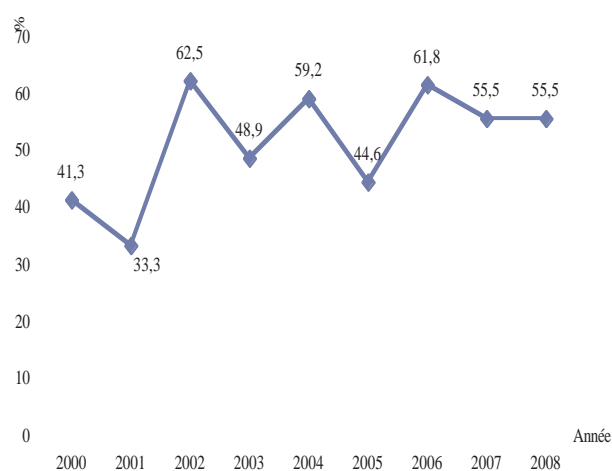


Figure 3 : Evolution du nombre des PSDP en fonction de l'année
Figure 3 : Changes in the number of PSDP based on the year

La répartition des PSDP en fonction du site de prélèvement a montré que le plus faible taux provenait de prélèvements périphériques chez les nouveaux nés. Cependant, le taux le plus élevé a été noté pour les souches provenant de prélèvements pulmonaires. Pour les souches invasives, en moyenne 50% de ces souches était des PSDP (Figure 4).

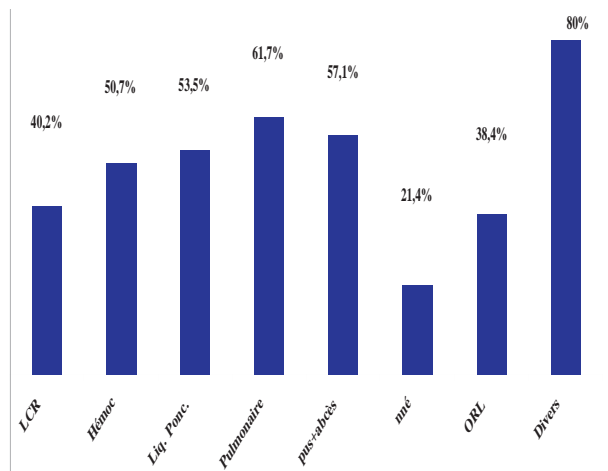
Sensibilité aux antibiotiques de *S. pneumoniae*

Figure 4 : Fréquence des PSDP en fonction du prélèvement
Figure 4 : PSDP frequency depending on specimen

L'étude des résistances associées aux antibiotiques a montré que 81,3% des PSDP sont résistants à l'érythromycine et 77,8% à la lincomycine. Les résistances associées à la gentamicine et à la rifampicine restent faibles (1,3 et 2,6% respectivement). Aucune résistances à la vancomycine ni à la pristinaamycine n'a été notée (Figure 5).

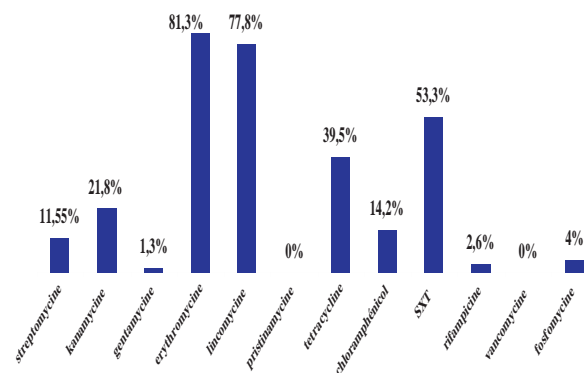


Figure 5 : Résistance associée des PSDP aux autres antibiotiques
Figure 5 : Associated resistance to antibiotics of PSDP

L'amplification par PCR du gène *ermB* était positive pour 63 des 66 souches de *S. pneumoniae* résistantes à l'érythromycine et a montré une bande de 640pb correspondant à la taille du gène *ermB* du témoin positif (P6). L'amplification par PCR simple du gène *mefA* était positive pour 4 souches de la collection donnant une bande de 350pb correspondant à la taille du témoin positif (P8). L'amplification par PCR multiplex ciblant simultanément les gènes *ermB* et *mefA* était positive pour une seule souche de *S. pneumoniae* (Figure 6). Cependant, l'amplification du gène *ermA* était négative pour la totalité des souches étudiées.

DISCUSSION

Depuis sa caractérisation en 1881, *S. pneumoniae* représente l'un des principaux pathogènes responsables d'infections communautaires invasives et non invasives surtout aux âges extrêmes de la vie [8]. Cette bactérie est une cause majeure de morbidité et de mortalité partout dans le monde, responsable de différents types de manifestations cliniques dont la plus grave est la méningite. Selon notre étude, les souches non invasives, essentiellement d'origine pulmonaire prédominant. Plus que la moitié des souches invasives provient de LCR. Le pneumocoque fait partie de la triade bactérienne classique des agents étiologiques des méningites bactérienne (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *N. meningitidis*), il engendre la méningite la plus grave qui se caractérise par une mortalité élevée et des séquelles neurologiques lourdes [9]. En effet, les infections à pneumocoque sont responsables de 1 à 2 millions de morts par an parmi la population d'enfants âgés de moins de 5 ans [10]. Après la généralisation du vaccin conjugué anti *Haemophilus influenzae b*, *S. pneumoniae* est devenu la première cause de méningites bactériennes de l'enfant dans de nombreux pays du monde [11, 12]. Les infections à *S. pneumoniae* se caractérisent par des variations saisonnières avec une recrudescence hivernale [8], cette prédominance hivernale est également notée dans notre étude.

Depuis la description en 1967 de la première souche en Australie, le nombre de PSDP ne cesse d'augmenter. Les différentes études tunisiennes sur *S. pneumoniae* rapportent des taux élevés de PSDP, ce qui classe la Tunisie parmi les pays de haute prévalence [13, 14, 15]. Ce taux élevé pourrait s'expliquer par la fréquence de l'auto-médication [16].

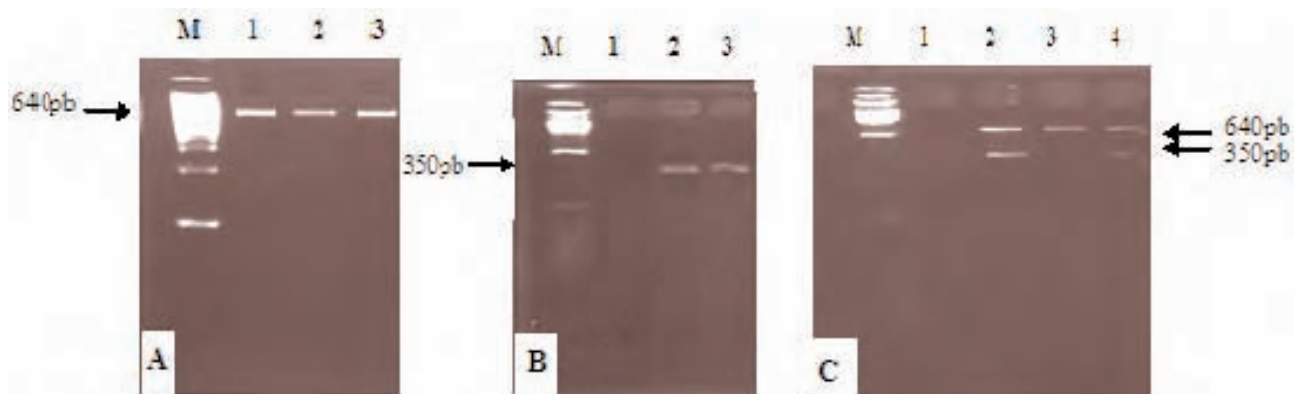


Figure 6 : Amplification par PCR des gènes de résistance aux macrolides
Figure 6 : PCR amplification of genes for resistance to macrolides

A : gène *ermB* (1 : témoin + P6, 2-3 : souches testés); B : gène *mefA* (1 : Témoin négatif, 2 : Témoin positif P8, 3 : souche testée); C : *ermB* et *mefA* (1 : témoin négatif, 2 : témoin positif P9 (*mefA* - *ermB*), 3 : souche *ermB*(+) *mefA*(-), 4 : souche *ermB*(+) *mefA*(+)) M : marque de poids moléculaire 100pb

L'isolement de PSDP est un problème majeur dans la population générale mais il concerne essentiellement la population pédiatrique du fait de la fréquence du portage et des infections pneumococciques chez l'enfant [15, 16]. Dans notre étude qui a concerné une population pédiatrique, l'analyse de la sensibilité aux antibiotiques montre que 53,3% des souches sont résistantes à la pénicilline G dont 12,8% sont de haut niveau de résistance. En comparant l'évolution des PSDP au fil des années, on note que leur fréquence est en perpétuelle augmentation, en effet, on passe de 41,3% en 2000 à 55,5% en 2008. La fréquence des PSDP est beaucoup plus importante parmi les souches non invasives que celles invasives. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [14, 15, 17]. Pour les autres bêta-lactamines testées, 29,6% des souches sont résistantes à l'amoxicilline et 15,6% au céfotaxime. Ces valeurs restent élevées. En effet, en France, dans une étude faite en 2005, seulement 17% des souches sont résistantes à l'amoxicilline et 6% au céfotaxime [16]. En Espagne, 9,7% des souches de pneumocoque sont résistantes au céfotaxime [18]. En Afrique de l'Est, aucune résistance n'a été notée vis-à-vis de ces deux antibiotiques [19]. Pour le reste des antibiotiques, la résistance de haut niveau à la streptomycine et à la kanamycine est respectivement de 6,6% et 13,5%. Pour la gentamicine 0,7% des souches sont résistantes. Les résistances à la tétracycline, à la fosfomycine et au chloramphénicol sont respectivement, 32,9%, 2,3% et 9,4%. Ces résultats sont proches de ceux de la littérature [20, 21].

Les PSDP ont une tendance globale d'être beaucoup plus résistants aux antibiotiques que les pneumocoques sensibles à la pénicilline [20, 21]. Ces taux élevés de résistances associées ont été rapportés dans la littérature. Cependant, le taux le plus élevé de résistance des PSDP est celui aux macrolides [4]. Si les bêta-lactamines sont les antibiotiques de choix dans le traitement des infections *S. pneumoniae*, les macrolides constituent une alternative dans le traitement des infections respiratoires et ORL et en cas d'allergies aux bêta-lactamines. Cependant, la résistance du pneumocoque à ces molécules est en augmentation, elle est signalée dans de nombreux pays [4]. Dans notre étude, 60,6% des souches sont résistantes à l'érythromycine et 56,6% à la lincomycine. La résistance à l'érythromycine est de 41,8% en France [22] et 34,7% en Espagne [23]. Au Mexique, 50% des souches invasives sont résistantes à l'érythromycine [24]. Dans notre étude, 81,3% des PSDP sont résistants à l'érythromycine et 77,8% à la lincomycine. Ceci est en accord avec les résultats rapportés dans la littérature [25]. Deux mécanismes sont à l'origine de cette résistance. Le premier est la modification de la cible ribosomale par une méthylation de l'ARN ribosomale 23S, dans ce cas la production de la méthylase est sous le contrôle des gènes *erm* (soit *ermB*, soit *ermA*) et le phénotype de résistance est noté MLSB (résistance croisée aux macrolides, lincosamides et streptogramines). Le deuxième est l'efflux actif de l'antibiotique qui est contrôlé par les gènes *mefA* et le phénotype ainsi obtenu est noté M (résistance isolée aux macrolides). Dans notre étude, la production d'une méthylase s'avère le mécanisme de résistance le plus répondu. En effet, 62 souches parmi les 66 étudiées possèdent le gène *ermB* seul et sont de phénotype MLSB, aucune souche n'a le gène *ermA*. Quatre souches possèdent le gène *mefA* seul dans 3 cas et sont de phénotype M et une souche possède les deux gènes *ermB* et *mefA* simultanément ; cette souche est de phénotype MLSB. La prédominance du gène *ermB* parmi les souches résistantes à l'érythromycine a été également mentionnée dans une autre étude tunisienne [26]. Ces résultats sont concordants avec ceux

rapportés dans d'autres pays. En effet, la résistance aux macrolides est essentiellement méditée par le gène *ermB* dans plusieurs pays du monde tels que l'Espagne [27], et la France [4]. Par contre, dans d'autres pays tel que le Canada [28] et les USA [29] c'est plutôt le gène *mefA* qui est majoritaire.

CONCLUSION

Notre étude confirme le taux très élevé des PSDP parmi les isolats de *S. pneumoniae* en milieu pédiatrique en Tunisie. Les PSDP sont souvent multirésistants aux différents antibiotiques et particulièrement aux macrolides. Ce phénomène est en progression continue dans nos hôpitaux ce qui pose de plus en plus des problèmes thérapeutiques. La meilleure arme pour lutter contre ce fléau est de prévenir les infections à pneumocoque et ce par une vaccination systématique de tous les enfants et particulièrement les groupes à risque.

Remerciements

Nous remercions Pr Rolland Leclercq (Caen, France) pour avoir fourni les souches de référence utilisées dans les réactions de PCR.

Références

- 1- Martens P, Worm SW, Lundgren B, Konradsen HB, Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis* 2004 ; 30 : 4-21.
- 2- Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, et al. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* by Adults and Children in Community and Family Settings. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 632-9.
- 3- Marchisio P, Esposito S, Schito G C, et al. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children: Implications for the Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Emerg Infect Dis* 2002 ; 8 (5): 479-84.
- 4- Reinert R.R, Reinert S, vander Linden M, Cil M.Y, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 2903-13.
- 5- Soussy C. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2008.
- 6- Angot P, Vergnaud M, Auzou M, Leclercq R. Macrolide resistance phenotypes and genotypes in French clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Observatoire de Normandie du pneumocoque. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 ; 19 : 755-8.
- 7- Ksia S, Smaoui H, Hariga D, Kechrid A. Biotypes et sensibilité aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pyogenes* isolées chez des enfants à Tunis. *Bull Soc Pathol Exot*, 2010 ; 103 : 69-74.
- 8- Brisou P, Chamouilli JM, Gaillard T, Muzellec Y. Infections à pneumocoque. *Encycl Médico-Chir* 2004 ; 4-260-B-10
- 9- Thabet F, Tilouche S, Tabarki B et al. Mortalité par méningites à pneumocoque chez l'enfant. Facteurs pronostiques à propos d'une série de 73 observations. *Arch Ped* 2007 ; 14 : 334-7.
- 10- Mulholland K. Strategies for the control of pneumococcal diseases. *Vaccine* 1999 ; 30 Suppl 1: S79-84.
- 11- Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Bacterial Meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2008 ; 15 : 522-8.
- 12- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pediatric bacterial meningitis surveillance- African region, 2002-2008. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009 ; 58 : 493-7.

Sensibilité aux antibiotiques de *S. pneumoniae*

- 13- Mahjoubi Rhimi F, Kechrid A, Boutiba I et al. Sensibilité aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en Tunisie: Résultats d'une étude multicentrique (1998-1999). *Tunisie Med* 2003; 81: 167-171.
- 14- Smaoui H, Amri J, Hajji N, Kechrid A. Sensibilité aux antibiotiques et distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant à Tunis. *Arch Ped* 2009 ; 16 : 220-6.
- 15- Znazen A, Ayadi S, Mnif B et al. Résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques en Tunisie : étude multicentrique 2004 – 2006. *Rev Tun Infect* 2010 ; 4 : 10-4.
- 16- Chardon. H, Varon. E, Bensaid. T, Bellon. O, Lagier. E, Gutmann. L. Epidémiologie de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques. *Med Mal Infect.* 2002 ; 32 : 21-31.
- 17- Del Mar Garcia-Suarez M., Villaverde R., Caldevilla A.F., Mendez F.J. and Vazquez F. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive and non invasive pneumococcal isolates in Asturias Spain. *J Infect Dis* 2006 ; 59: 299-305.
- 18- Vila-Corcoles A, Bejarano-Romero F, Salsench E et al. Drug-resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates among Spanish middle aged and older adults with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2009 ; 25 : 9-36.
- 19 - Mudhune S, Wamae M; Network Surveillance for Pneumococcal Disease in the East African Region. Report on invasive disease and meningitis due to *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* from the Network for Surveillance of Pneumococcal Disease in the East African Region. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 147-52.
- 20 - Neralla S, Meyer KC. Drug treatment of pneumococcal pneumonia in the elderly. *Drugs Aging* 2004 ; 21 : 851-64.
- 21 - Riedel S, Beekmann SE., Heilmann KP et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 ; 26 : 485-90.
- 22 - Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H et al. Epidemiology and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France in 2007 : Data from the Pneumococcus Surveillance Network. *Microb Drug Resist* 2010 (in press).
- 23 - Calatayud L, Ardanuy C, Cercenado E et al. Serotypes, Clones and Mechanisms of Resistance of Erythromycin Resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates collected in Spain. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2007 ; 51 : 3240-6.
- 24 - Villaseñor-Sierra A, Lomas-Bautista M, Aguilar-Benavides S, Martínez-Aguilar G. Serotypes and susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children in Mexico. *Salud Publica Mex* 2008 ; 50 : 330-3.
- 25 - Dias R, Louro D. the Antimicrobial Resistance Surveillance Program in Portugal, Canic M. Antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Portugal over an 11-year period. *Antimicrob Agent Chemother* 2006 ; 50 : 2098–2105.
- 26- Rachdi M, Boutiba-Ben Boubaker I, Moalla S et al. Phenotypic and genotypic characterization of macrolid resistant *S. pneumoniae* in Tunisia. *Path biol* 2008 ; 56 : 125-9.
- 27 - De la Pedrosa EG, Baquero F, Loza E et al. High clonal diversity in erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* invasive isolates in Madrid, Spain (2000-07). *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 64 : 1165-9.
- 28 - Zhanel GG, Wang X, Nichol K et al. Molecular characterisation of Canadian paediatric multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* from 1998-2004. *Int J Antimicrob Agents* 2006 ; 28 : 465-71.
- 29 - Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis.* 2009 ;15(8):1260-4.

L'HYGIENE DES MAINS EN MILIEU DE SOIN : LA FREQUENCE MAIS AUSSI LA QUALITE !

HANDS HYGIENE IN HEALTH CARE WORKERS : THE FREQUENCY BUT ALSO THE QUALITY !

N. Bouafia, Z. Bouhlel, R. Helali,
R. Zinelabidine, A. Bouzayen, I. Zayri,
M. Njah.

Service d'hygiène hospitalière. CHU Farhart Hached, Sousse.Tunisie

Correspondance :

Dr Bouafia Nabiha
Service d'hygiène hospitalière.
CHU Farhart Hached. Sousse
4000 - Tunisie
Email : nabih.sk@voila.fr

Article reçu le 28/07/2010, accepté le 24/12/ 2010.

Résumé :

Le lavage des mains est reconnu depuis plus d'un siècle comme une mesure efficace de prévention des infections associées aux soins.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'adhésion du personnel soignant au lavage des mains ainsi que l'observance et la pertinence de cette pratique permettant ainsi de juger de sa conformité aux recommandations.

Il s'agit d'une étude prospective réalisée à l'hôpital universitaire FARHAT HACHED de Sousse auprès du personnel soignant de 4 services qui ont été choisis au hasard parmi les services classés à haut risque infectieux et ceci par l'observation directe des pratiques professionnelles visant à mesurer l'adhésion et la pertinence du lavage des mains. Au total 254 observations ont été réalisées durant les deux semaines de l'étude. 18,9% des personnels observés se lavent les mains avant et après un acte, alors que 24% des personnes auditées se sont lavés les mains avant d'effectuer un acte seulement. La conformité avant et après soin était uniquement de 16,1%.

Ce travail nous a permis de faire un constat global sur les pratiques de lavage des mains. Il apparaît important de déterminer les obstacles au lavage des mains et les moyens de l'amélioration de l'observance des professionnels de la santé.

Mots clés : Lavage des mains, hygiène, observance, conformité, infections nosocomiales.

Abstract:

Hand washing has been recognized for more than one century as an effective measure in the prevention of hospital acquired infections. The objective of our work is to evaluate the adhesion of health care professionals to hand washing as well as the observance and the relevance of this practice and to consider its conformity to the recommendations.

It is a prospective study carried out at the university hospital FARHAT HACHED in Sousse on health care professionals in 4 departments which were randomly selected among the high-risk infections classified wards. We performed a direct observation of the professional practices aiming at measuring the adhesion and the relevance of the hand washing.

Two hundred and fifty four observations were carried out during the two weeks of the study. 18.9% of the professionals complied with washing their hands before and after an act of health care, whereas 24% of the audited people washed their hands only before nursing care. Conformity to recommendations in hand washing before and after care was only 16.1%.

This work enabled us to give a global report on the practice of hand washing. But it appears important to determine the obstacles to hand washing and the means to improve health manpower observance.

Key words : Hands washing, hygiene, observance, conformity, hospital acquired infections.

INTRODUCTION

L'hygiène des mains est reconnue depuis plus d'un siècle comme une mesure efficace de prévention des infections associées aux soins [1, 2, 3]. Ces infections, dont la transmission est le plus souvent manu portée, sont toujours associées à une morbidité et à une mortalité élevée avec des retentissements humains et économiques importants [4, 5].

La réduction de la transmission manu portée nécessite une bonne application des précautions standards, en particulier le respect des règles d'hygiène des mains [6].

En effet, beaucoup de travaux ont démontré que l'augmentation de la fréquence du lavage des mains chez le personnel soignant s'accompagnait d'une diminution de la transmission croisée et d'une diminution de la prévalence des infections nosocomiales [2, 7, 8].

Si la stricte observance de ce geste pluriquotidien est ainsi indispensable, la nécessité d'utiliser une procédure efficace a été également démontrée amenant à l'établissement de recommandations qui restent en évolution perpétuelle [9].

Sur le terrain, la plupart des études d'observation ont, cependant, mis en évidence une mauvaise observance de l'hygiène des mains dans tous les secteurs de soins, y compris les secteurs considérés à risque d'infections nosocomiales [10, 11, 12]. Globalement, l'observance calculée dans ces travaux varie entre 20 et 50 %. Cela veut dire que dans les meilleurs des cas, quand il est indiqué, un lavage des mains n'est effectivement réalisé qu'une fois sur deux. En plus sur les 50% des lavages réalisés, la moitié peut être considérée comme inefficace en référence aux techniques en vigueur [13, 14]. Cela constitue peut-être un début d'explication concernant l'augmentation constante de l'incidence des bactéries multi résistantes [15]. Les indications du lavage des mains sont aussi un aspect important à analyser.

Ainsi, l'observance qui semble meilleure en cas d'acte de soins chez un patient en isolement ou lors de la réalisation d'un acte invasif n'excède pas 50% [1, 16].

Les études tunisiennes concernant ces aspects restent rares [17, 18] et c'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail dont l'objectif est d'évaluer l'adhésion du personnel soignant au lavage des mains ainsi que l'observance et la pertinence de cette pratique permettant ainsi de juger de sa conformité aux recommandations et de repérer les insuffisances sur lesquelles des actions d'amélioration pourront être menées puis à nouveau réévaluées.

MATERIEL ET METHODES

1- Type d'étude : Il s'agit d'un audit par observation directe des pratiques, visant à évaluer l'observance et la pertinence de l'hygiène des mains au CHU Farhat Hached de Sousse. L'audit a été effectué durant la deuxième quinzaine du mois de janvier de l'année 2009.

2- Population d'étude : L'audit a été mené auprès du personnel de santé, toutes catégories confondues (Médecins, infirmiers, techniciens supérieurs et stagiaires), exerçant dans quatre services de l'hôpital, choisis au hasard parmi les services classés à haut risque infectieux. Ces services sont le service de médecine intensive, le service de pneumologie, le service de médecine interne et maladies infectieuses et le service de chirurgie générale.

3- Situations de soins observées : Plutôt que d'utiliser une liste de situations conséquentes et forcément non exhaustive, nous avons choisi de n'inclure que celles qui sont fréquentes et

pouvant être à l'origine d'une transmission croisée, et pour lesquelles une hygiène des mains est attendue et consensuelle, ce qui nous permet de juger de la conformité des pratiques du personnel soignant, toutes catégories confondues, aux recommandations en matière d'hygiène des mains élaborées par un groupe de professionnels.

Ainsi, les situations de soins incluses dans notre audit sont au nombre de six :

- Manipulation des déchets, excréta et linges souillés.
- Soins sur peau saine (ex : kinésithérapie, examen clinique tel que l'auscultation et la palpation, ...).
- Change de patients.
- Pose de voie veineuse périphérique ou voie sous-cutanée.
- Injections intraveineuses et toute manipulation d'un dispositif intra vasculaire.
- Pose d'une sonde urinaire à demeure, sondage évacuateur.

4- Types d'hygiène des mains évalués : Ont été considérés pour cette étude le lavage simple et le lavage antiseptique. Ont été exclus, la désinfection chirurgicale et l'hygiène des mains par les solutions hydro alcooliques car ces produits n'étaient pas disponibles au moment de l'audit.

5- Analyse des données : L'observance et la conformité de l'hygiène des mains ont été calculées selon les définitions suivantes :

- Observance de l'hygiène des mains : C'est la mesure du pourcentage de réalisation de l'hygiène des mains. Ce pourcentage est calculé en rapportant le nombre de gestes d'hygiène des mains réalisés (quand il y a indication) au nombre de gestes d'hygiène des mains attendus (indiqués).
- Conformité observance/pertinence : Il s'agit de mesurer le taux de conformité du type d'hygiène des mains en termes d'observance et de pertinence. Cette mesure est faite indépendamment de l'indication (qu'il y ait indication ou non pour une hygiène des mains). Ce calcul s'effectue en rapportant le nombre de situations avec conformité au nombre de situations observées.

Les données recueillies ont été traitées à l'aide du logiciel Epi-info dans sa version 6.0. La comparaison de l'observance et de la conformité de l'hygiène des mains, avant et après soins, selon les catégories professionnelles et selon les situations observées, a été effectuée à l'aide du test de Chi-2 avec un degré de significativité $p = 0,05$.

RESULTATS

1. Répartition des observations : Au total 254 observations ont été réalisées durant les deux semaines de l'étude. Un peu plus d'un quart des observations ont été effectuées dans les services de médecine interne, de pneumologie et de chirurgie générale alors que seulement 18,5% ont été réalisées en médecine intensive (tableau I).

Tableau I : Répartition des observations selon les services
Table I : Distribution of observations according to services

| Service | Nombre d'observations | Fréquence relative (%) |
|--------------------|-----------------------|------------------------|
| Médecine intensive | 47 | 18,5 |
| Médecine interne | 65 | 25,6 |
| Pneumologie | 68 | 26,8 |
| Chirurgie générale | 74 | 29,1 |
| Total | 254 | 100 |

Nous remarquons par ailleurs que la plupart des actes sont fournis par les infirmiers et les étudiants stagiaires alors que seulement 3,9% actes de soins effectués par des médecins ont été observés (Figure 1).

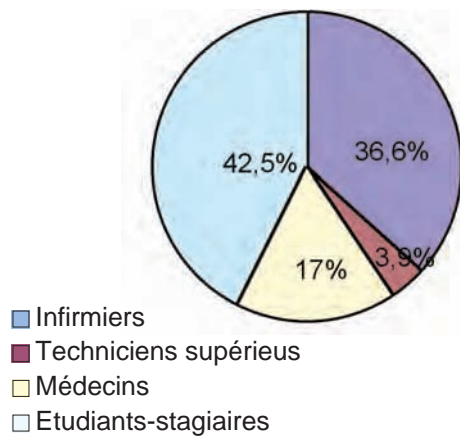


Figure 1 : Répartition des observations selon les catégories professionnelles

Figure 1 : Distribution of observations according to professional categorie

Enfin, nous observons que les situations de soins les plus fréquemment pratiquées dans les services d'étude sont les injections intraveineuses, la pose de sonde urinaire et les soins sur peau saine (tableau II).

Tableau II : Répartition des observations selon les situations des soins
Table II : Distribution of observations according to care situations

| Situations de soins observées | Nombre d'observations | Fréquence relative (%) |
|--|-----------------------|------------------------|
| Manipulation des déchets, excréta et linges souillés. | 7 | 2,8 |
| Soins sur peau saine (ex : kinésithérapie, examen clinique tel que l'auscultation et la palpation, ...). | 56 | 22 |
| Change de patients | 11 | 4,3 |
| Pose de voie veineuse périphérique ou voie sous-cutanée | 33 | 13 |
| Injections intraveineuses et toute manipulation d'un dispositif intra vasculaire. | 118 | 46,5 |
| Pose d'une sonde urinaire à demeure, sondage évacuateur | 29 | 11,4 |
| Total | 254 | 100 |

2. Observance de l'hygiène des mains : Si les recommandations concernant les précautions "standard" stipulent un lavage des mains entre chaque soin effectué successivement d'un malade à l'autre, pour le lavage des mains avant et après un soin, la valeur cible attendue serait donc de 100 %. Toutes catégories professionnelles confondues, seuls

18,9% des personnels observés (n=48) se lavent les mains avant et après un acte de soins, alors que 24% des personnes auditées (n=61) se sont lavées les mains avant d'effectuer un soin. L'observance du lavage des mains après un soin est quant à elle nettement supérieure (n= 103 soit 40,6%).

3. Conformité de l'hygiène des mains : Lorsqu'on s'intéresse à la conformité, c'est à dire à l'observance et à la pertinence, on constate que la conformité avant et après soin est de 16,1% et uniquement de 13% après soins (tableau III).

Tableau III : Conformité de l'hygiène des mains
Table III : Hands hygiene conformity

| Conformité de l'hygiène des mains | Nombre d'observations | Fréquence relative (%) |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Conformité avant et après soin | 41 | 16,1 |
| Conformité avant soin | 51 | 20,1 |
| Conformité après soin | 33 | 13 |

4. Analyse selon les catégories professionnelles et les situations de soins observées.

4.1. Observance selon les catégories professionnelles : Nos résultats montrent qu'il existe une différence statistiquement significative entre les taux d'observance de l'hygiène des mains avant soin selon les catégories professionnelles. Le meilleur taux a été noté chez les étudiants-stagiaires (32,4%) alors que le plus faible a été observé chez les médecins (9,3%). Par ailleurs, l'observance après soins se révèle meilleure chez les techniciens supérieurs et les infirmiers sans avoir montrée de différence significative selon les catégories professionnelles (figure 2).

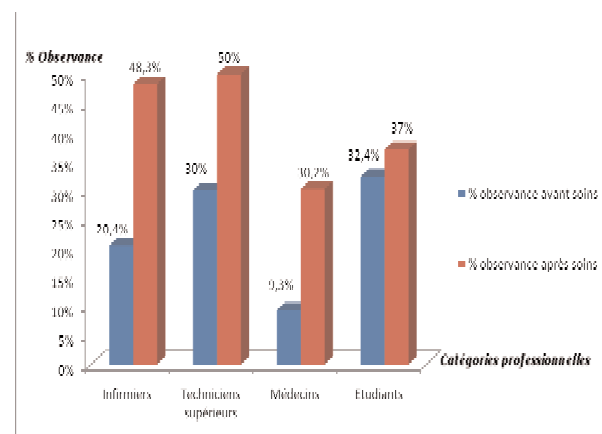


Figure 2 : Observance de l'hygiène des mains en fonction des catégories professionnelles

Figure 2 : Hands hygiene observance according to professional categories

4.2. Observance selon les situations de soins observées : L'observance de l'hygiène des mains avant et après soins varie significativement selon la situation de soins observée. Ainsi, on note les taux d'observance avant soins les plus élevés après manipulation de dispositifs invasifs (voie veineuse périphérique, sonde urinaire). Cependant, l'observance après soins était maximale après exposition à des soins septiques en particuliers le change de patients (tableau IV).

Tableau IV : Observance selon les situations de soins
Table IV : Observance according to care situations

| Situations de soins observées | Avant soins (n=61) | | Après soins (n=103) | |
|--|-----------------------|------|------------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Manipulation des déchets, excréta et linges souillés (n=7) | 2 | 28,5 | 4 | 51,1 |
| Soins sur peau saine (n= 56) | 3 | 5,3 | 11 | 19,6 |
| Change de patients (n=11) | 3 | 27,2 | 9 | 81,8 |
| Pose de voie veineuse périphérique ou voie sous-cutanée (n=33) | 16 | 48,5 | 23 | 69,7 |
| Injections intraveineuses et toute manipulation d'un dispositif intra vasculaire (n=118) | 28 | 23,7 | 36 | 30,5 |
| Pose d'une sonde urinaire à demeure, sondage évacuateur (n=29) | 9 | 31 | 20 | 69 |

4.3. Conformité selon les catégories professionnelles : L'analyse des données selon les catégories professionnelles montre que la conformité de l'hygiène des mains avant et après soins est significativement faible chez les médecins. Par ailleurs, la conformité avant soins était meilleure chez les étudiants stagiaires (tableau V).

Tableau V : Conformité selon la catégorie professionnelle
Table V : Conformity according to the professional category

| Catégories professionnelles | Avant soins (n=51) | | Après soins (n=33) | |
|-------------------------------|-----------------------|------|-----------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Infirmiers (n=93) | 15 | 16,1 | 17 | 18,3 |
| Techniciens supérieurs (n=10) | 2 | 20 | 2 | 20 |
| Médecins (n=43) | 4 | 9,3 | 2 | 4,6 |
| Etudiants (n=108) | 3 | 27,7 | 12 | 11,2 |

4.4. Conformité selon les situations de soins observées : Le taux de conformité est plus élevé avant la réalisation du soin alors que l'hygiène des mains avant et après soins sur peau saine est la moins conforme.

Enfin, le change de patients est l'acte de soins le plus associé à un taux élevé de conformité de l'hygiène des mains après soins (tableau VI).

Tableau VI : Conformité selon la situation observée
Table VI : Conformity according to observed situation

| Situation de soin observée | Avant soins (n=51) | | Après soins (n=33) | |
|---|-----------------------|------|-----------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Manipulation des déchets, excréta et linges souillés | 2 | 28,5 | 1 | 14,3 |
| Soins sur peau saine | 3 | 5,4 | 3 | 5,4 |
| Change de patients | 3 | 27,3 | 3 | 27,3 |
| Pose de voie veineuse périphérique ou voie sous-cutanée | 8 | 24,2 | 7 | 21,2 |
| Injections intraveineuses et manipulation d'un dispositif intra vasculaire. | 29 | 24,5 | 14 | 11,9 |
| Pose d'une sonde urinaire à demeure, sondage évacuateur | 7 | 24,1 | 5 | 17,2 |

DISCUSSION

Durant notre étude, nous avons pu inclure un nombre relativement élevé d'observations, ce qui nous a permis d'estimer l'observance et la conformité de l'hygiène des mains chez les soignants du CHU F.Hached de Sousse. La répartition de la participation des différents services concernés est semblable, hormis un taux légèrement élevé pour le service de chirurgie générale qui serait en relation avec la fréquence des actes, le peu d'observations concernant la médecine intensive s'expliquant quant à lui par le nombre faible de lits montés dans le service.

Par ailleurs, la plupart des observations ont été effectuées auprès des infirmiers et des stagiaires en raison de leur contact plus fréquent avec les malades. La faible fréquence d'actes médicaux observés, explique certainement le nombre réduit de personnel médical observé durant ce travail.

Cependant, certains actes de soins ont été peu observés avec un nombre d'observations inférieur à celui recommandé pour l'analyse des données d'un audit, ce qui pourrait représenter une limite à l'interprétation des résultats de l'observance et de la conformité de l'hygiène des mains selon les situations de soins [19].

L'observance moyenne du lavage des mains, toutes catégories confondues, est de 18,9%. La confrontation des résultats obtenus avec les données de la littérature nous permet de noter des taux d'observance du lavage des mains dans les limites inférieures de celles rapportées dans la littérature : 28,5% contre 30 à 60%. [20, 21]. Il faut néanmoins garder à l'esprit que la compliance pourrait être surestimée du fait que le personnel se savait observer. En effet, Eckmanns a mis en évidence une augmentation de 55% de l'observance de l'hygiène des mains lorsque le personnel se savait observer par rapport à une étude précédente où le personnel ne se savait pas observer [22]. Il faut néanmoins rappeler que d'autres études considèrent que, pour les gestes de soins fréquents, il n'y a pas lieu d'observer des changements dans le comportement du personnel même lorsqu'ils sont informés car ils semblent que ceux-ci reviennent très rapidement à leurs habitudes.

Dans notre étude, comme dans de nombreuses autres, l'observance de l'hygiène des mains est plus largement pratiquée après un soin qu'avant soin (40,7% contre 23,7%). Denman et al ont noté une observance de 32% avant le soin et 64% après [23], ce qui suggère une mauvaise perception du risque de transmission des micro-organismes. En effet, en l'absence de souillures visibles, la nécessité de se laver les mains paraît beaucoup moins évidente aux soignants, ainsi la notion de « sale » semble plus évidente après un soin comme si le personnel voulait se protéger vis-à-vis du risque infectieux. Le problème soulevé est donc de savoir faire la différence entre un « acte propre » et un « acte sale », notion fréquemment retrouvée et qui paraît être un point important à développer lors de programmes de formation relatifs à l'hygiène des mains. C'est ainsi que le type de contact est un facteur qui influence l'observance et qui doit conduire à une redéfinition plus précise des opportunités de lavage des mains afin de mieux les cibler en vue d'améliorer l'observance [20].

Parmi les autres facteurs, le manque d'équipements représente, selon certains auteurs, le principal facteur associé à la non observance de l'hygiène des mains [24]. Cependant Preston a montré que l'augmentation du nombre de postes de lavage des mains accessibles pourrait améliorer l'observance mais sans atteindre le niveau requis pour obtenir une diminution de la transmission des infections manuportées [25].

La surcharge de travail, la mauvaise qualité des consommables et l'agressivité du produit sont aussi des freins à une bonne observance [26, 27, 28].

Dans notre étude, la qualité du lavage effectué semble également non satisfaisante, en effet la conformité n'atteint pas la moitié des lavages effectués ; elle est de 20,1% des observations avant soin et de 13% après le geste, ce qui fait que la pratique du lavage des mains dans notre étude manque non seulement d'observance mais aussi de pertinence.

Nous avons par ailleurs constaté, aussi bien pour l'observance que pour la conformité, que le lavage des mains était meilleur chez les infirmiers et les autres catégories professionnelles que chez les médecins. Ces résultats rejoignent ceux obtenus lors de l'audit réalisé en France en 2007 et qui a estimé l'observance chez les infirmiers à 78% contre 58% chez les médecins [29]. Ceci pourrait être expliqué par la fréquence et le type de contact du personnel paramédical avec les patients [30].

Concernant la disparité de l'observance selon la nature de l'acte de soin réalisé, notre audit a montré que l'observance de l'hygiène des mains est plus importante pour les actes potentiellement invasifs même si ces actes sont dans la plupart du temps faits avec des gants alors que l'hygiène des mains est médiocre avant et après contact avec la peau saine. Des résultats semblables ont été notés en France où l'observance de l'hygiène des mains était maximum pour les gestes les plus à risque de transmissions croisées : 84,1% pour les gestes invasifs, 82,6% pour les manipulations de dispositifs invasifs contre 68% avant contact avec la peau saine [29].

Notre étude ayant été effectuée alors que l'hôpital ne dispose pas encore de solutions hydro alcooliques, nous pensons que le recours à ces produits permettrait à notre avis d'augmenter le taux d'observance de l'hygiène des mains, d'autant plus que des études ont montré une réduction significative de la flore portée sur les mains du personnel soignant utilisant une solution hydro alcoolique par rapport à ceux faisant le lavage des mains de façon non conforme [30]. Des actions d'éducation et de sensibilisation reprenant les résultats de cet audit seront aussi d'un grand intérêt pour sensibiliser le personnel soignant à la nécessité de l'hygiène des mains dans la prévention de la transmission des infections manu portées.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de faire un constat global sur les pratiques de lavage des mains dans un certain nombre de services et de déterminer les écarts avec l'activité souhaitable. Toutefois, il apparaît important de déterminer les obstacles au lavage des mains et les moyens de l'amélioration de l'observance visant à la promotion de la pratique du lavage des mains, avec mise en place de mesures correctives assurées par une rétro information rapide ciblée dans les services concernés, une sensibilisation de l'ensemble des soignants au respect et à la bonne pratique du lavage des mains, et surtout en encourageant l'introduction des solutions hydro alcooliques qui représentent une alternative extrêmement intéressante pour pallier certains obstacles au lavage des mains avec les savons doux ou antiseptiques en assurant une amélioration de l'observance et une bonne tolérance. La promotion de la mise à disposition et de l'usage des solutions hydro alcooliques constituerait la principale voie d'amélioration des pratiques.

Un deuxième audit, pourrait être réalisé selon les principes méthodologiques du constat initial et permettrait de mesurer les changements obtenus en référence aux objectifs du projet, en

vue d'une réduction du risque des infections nosocomiales qui passe d'abord et inéluctablement par l'application des bonnes pratiques en hygiène des mains selon les recommandations d'experts.

Références

- 1- Pittet D, Boyce J. Hand Hygiene and patient care: pursuing the Semmelweis legacy. *Lancet Infect Dis* 2001 ; 357 : 9-19.
- 2- Larson E. A causal link between handwashing and risk of infection? Examination of the evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988 ; 9 : 28-36.
- 3- Rotter ML. 150 years of hand disinfection—Semmelweis' heritage. *Hyg Med* 1997 ; 22 : 332-9.
- 4- Mortimer EA, Lipsitz PJ, Wolinsky E, et al. Transmission of staphylococci between newborns. *Am J Dis Child* 1962 ;104: 289-95.
- 5- Graves N. Economics and preventing hospital -acquired infection. *Emerg. Infect. Dis* 2004 ; 10 : 561-6.
- 6- Nicola N, Thiolet JM, Talon D, et al. Signalement des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*, France, Août 2001- Juin 2006. *BEH* 2008 ; 30-31 : 261-4.
- 7- Gillespie EE, Ten Berk De Boer FJ, Stuart RL, Buist MD, Wilson JM. A sustained reduction in the transmission of methicillin resistant staphylococcus aureus in an intensive care unit. *Crit care Resusc* 2007 ; 9 : 155-161.
- 8- Pittet D. Effectiveness of a hospital-wide program to improve compliance with hand hygiene. *Infection control programme. Lancet* 2000 ; 356 :1307-12.
- 9- Girard R, Amazian K. Better compliance and better tolerance in relation to a well-conducted introduction to rub-in hand disinfection. *J Hosp Infect* 2001 ; 47 : 131-7.
- 10- Pittet D, Mourouga P, Perneger T.V and Members of the Infection Control Program. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 1999 ;130 : 126-30.
- 11- Girou E and Opein F. Handwashing compliance in a French university hospital: new perspective with the introduction of hand-rubbing with a waterless alcohol-based solution. *J Hosp Infect* 2001 ; 48 : 55- 7.
- 12- Arenas M.D, Sanchez-Paya J, Barril G, et al., A multicentric survey of the practice of hand hygiene in haemodialysis units: factors affecting compliance. *Nephrol. Dial. Transplant* 2005 ; 20 :1164-71.
- 13- Bishof WE, ReynoldsTM, Sessler CN, Edmond MB, Wenzel RP. Hand washing compliance by health care workers : the impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. *Arch Med intern* 2000; 160 :1017-21.
- 14- Pessoa CL, Hugonnet S, Pfister R, et al. Reduction of health care associated infection risk in neonates by successful hand hygiene promotion. *Pediatrics* 2007 ; 120 : 382-90.
- 15- Austin D.J, Bonten M.J.M, Weinstein R.A, Slaughter S and Anderson R.M. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999 : 6908-13.
- 16- Venier AG, Zaro A, Pefau M, et al. Performance of hand hygiene in 214 healthcare facilities in south western France. *J Hosp infect* 2009 ; 71 : 280-2.
- 17- Nouira A, Ounis H, Khediri M, Helali R, Bannour W, Njah M. Healthcare workers' hand hygiene: compliance of the recommendations. *Tunis Med* 2008 ; 86 :451-6.
- 18- Amazian K, Abdelmoumène T, Sekkat S, et al. Multicentre study on hand hygiene facilities and practice in the Mediterranean area: results from the NosoMed Network. *J Hosp Infect* 2006 ; 62 : 311-8.
- 19- Arsac S, Aupee M, Garreau N, et al. Guide méthodologique : Audit hygiène des mains : observance/pertinence. GREPHH 2008.
- 20- Larson E. Handwashing and skin physiologic and bacteriologic aspect. *Infect Control* 1985 ; 6 : 14-23.

- 21- GRAHAM M. Frequency and duration of handwashing in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 1990 ; 18 : 77-81.
- 22- Eckmanns T, Bessert J, Behnke M, Gastmeier P, Ruden H. Compliance With Antiseptic Hand Rub Use in Intensive Care Units: The Hawthorne Effect. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 ; 27: 931 -4.
- 23- Denman S, Dwyer D, Israel E. Hand-washing and glove use in a long term care facility. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993 ; 42 : 672-5.
- 24- GIROU E. Simplification des mesures d'hygiène dans la prevention des infections nosocomiales. *Reanimation* 2006 ; 15 :193-7.
- 25- Preston G A, Larson E L, Stamm W E. The Effect of Private Isolation Rooms on Patient Care Practices, Colonization and Infection in an Intensive Care Unit. *Am J Med* 1981 ; 70 : 641-5.
- 26- Alvaran M.S, Butz A, Larson E. Opinions, knowledge and self-reported practices related to infection control among nursing personnel in long-term care settings. *Am J Infect Control* 1994 ; 22 : 367-70.
- 27- Gould D. Hand decontamination: nurses' opinions and practices. *Nursing Times* 1995 ; 91 : 425.
- 28- Henry K, Campell S, Collier R P, O'boyle Williams C. Compliance with universal precautions and needle handling and disposal practices among emergency department staff at two community hospitals. *Am J Infect Control* 1994 ; 22 : 129-37.
- 29- Vincent A, Arsac S, Savey A, Tressiers B, Fabry J. Audit des pratiques : Observance de l'hygiène des mains dans les établissements de santé. Rapport d'analyse Inter-région Sud-Est. CCLIN Sud-Est 2007.
- 30- Laustsen S, Lund E, Bibby B.M, Kristensen B, Thulstrup A. M, Kjolseth Moller J. Cohort Study of Adherence to Correct Hand Antisepsis Before and After Performance of Clinical Procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 ; 30 : 172-8.



La Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse

organise son

XXI^{ème} congrès national (Tunis ; 21 – 23 avril 2011)

Les thèmes :

- Les infections ostéo-articulaires sur prothèses
- Les infections virales émergentes
- Les infections parasitaires et fongiques du système nerveux central

SIX CAS D'ACTINOMYCOSES

SIX CASES OF ACTINOMYCOSIS

A. Aouam¹, C. Loussaief¹, A. Toumi¹,
H. Ben Brahim¹, F. Ben Rhomdane¹,
A. Zakhama², M. Chakroun¹

1- Service des Maladies Infectieuses.
2- Service d'Anatomie Pathologique.
EPS Fattouma Bourguiba, Monastir. Tunisie.

Correspondance :

Dr Mohamed Chakroun
Service des Maladies Infectieuses.
EPS Fattouma Bourguiba, 5019 Monastir.
E-mail : mohamed.chakroun@rns.tn

Article reçu le 4/08/2010, accepté le 30/09/2010.

Résumé :

L'actinomycose est une affection granulomateuse rare due à des bactéries anaérobies du genre Actinomyces. Ses localisations sont multiples pouvant simuler un processus inflammatoire, néoplasique ou infectieux à pyogènes.

Nous rapportons 6 cas d'actinomycose dont le diagnostic était retenu sur des critères anatomopathologiques. L'évolution était favorable sous antibiothérapie adaptée et prolongée. Ce travail illustre les difficultés diagnostiques et l'importance de l'examen anatomopathologique qui doit être systématique.

Mots clés : Actinomyces, histologie, antibiothérapie.

Abstract:

Actinomycosis is a rare granulomatosis infection caused by anaerobic bacteria; Actinomyces. There are many locations of actinomycosis and they can simulate an inflammatory or malignant process or pyogenic infection.

We report 6 cases of actinomycosis. The diagnosis was confirmed by an anatomopathologic exam. The evolution was marked by an improvement after prolonged antibiotic treatment. This study shows the difficulties in the diagnosis of actinomycosis and the importance of systematic histopathological examination.

Key words : Actinomyces, histology, antibiotherapy.

INTRODUCTION

L'actinomycose est une infection granulomateuse chronique due à des bactéries anaérobies du genre *Actinomyces*. *Actinomyces israelii* constitue l'espèce la plus fréquente.

L'actinomycose est une infection rare, à localisations multiples, et confondue fréquemment avec un processus inflammatoire, néoplasique ou infectieux à pyogènes [1, 2].

Notre série souligne le polymorphisme clinique de l'actinomycose et l'intérêt de l'examen anatomopathologique.

MALADES ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur six malades hospitalisés pour une actinomycose dans le service des Maladies Infectieuses de l'hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir, durant la période allant du 1^{er} Avril 1999 au 31 Août 2007. Le diagnostic était retenu dans tous les cas sur les données de l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique ou d'une pièce opératoire. Les données cliniques, épidémiologiques, biologiques et évolutives étaient recueillies.

RESULTATS

Il s'agissait de 3 hommes et 3 femmes, âgés en moyenne de 46 ans (32-65 ans). L'interrogatoire n'avait pas noté d'antécédents pathologiques particuliers, ni de comorbidité. Le mode de début était insidieux dans tous les cas. Le délai moyen de diagnostic était de 13 mois (2-36 mois). La symptomatologie était peu spécifique, une fièvre était notée dans un cas, une douleur localisée dans 2 cas, des signes inflammatoires locaux dans 3 cas, une fistule suintante dans 3 cas et une dysphonie dans 1 cas (tableau 1).

Tableau 1 : Symptomatologie clinique

Table 1 : Clinical symptoms

| Signes cliniques | Nombre de cas |
|------------------------------|---------------|
| Signes inflammatoires locaux | 3 |
| Fistule suintante | 3 |
| Douleur localisée | 2 |
| Fièvre | 1 |
| Dysphonie | 1 |

Les localisations étaient cutanées (2 cas), osseuses (2 cas), intestinale (1 cas) et ORL (1 cas).

Le diagnostic évoqué en préopératoire était un processus tumoral dans 3 cas, une tuberculose digestive dans 2 cas et une infection à bactéries pyogènes dans 1 cas. Dans les 2 cas d'atteinte osseuse, la radiographie standard et la TDM avaient montré des images d'ostéolyse sans séquestres. Dans le cas d'atteinte des cordes vocales, l'endoscopie laryngée avait montré une image bourgeonnante de la corde vocale droite, faisant 1,5 cm de diamètre pouvant évoquer un processus néoplasique.

Une hyperleucocytose (leucocytes >10000/mm³) était notée dans un cas et une élévation de la CRP (> 20 mg/l) dans 2 cas. Le diagnostic était confirmé par l'examen anatomopathologique de la pièce de résection chirurgicale dans tous les cas. Il avait mis en évidence des grains actinomycosiques (Figure 1).

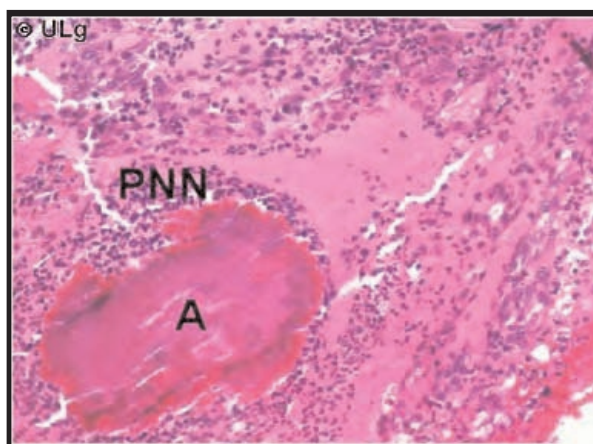


Figure 1 : Aspect histologique de l'actinomycose

Figure 1 : Histological aspect of actinomycosis

Le traitement était médicochirurgical dans tous les cas. L'antibiothérapie de première intention prescrite était la pénicilline G à la dose de 24 millions d'unités/jour pendant 16 jours (15 - 18 jours) dans tous les cas. Le relais par voie orale était à base de sulfaméthoxazole-triméthoprime (2400/480 mg/jour) dans 4 cas et d'amoxicilline (4 g/jour) dans 2 cas. La durée totale de l'antibiothérapie était de 6 mois (5-7 mois). L'évolution était favorable dans tous les cas. Tous les malades étaient revus régulièrement à la consultation. Aucun malade n'avait présenté de récurrence avec un recul moyen de 18 mois (6-24 mois).

DISCUSSION

L'actinomycose est une affection rare, décrite depuis 1876 par Israel et Wolf. Le germe responsable est un bacille à Gram positif, anaérobie, filamenteux, saprophyte des cavités buccale, digestive et surtout génitale chez la femme [1, 2, 3]. La principale espèce pathogène est *A. israelii* [3]. Il devient pathogène à la suite d'une effraction de la barrière muqueuse : contusion, traumatisme ou un acte chirurgical avec une dissémination locale [1]. Après invasion, des abcès uniques ou multiples vont se constituer, évoluant progressivement vers l'induration, la fluctuation et la fibrose.

L'évolution chronique de l'infection s'accompagne de la formation de trajets fistuleux drainant les lésions avec une possibilité d'extension vers les viscères, les articulations et le système nerveux central [4]. La dissémination hémotogène ou lymphatique est rare [5, 6].

L'actinomycose s'observe habituellement chez l'adulte jeune avec une nette prédominance masculine (4H/1F) [7]. Dans notre étude, on n'a pas noté l'habituelle prédominance masculine. La localisation la plus fréquente est cervico-faciale (50-60%), suivie par la localisation thoracique (20-25%) et abdominale (15-20%) dont l'atteinte intestinale observée dans 3% des cas [5]. L'atteinte osseuse est observée dans 15% des cas [1]. Dans notre étude, la localisation intestinale était notée dans un cas et osseuse dans 2 cas.

Le tableau clinique est très variable et peu spécifique. Cette absence de spécificité doit faire discuter plusieurs diagnostics différentiels en particulier un processus tumoral, un abcès à pyogènes, une tuberculose ou une affection inflammatoire. Le diagnostic est difficile et souvent retardé du fait de l'évolution insidieuse [5, 6]. Dans notre série, le délai moyen de diagnostic

était de 13 mois. Le diagnostic positif est bactériologique et/ou anatomopathologique. Le diagnostic microbiologique est difficile car il nécessite une inoculation directe et rapide sur un milieu approprié en anaérobiose stricte [1, 3, 5]. La culture bactérienne n'est positive que dans 50% des cas [3]. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence à l'examen histologique de grains actinomycosiques [5]. Du centre de ces grains, des filaments courts non septés s'échappent en rayon de roue. Ils sont positifs aux colorations de PAS et de Grocott (Figure 2). Cet aspect est très évocateur d'actinomycose mais peut se voir dans d'autres affections bactériennes, notamment celle à *Nocardia asteroides*. Dans notre série, le diagnostic était confirmé dans tous les cas par l'examen anatomopathologique.

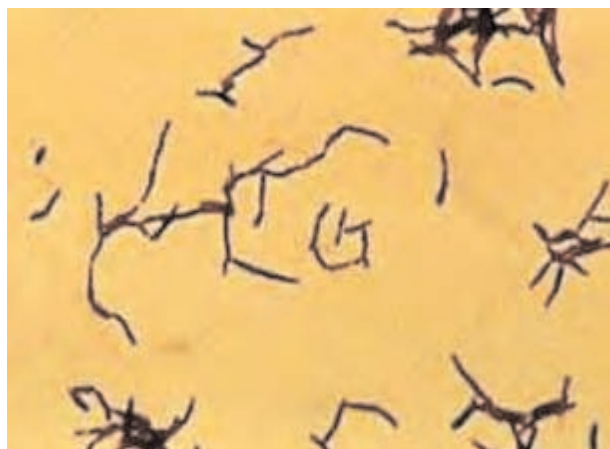


Figure 2 : Forte positivité des filaments à la coloration de Grocott (x400).
Figure 2 : Higher positivity of filaments at Grocott coloration (x400).

Le traitement médical de choix des actinomycoses est la pénicilline G utilisée à la dose quotidienne de 10 à 20 millions d'unités/jour, par voie intraveineuse, pendant 4-6 semaines, relayée par la pénicilline V ou A pour une durée totale de 6 à 12 mois [1, 2, 5, 7]. D'autres antibiotiques sont actifs comme la clindamycine, la rifampicine et les cyclines. Les sulfamides représentent également une alternative thérapeutique. Ils sont les premiers antibiotiques à avoir été décrit comme ayant une activité sur les *Actinomyces*. Il faut préciser que la sensibilité in vitro d'*Actinomyces* au cotrimoxazole n'a jamais été rapportée dans la littérature. Toutefois, quelques cas cliniques tunisiens avaient montré son efficacité dans le traitement des

actinomycoses [3, 4, 8]. De même, Metgud a rapporté un cas d'actinomycose cutanée à *A. viscosus* résistant à la pénicilline et traité avec succès par le cotrimoxazole [9]. Tous nos patients avaient bénéficié d'un traitement par la pénicilline. Trois malades avaient reçu du cotrimoxazole en deuxième intention avec une bonne évolution clinique.

La chirurgie d'exérèse garde sa place en cas de lésions fistulisées ou abcédées ainsi que dans les formes osseuses [5, 6].

L'évolution de l'actinomycose est généralement favorable sous antibiothérapie. Le pronostic reste lié à la localisation et à la précocité du traitement médical et/ou chirurgical.

CONCLUSION

En raison de complications potentiellement sévères, le diagnostic d'actinomycose devrait être évoqué devant toute lésion pseudotumorale ou une infection chronique d'étiologie indéterminée. Les résultats négatifs de la bactériologie doivent être interprétés avec prudence et l'examen anatomopathologique doit être systématique.

Références

- 1- Houman M H, Ben Ghorbel I, Rammah Ben Achour N et al. Actinomycose vertébrale avec compression médullaire. A propos d'un cas. Rev Med Interne 2001 ; 22 : 567-70.
- 2- Mtaallah M H, Ben Hassouna J, Bouzid T et al. Actinomycose pelvienne pseudotumorale avec atteinte multiradiculaire lombosacrée. A propos d'un cas. Gyneco Obstet Fert 2005 ; 33 : 586-9.
- 3- Toumi A, Loussaief C, Chakroun M, Ben Romdhane F, Zakhama A, Bouzouïa N. Actinomycose des os du pied : un diagnostic à ne pas méconnaître. Rev Med Interne 2005 ; 26 : 988-90.
- 4- Ben Romdhane F, Bouguerra C, Loussaief C et al. Actinomycose digestive simulant une maladie de crohn. Rev Tun Infectiol 2007, 1 : 33-5.
- 5- Bittar I, Cohen Solal JL, Cabani P. L'actinomycose abdominopelvienne. Ann Chir 2001 ; 126 : 494-6.
- 6- Gaspar N, Chalumeau M, Raymond J et al. Actinomycose primitive de l'os iliaque chez un enfant. Med Mal Infect 2000 ; 30 : 295-8.
- 7- Ayadi-Kaddour A, Mlika M, Marghli A, Braham E, Kilani T, El Mezni F. Une suppuration thoracique fistulisante. Actinomycose thoracique avec atteinte pulmonaire et pariétale. Med Mal Infect 2008 ; 38 : 225-7.
- 8- Chakroun M, Battikh R, Bouzouaïa N, Bakir A, Zribi A. Actinomycose de la base du crâne. Med Mal Infect 1995 ; 25 : 945-9.
- 9- Metgud SC, Sumati H, Sheetal P. Cutaneous actinomycosis: a rare case. Indian J Med Microbiol 2007 ; 25 : 413-5.

UN CAS DE MENINGITE GRAVE A STREPTOCOQUE DU GROUPE A CHEZ L'ADULTE

A CASE OF SERIOUS GROUP A STREPTOCOCCAL MENINGITIS IN ADULT

M. El Fane, L. Marih, M. Sodqi,
F. Ihibbane, A. Ouladlahsen,
K. El Filali Marhoum, A. Chakib

Service des Maladies Infectieuses.
CHU Ibn Rochd, Casablanca - Maroc.

Correspondance :

Dr Mouna El Fane
Lotissement Fatima Zahra10, Rue 12
mètres, imm 10, Appt 8, Hay Mohammadi,
Casablanca. Maroc.
Email : elfanemouna@gmail.com

Article reçu le 15/08/2010, accepté le 29/01/ 2011.

Résumé :

Streptococcus pyogenes ou streptocoque du groupe A (SGA) est une cause bien connue d'une variété d'infections aussi bien locales comme l'amygdalo-pharyngite, la lymphadénite cervicale, l'otite moyenne, la cellulite, l'érysipèle, que générale et plus sévère comme la scarlatine, l'ostéomyélite, la fasciite nécrosante, la septicémie et le syndrome de choc toxique. Néanmoins, ce germe pathogène reste une cause inhabituelle de la méningite bactérienne aigue. La méningite à SGA reste très rare en particulier chez l'adulte pour lequel la fréquence de cette affection représente moins de 1% des cas de méningites. Nous rapportons un cas de méningite à streptocoque du groupe A chez l'adulte compliquée de trouble de conscience, de déficit neurologique et d'hydrocéphalie triventriculaire ayant bien évolué sous antibiothérapie et dérivation ventriculo-péritonéale.

Mots clés : Méningite, streptocoque du groupe A, *Streptococcus pyogenes*, adulte.

Abstract:

Streptococcus pyogenes is a well-known cause of a variety of clinical infections including local symptoms such as tonsillopharyngitis, cervical lymphadenitis, otitis media, cellulites, erysipelas, as well as more severe diseases such as scarlet fever, osteomyelitis, necrotizing fasciitis, sepsis, and toxic shock syndrome. However, acute bacterial meningitis caused by this pathogen is unusual. Group A streptococcus meningitis is uncommon in adults. The incidence of this disease represents less than 1% of the cases of meningitis. We report a case of group A streptococcus (GAS) meningitis in an adult patient complicated with consciousness trouble, neurological deficiency and triventricular hydrocephalus, which improve under antibiotics and ventricular derivation.

Key words : Meningitis, group A streptococcal, *Streptococcus pyogenes*, adult.

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, des infections invasives dues au streptocoque du groupe A (SGA) ont été rapportées dans la littérature de plus en plus fréquemment. Néanmoins, la méningite à SGA reste une entité rare et même exceptionnelle et seul quelques cas isolés ont été décrits. Chez l'adulte, la méningite à SGA est habituellement de bon pronostic et survient généralement sur des terrains sans antécédents pathologiques particuliers alors que chez l'enfant, l'évolution est souvent sévère [1]. Nous rapportons un cas de méningite à streptocoque du groupe A compliquée d'hydrocéphalie triventriculaire.

OBSERVATION

Mr E.R, âgé de 60ans, ayant comme antécédent pathologique une sinusite chronique non traitée, est admis dans le service des maladies infectieuses du CHU Ibn Rochd pour troubles de conscience avec hémiparésie droite. Le patient se plaignait trois jours avant son admission de céphalées intenses rebelles aux antalgiques avec vomissements alimentaires en jet évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 40°C. L'examen somatique à l'admission trouvait un patient inconscient (score de Glasgow à 12/15), fébrile à 40°C, tachycarde à 120 battements / min, eupneïque à 16 cycles / min. L'examen neurologique trouvait une raideur de la nuque, une hémiparésie droite avec des réflexes ostéotendineux normaux. Le reste de l'examen somatique était sans particularités. La tomodynamométrie cérébrale avait montré une prise de contraste méningée exagérée avec une hydrocéphalie triventriculaire modérée. La ponction lombaire a ramené un liquide céphalorachidien (LCR) d'aspect trouble contenant 7600 cellules /mm³ dont 100% de polynucléaires neutrophiles. La coloration de Gram sur le culot de centrifugation du LCR montrait des cocci gram positifs en diplocoques et en chaînettes évoquant un streptocoque.

L'examen biochimique montrait une hyperalbuminorachie à 4,23g /l et une hypoglycorachie à 0,2 g /l. La recherche d'antigènes solubles était négative pour l'Haemophilus influenzae b, le méningocoque, le streptocoque du groupe B et le pneumocoque. La culture sur gélose au sang frais a mis en évidence un streptocoque bêta hémolytique groupe A. Les hémocultures étaient stériles. L'hémogramme montrait une hyperleucocytose à 24830 éléments / mm³ avec une prédominance des polynucléaires neutrophiles. La CRP était élevée à 305,4 mg /l. L'échographie cardiaque n'a pas révélé d'anomalie. La radiographie du thorax montrait une opacité pulmonaire basale droite et celle des sinus un comblement du sinus maxillaire gauche. Le patient a été traité par céftriaxone à la dose de 4g/j en perfusion intraveineuse associée à la méthylprednisolone en perfusion à raison de 240 mg/j et du phénobarbital. Il a bénéficié d'une dérivation ventriculo-peritonéale. L'évolution a été marquée par la reprise de la conscience à j4 du traitement, la régression du déficit neurologique et l'apyrexie et, au plan biologique, par la normalisation des globules blancs, de la CRP et la régression du nombre d'éléments au niveau du LCR.

DISCUSSION

La méningite streptococcique est le plus souvent causée par *Streptococcus pneumoniae* chez l'adulte et les streptocoques du groupe B chez le nouveau-né [2]. Les autres groupes ne sont

qu'exceptionnellement responsables de méningites. L'épidémiologie des infections à SGA a été marquée, à la fin des années 1980, par l'augmentation de l'incidence des infections invasives et l'émergence de clones résistants aux macrolides [3, 4]. Cependant les cas de méningites dus aux SGA restent très rares, en particulier chez l'adulte pour lequel la fréquence de cette affection représente moins de 1% des cas de méningites [5-8]. Une revue des cas bien documentés de la littérature anglo-saxonne sur 10 ans jusqu'en 1991 relève treize cas chez l'enfant et six cas chez l'adulte [8]. Depuis, d'autres observations ont été rapportées [7]. Dans le cas présent, le streptocoque du groupe A obtenu à la culture était inattendu. Le SGA est un pathogène strictement humain, parfois retrouvé à l'état de portage oropharyngé ou cutané. Il est responsable d'un large éventail d'infections bénignes ou sévères qui peuvent se compliquer ultérieurement de pathologies post-infectieuses auto-immunes [9]. L'atteinte méningée est généralement secondaire à des foyers infectieux de type otite, pharyngite, plaie cutanée. Certains cas ont été décrits après un traumatisme crânien ou après des examens invasifs comme les myélographies [6]. Chez notre patient, la sinusite représente probablement la porte d'entrée de la méningite. Cependant, environ 30 % des méningites à SGA décrites dans la littérature restent inexplicables [7]. Dans une série décrite par Van de Beek [8] concernant 41 cas de méningite à SGA entre 1987 et 2000, l'otite moyenne aiguë était notée dans 43% des cas, l'otite moyenne chronique dans 10% des cas et la sinusite dans 8% des cas. Parmi les autres facteurs de risque de méningite à SGA, on trouve l'implant cochléaire. Le premier cas rapporté de méningite à SGA sur implant cochléaire a été publié en 2005 [10]. La protéine M de *Streptococcus pyogenes* est un important facteur de virulence. Sa production est codée par le gène emm, et l'analyse moléculaire permet de classer un nombre sans cesse croissant de types emm. Le type emm correspond au type M (p. ex., M1 = emm 1) lorsque la souche appartient à l'un des types M reconnus à l'échelle internationale. Le typage du gène emm permet de classer un grand nombre de souches pour lesquelles il n'existe pas d'antisérums M classiques. Le typage emm est donc un outil plus spécifique. Un nombre limité de type emm ont été associés à des infections invasives dues à des SGA comme les types 1, 3, 4, 6, 12 et 28 [4, 7]. La réaction cellulaire du LCR est habituellement importante, cependant, des méningites à LCR sans réaction leucocytaire ont été décrites. La coloration de Gram effectuée sur le frottis du LCR est positive dans près de 70 % des cas. La glycorachie est basse dans 53 % et la protéinorachie est élevée dans 73 % des cas. L'hémoculture est positive dans 64 % des cas [9]. Le traitement de première ligne est la pénicilline G par voie intraveineuse, étant donné qu'il n'y a eu aucune résistance documentée de SGA à cet antibiotique [6, 8]. En cas d'allergie à la pénicilline, une céphalosporine de troisième génération peut être une alternative, bien que leur activité intrinsèque sur *Streptococcus pyogenes* soit inférieure aux pénicillines *in vitro* [5]. L'évolution est généralement favorable sous une antibiothérapie adaptée. Les méningites à SGA sont habituellement de bon pronostic [6]. Une très grande différence a été notée concernant l'évolution, la morbidité et la mortalité liées à la méningite à SGA chez l'adulte et l'enfant [6]. Les enfants semblent avoir des taux de morbidité et de mortalité par méningite à SGA plus élevés. Une série de 51 cas a montré une prévalence de séquelles de 44 % chez l'enfant contre 7 % chez l'adulte [6, 8]. De même, le pronostic de la méningite à SGA est meilleur par rapport à celui des méningites à pneumocoque, à streptocoque de groupe B ou à

Méningite grave à streptocoque du groupe A

bacille à Gram négatif et similaire à celui des méningites à méningocoque ou à *Haemophilus Influenzae*. La guérison sans séquelle est la règle sous réserve d'un traitement rapide et adapté [5, 6]. Chez notre patient, la méningite a été compliquée d'hydrocéphalie triventriculaire responsable de troubles de conscience et de déficit neurologique. Cette complication semble très rare, elle n'a pas été décrite dans les cas rapportés dans la littérature. La vaccination contre le SGA, qui est actuellement en cours de développement, pourrait à l'avenir être utile pour éviter cette forme de méningite [4].

CONCLUSION

Nous avons présenté une nouvelle observation de méningite grave à SGA qui a bien évolué sous traitement antibiotique par ceftriaxone. Les cliniciens doivent toujours garder en mémoire que des cas sporadiques de méningite à SGA peuvent survenir et avoir une évolution foudroyante avec des séquelles neurologiques très graves.

Références

- 1- Hentgen V, Levy C, Bingen E, Cohen R. Méningite à streptocoque A : caractéristiques d'une méningite rare chez l'enfant. Arch Pédiatr 2008 ; 15 : 154-7.
- 2- Berner R, Herdeg S, Gordjani N, Brandis M. Streptococcus pyogenes meningitis: report of a case and review of the literature. Eur J Pediatr 2000 ; 159 : 527-9.
- 3- Lamagni T, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J et al. The epidemiology of severe Streptococcus pyogenes associated disease in Europe. Euro Surveill 2005 ; 10 : 9.
- 4- Bidet P, Plainvert C, Doita C, Mariani-Kurkdjiana P, Bonacorsib S, Lepoutred A. Infections à Streptococcus pyogenes ou streptocoque du groupe A chez l'enfant : données du Centre national de référence (CNR). Arch Pédiatr 2010; 17 : 201-8 .
- 5- Mathur P, Arora NK, Kapil A, Das BK. Streptococcus pyogenes meningitis. Indian J Pediatr 2004; 71 : 423-6.
- 6- Fanella S, Embree J. Group A streptococcal meningitis in a pediatric patient Can J Infect Dis Med Microbiol 2008 ; 19 : 306-8.
- 7- Amrouche M, Bekondi Y, Kappe C, Bouvet A, Bercion R. Premiers cas de méningites à streptocoque du groupe A rapportés en république centrafricaine. Med Trop 2006 ; 66 : 87-9.
- 8- Van de Beek, De Gans J, Spanjaard L, Sela S, Vermeulen M, Dankert J. Group A streptococcal meningitis in adults: Report of 41 cases and a review of the literature. Clin Infect Dis 2002 ; 34 : 32.
- 9- Giovannoni Pandas G: overview of the hypothesis. Adv Neurol 2006 ; 99: 159-65.
- 10- Pettersen G, Ovetchkine P, Tapiero B. Group A streptococcal meningitis in a pediatric patient following cochlear implantation: Report of the first case and review of the literature. J Clin Microbiol 2005 ; 43 : 5816-8.

PSORIASIS PUSTULEUX GENERALISE INAUGURAL DECLENCHE PAR UNE SEPTICEMIE A *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS ACTIVATED BY *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SEPTICAEMIA

A. Hawilo¹, A. Mebazaa¹,
R. Abdelmalek², R. Cheikhrouhou¹,
H. Moula¹, H. Zribi¹, S. Trojjet¹,
I. Zaraa¹, D. El Euch¹, M. Mokni¹,
T. Ben Chaabane², A. Ben Osman¹

1- Service de Dermatologie. Hôpital la Rabta, Tunis. Tunisie

2- Service de Maladies Infectieuses. Hôpital la Rabta, Tunis.Tunisie

Correspondance :

Dr Amel Mebazaa
Service de Dermatologie
Hôpital La Rabta. Jabbari 1007,
Tunis-Tunisie
Email: amebazaa@yahoo.fr

Article reçu le 2/05/2010, accepté le 29/11 2010.

Résumé :

Introduction : Le psoriasis pustuleux généralisé est une forme sévère de psoriasis. La poussée pustuleuse complique le plus souvent un psoriasis commun connu, suite à une prise médicamenteuse ou à une infection, ou exceptionnellement, peut inaugurer la maladie psoriasique. Nous rapportons le cas d'un psoriasis pustuleux généralisé déclenché par une septicémie à Klebsiella pneumoniae et discutons les particularités de cette association.

Observation : Homme de 43 ans était hospitalisé pour une éruption pustuleuse profuse évoluant depuis une semaine dans un contexte d'altération de l'état général, de fièvre et de diarrhée liquidienne. Le patient rapportait l'ingestion d'un sandwich au thon 48 heures avant le début des symptômes. La biologie notait une hyperleucocytose, une cytolysse hépatique et une CRP élevée. L'histologie cutanée était en faveur d'un psoriasis pustuleux. Trois hémocultures, une coproculture et une culture sur cathéter étaient positives à Klebsiella pneumoniae. Le patient a bénéficié d'une antibiothérapie. Le psoriasis pustuleux était traité par acitrétine. L'évolution était progressivement favorable.

Conclusion : Le psoriasis pustuleux généralisé est une affection rare et potentiellement grave. Son pronostic est conditionné par les complications notamment infectieuses.

Mots clés : Psoriasis, pustuleux, Zambush, septicémie, Klebsiella pneumoniae.

Abstract:

Background : Generalized pustular psoriasis is a severe form of psoriasis. The pustular dermatosis complicates a known psoriasis frequently after a medicinal taking or infection. It exceptionally inaugurates the psoriatic disease. We report a case of generalized pustular psoriasis triggered by Klebsiella pneumoniae septicemia and discuss the characteristics of this association.

Case report : A 43-year-old man, was hospitalized for a profuse pustular eruption evolving for one week with altered general state, fever and liquid diarrhoea. The patient ate a tuna sandwich 48 hours prior to the onset of symptoms. The Biology showed a hyperleucocytosis, elevated C Reactive Protein and hepatic cytolysis. The skin histology demonstrated a pustular psoriasis. Three blood samples, a coproculture and a catheter culture showed Klebsiella pneumoniae. The patient was treated with antibiotics. The pustular psoriasis was treated by acitretin. The evolution was gradually favourable.

Conclusion : Generalized pustular psoriasis is a rare and severe affection. Its prognosis is mainly conditioned by infectious complications.

Key words : Psoriasis, pustular, Zambush, septicemia, Klebsiella pneumonia.

INTRODUCTION

Le psoriasis pustuleux généralisé (type Zumbusch) est une pustulose amicrobienne, considérée comme une forme sévère de psoriasis, relativement rare [1-3]. Ses circonstances d'apparition sont variables. La poussée pustuleuse peut survenir sur un psoriasis commun connu à la suite d'une prise médicamenteuse ou d'une infection et apparaître alors comme une complication, ou inaugurer de façon plus exceptionnelle la maladie psoriasique [2].

Nous rapportons une observation d'un psoriasis pustuleux généralisé inaugural déclenché par une septicémie à *Klebsiella pneumoniae*.

OBSERVATION

Un homme de 43 ans, aux antécédents de polyarthralgies fugaces non étiquetées, traitées par prednisone 10 mg/j et salazopyrine 2 g/j depuis 2 ans, était hospitalisé en dermatologie pour une éruption érythémato-pustuleuse du visage, du tronc et des membres évoluant depuis une semaine dans un contexte d'altération de l'état général, de fièvre non chiffrée et de diarrhée liquidienne. Aucune prise médicamenteuse récente ou voyage en zone tropicale n'étaient rapportés. Cependant, le patient signalait l'ingestion d'un sandwich au thon 48 heures avant le début des symptômes.

L'examen notait une altération importante de l'état général avec une température à 40,7°C et une asthénie profonde. L'examen cutané avait montré une éruption érythémato-pustuleuse généralisée faite de larges placards érythémato-œdémateux, peu squameux parsemés de pustules de petite taille, de couleur blanc laiteux, intéressant tout le tégument avec peu d'espaces de peau saine (photos 1 et 2).

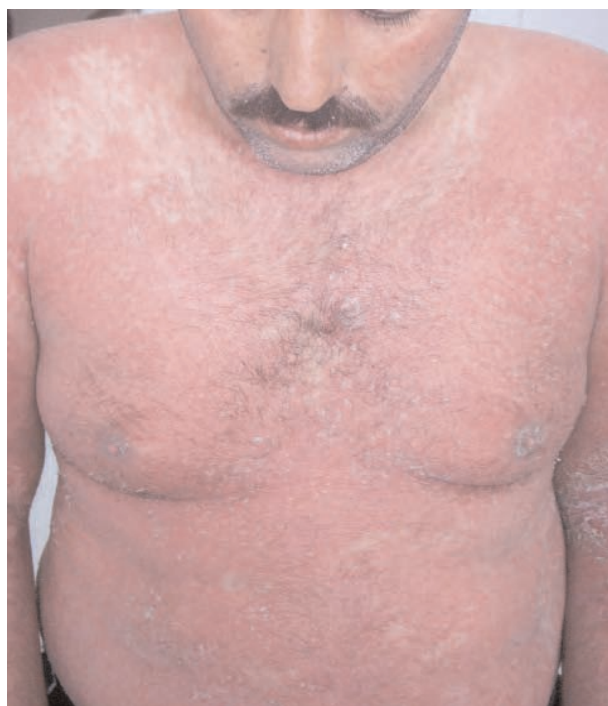


Figure 1 : Eruption érythémato-pustuleuse généralisée du tronc et des membres avec peu d'espaces de peau saine.

Figure 1 : Rash erythematous, generalized pustular trunk and limbs with few areas of healthy skin.



Figure 2 : Pustules blanc laiteux de petite taille reposant sur une peau érythémato-œdémateuse.

Figure 2 : Milky white pustules on size based on an erythematous-edematous skin.

Les muqueuses génitales et buccales étaient épargnées. Il existait un état squameux diffus du cuir chevelu sans alopecie. Les ongles des mains et des pieds étaient sains. Le reste de l'examen somatique était normal. A la biologie, il existait une hyperleucocytose à 35000/mm³ avec prédominance de polynucléaires neutrophiles (20000/mm³), une C réactive protéine à 112 mg/l et une cytolysé hépatique (ASAT : 185 UI/l, ALAT : 147 UI/l). Les sérologies des hépatites B, C et VIH étaient négatives. Un toxic shock syndrom à *Staphylococcus aureus* était initialement évoqué et le patient était traité par ofloxacine, 400 mg/j et gentamicine, 160 mg/j. Ultérieurement, 3 hémocultures et une coproculture se sont révélées positives à *Klebsiella pneumoniae*. La bactérie était en culture abondante au niveau des selles. Une septicémie à ce même germe à porte d'entrée digestive était retenue et la même antibiothérapie était maintenue. L'histologie cutanée avait montré un aspect caractéristique de pustule spongiforme de Kogöj-La Pierre dans les couches superficielles du corps muqueux, aspect très évocateur de psoriasis pustuleux. Devant la persistance de signes de sepsis (fièvre oscillante et hypovolémie) pendant 4 jours, une triple antibiothérapie associant céfotaxime, ofloxacine et métronidazole était introduite. L'évolution était marquée par la détérioration rapide de l'état général avec la survenue d'un choc septique nécessitant le transfert du malade au service de réanimation médicale. Le malade a alors bénéficié de drogue inotrope positive (noradrénaline) et d'une bithérapie à base d'imipénème et amikacine pendant 10 jours. Le psoriasis pustuleux était traité par acitrétine à la dose de 10 mg/j. Dès le contrôle de l'infection, le patient a favorablement évolué. En quelques jours, les pustules se sont asséchées, avec desquamation en larges lambeaux et évolution progressivement favorable.

DISCUSSION

Le psoriasis pustuleux généralisé (type Zumbusch) constitue une forme très rare et sévère de psoriasis, survenant habituellement après l'arrêt d'une corticothérapie systémique

ou plus rarement après prise médicamenteuse (sels de lithium, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, interféron alpha...) ou après une infection [1-3]. La pathogénie du psoriasis pustuleux reste mal connue [1]. Chez l'adulte, en l'absence de toute infection, l'inflammation provoque un afflux de leucocytes, en particulier, de polynucléaires neutrophiles qui forment des pustules blanches aseptiques [1]. Le rôle déclencheur des infections bactériennes ou virales est notamment mis en évidence chez l'enfant [4]. Le streptocoque du groupe A paraît être le germe le plus souvent en cause suivi par *Staphylococcus aureus* [5, 6]. *Klebsiella pneumoniae* est une entérobactérie commensale, isolée de l'environnement et de la flore fécale de l'homme et des animaux, incriminée dans un spectre large d'infections aussi bien communautaires que nosocomiales [7]. Chez notre patient, le tableau clinique était brutal avec la survenue une semaine avant son admission, d'une diarrhée liquidienne et d'une éruption érythémato-pustuleuse généralisée, dans un contexte d'altération de l'état général et de fièvre à 40°C. Une réaction toxi-médicamenteuse était suspectée mais rapidement éliminée devant l'absence de prise médicamenteuse récente. De plus, devant les signes de sepsis associés à une éruption cutanée généralisée, le tableau clinique cadrait bien avec une infection bactérienne, en particulier, le toxic shock syndrom lié au staphylocoque. L'éruption pustuleuse généralisée évoquait, par ailleurs, un psoriasis pustuleux généralisé ou une localisation cutanée de sa septicémie. L'histologie cutanée avait montré une image caractéristique de la pustule spongiforme multiloculaire aseptique de Kogøj-Lapierre siégeant dans les couches superficielles du corps muqueux de Malpighi [2]. De plus, les prélèvements bactériologiques cutanés étaient négatifs. L'infection à *Klebsiella pneumoniae* semble donc être le facteur déclenchant et inaugural du psoriasis pustuleux généralisé chez notre malade. L'évolution favorable sous antibiothérapie adaptée et rétinoïdes systémiques conforte le diagnostic de psoriasis pustuleux induit par l'infection.

Le psoriasis pustuleux généralisé (type Zumbusch) est en lui-même une pathologie grave pouvant menacer le pronostic vital de part les complications métaboliques et infectieuses [3, 8]. Cependant, le pronostic de ce type particulier de psoriasis s'est nettement amélioré par les rétinoïdes systémiques [9, 10]. C'est en effet le traitement de choix de cette pustulose amicrobienne.

En cas d'échec ou de contre-indication, le méthotrexate voire les anti-TNF constituent une alternative thérapeutique intéressante [10, 11].

CONCLUSION

Le psoriasis pustuleux généralisé (type Zumbusch) est une affection rare et grave, à ne pas méconnaître. Dans notre cas, le psoriasis a été induit par une septicémie à *Klebsiella pneumoniae* à porte d'entrée digestive.

Références

- 1- Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology : current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 (Suppl 2) : ii 30-6
- 2- Naldi L. Psoriasis. *Dermatol Clin* 1995 ; 13 : 635-47.
- 3- Brenner M, Molin S, Ruebsam K, Weisenseel P, Ruzicka T, Prinz JC. Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2009 ; 161 : 964-6.
- 4- Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis in childhood. Report of thirteen cases. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 186-94.
- 5- Besgen P, Trommler P, Vollmer S, Prinz JC, Ezrin, Maspin, Peroxiredoxin 2, and Heat Shock Protein 27 : Potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol* 2010 ; 184 : 5392-402.
- 6- Cassandra M, Conte E, Cortez B. Childhood pustular psoriasis elicited by the streptococcal antigen: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003 ; 20 : 506-10.
- 7- Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 589-603.
- 8- Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007 ; 143:1493-9.
- 9- Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2005 ; 6 : 1725-34.
- 10- Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 2003 ; 295 (Suppl 1) : S43-54.
- 11- Puig L. Efficacy of treatment with infliximab in patients with moderate-severe psoriasis and high needs of therapy. A retrospective study of 43 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2008 ; 99 (Suppl 4) : 30-5.

HEMATOME SPONTANE DU REIN : UNE COMPLICATION RARE DE LA PYELONEPHRITE AIGUE CHEZ LE DIABETIQUE

SPONTANEOUS RENAL HEMATOMA : A RARE COMPLICATION OF ACUTE PYELONEPHRITIS AT THE DIABETIC

S. Toumi¹, A. Mzabi¹, F. Ben Fredj¹,
B. Mrad¹, H. Jemni², C. Laouani-
Kechrid¹

1- Service de médecine interne. CHU Sahloul, Sousse.Tunisie
2- Service de radiologie. CHU Sahloul, Sousse.Tunisie

Correspondance :

Dr Sarra Toumi
Service de médecine interne
CHU Sahloul.
Route de ceinture. 4054 Sousse – Tunisie.
Email : toumisarra@yahoo.fr

Article reçu le 15/04/2010, accepté le 10/12/ 2010.

Résumé :

Nous rapportons le cas d'une patiente diabétique de 65 ans, hospitalisée pour fièvre et douleur du flanc gauche en rapport avec une pyélonéphrite aigue. L'examen cytobactériologique des urines montrait une leucocyturie sans hématurie et la culture isolait *Escherichia coli*. Au troisième jour d'une antibiothérapie appropriée, la patiente présentait une aggravation de son état avec un collapsus et une chute de son taux d'hémoglobine, sans saignement évident. L'exploration par échographie et tomodensitométrie montrait une collection sous-capsulaire rénale gauche. Le drainage percutané de cette collection ramenait du sang coagulé liquéfié sans pus. Le diagnostic d'hématome spontané sous-capsulaire du rein était retenu. Un drainage chirurgical de l'hématome était réalisé avec une évolution favorable.

Mots clés : Diabète, hématome spontané sous capsulaire, pyélonéphrite aigue.

Abstract:

A 65-year-old diabetic woman was admitted with fever and left flank pain due to acute pyelonephritis. Urinalysis showed leukocyturia without hematuria, urine culture revealed *Escherichia coli*. On the third day of treatment by appropriate antibiotics, her condition worsened and presented collapses and decreased hemoglobinemia without any obvious bleeding. Ultrasonography and computed tomography showed a fluid collection in the subcapsular area of the left kidney. A Subsequent percutaneous drainage of this collection yielded the old bloody fluid. A spontaneous renal subcapsular hematoma was diagnosed. A surgical drainage of the hematoma was performed. The patient was discharged with complete recovery.

Key words : Diabetes, spontaneous subcapsular hematoma, acute pyelonephritis.

INTRODUCTION

La pyélonéphrite aiguë est une infection fréquente, habituellement sans gravité, chez la femme jeune. Elle est potentiellement grave chez le diabétique et le sujet âgé. L'abcès péri-rénal, la pyélonéphrite emphysémateuse et la nécrose papillaire sont les complications locales les plus connues. L'hématome spontané sous-capsulaire du rein (HSR) constitue une complication exceptionnelle de la pyélonéphrite aiguë.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'une patiente de 65 ans, diabétique et hypertendue depuis plusieurs années, hospitalisée pour une décompensation cétosique de son diabète dans un tableau de fièvre et douleur de la fosse lombaire gauche évoluant depuis trois jours. L'examen physique notait un bon état de conscience, une fièvre à 39°C, une tension artérielle à 180/85 mm Hg, un pouls à 90 battements/mn et une douleur à l'ébranlement de la fosse lombaire sans masse rénale palpable. L'examen des urines à la bandelette révélait une acétonurie et une leucocyturie à deux croix. Le bilan biologique trouvait une glycémie à 35 mmol/l, des leucocytes à 15000 éléments/mm³, une Protéine C-Réactive à 283 mg/l, une hémoglobine à 10 g/dl et une créatininémie à 125 µmol/l. L'examen cytotactériologique des urines (ECBU) montrait une leucocyturie pathologique sans hématurie. L'échographie rénale initiale ne montrait pas d'anomalies. La patiente était traitée par céfotaxime 3 g par jour, en association à une hydratation par du sérum physiologique et à une insulinothérapie ajustée aux chiffres glycémiques. Une souche d'E. coli sensible au céfotaxime était identifiée à l'uroculture. Au troisième jour d'antibiothérapie, alors que la cétose était jugulée et l'apyrexie obtenue, la patiente avait présenté une exacerbation des douleurs de la fosse lombaire gauche avec un tableau de collapsus, caractérisé par une chute de la tension artérielle à 70/40 mm Hg et un pouls filant, sans cause évidente. Un remplissage par macromolécules avait permis une stabilisation de l'état hémodynamique. L'hémoglobine était à 4 g/dl, aucune anomalie de l'hémostase n'était notée. L'exploration par échographie et tomodensitométrie

abdominale avait montré une collection péri-rénale gauche, de nature liquidienne, faisant 10 cm de grand axe (fig 1a et b). Une néphrostomie percutanée faite en urgence avait ramené du sang coagulé liquéfié sans pus. Un complément de prise en charge par drainage chirurgical a été réalisé entraînant une évolution favorable et le rétablissement de l'état hémodynamique. La tomodensitométrie rénale de contrôle avait montré la disparition de l'hématome et l'absence de tout processus tumoral ou vasculaire anormal. L'évolution était favorable, sans récurrence, avec un recul de 12 mois.

DISCUSSION

L'HSR est une affection rare pouvant survenir sur un rein normal ou pathologique. Les tumeurs rénales, de type adénocarcinome ou angiomyolipome, constituent plus de 50% des étiologies, les malformations vasculaires et les angéites nécrosantes (périartérite noueuse et maladie de Wegener) seraient à l'origine de 18 à 25% des HSR [1, 2]. La pyélonéphrite aiguë, qu'elle soit simple ou emphysémateuse, représenterait 7 à 10% des cas [2].

Une revue de la littérature a noté seulement 3 cas d'HSR secondaire à une pyélonéphrite aiguë chez le diabétique. Dans un cas, il s'agissait d'une femme de 44 ans, diabétique depuis 11 ans traitée par insuline, qui avait présenté une pyélonéphrite aiguë bilatérale à E. coli compliquée d'emblée par un HSR bilatéral [3]. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'une patiente âgée de 60 ans, diabétique de type 2, qui avait présenté une pyélonéphrite aiguë à E. coli, compliquée d'un HSR survenu au troisième jour d'une antibiothérapie adaptée [4]. Dans le troisième cas, il s'agissait d'une patiente diabétique âgée de 67 ans, qui avait consulté pour tableau de pyélonéphrite aiguë évoluant depuis 3 jours, compliqué d'un HSR au deuxième jour d'antibiothérapie [5].

Le mécanisme de survenue de l'HSR reste inexpliqué. Une augmentation rapide de pression au niveau des veines rénales pourrait être à l'origine d'un saignement en cas de tumeur et de la constitution d'un hématome au niveau de la loge rénale [1]. Chez le diabétique, des lésions vasculaires d'origine athéroscléreuse pourraient favoriser le saignement en cas de néphrite [5].

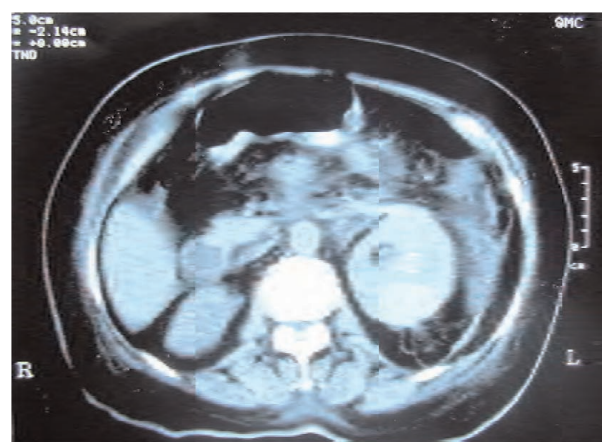
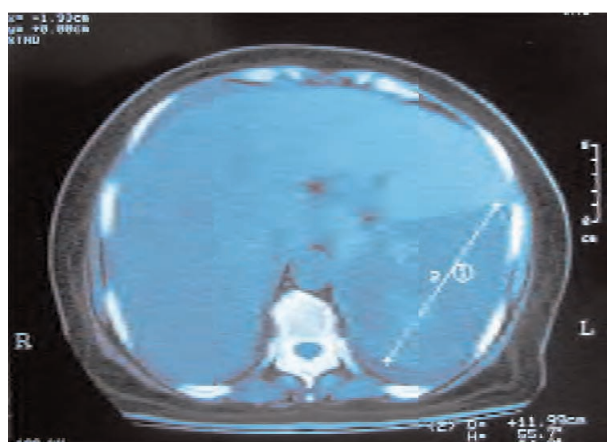


Figure 1 a & b : Tomodensitométrie abdominale sans injection de produit de contraste montrant une masse à composante liquidienne prédominante au niveau du pôle supérieur du rein gauche.

Figure 1 a & b : Abdominal CT without injection of contrast medium showing a mass fluid component predominant at the upper pole of left kidney

Le diagnostic d'HSR doit être évoqué devant l'association de douleurs lombaires, de signes d'hémorragie et d'une masse rétro péritonéale [2]. Chez un patient présentant une pyélonéphrite aigue, le diagnostic est à évoquer devant la persistance de douleurs de la fosse lombaire associée à l'apparition inexplicée de signes de collapsus. L'échographie montre une collection liquidienne péri rénale parfois cloisonnée. Cependant, il peut être difficile de faire la différence entre une masse tissulaire et une collection sanguine fraîche [6]. La tomodensitométrie sans injection de produit de contraste montre une augmentation de la taille du rein et une déformation de ses contours. Après injection, l'opacification du parenchyme et de la capsule permet de délimiter l'hématome qui ne se rehausse pas et qui peut refouler l'un des bords ou faces du rein.

Cet examen peut permettre également le diagnostic étiologique de l'hématome [3]. L'imagerie par résonance magnétique peut s'avérer utile en cas de contre indication aux produits de contraste iodés. Elle permet, par ailleurs, de visualiser les petites tumeurs [7].

L'angiographie peut être proposée quand le saignement est actif, dans un but d'embolisation [2]. L'attitude thérapeutique habituelle est une simple évacuation chirurgicale de l'hématome, ce qui prévient les complications à type de rupture spontanée hémorragique, d'abcédation ou de phénomènes compressifs qui peuvent aboutir à la destruction progressive du rein. Le pronostic de l'HSR pris en charge rapidement est relativement favorable, les récurrences sont rares.

CONCLUSION

Bien que l'HSR demeure une complication exceptionnelle de la pyélonéphrite aigue chez le diabétique, il est potentiellement grave et doit être évoqué devant des perturbations hémodynamiques survenant après une amélioration initiale. L'exploration par échographie ou tomodensitométrie rénale permet de poser le diagnostic. Le traitement de cette complication est essentiellement chirurgical et doit être entrepris en urgence.

Références

- 1- Daskalopoulos G, Karyotis I, Heretis I, Anezinis P, Mavromanolakis E, Delakas D. Spontaneous perirenal hemorrhage : a 10-year experience at our institution. *Int Urol Nephrol* 2004 ; 36 : 15-9.
- 2- Zhang JQ, Fieling JR, Zou KH. Etiology of spontaneous perirenal haemorrhage : a meta-analysis. *J Urol* 2002 ; 167 : 1593-6.
- 3- Jemni H, Tlili K, Saad J et al. Subcapsular hematoma complicating acute pyelonephritis. *J Radiol* 1996 ; 77 : 575-8.
- 4- Kim HJ, Kim SW, Jang WY, Kim YS, Park CK. Subcapsular hematoma as a complication of acute pyelonephritis: a case report. *J Korean Med Sci* 1998 ; 13 : 551-3.
- 5- You CF, Chong CF, Wang TL, Chen CC. Subcapsular renal hematoma complicating acute pyelonephritis. *J Emerg Med* 2008 , 39 : 400-2.
- 6- Mantel A, Sibert L, Thoumas D, Pfister C, Guérin JG, Grise P. Hématomes spontanés de la loge rénale: Stratégie diagnostique et thérapeutique. *Prog Urol* 1996 ; 6 : 409-14.
- 7- Balci NC, Sirvanci M, Tufek I, Onat L, Duran C. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage secondary to subscapular renal hematoma : MRI findings. *Magn Reson Imaging* 2001 ; 19 : 1145-8.

UN CAS DE PYOMYOSITE TUBERCULEUSE

A CASE OF PYOMYOSITIS TUBERCULOSIS

*E. Elleuch, L. Ammari, B. Kilani,
H. Tiouiri Benaissa, A. Ghoubantini,
F. Kanoun, R. Abdelmalek, T. Ben
Chaabane.*

Service des Maladies Infectieuses. Hôpital La Rabta, Tunis.Tunisie

Correspondance :

Dr Lamia Ammari
Service des Maladies Infectieuses. Hôpital
La Rabta, Tunis.
E-mail : lamia_ammari@yahoo.fr

Article reçu le 29/09/2010, accepté le 25/01/2011.

Résumé :

La pyomyosite bactérienne est une infection musculaire fréquemment due à des germes banals notamment chez l'immunocompétent. Cependant, des infections à germes spécifiques peuvent survenir même en l'absence de facteurs de risque préalables. Nous rapportons le cas d'une jeune patiente non immunodéprimée présentant une tuméfaction douloureuse de la cuisse d'évolution subaiguë sans syndrome infectieux. Son examen trouve une collection de la cuisse droite, confirmée par l'imagerie par résonance magnétique, révélant en outre une ostéo-arthrite associée du genou droit. Le diagnostic de pyomyosite tuberculeuse a été confirmé par l'identification de Mycobacterium tuberculosis au niveau de la culture du pus. La patiente a reçu un traitement anti-tuberculeux associé au drainage percutané de l'abcès. L'évolution clinique est favorable. Etant donné l'endémicité de la tuberculose dans notre pays, l'origine tuberculeuse doit être évoquée devant une infection musculaire bactérienne traînante même chez des patients jeunes sans facteurs prédisposants.

Mots clés : Pyomyosite, tuberculose, Mycobacterium tuberculosis, imagerie par résonance magnétique.

Abstract:

Pyomyositis is a muscular infection that is frequently due to commonplace bacteria particularly in immunocompetent patients. However, infections with specific germs can arise even without preliminary risk factors. We report the case of a young non-immunosuppressed patient, who has a sub acute painful tumefaction of a thigh without infectious signs. The clinical examination was in favour of thigh collection. The MRI confirmed this hypothesis and showed an associated osteo-arthritis of the knee. The pus microbiological examination was positive for Mycobacterium tuberculosis. She favourably evolved under antituberculous treatment and surgical drainage of the collection. As tuberculosis is endemic in our country, we should always consider this diagnosis even in young patients without predisposing factors.

Key words : Pyomyositis, tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Magnetic Resonance Imaging.

INTRODUCTION

La pyomyosite est une infection bactérienne primitive à tendance suppurative du muscle strié. *Staphylococcus aureus* est le germe le plus fréquemment retrouvé [1, 2]. Cependant, l'origine tuberculeuse est rarement décrite [3, 4]. Nous rapportons l'observation d'une pyomyosite tuberculeuse de la cuisse chez une patiente immunocompétente.

OBSERVATION

Mlle W.A, âgée de 22 ans, sans antécédents pathologiques, a été hospitalisée en Décembre 2007 dans le service des maladies infectieuses pour une tuméfaction douloureuse de la cuisse et du genou droit évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.

Le début de la symptomatologie remonte à un mois avant son admission, marqué par l'apparition d'une tuméfaction douloureuse de la cuisse et du genou droit augmentant progressivement de taille et entraînant une impotence fonctionnelle. La patiente n'a eu ni traumatisme ni plaie cutanée précédant la symptomatologie.

L'examen physique à l'admission a montré une patiente en bon état général, apyrétique. Il existe une tuméfaction de la face postéro-latérale de la cuisse droite, mal limitée, de 7 cm de grand axe, chaude, douloureuse, associée à une arthrite du genou droit. Le reste de l'examen somatique est normal.

La patiente a bénéficié d'une ponction aspiration de la collection, ramenant du pus franc. L'examen direct et la culture du pus sont négatifs. La ponction du genou droit a ramené un liquide trouble renfermant 300 éléments blancs/mm³ dont 80% de lymphocytes. Le liquide articulaire est stérile. A la biologie, l'hémogramme est normal. Il existe un syndrome inflammatoire biologique avec une vitesse de sédimentation à 80 mm à la première heure et une C-réactive protéine à 50 mg/l.

La radiographie standard du genou a montré un épaississement des parties molles avec une ostéolyse condylienne sans condensation périphérique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la cuisse et du genou a révélé un épanchement intra-articulaire du genou avec une prise de contraste de la synoviale qui était épaissie. La médullaire osseuse fémorale au niveau épiphysio-métaphysaire est le siège d'un hypersignal T2 (figure 1a), hyposignal T1 (figure 1b) avec présence d'une petite formation intra-osseuse métaphysaire externe arrondie mesurant 15 mm de grand axe en hypersignal T2 franc, se réhaussant en périphérie après injection de gadolinium avec la persistance d'une zone centrale hypointense (figure 1b). Les parties molles péri-osseuses intéressant les muscles vastes médial, intermédiaire et latéral des deux tiers inférieurs de la cuisse sont le siège d'un hypersignal T2. Le muscle vaste latéral est le siège d'une volumineuse collection liquidienne cloisonnée, prenant le contraste en périphérie. Il existe une deuxième collection péri-osseuse postérieure refoulant en arrière le paquet vasculaire.

Initialement, le diagnostic de pyomyosite de la cuisse droite associée à une ostéo-arthrite du genou à staphylocoque a été évoqué. La patiente a reçu une bi-antibiothérapie par Oxacilline (200mg/kg/j) et gentamicine (3 mg/kg/j). Devant l'absence d'amélioration clinique, cette antibiothérapie a été arrêtée au bout de 7 jours. Ainsi, l'origine tuberculeuse de cette pyomyosite a été suspectée. Une biopsie synoviale a montré une synovite hyperplasique siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe fait d'éléments lympho-plasmocytaires et de quelques polynucléaires, sans lésions granulomateuses. La recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants dans le pus a été négative à l'examen direct. *Mycobacterium tuberculosis* a été identifié à la culture du pus d'abcès, permettant de confirmer le diagnostic de la pyomyosite tuberculeuse. La radiographie thoracique a été normale et l'intradermoréaction à la tuberculine a été phlycténulaire.

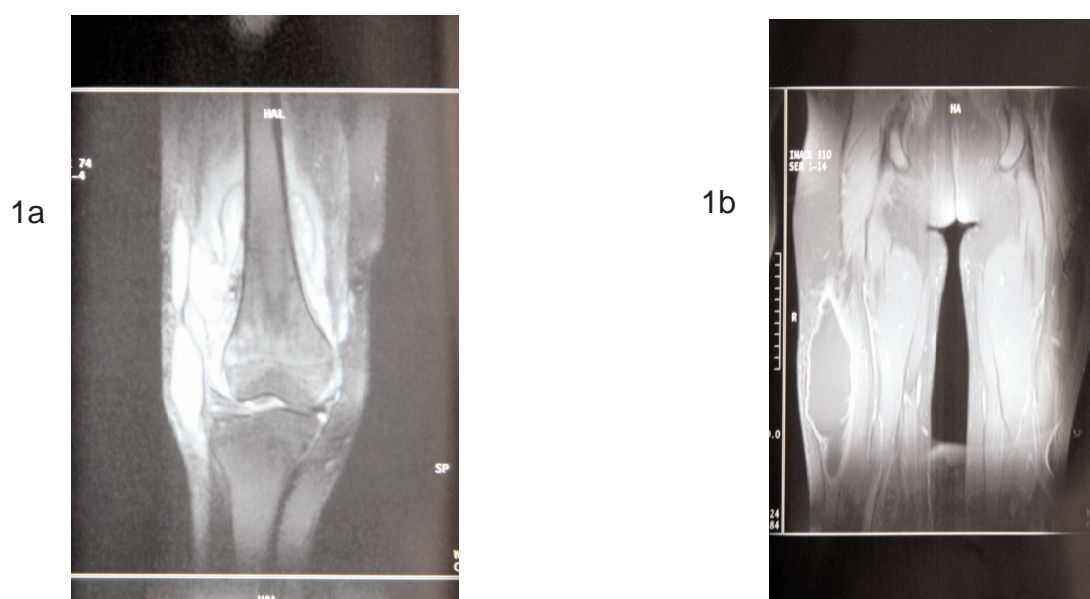


Figure 1 : IRM de la cuisse et du genou : (1a) coupe coronale en séquences T2 : épanchement intra-articulaire du genou avec prise de contraste de la synoviale épaissie. Présence d'une petite formation intra-osseuse métaphysaire externe arrondie en hyper signal T2. (1b) coupe coronale en séquences T1 après gadolinium : Présence d'une collection liquidienne volumineuse cloisonnée prenant le contraste en périphérie du muscle vaste latéral de la cuisse.

Figure 1 : MRI image of knee joint and thigh: (1a) coronal T2-weighted MRI image shows hydrarthrosis of knee, enhancement of synovium and hyperintense lesion of lateral metaphysic with erosion. (1b) coronal gadolinium-enhanced T1-weighted MRI image shows a large soft tissue mass of musculus vastus lateralis with peripheral enhancement.

Une quadruple antibiothérapie anti-tuberculeuse (isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide) a été prescrite pendant 2 mois, relayée par une bithérapie (isoniazide et rifampicine). Un drainage percutané de l'abcès de la cuisse a été réalisé, ramenant 600 ml de pus. Au terme de 16 mois de traitement anti-tuberculeux, l'évolution clinique était favorable, avec disparition de l'arthrite et de la collection de la cuisse. Quant à l'imagerie, une IRM de la cuisse faite après 12 mois de traitement avait conclu à une disparition de la collection des parties molles de la cuisse droite et de l'épanchement intra-articulaire et la persistance d'une anomalie du signal du condyle fémoral externe droit. Après un recul de 14 mois, aucune rechute n'a été observée.

DISCUSSION

La tuberculose demeure une pathologie endémique dans les pays en voie de développement. Les localisations extrapulmonaires représentent 10 à 20% des cas. Les pyomyosites tuberculeuses, faisant partie des myosites granulomateuses, sont rarement rapportées et elles surviennent chez 2% des sujets atteints de tuberculose [1, 2, 3, 4].

Le muscle strié est relativement résistant à l'infection puisque les bactériémies s'accompagnent rarement d'une localisation secondaire musculaire [5]. Il est classé parmi les tissus les plus résistants aux infections à mycobactéries. Cette résistance pourrait être expliquée par le contenu pauvre en oxygène, la forte concentration en acide lactique et la pauvreté en tissu réticuloendothélial [2, 6].

L'étiopathogénie de la localisation musculaire de l'infection est mal élucidée. Habituellement, l'atteinte du muscle strié au cours de la tuberculose est due soit à l'extension à partir d'un foyer ostéo-articulaire ou tendineux adjacent, soit à une inoculation directe, soit à une dissémination hématogène ou lymphatique [2, 3, 6, 7]. Dans des cas extrêmement rares, cette atteinte est primitive, liée à une fragilisation du muscle par une affection pré-existante telle que les traumatismes, la chirurgie, la présence de corps étrangers, l'ischémie, les connectivites et l'immunodépression [2, 3, 7, 8]. En effet, les sujets immunodéprimés sont à risque élevé de développer des myosites bactériennes ou fongiques [7]. C'est l'exemple de la corticothérapie prolongée qui peut réactiver une infection tuberculeuse latente par une suppression de l'activité bactéricide, une altération de la réponse des macrophages et des monocytes aux lymphokines et par la lymphopénie [1]. Pour notre patiente, l'atteinte musculaire est liée à l'existence d'une ostéoarthrite sous-jacente du genou.

Tous les muscles du squelette peuvent être touchés. Les muscles des membres inférieurs sont les localisations de prédilection de la tuberculose, la cuisse étant le plus souvent touchée [3]. D'autres muscles peuvent être atteints : les muscles pectoraux, le muscle grand dorsal, les muscles de l'avant bras et le muscle temporal [2]. L'âge de survenue est généralement avancé, entre 50 et 70 ans [1, 3]. Notre patiente est jeune, étant donné l'endémicité de la tuberculose dans notre pays.

Le diagnostic clinique de la pyomyosite reste difficile, en raison d'une symptomatologie clinique non spécifique surtout aux stades précoces [9].

De ce fait, l'imagerie est d'un grand apport dans la détection même des stades précoces. L'échographie et la tomographie par densité (TDM) restent moins performantes que l'IRM. L'échographie peut montrer une infiltration des fibres musculaires aux stades précoces ou un abcès déjà constitué [8].

La TDM peut mettre en évidence un élargissement musculaire et un effacement des plans graisseux intra-musculaires. Quant à l'IRM, elle est considérée comme la technique de choix puisqu'elle permet un diagnostic précoce avec une excellente sensibilité. En effet, l'inflammation du muscle au stade précoce se traduit par une hyper-intensité mieux visible en séquence T2 ou en séquence de saturation de graisse. Les abcès apparaissent sous forme d'une collection liquidienne entourée d'une capsule plus ou moins épaisse [8, 9]. Cet examen permet de poser l'indication du drainage au stade de collection.

Le diagnostic de certitude de la tuberculose reste l'identification de la mycobactérie au niveau des prélèvements bactériologiques. D'où l'importance de la recherche des bacilles acido-alcoolo-résistants dans le pus, même en l'absence de facteurs de risque pour la tuberculose, devant une pyomyosite d'évolution insidieuse et chronique. C'est le cas de notre patiente, *M. tuberculosis* a été identifié à la culture du pus, permettant de confirmer le diagnostic.

Le traitement est médico-chirurgical comportant le traitement anti-tuberculeux classique et le drainage chirurgical de l'abcès [2, 3]. Cependant, le drainage chirurgical seul ou le traitement médical seul sont fréquemment associés à un risque élevé de rechute [6]. Notre patiente a bénéficié d'un traitement médico-chirurgical permettant une évolution favorable sans rechute.

CONCLUSION

La pyomyosite tuberculeuse représente une localisation exceptionnelle de la tuberculose. Il s'agit d'une suppuration du muscle strié d'évolution chronique et insidieuse, plus fréquente chez le sujet immunodéprimé. Cependant, elle doit être évoquée même chez l'immunocompétent étant donné l'endémicité de la tuberculose dans notre pays. Un diagnostic précoce par l'isolement de la mycobactérie permet une prise en charge médico-chirurgicale précoce pour éviter la dissémination osseuse de la tuberculose.

Références

- Chan LL, Chee TSG and Thoo FL. MR features of granulomatous myositis : Case report. *Clin Radiol* 1997 ; 52: 794- 6.
- Sridhar C, Seith A. Tuberculous pyomyositis of the temporalis muscle. *Eur J Radiol* 2004 ; 52 : 89-91.
- Ralandison S, Rakotoarivelo R, Rakotavao M et al. Localisations inhabituelles de la tuberculose : à propos de trois observations. *Rev Med Intern* 2009 ; 30: 917- 9.
- Wang JY, Lee LN, Hsueh PR et al. Tuberculous myositis : A rare but existing clinical entity. *Rheumatol* 2003 ; 42 : 836-40.
- Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med* 2004 ; 117 : 420-8.
- Batra S, Naell MA, Barwick C, Kanvinde R. Tuberculous pyomyositis of the thigh masquerading as malignancy with concomitant tuberculous flexor tenosynovitis and dactylitis of the hand. *Singapore Med J* 2007 ; 48(11) : 1042-6.
- Crum NF. Infectious myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20(6): 1083-97.
- Yu CW, Hsiao JK, Hsu CY, Shih TF. Bacterial pyomyositis : MRI and clinical correlation. *Magn Reson Imaging* 2004 ; 22: 1233- 41.
- Soler R, Rodriguez E, Aguilera C, Fernandez R. Magnetic resonance imaging of pyomyositis in 43 cases. *Eur J Radiol* 2000 ; 35 : 59-64.

SÉCURITÉ DE TROIS PROTOCOLES DIFFÉRENTS DE RÉINTRODUCTION DES ANTITUBERCULEUX APRÈS UNE HÉPATOTOXICITÉ INDUITE PAR LE TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX.

SAFETY OF 3 DIFFERENT REINTRODUCTION REGIMENS OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS AFTER DEVELOPMENT OF ANTITUBERCULOSIS TREATMENT-INDUCED HEPATOTOXICITY*.

M. Koubâa, B. Hammami

Service des Maladies Infectieuses. CHU Hédi Chaker. Sfax, Tunisie.

L'hépatotoxicité est l'effet indésirable le plus fréquent lors de l'instauration d'un traitement anti-tuberculeux. Elle peut être responsable de 6 à 12% de mortalité si le traitement est poursuivi. Ce risque est plus important quand plusieurs médicaments sont associés. Différents schémas de réintroduction des antituberculeux après une hépatotoxicité ont été préconisés avec une sécurité variable, mais aucun consensus n'a été adopté jusqu'à ce jour pour résoudre ce problème.

Dans un article publié dans CID* en 2010, les auteurs se proposent de comparer la tolérance au cours de 3 protocoles différents de réintroduction des antituberculeux [Isoniazide (I), Rifampicine (R), Pyrazinamide (Z)] à la suite d'une hépatotoxicité. Leurs objectifs étaient de comparer ces trois protocoles en termes d'innocuité et de risque de récurrence de l'hépatotoxicité, ainsi que de rechercher les facteurs prédictifs d'une récurrence de cette hépatotoxicité.

Il s'agit d'une étude prospective randomisée menée en Inde qui avait inclus des sujets de 16 à 65 ans suivis en ambulatoire ou en milieu hospitalier et qui ont développé une hépatotoxicité induite par les antituberculeux (HIAT). La période d'étude s'étendait entre 2004 et 2009. Deux cent trente sept patients ont été inclus. Les critères d'inclusion étaient :

1. Augmentation de 5 fois la limite supérieure de la valeur normale (50 UI/L) de l'ASAT et/ou de l'ALAT sur un seul dosage, ou 3 fois la limite supérieure de la normale sur 3 dosages successifs.
2. Augmentation de la bilirubinémie totale plus de 1,5 mg/dl.
3. Augmentation de l'ASAT et/ou ALAT par rapport aux valeurs initiales, associée à des nausées, anorexie, vomissements et un ictère.
4. Absence d'une hépatite B, C ou E confirmée sérologiquement.
5. La bilirubinémie totale doit être inférieure à 1 mg/dl ; ASAT et ALAT < 100 UI/L après épreuve de retrait.

L'HIAT est retenue s'il y a présence des critères 1, 2 ou 3 avec les critères 4 et 5. Un consentement éclairé a été obtenu pour tous les patients. Les critères d'exclusion étaient une évidence sérologique d'une infection virale hépatique, un aspect d'hépatopathie chronique à l'échographie, une infection par le VIH, l'alcoolisme chronique (défini comme une consommation de plus que 48 g d'alcool par jour pendant au moins 1 an), la consommation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques (exemple : méthotrexate, phénytoïne, valproate de sodium et fluconazole), la grossesse et le refus d'un consentement éclairé.

Pour les sujets qui ont répondu aux critères d'inclusion, le traitement par H, R et Z a été arrêté immédiatement après l'apparition d'une hépatotoxicité et il a été remplacé par

éthambutol, streptomycine et une fluoroquinolone. Les patients ont été suivis à une semaine d'intervalle et après une stabilisation clinique et biochimique obtenue en moyenne après 28 jours (absence de vomissements et de douleurs abdominales, ASAT et ALAT < 100 UI/L et BT < 1,0 mg/dl), une réintroduction des antituberculeux a été faite selon 3 protocoles différents (tableau 1).

Tableau 1 : Les différents protocoles de réintroduction des antituberculeux

| Protocoles | Protocoles de réintroduction des antituberculeux |
|---------------|--|
| Protocole 1 | H, R et Z à la dose maximale dès le premier jour |
| Protocole 2* | R à la dose maximale à J1. H à la dose maximale à J8. Z à la dose maximale à J15. |
| Protocole 3** | H à la dose de 100 mg/j à J1, dose maximale à J4. R à la dose de 150 mg/j à J8, dose maximale à J11. Z à la dose de 500 mg/j à J15, dose maximale à J18. |

NB : La dose maximale est déterminée selon le poids : H (5 mg/kg), R (10 mg/kg) et Z (25 mg/kg).

*Protocole de l'American Thoracic Society (ATS).

**Protocole du British Thoracic Society (BTS).

La figure 1 résume les résultats de cette étude comparative.

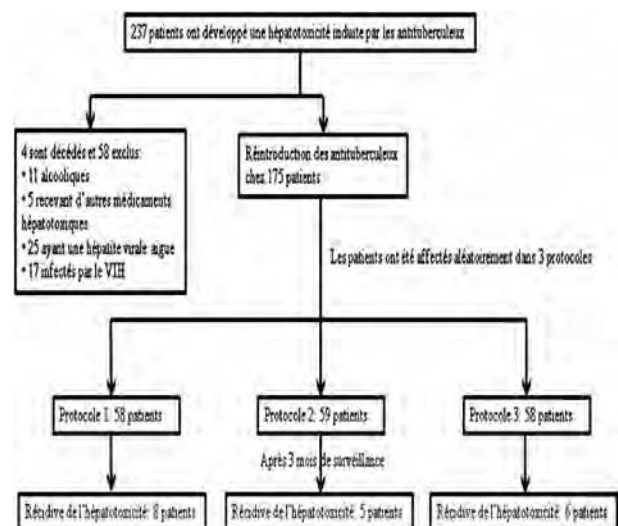


Figure 1 : Résumé de l'étude

Après avoir exclu 58 patients et éliminé les 4 patients décédés, 175 ont été inclus dans l'étude, en les affectant aléatoirement dans le protocole 1 (58 patients), le protocole 2 (59 patients) et le protocole 3 (58 patients). Tous les patients avaient un suivi régulier de la fonction hépatique pour une période de 3 mois après la réintroduction des 3 antituberculeux. Celle-ci était bien tolérée chez 156 patients (89%), alors que 19 ont eu une récurrence de l'hépatotoxicité. Les taux de bilirubinémie totale, d'ASAT et d'ALAT étaient similaires dans les 3 groupes. Aucun décès n'a été observé. La récurrence de l'hépatotoxicité a été observée chez 8 patients inclus dans le protocole 1, 6 patients dans le protocole 2 et 5 patients dans le protocole 3. Aucune différence significative n'a été notée entre les trois protocoles de réintroduction des antituberculeux, qu'il s'agisse d'une réintroduction simultanée ou successive des trois antituberculeux hépatotoxiques. En outre, les auteurs ont conclu que l'hypoalbuminémie est un facteur prédictif de la réapparition de l'hépatotoxicité et que la sévérité du premier épisode n'a pas d'effet sur le risque de récurrence de cet événement.

Cette étude serait la première à comparer 3 protocoles différents de réintroduction des antituberculeux avec un échantillon de grande taille. Bien que la réintroduction de H, R et de Z après une toxicité hépatique puisse augmenter le risque

de morbidité, l'obligation de la faire est fondée sur le fait que dans les protocoles sans R ou H, une plus longue durée de traitement est nécessaire. En plus, cette étude a des implications importantes pour des pays où la tuberculose sévit selon un mode endémique avec une bacilloscopie positive et où la réintroduction rapide des antituberculeux majeurs contribue à une négativation rapide des expectorations et réduit le risque de transmission de la maladie. Cette stratégie a d'autres avantages dans le traitement des cas graves menaçant la vie et la réduction du risque d'acquisition de BK multirésistant.

Les patients présentant une hypoalbuminémie devraient être attentivement suivis vu le risque de récurrence d'HIAT. De ce fait, le statut alimentaire de ces patients devrait être amélioré. D'après les auteurs, cette étude fournit des preuves de sécurité lors de la réintroduction simultanée des 3 médicaments potentiellement hépatotoxiques (H, R et Z) permettant de réintroduire le traitement en temps opportun pour les patients ayant une maladie sévère et limitant la transmission de la tuberculose. Toutefois, cette étude manque de puissance pour détecter une différence entre les 3 protocoles. Par conséquent, il est urgent de planifier des essais multicentriques dans les pays où la tuberculose est encore endémique, afin d'élaborer un consensus concernant les modalités de réintroduction des antituberculeux après une hépatotoxicité.

* Sharma SK, Singla R, Sarda P et al. *Clinical Infectious Diseases* 2010 ; 50 : 833-9.