

## LES INFECTIONS A COCCI A GRAM POSITIF : REGAIN REGAIN

### COCCI GRAM POSITIVE INFECTION : REGAIN REGISTRY

M. Chakroun<sup>1</sup>, M. Hsairi<sup>2</sup>, H. El Adbi<sup>3</sup>, M. Ben Jemaa<sup>4</sup>, M. Besbes<sup>5</sup>, K. Belkhdja<sup>5</sup>, A. Messaadi<sup>6</sup>, K. Bouselmi<sup>6</sup>, S. Bellakhal<sup>7</sup>, M. Houissa<sup>8</sup>, S. Ghedira<sup>8</sup>, M. Ferjani<sup>9</sup>, M. Bouaziz<sup>10</sup>, S. Ben Khalifa<sup>11</sup>, M. Trifa<sup>11</sup>, R. Said<sup>12</sup>, M. Gahbiche<sup>13</sup>, L. Grati<sup>13</sup>, M. Amamou<sup>14</sup>, N. Brahmi<sup>14</sup>, F. Abroug<sup>15</sup>

1- Service des Maladies Infectieuses. Hôpital Fattouma Bourguiba - Monastir. 2- Département de Médecine préventive. Faculté de Médecine – Tunis. 3- Laboratoire sanofi-aventis – Tunisie. 4- Service des Maladies Infectieuses. Hôpital Hédi Chaker - Sfax. 5- Service de Réanimation Médicale. Hôpital Abderrahman Mami – Ariana. 6- Service de Réanimation Médicale. Centre des grands brûlés - Ben Arous. 7- Service de Réanimation Médicale. Hôpital la Rabta – Tunis. 8- Service de Réanimation Chirurgicale. Hôpital Charles Nicolle – Tunis. 9- Service de Réanimation Chirurgicale. Hôpital Militaire - Tunis. 10- Service de Réanimation Médicale. Hôpital Habib Bourguiba – Sfax. 11- Service de Réanimation Chirurgicale. Hôpital d'enfants - Tunis. 12- Service de Réanimation Chirurgicale. Hôpital Sahloul - Souss. 13- Service de Réanimation Chirurgicale. Hôpital Fattouma Bourguiba – Monastir. 14- Service de Réanimation Médicale. CAMU – Tunis. 15- Service de Réanimation Médicale. Hôpital Fattouma Bourguiba - Monastir.

#### Résumé

Les infections à cocci à Gram positif, qu'elles soient communautaires ou hospitalières, sont toujours préoccupantes. En Tunisie, les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives concernant ces infections restent insuffisantes. L'objectif principal de cette enquête épidémiologique nationale réalisée dans 13 services hospitaliers en Tunisie est d'identifier les critères de choix d'une antibiothérapie et le profil de patients ayant une infection à cocci à Gram positif hospitalisés. Cette enquête a inclus 450 patients âgés en moyenne de  $45,35 \pm 21,23$  ans dont 299 (66,4%) de sexe masculin et 316 (70,2%) hospitalisés en milieu de réanimation. Deux cent cinquante huit patients (62,2%) avaient un ou plusieurs antécédents médicaux, et 145 (32,2%) un ou plusieurs antécédents chirurgicaux. Le diabète (18%) et l'insuffisance rénale chronique (13,2%) étaient les deux co-morbidités les plus fréquentes. Des signes de gravité à l'admission étaient notés chez au moins 14% des malades et environ 20% des malades avaient présenté un sepsis sévère ou un choc septique. Les staphylocoques (65,4%) étaient les cocci à Gram positif les plus fréquemment isolés suivis par les streptocoques (24,7%). La résistance des cocci à Gram positif aux glycopeptides n'a concerné qu'une seule souche de staphylocoque à coagulase négative. *Staphylococcus aureus* est plus fréquemment responsable d'infections de la peau et des tissus mous, d'infections ostéo-articulaires et de sepsis sévères. Le taux de succès clinique est significativement plus élevé dans les services de maladies infectieuses (84,2% vs 55,3%  $p < 0,0001$ ), alors que la mortalité est significativement plus élevée dans les services de réanimation (19,3% vs 3%  $p < 0,0001$ ). Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge  $> 60$  ans, le choc septique, l'hypotension artérielle à l'admission, un score de Glasgow  $< 8$  à l'admission et une infection à *Staphylococcus aureus*.

**Mots clés :** Cocci à Gram positif – Epidémiologie – Antibiothérapie.

#### Summary :

The Gram positive coccus infections were always preoccupying. In Tunisia, the epidemiological, clinics, therapeutic data concerning these infections remain insufficient. The main objective of this national epidemiological investigation achieved in 13 hospital units in Tunisia is to identify the criteria of choice of antibiotherapy and the profile of patients hospitalized for an infection to Gram positive cocci. This study included 450 patients with an average of  $45.35 \pm 21.23$  years of which 299 (66.4%) of men and 316 (70.2%) hospitalized in care unit. Two hundred fifty eight patients (62.2%) had one or several medical antecedents, and 145 (32.2%) one or several surgical antecedents. The diabetes (18%) and the chronic renal insufficiency (13.2%) were the two most frequent comorbidities. Signs of gravity to the admission were noted at least 14% of the patients and about 20% of the patients had presented a severe sepsis or a septic shock. The staphylococci (65.4%) were the most frequently the Gram positive cocci isolated follow-up by the streptococci (24.7%). The resistance of the Gram positive cocci to glycopeptides concerned only one stump of negative coagulase staphylococcus. *Staphylococcus aureus* is more frequently responsible for infections of skin and the soft cloths, bone and joint infections and severe sepsis. The rate of success clinic is more elevated in the infectious illness services (84.2% vs 55.3%  $p < 0.0001$ ), whereas mortality is more elevated in the services of resuscitation (19.3% vs 3%  $p < 0.0001$ ). The factors of bad prognosis are age  $> 60$  years, the septic shock, the arterial hypotension to the admission, a score of Glasgow  $< 8$  to the admission and an infection to *Staphylococcus aureus*.

**Key words :** Gram positive cocci – Epidemiology – Antibiotherapy.

## I- INTRODUCTION

Les cocci à Gram positif ont, de tout temps, occupé une place importante dans les infections aussi bien communautaires que hospitalières. Ces infections surviennent sur tous les terrains et sont responsables de tableaux cliniques très divers et de gravité très variable [1, 2, 3]. Elles sont toujours préoccupantes par :

- leur survenue en milieu hospitalier, responsables d'infections nosocomiales.
- leur gravité sur certains terrains.
- l'augmentation considérable, au cours de la dernière décennie, de la résistance des cocci à Gram positif aux antibiotiques, aussi bien anciens que récents, avec l'apparition de souches multirésistantes, particulièrement en milieu hospitalier.

En Tunisie, les données concernant les infections à cocci à Gram positif restent encore fragmentaires. En effet, si l'état de résistance aux antibiotiques est bien connu, les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives n'ont pas fait l'objet d'études portant sur un effectif important. C'est dans ce contexte que s'inscrit le registre REGAIN (Registry on Gram positive infection in an Intensive unit care) qui a pour principal objectif d'identifier les critères de choix d'une antibiothérapie et le profil de patients ayant une infection à cocci à Gram positif hospitalisés dans une unité de soin intensif ou un service de maladies infectieuses en Tunisie. L'objectif secondaire de ce registre est d'évaluer le résultat clinique et bactériologique du traitement choisi.

## II- MALADES ET METHODES

Il s'agit d'une enquête épidémiologique nationale, descriptive réalisée dans 13 services hospitaliers en Tunisie dont 2 services de maladies infectieuses et 11 services de réanimation (réanimation médicale et anesthésie réanimation). Durant la période de l'étude, allant du 12 Mai 2006 au 31 Décembre 2007, 450 patients étaient inclus. Le principal critère d'inclusion était la présence d'une culture positive à cocci à Gram positif à partir d'un prélèvement bactériologique significatif. Les prélèvements superficiels par écouvillonnage et ceux comportant un risque de contamination n'étaient pas retenus.

Les données épidémiologiques, cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutives étaient relevées pour chaque patient sur un cahier d'observation.

Le protocole de l'étude comporte une première visite médicale à l'admission (V1) et une deuxième visite à la sortie (V2).

Le suivi clinique et biologique des patients était limité à la durée de l'hospitalisation.

L'analyse des données consistait en :

- La description des variables de l'étude, relatives au profil de la pathologie, aux antécédents socio-démographiques et économiques des patients, aux antécédents médicaux et chirurgicaux, aux traitements prescrits, aux données de l'examen clinique, aux résultats des examens complémentaires, aux résultats de l'examen bactériologique et de la sensibilité aux glycopeptides.

- L'analyse de l'association entre l'évolution de la maladie sur le plan clinique et bactériologique, et les variables socio-démographiques, économiques et para cliniques.

Les variables quantitatives ont été décrites par les paramètres classiques (moyenne, écart type, étendue, médiane, quartiles). Les variables qualitatives ont été décrites par le calcul de fréquences. La comparaison des pourcentages a été effectuée par le test de Chi deux, et le test exact de Fisher.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un risque  $\square$  de première espèce égal à 5%. Les données étaient saisies sur le logiciel Epi info et analysées à l'aide du logiciel STATA ©.

Le protocole a été soumis aux autorités Tunisiennes appropriées et les données des patients ont été collectées de façon anonyme.

## III- RESULTATS

1- Age et sexe : Parmi les 450 patients inclus, 299 (66,4%) étaient de sexe masculin. L'âge moyen était  $45,35 \pm 21,23$  ans. Trente sept patients (8,3%) étaient âgés de moins de 15 ans, 272 (61,4%) de 15 à 60 ans et 134 (30,2%) de plus de 60 ans.

2- Profil socio-économique : Parmi les malades inclus, 340 (76,1%) résidaient en milieu urbain, 295 (66,1%) avaient un niveau socio-économique moyen et 339 (79,2%) bénéficiaient d'une couverture sociale.

3- Lieu d'hospitalisation et fréquence : Trois cent seize patients (70,2%) étaient hospitalisés en milieu de réanimation et 134 (29,8%) dans un service de maladies infectieuses. La fréquence des infections à cocci à Gram positif était de 23 cas/mois (soit 1,77 cas/mois/service). La fréquence mensuelle par service était deux fois plus élevée dans les services de maladies infectieuses que dans les services de réanimation : 3,53 vs 1,47.

4- Antécédents médico-chirurgicaux : Deux cent cinquante huit patients (62,2%) avaient un ou plusieurs antécédents médicaux, et 145 (32,2%) un ou plusieurs antécédents chirurgicaux. Les principaux antécédents médico-chirurgicaux figurent dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Principaux antécédents médico-chirurgicaux**

Antécédents médicaux	Nombre de cas	Pourcentage	Antécédents chirurgicaux	Nombre de cas	Pourcentage
HTA*	83	18,4	Chirurgie digestive et abdominale	64	14,2
Diabète	81	18,0	Chirurgie orthopédique	44	9,8
IRC**	60	13,2	Chirurgie urologique	11	2,4
BPCO***	46	10,2	Chirurgie cardiaque	11	2,4
AVC****	14	3,1	Neurochirurgie	8	1,8
Néoplasies	13	2,9			

\* Hypertension artérielle \*\* l'insuffisance rénale chronique

\*\*\* Broncho-pneumopathies chroniques obstructives \*\*\*\*\* Accidents vasculaires cérébraux

5- Examen physique : Les principaux paramètres relevés à l'examen physique à l'admission (V1) figurent dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Principaux paramètres relevés à l'admission**

	Nombre de cas	Pourcentage
Température* > 37,7°C	343	76,9
Fréquence cardiaque > 90/mn	313	70,3
Fréquence respiratoire > 20/mn	203	46,1
Tension artérielle systolique < 100 mm Hg	63	14,1
Score de Glasgow** < 12	129	29,7
Score de Glasgow** < 8	100	23,0

A l'admission, la température moyenne était de 38,5°C (36-42°C) et le score de Glasgow moyen de 12 (3-15).

Par ailleurs, 100 patients (22,4%) avaient une hypertension artérielle (TA systolique  $\geq$  140 mm Hg ou TA diastolique  $\geq$  90 mm Hg) et 57 (13,4%) un indice de masse corporelle  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

6- Diagnostic principal : Les principaux diagnostics retenus à la sortie des malades figurent dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Principaux diagnostics retenus**

Diagnostic principal	Nombre de cas	Pourcentage
Les sepsis sévères	56	14,0
Les infections de la peau et des tissus mous	60	15,1
Les pneumopathies infectieuses	56	14,0
Les infections ostéo-articulaires	28	7,0
Les états de choc septique	25	6,2
Les méningites et méningo-encéphalites	22	5,5
Les suppurations profondes	15	3,7
Les endocardites infectieuses	14	3,5

7- Bactériologie : Les principaux prélèvements à visée bactériologique réalisés figurent dans le tableau 4.

**Tableau 4 : prélèvements bactériologiques**

Prélèvement	Nombre de cas	Pourcentage
Hémocultures	204	45,7
Ponction d'abcès cutanés	86	19,2
Prélèvement trachéal protégé	34	7,6
ECBU	33	7,4
Aspiration bronchique ou trachéale	27	6,0
LCR	18	4,0
Prélèvement per opératoire	15	3,7

Le nombre de germes isolés était égal à un pour 289 (64,2%), à deux pour 100 patients (22,2%), à trois pour 38 patients (8,4%) et à quatre pour 23 patients (5,1%). Parmi les 695 souches isolées, 546 étaient des cocci à Gram positif (78,6%) et 149 des bacilles à Gram négatif (21,4%). Parmi les cocci à Gram positif, 398 souches (72,9%) étaient isolées dans les services de réanimation et 148 (27,1%) dans les services de maladies infectieuses (tableau 7). Les bacilles à Gram négatif étaient isolés dans plus de 98% des cas en milieu de réanimation (147 souches/149). Parmi les cocci Gram positif, les staphylocoques représentaient 65,4% des souches suivis par les streptocoques 24,7% (tableau 5).

**Tableau 5 : Cocci à Gram positif isolés**

Germes isolés	Service de réanimation	Service de maladies infectieuses	Total	Pourcentage
Staphylococcus	273	84	357	65,4
- S. aureus	212	73	285	52,2
- S. coagulase négative	18	2	20	3,7
- S. sans précision	43	9	52	9,5
Streptococcus	89	46	135	24,7
- S. pneumoniae	55	11	66	12,1
- Autres streptocoques	34	35	69	12,6
Enterococcus	35	17	52	9,5
Gemella morbillorum	1	1	2	0,3

Concernant la résistance aux glycopeptides, une seule souche de staphylocoque à coagulase négative était résistante à la teicoplanine et sensible à la vancomycine, cette résistance n'a pu être confirmée par la détermination de la CMI à la teicoplanine. La résistance des staphylocoques à la méticilline et des pneumocoques aux bêtalactamines n'a pas été étudiée.

La répartition des bactéries en fonction des différents tableaux cliniques montre que *Staphylococcus aureus* est plus fréquemment responsable d'infections de la peau et des tissus mous, d'infections ostéo-articulaires et de sepsis sévères alors que les streptocoques sont responsables d'endocardites et d'infections ostéo-articulaires et les pneumocoques de pneumopathies et d'infections du système nerveux central (tableau 6).

**Tableau 6 : Principaux diagnostics retenus et germes isolés.**

Diagnosics	S. aureus	Streptocoques	Pneumocoques	Enterococcus
Les états de choc septique (n=25)	19 (76,0%)	3 (12,0%)	-	2 (8,0%)
Les sepsis sévères (n = 56)	38 (67,9%)	11 (19,6%)	5 (8,9%)	3 (5,4%)
Les infections de la peau et des tissus mous (n = 60)	46 (76,7%)	13 (21,7%)	1 (1,7%)	0 (0%)
Les pneumopathies infectieuses (n = 56)	17 (30,3%)	8 (14,3%)	25 (44,6%)	6 (10,7%)
Les infections ostéo-articulaires (n = 28)	21 (75%)	7 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Les méningites et méningo-encéphalites (n = 22)	9 (40,9%)	3 (13,6%)	10 (45,4%)	0 (0%)
Les suppurations profondes (n = 15)	9 (60%)	3 (20%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Les endocardites infectieuses (n = 14)	7 (50%)	7 (50%)	0 (0%)	0 (0%)

8- Traitement : Le nombre moyen de traitements prescrits comprenant les antibiotiques et les médicaments associés était de 6,7 (2-12).

8.1- Prescription des antibiotiques : Le nombre

d'antibiotique prescrits de façon non concomitante, incluant le traitement initial, les modifications et le relais par voie orale, était en moyenne de 3 (1-9). Les principaux antibiotiques prescrits figurent dans le tableau 7

**Tableau 7 : Principaux antibiotiques prescrits**

Antibiotiques	Nombre de cas	Antibiotiques	Nombre de cas
Teicoplanine	165	Colistine	88
Gentamicine	131	Vancomycine	85
Céfotaxime	127	Amoxicilline-acide clavulanique	85
Imipénème	119	Ceftazidime	74
Ciprofloxacine	103	Aminopénicillines	74

8.2- Prescription des glycopeptides : Au cours du traitement, 250 patients (55,5%) avaient reçu une antibiothérapie à base de glycopeptide. La fréquence de prescription de la teicoplanine ou de la vancomycine variait selon les localisations infectieuses.

La teicoplanine était prescrite dans les infections de la peau et des tissus mous (24%), les sepsis sévères (23,2%), les infections ostéo-articulaires (23,1%), et les infections respiratoires (11,1%).

La vancomycine était plutôt prescrite dans les méningo-encéphalites (42,9%), les péritonites (25%) et les suppurations profondes (20%). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour la prescription des glycopeptides en fonction de l'âge.

9- Evolution :

9.1- Evolution clinique : Elle était évaluée chez 429 patients. Elle était simple et rapidement favorable dans 293 cas (68,3%). Une aggravation initiale du tableau clinique était notée dans 20 cas (4,7%) et une modification de l'antibiothérapie initiale pour la même infection (3 cas) ou une surinfection (48 cas) était notée dans 51 cas (11,9%). Dans ce groupe de patients (16,6%), l'état clinique était stable et l'évolution était considérée comme favorable à la sortie de l'hôpital, toutefois l'évolution ultérieure n'était pas précisée.

L'évolution était défavorable marquée par le décès du patient dans 65 cas (15,1%) après un délai moyen de  $8,79 \pm 0,8$  jours ; les causes immédiates de décès n'étaient pas précisées dans cette étude.

Le taux de succès clinique diminue significativement avec l'âge (69,1% chez les patients âgés de moins de 60 ans vs 56,8% chez les patients âgés de plus de 60 ans,  $p = 0,004$ ) et en présence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (52,2% vs 67,7%  $p = 0,04$ ). Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre une évolution favorable, le sexe, le niveau socio-économique ainsi que la présence d'un diabète, d'une insuffisance rénale (IRC) ou néoplasie.

La mortalité était significativement plus élevée chez les patients âgés de plus de 60 ans (22,3% vs 11,3%,  $p < 0,01$ ), chez ceux présentant un choc septique (60% vs 11,7%,  $p < 0,001$ ), chez ceux présentant une hypotension artérielle à l'admission (25,4% vs 12,8%,  $p < 0,01$ ) et chez ceux ayant un

score de Glasgow  $< 8$  (26% vs 11,7%,  $p < 0,01$ ). Elle n'était pas significativement influencée par la présence d'un diabète, d'une BPCO ou IRC.

Parmi les 65 décès, 46 patients (70,8%) avaient une infection à *Staphylococcus aureus*, 7 une infection à entérocoques, 6 une infection à streptocoques et 3 une infection à pneumocoque. La mortalité était significativement plus élevée en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* (16,1% vs 7,3%,  $p < 0,01$ )

9.2- Evolution bactériologique : Un prélèvement bactériologique de contrôle était pratiqué dans 194 cas, une éradication bactériologique était notée dans 111 cas (57,2%). La persistance du germe initial, une surinfection ou une réinfection était notée dans respectivement 18 cas (9,2%), 39 cas (20,1%) et 26 cas (13,4%).

10- Durée d'hospitalisation : la durée moyenne d'hospitalisation était de  $13,18 \pm 10,47$  jours. Elle était significativement plus courte dans les services de réanimation que dans les services de maladies infectieuses ( $11,54 \pm 7,6$  vs  $17 \pm 12,21$  jours,  $p < 0,001$ ).

11- Etude comparative entre le milieu médical et le milieu de réanimation.

11.1- Age et sexe : Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant l'âge et le sexe des patients hospitalisés en milieu médical ou de réanimation.

11.2- Score de Glasgow et principaux diagnostics : Le taux des malades ayant un score de Glasgow  $< 8$  était significativement plus élevé en milieu de réanimation (31,8% vs 2,3%,  $p < 0,001$ ).

Les principaux diagnostics diffèrent selon le milieu d'hospitalisation. Alors que les sepsis sévères et les infections de peau figuraient parmi les diagnostics les plus retenus dans les deux milieux, les infections ostéo-articulaires étaient plus fréquentes dans les services de maladies infectieuses et les pneumopathies en milieu de réanimation (tableau 8).

Tableau 8 : Principaux diagnostics retenus en milieu médical et en milieu de réanimation

Milieu médical	Nombre de cas	Pourcentage	Milieu de réanimation	Nombre de cas	Pourcentage
Sepsis sévères	38	28,6	Pneumopathies infectieuses	51	19,0
Infections de la peau et des tissus mous	29	21,9	Les états de choc septique	22	8,2
Infections ostéo-articulaires	23	17,4	Sepsis sévères	18	6,7
			Infections de la peau et des tissus mous	31	11,7

11.3- Principaux antécédents : Le taux des diabétiques hospitalisés était significativement plus élevée dans les services de médecine (32,8% vs 11,7%,  $p < 0,0001$ ). Il en était de même pour les malades ayant une insuffisance rénale chronique (23,1% vs 9,2%,  $p < 0,0001$ ). Par contre, le taux des malades ayant des antécédents de BPCO était significativement plus élevé dans les services de réanimation (13,3% vs 3%  $p < 0,001$ ).

11.4- Principaux germes isolés : *Staphylococcus aureus* était la principale bactérie isolée dans les deux milieux d'hospitalisation avec respectivement 49,3% des souches de cocci à Gram positif dans les services de maladies infectieuses et 53,3% dans les services de réanimation. Par contre, les Streptocoques (en dehors du pneumocoque) étaient isolés de façon significativement plus fréquente dans les services de maladies infectieuses (23,6% vs 8,5%,  $p < 0,01$ ).

Le taux d'isolement des pneumocoques et entérocoques n'était significativement différent entre les services de réanimation et de maladies infectieuses (respectivement 13,8% vs 7,4% et 8,8% vs 11,4%).

11.5- Comparaison selon la nature de l'évolution : Le taux de succès clinique était significativement plus élevé dans les services de maladies infectieuses (84,2% vs 55,3%  $p < 0,0001$ ). Par contre, la mortalité était significativement plus élevée dans les services de réanimation (19,3% vs 3%  $p < 0,0001$ ).

12- Particularités en fonction du terrain :

12.2- Principaux diagnostics : Chez les patients diabétiques, les principaux diagnostics étaient les sepsis sévères (29,6%), suivis des infections de la peau (17,7%), des pyélonéphrites aiguës (11,7%), et des infections ostéo-articulaires (8,8%). Chez les patients atteints d'IRC, les principaux diagnostics étaient les sepsis sévères (32,1%), les infections du système nerveux central (10,7%) et les endocardites (8,9%).

12.3- Germes responsables : Chez les diabétiques et les patients atteints d'IRC, les principaux germes isolés étaient *Staphylococcus aureus* (respectivement 44,3% et 37,8%), suivi des streptocoques (19,5%).

Par contre, chez les patients atteints de BPCO, les pneumocoques (37,3%) occupent la première position suivie de *Staphylococcus aureus* (25,4%).

12.4- Prescription des glycopeptides : Aucune association significative n'était observée entre la prescription des glycopeptides (teicoplanine ou vancomycine) selon l'existence ou non d'un diabète, d'une IRC ou d'une BPCO.

## DISCUSSION

Les infections à cocci à Gram positif sont fréquentes. Elles sont de plus en plus fréquentes chez les immunodéprimés ou les sujets ayant une ou plusieurs co-morbidités mais peuvent survenir indépendamment de l'âge et du terrain [1]. Le nombre de cas colligés pendant la période de l'étude ne reflète pas la fréquence réelle des infections à cocci à Gram positif en raison de l'inclusion uniquement de cas bactériologiquement documentés avec un prélèvement ne comportant pas un risque de contamination. La fréquence des infections à cocci à Gram positif décapitées par une antibiothérapie préalable serait très vraisemblablement plus élevée.

Cette étude a permis de préciser les profils épidémiologiques, cliniques, microbiologiques et évolutifs des infections à cocci à Gram positif en Tunisie. Ces infections touchent plus fréquemment l'adulte de la cinquantaine ayant une co-morbidité dans plus de 60% des cas à type d'HTA, de diabète, d'IRC ou de BPCO. Les patients diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques sont plus souvent hospitalisés dans les services de médecine alors que les patients ayant une BPCO sont fréquemment hospitalisés en réanimation.

La diversité des tableaux cliniques liés aux cocci à Gram positif observée dans cette enquête est confirmée par plusieurs études [1, 2, 3]. Toutefois, la fréquence des localisations infectieuses varie considérablement en fonction des études et des lieux d'hospitalisation [2, 3]. Dans cette étude, les diagnostics les plus retenus, quelque soit le milieu d'hospitalisation, sont les sepsis sévères, les infections de la peau et des tissus mous, les pneumopathies et les infections ostéo-articulaires avec une fréquence significativement plus élevée des pneumopathies en réanimation et des

infections ostéo-articulaires dans les services de maladies infectieuses.

*Staphylococcus aureus* représente un des principaux agents responsables de bactériémies [4]. Dans cette étude, cette bactérie représente le principal cocci à Gram positif, isolée dans environ 2/3 des cas. Elle est prédominante aussi bien en réanimation que dans les services de maladies infectieuses et représente le principal pathogène chez les diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques. Elle est plus fréquemment responsable d'infections de la peau et des tissus mous, d'infections ostéo-articulaires et de sepsis sévères. Les streptocoques sont surtout responsables d'endocardites et d'infections ostéo-articulaires. Les pneumocoques prédominent chez les patients ayant une BPCO et sont plus fréquemment responsables de pneumopathies et d'infections du système nerveux central (méningites et méningo-encéphalites).

Les infections à cocci à Gram positif peuvent être réparties en infections communautaires et nosocomiales. Ces dernières se caractérisent souvent par un mauvais pronostic lié à la présence d'un état d'immunodépression, de co-morbidités et la résistance plus fréquente des bactéries responsables aux antibiotiques. Cette enquête n'a pu préciser le caractère nosocomial de l'infection.

La prescription des glycopeptides était assez élevée dans cette étude. Toutefois, les circonstances de prescription de ces molécules telles que la présence d'une allergie ou d'une résistance de la bactérie aux bêtalactamines n'ont pu être analysées. Par contre, cette étude a permis de confirmer l'absence de résistance en Tunisie de *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus* aux glycopeptides. La rareté de la résistance des staphylocoques à coagulase négative aux glycopeptides serait lié à un biais de recrutement, cette résistance est plus fréquente chez les patients greffés et neutropéniques [5].

Les taux de réponse clinique, de l'ordre de 85% à la sortie de l'hôpital, est comparable à d'autres études [2, 3, 6]. Par contre, le taux d'éradication bactériologique était plus faible que ceux rapportés dans la littérature, expliqués en partie par la fréquence des surinfections ou des réinfections.

Cette étude confirme la gravité clinique des infections à cocci à Gram. En effet, des signes de gravité à l'admission étaient notés chez au moins 14% des malades et environ 20% des malades avaient présenté un sepsis sévère ou un choc septique. La mortalité globale était de 15,1%, mais significativement plus élevée en milieu de réanimation et en cas d'infection à *Staphylococcus aureus*. La fréquence des chocs septiques dus à *Staphylococcus aureus* (76%) explique la gravité de ces infections. La mortalité en milieu de

réanimation (19,3%) est proche de celle observée dans les services de réanimation Français pour les infections nosocomiales (20,3% à 21,6%) [1]. Par contre, la mortalité des infections à *Staphylococcus aureus* (16,1%) est plus faible que celle de certaines études (22 à 34%) incluant des patients plus âgés avec une fréquence plus élevée de co-morbidités ou d'immunodépression et d'infections nosocomiales [3, 4, 7, 8].

Dans cette étude, les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge > 60 ans, le choc septique, l'hypotension artérielle à l'admission, un score de Glasgow < 8 à l'admission et une infection à *Staphylococcus aureus*.

## CONCLUSION

Les infections à cocci à Gram positif sont fréquentes. *Staphylococcus aureus* demeure le principal pathogène aussi bien dans les services de réanimation que dans les services de maladies infectieuses et est responsable des tableaux les plus graves.

Cette étude a confirmé le caractère exceptionnel de la résistance des cocci Gram positif aux glycopeptides et a montré une prescription fréquente de ces antibiotiques au cours des infections à cocci Gram positif. Toutefois, en l'absence de données sur l'hypersensibilité et/ou la résistance aux  $\beta$  lactamines et sur les antibiotiques prescrits en première ou en seconde intention, les critères de choix d'une antibiothérapie au cours des infections à cocci Gram positif n'ont pu être précisés dans cette étude.

Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de ces infections et de la résistance bactérienne aux antibiotiques permet d'améliorer la prise en charge et le pronostic.

## REFERENCES

- 1- Lepape A : Epidémiologie des infections par germes à Gram positif en France et évolution des résistances dans le temps. *Presse Med* 2003 ; 32 : 1S5-1S8.
- 2- He LX, Pan J, Chen SY, Wang AX, Xie CM, Shen ZY : Clinical study of teicoplanin in the treatment of patients with gram-positive cocci: the Chinese experience. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2005 ; 44(5) : 337-41.
- 3- Falcone M, Carfagna P, Cassone M, Pistella E, Pavoni G, Nofroni I et al : *Staphylococcus aureus* sepsis in hospitalized non neutropenic patients: retrospective clinical and microbiological analysis. *Ann Ital Med Int*. 2002 ; 17(3) :166-72.
- 4- Ben Jemâa Z, Mahjoubi F, Ben hadj H'mida Y, Hammami N, Ben Ayed M, Hammami A : Profil bactériologique des bactériémies et sensibilité aux antibiotiques des bactéries en cause dans la région de Sfax (1993-1998) : *Pathol Biol* 2004 ; 52 : 82- 88.
- 5- Ben Hassen A, Gréco A, Jouahia W, Leclercq R : Profil épidémiologique des souches de *Staphylococcus epidermidis* méticilline résistant de sensibilité diminuée à la teicoplanine et isolés chez des patients neutropéniques au centre de greffe national de greffe de moelle osseuse à Tunis. *Pathol Biol* 2001 ; 49 : 634-40.

LES INFECTIONS A COCCI A GRAM POSITIF : REGISTRE REGAIN

6- Seifert H, Wisplinghoff H, Kaasch A, Achilles K, Langhorst A, Peyerl-Hoffmann G, et al : Epidemiology, course and prognosis of *Staphylococcus aureus* bacteremia--Preliminary results from the INSTINCT (INvasive *Staphylococcus aureus* INfection CohorT) cohort. Dtsch Med Wochenschr. 2008 ; 133(8) : 340-5

7- Wood M.J. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. JAC 1996 ; 37 : 209-22.

8- Bert F : Facteurs de risque et traitement des infections à *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant. Presse Med 2002 ; 29 : 1792-6.