

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE**

Soutenu publiquement le 10 Janvier 2020

Par M. Félix GANDON

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Etude descriptive de 235 bactériémies à *Staphylococcus aureus*
documentées dans deux établissements du nord de la France**

Membres du jury :

Présidente : Madame le Professeur Anne GOFFARD

Asseseurs : Madame le Professeur Karine FAURE
Madame le Docteur Alina TONE
Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christian CATTOEN



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

A ma présidente de thèse :

Madame le Professeur Anne GOFFARD

*Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et
d'évaluer mon travail.*

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Christian CATTOEN

*Pour m'avoir accueilli dans de votre laboratoire et avoir accepté de diriger
cette thèse.*

*Pour votre encadrement, vos directives et votre pédagogie.
Je tiens à vous témoigner mon profond respect et ma gratitude.
Merci !*

Aux membres de mon jury :

Madame le Professeur Karine FAURE

*Pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'accueil dans votre service.
Je suis sensible à l'attention que vous porterez à ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

Madame le Docteur Alina TONE

*Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.
Pour ta gentillesse, ta bienveillance et ton accompagnement lors de mon
semestre à Valenciennes.
Merci beaucoup.*

Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

Vous me faites l'honneur de vous intéresser à ce travail et d'accepter de le juger.

Je vous exprime ma plus sincère considération et vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

A ceux qui ont participé à ce travail :

L'équipe de biologistes et techniciens du laboratoire de Valenciennes, en particulier à Aurore qui a participé aux techniques manuelles de cette thèse.

Les Infectiologues de l'Unité de Maladies Infectieuses du CHU de Lille qui m'ont permis de découvrir le quotidien des infectiologues.

Nassima Ramdane qui a réalisé l'analyse statistique de cette thèse.

Catherine et Mélodie pour la relecture et les corrections apportées

A ma petite Maman pour ton soutien à travers les années et ces réflexions au coin du feu.

A Mélanie pour m'avoir très certainement orienté vers la planète Pharma et pour ta présence malgré la distance.

A Hermine pour toutes ces aventures partagées sous l'eau ou en musique. Inferieur à trois !

A Mehdi, Sören et Gabriel sans qui personne ne pourrait comprendre mon calvaire.

A Papa, parce que oui, les thèses sont des supers occasions de rassembler la famille !

A Tonton Patrick, pour tous ces étés ou j'ai appris bien plus que du bricolage.

A Papy Théo et Mamie Madeleine pour tout leur amour et leurs cierges sans qui je n'aurai probablement réussi aucun concours.

Aux cousins/cousines & tontons/tatas qui rendent cette famille si spéciale.

A Oscar pour cette amitié qui dure malgré les années et les kilomètres et à Roxane pour prendre soin de toi à l'autre bout du monde.

A Alice pour ces premiers festivals et ces moments parisiens.

A Emile & Léa, Théo, Dorian, Matthias et aux amis de la Montagne Noire pour ces méchouis partagés.

A Roux, Laps, Dédé, Bast, Ghis, Axele et aux autres copains de fac pour ces années qui sont passées si vite à Montpellier. Merci aussi à Delphine parce que arriver à faire aimer la chimie ana c'est pas facile !

Aux amis de Gwada : Juju, Kévin, Fabien, Eva, Sylvaine, Tom & Manu pour cette expérience incroyable sous le soleil.

Aux amis de Guyane : Meggie , Halvard, Paul, Mathou, Elsa, Estelle, Pauline, Nico & Stef pour ces excursions dans la jungle.

A Pauline, Oliv, Scott , JiDé, Rébecca, Marie & Baptiste, Adé, Terry, Elo, Riyad, Jerem, Safia, Lulu, Alan, Grégoire, Camille, Romane, Malo, Koda, Justine, Laëtitia, la petite Pauline, Jojo & Polo, Aurélie, Ava, Líticia, Marie, Adil et aux autres (anciens) internes lillois et copains d'AG.

A la bande du Château/Palais: Scott, Laura, Calixte, Mimine, Edgard, Cassandre, Meggie, Julie, Rémi, Kévin, Manon, Mika, Pimousse, Marie, Martin, Chloé, Nora, Manon, Fanfan, François, Claire, Alice, Pauline, Eddy et Titouan pour toutes ces soirées !

A Mélodie, mon amour, pour tous ces magnifiques moments et tous les prochains à venir...

«You can't always get what you want

But if you try sometimes, well, you might find

You get what you need»

Mick Jagger & Keith Richards, 1969

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	20
CHAPITRE I : GENERALITES	21
I. <i>Staphylococcus aureus</i>	21
A) Aspects microbiologiques.....	21
1) Histoire et habitat.....	21
2) Caractéristiques bactériologiques	21
B) Infections	25
C) Facteurs de risque	28
D) Infections et portage	29
E) Facteurs de virulence	29
F) Mécanismes de résistance aux antibiotiques	31
II. Epidémiologie	34
A) Bactériémies et Endocardites.....	34
1) Données mondiales	34
2) Données Françaises	35
B) Cas particulier des SARM.....	35
1) Données américaines	35
2) Données européennes de l'ECDC	36
3) Données françaises de l'ONERBA	37
4) Enquête Nationale de Prévalence (CPIAS)	38
5) Enquête Nationale du réseau BMR Raisin.....	38
III. Aspects thérapeutiques.....	39
A) Molécules disponibles	39
B) Stratégies thérapeutiques	43
1) Traitement du SASM	44
2) Traitement du SARM	44
C) Nouvelles molécules antibiotiques	45
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE	47
I. Populations étudiées.....	47
A) Le CHU de Lille et le CH de Valenciennes	47
B) Recrutement des épisodes bactériémiques	47
II. Matériel	48
A) Dossiers patients et recueil de données	48
B) Souches bactériennes.....	49
III. Méthodes	52

A) Analyse statistique	52
B) Recherche de la toxine TSST-1	52
CHAPITRE III : RESULTATS.....	54
I. Etude Epidémiologique	54
A) Analyse statistique descriptive.....	54
1) Age et sexe	54
2) Comorbidités	55
3) Hospitalisation.....	57
4) Documentation microbiologique	59
5) Sévérité des BSA.....	61
6) Résistance à la méticilline (SARM)	62
7) Complications associées aux BSA	62
8) Prise en charge	63
9) Antibiothérapies.....	64
10) Devenir des patients à 14 jours.....	67
B) Analyse statistique des résultats et corrélations	68
1) Durée de l'hospitalisation	68
2) Durée de la bactériémie	69
3) Répétition des hémocultures	69
4) Sévérité des BSA.....	70
5) Endocardite infectieuse et échographie cardiaque	71
6) Infections Ostéo-Articulaires.....	72
7) Présence de <i>S.aureus</i> dans les urines.....	73
8) Présence de la toxine TSST-1.....	73
9) Résistance à la méticilline	74
10) Demande d'avis auprès d'un infectiologue.....	75
11) Antibiothérapie	76
12) Devenir du patient à 14 jours.....	78
CHAPITRE IV : DISCUSSION.....	80
I. Limites de l'étude.....	80
II. Caractéristiques des bactériémies à <i>S.aureus</i>	81
A) Facteurs de risque de bactériémies à <i>S.aureus</i>	81
B) Porte d'entrée des bactériémies à <i>S.aureus</i>	81
C) Facteurs prédictifs d'une bactériémie à <i>S.aureus</i>	82
D) Comparaison avec les bactériémies liées à d'autres espèces bactériennes (<i>P.aeruginosa</i> et <i>E.coli</i> BLSE).....	82
E) Pronostic des bactériémies à <i>S.aureus</i>	83
II. Résistance aux antibiotiques et stratégie thérapeutique	84

III. Différences entre les deux établissements	85
CONCLUSION	86
LISTE DES FIGURES, TABLEAUX & ANNEXE.....	87
ANNEXE	89
BIBLIOGRAPHIE.....	90

LISTE DES ABREVIATIONS

Ala: Alanine
AEG: Altération de l'Etat Général
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
BCC: Bouillon Cœur-Cervelle
BGN: Bacille Gram Négatif
BMR: Bactérie Multi Résistante
Bpm: Battements par minute
BSA: Bactériémie à *Staphylococcus aureus*
C1G: Céphalosporines de 1^e Génération
C3G: Céphalosporines de 3^e Génération
C5G: Céphalosporines de 5^e Génération
CA-SFM: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CH: Centre Hospitalier
CHU: Centre Hospitalier Universitaire
CMI: Concentration Moyenne Inhibitrice
CPIAS: Centres d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins
EARS-Net: *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*
EBLSE: Entérobactéries productrices de Bêta Lactamase à Spectre Etendu
ECBU: Examen CytoBactériologique des Urines
ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*
E.coli: Escherichia coli
EI: Endocardite Infectieuse
EISA: Endocardite Infectieuse à *Staphylococcus aureus*
EPC: Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases
ESC: *European Society of Cardiology*
EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*
GISA: Glycopeptide Intermediate *Staphylococcus aureus*
IBL: Inhibiteur de bêta-lactamase
IDSA: *Infectious Disease Society of America*
Ig: Immunoglobuline
IMC : Indice de Masse Corporelle
IOA: Infections Ostéo-Articulaires
IV: Intra Veineuse
KT: Cathéter
MALDI-TOF: Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time of Flight
NR: Non Réalisé
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA: Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Resistance Bactérienne aux Antibiotiques
PK/PD: Pharmacocinétique/Pharmacodynamique
PLP: Protéine Liant les Pénicillines
PVL: Leucocidine de Panton Valentine
S.aureus: Staphylococcus aureus

SARM: *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline
SASM: *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline
SHA: Solution Hydroalcoolique
SRIS: Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
TIAC: Toxi-Infection Alimentaire Collective
TSST: Toxine du Choc Toxique Staphylococcique
VISA: Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus est probablement une des bactéries les plus connues et les plus étudiées depuis les débuts de la microbiologie. Les infections provoquées par cette bactérie sont fréquentes, parfois graves et constituent un défi quotidien, en ville comme à l'hôpital.

Le phénomène de résistance aux antibiotiques est reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un enjeu de santé publique. Dans son Plan d'Action Mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, l'étude et la compréhension des mécanismes en cause font partie des objectifs majeurs. Une maîtrise de ce risque permettrait une diminution des durées d'hospitalisation ainsi qu'une diminution de la mortalité.

L'étude du *S.aureus* est donc toujours d'actualité, en particulier les souches résistantes à la Méricilline (SARM) tout comme les Entérobactéries productrices de Beta Lactamases à Spectre Etendu (EBLSE) et les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC).

Les bactériémies sont des infections sévères et fréquentes, elles peuvent avoir de très lourdes conséquences si une antibiothérapie n'est pas débutée rapidement. Une mise à jour sur les épisodes bactériémiques à *S.aureus* et leurs complications dans les deux plus importants centres hospitaliers du Nord peut donc actualiser nos connaissances sur l'épidémiologie locale, permettre une meilleure prise en charge des patients et améliorer la gestion de l'antibiothérapie.

Les données recueillies par l'Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) et par l'Enquête Nationale de Prévalence (ENP) des infections nosocomiales de 2017, montrent une tendance globale à la diminution du taux d'infections à SARM depuis 15 ans. Toutefois, peu d'enquêtes se sont intéressées aux facteurs de risque de résistance et au respect des recommandations concernant l'antibiothérapie.

CHAPITRE I : GENERALITES

I. *Staphylococcus aureus*

A) Aspects microbiologiques

1) Histoire et habitat

Le terme *Staphylococcus* vient du grec ancien, *Staphulê* (« grappe de raisin ») et *kokkos* (« forme ronde »). Il a été introduit pour la première fois en 1880 par le chirurgien écossais Sir Alexander Ogston, qui a découvert ces bactéries dans un abcès de genou. C'est ensuite en 1884 que le bactériologiste allemand Friedrich Julius Rosenbach a qualifié l'une des espèces *aureus*, pour la couleur dorée des colonies sur milieu de culture solide.

Présent dans l'environnement et commensal de la peau, *Staphylococcus aureus* est la bactérie la plus fréquemment retrouvée en Médecine, principalement dans les infections de la peau et des tissus mous, par auto-infection depuis la flore endogène. Elle est responsable d'infections communautaires, mais aussi d'infections nosocomiales. Il s'agit d'une bactérie ubiquitaire, retrouvée au niveau des fosses nasales, dans la gorge et sur la peau (plis cutanés, aisselles, aine, périnée, muqueuses) (1). Ses principaux réservoirs sont l'Homme et les animaux d'élevage (pis de vaches), elle est également responsable de nombreuses pathologies vétérinaires. On estime que le portage est présent chez 30 à 50% de la population mondiale.

Les staphylocoques possèdent une bonne capacité de résistance à la dessiccation et au refroidissement, permettant une transmission interhumaine directe, via manuportage, ou indirecte, via les surfaces contaminées et les poussières. Les mesures d'hygiène permettent une réduction de la transmission de *S.aureus* et limitent donc le portage sain comme les infections.

2) Caractéristiques bactériologiques

Il s'agit d'un organisme unicellulaire Procaryote appartenant au règne des Bactéries, à la famille des Staphylococcaceae, au genre de *Staphylococcus* et à l'espèce *Staphylococcus aureus* (2).

Au sein de la classification des bactéries, c'est un cocci Gram positif : c'est-à-dire qu'il présente une forme ronde, d'environ 1 µm de diamètre et que grâce à la présence

d'une couche épaisse de peptidoglycane, située au-dessus la membrane cytoplasmique (Figure 1), la coloration de Gram lui confère une couleur violette.

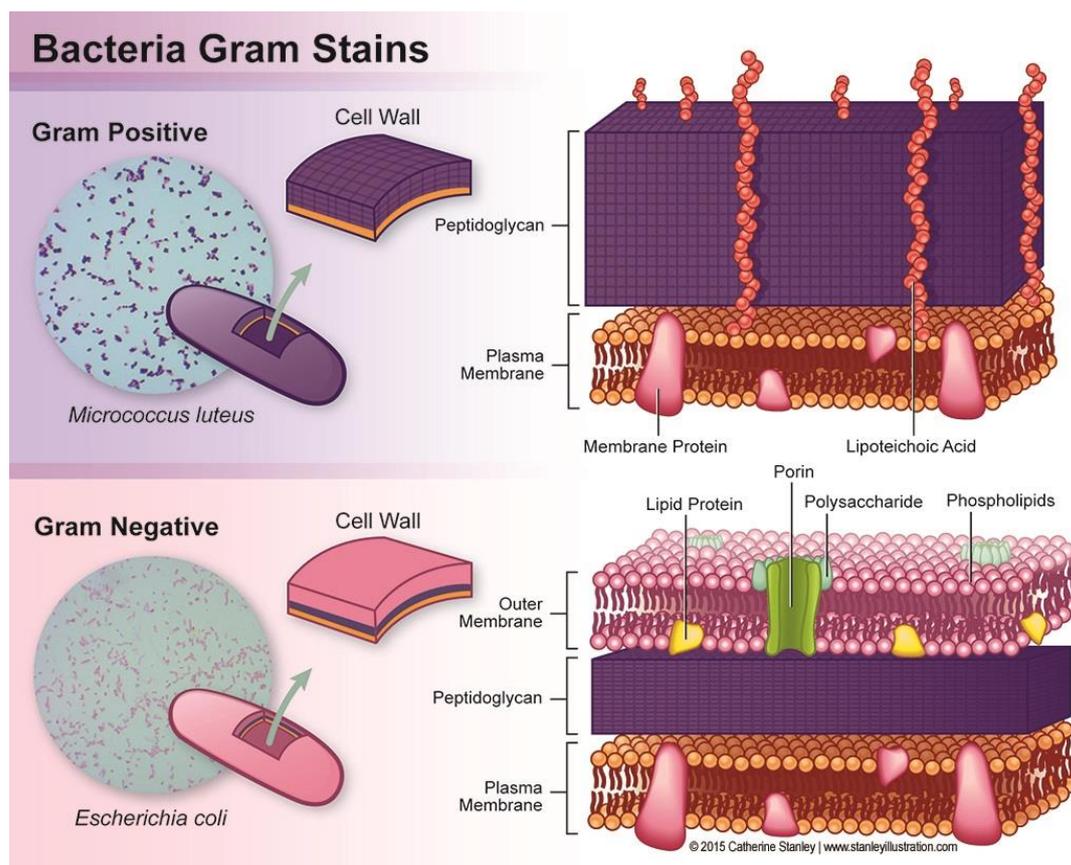


Figure 1 : Structure des membranes bactériennes (Gram positif en haut et Gram négatif en bas)

La famille des Staphylococcaceae se différencie des Streptococcaceae par leur tendance à former des amas en grappe ou des tétrades (Figure 2), mais également par la présence d'une catalase (Figure 3), enzyme leur permettant de transformer l'eau oxygénée en eau et dioxygène.

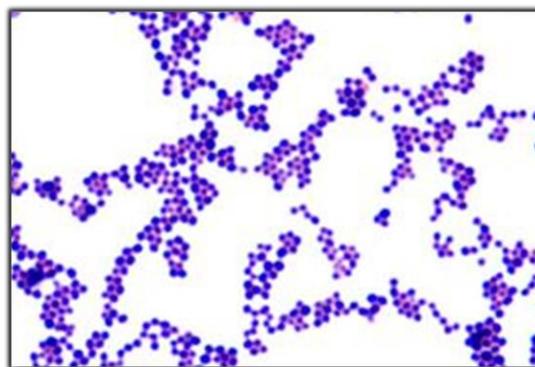


Figure 2 : Cocci Gram positif en amas (MO x1000)



Figure 3 : Réaction de Catalase positive, présence de bulles d'O₂ entre lame et lamelle

Il s'agit d'une bactérie non exigeante, capable de pousser sur les milieux de culture non enrichis en sang ou en facteurs de croissance. C'est une bactérie asporulée, immobile aérobie-anaérobie facultative, capable de former une colonie en 12h à 35°C. Après ensemencement sur milieu solide, on obtient des colonies (cellules filles) circulaires, lisses, rondes, bombées, brillantes, opaques, jaune doré ou blanches/grises selon les souches (Figure 4).



Figure 4 : Colonies de *S.aureus* sur gélose au sang

S.aureus est capable de pousser sur des milieux sélectifs comme le milieu de Chapman, milieu gélosé hypersalé (7,5%) contenant du mannitol, on observe alors des colonies entourées d'un halo jaune (fermentation du mannitol) ou sur le milieu de culture Mueller-Hinton hypersalé (4%). On utilise également le milieu Columbia ANC, milieu gélosé contenant du sang de mouton et deux antibiotiques (acide nalidixique et colistine), permettant une inhibition de la pousse de la plupart des bactéries Gram négatif et une sélection des bactéries Gram positif.

S.aureus possède également une coagulase libre, enzyme qui provoque la coagulation du plasma, permettant une différenciation au laboratoire dans la classification des espèces de Staphylococques : *S.aureus* (coagulase positive) et les Staphylocoques Coagulase Négative (SCN) comme *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.saprophyticus* ou *S.hominis*.

Actuellement les techniques de spectrométrie de masse MALDI-TOF ont remplacé les techniques d'identification d'espèce de *S.aureus* dans la plupart des laboratoires de

bactériologie, mais il reste encore des techniques d'agglutination ou d'identification par mécanismes enzymatiques.

Le staphylocoque doré est capable de provoquer des infections communautaires, comme nosocomiales par sa capacité de résistance dans l'environnement, sa transmission par manuportage et par l'existence de certaines souches de SARM catégorisées en Bactéries Multi-Résistantes (BMR). Le degré de gravité de l'infection dépend de la souche bactérienne à l'origine de l'infection, de la localisation de l'infection et des comorbidités du patient.

B) Infections

1) Bactériémies

Staphylococcus aureus possède une capacité de diffusion hématogène lorsqu'il est présent sur une porte d'entrée initiale. Celle-ci peut être localisée ou inconnue mais elle permet aux bactéries de passer dans la circulation sanguine provoquant une bactériémie. Cette dernière peut être transitoire, intermittente ou continue. La présence de *S.aureus* au niveau sanguin peut fréquemment engendrer des foyers secondaires (abcès) ou une atteinte systémique (métastases septiques), avec des signes et une évolution clinique très variables (3–6) .

Afin de diagnostiquer les bactériémies, il est nécessaire de prélever des hémocultures, et cela de façon systématique, dès qu'un patient présente un syndrome infectieux (fièvre, frissons, sueurs), avant toute antibiothérapie, pour ne pas négativer le prélèvement. Ces hémocultures permettront de confirmer l'étiologie infectieuse, d'isoler le micro-organisme responsable et de guider le traitement approprié.

Dans un quart des situations, les bactériémies sont associées à des signes d'atteinte hémodynamique, classée en sepsis ou choc septique selon la sévérité.

Le sepsis est défini par une dysfonction d'organe causée par une réponse inappropriée de l'hôte vis-à-vis d'une infection. On observe une augmentation d'au moins 2 points du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Les critères cliniques utilisés pour repérer le sepsis sont :

- Pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg
- Fréquence respiratoire ≥ 22 /mn
- Confusion

Le choc septique correspond à un sepsis associé à un usage de drogues vasopressives, afin maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65 mm Hg et la présence de Lactates supérieurs à 2 mM.

Lors d'un choc septique, le pronostic vital est mis en jeu, la mortalité augmente de 7,6% par heure en absence d'un traitement adéquat (Kumar et al.). Il s'agit d'une urgence thérapeutique nécessitant la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste lorsque l'infection n'est pas documentée. (7–11).

Il est actuellement recommandé de prélever 4 à 6 flacons (2 à 3 paires) en un seul prélèvement, afin d'augmenter la sensibilité, tout en respectant des mesures rigoureuses d'asepsie, afin de ne pas contaminer le prélèvement (flore cutanée). D'abord le flacon aérobie puis le flacon anaérobie. En cas de suspicion d'endocardite, le prélèvement de plusieurs flacons d'hémocultures espacés dans la journée (bactériémies transitoires) est nécessaire. La présence de *S.aureus* dans un seul flacon d'hémoculture est significative pour poser le diagnostic de bactériémie, il s'agit d'un pathogène strict (12–16).

Le principal facteur de risque de complication d'une bactériémie à *S.aureus* (BSA) est la durée de la bactériémie. En effet la persistance dans le sang de bactéries augmente

le risque que ces dernières se greffent au niveau cardiaque, au niveau osseux, ou sur du matériel étranger (implants, prothèses, cathéters, ...), ce qui augmente significativement la mortalité.

Toute BSA doit nécessiter une évaluation clinique, avec un interrogatoire sur d'éventuels antécédents infectieux, la recherche et le traitement de la porte d'entrée (peau, cathéters, ...) et d'éventuels foyers secondaires. Un bilan d'endocardite avec une échographie cardiaque doit être réalisé systématiquement, de même pour un bilan d'extension, si l'imagerie est suspecte ou si la porte d'entrée reste inconnue (17–19).

2) Endocardite Infectieuse

L'Endocardite Infectieuse (EI) a été décrite pour la première fois par le médecin canadien Sir William Osler en 1885 (20). Cette pathologie se manifeste par la fixation, multiplication et persistance d'une bactérie sur l'endocarde, au niveau des valves cardiaques, entraînant l'apparition de végétations.

On distingue l'EI aiguë qui nécessite un traitement antibiotique précoce pour diminuer la mortalité, et les EI subaiguës (Maladie d'Osler), d'évolution plus lente pour lesquelles il est possible de retarder l'antibiothérapie afin de documenter l'infection. Il existe des EI fongiques, infections à levures du genre *Candida*, elles ne seront pas développées ici.

L'EI débute par une porte d'entrée, brèche qui va permettre l'apparition d'une bactériémie prolongée. Les principales portes d'entrées sont cutanées et iatrogènes (cathéter, chirurgie, matériel) pour les BSA, mais peuvent être bucco-dentaires, urinaires ou digestives pour les EI à streptococques et autres bactéries ou levures.

Ensuite, les bactéries vont adhérer au niveau de l'endothélium valvulaire sur des lésions préexistantes (Figure 5.b) ou sur des valves prothétiques et former un clou fibrino-plaquettaire. Celui-ci va persister et s'étendre localement (Figure 5.c/d) avec une augmentation de l'inoculum bactérien (formation d'une végétation ou d'abcès) provoquant des dysfonctions valvulaires majeures. Ces végétations (Figure 5.f) peuvent aussi se disperser (Figure 5.e) et devenir des embols septiques, elles vont entretenir la bactériémie, aller se disséminer dans d'autres organes (cerveau, rate, reins, œil ...) et occasionner des atteintes secondaires (21).

L'EI n'est pas spécifique de *S.aureus*, elle s'observe également chez la famille des Streptococcaceae principalement.

Il n'existe pas de différences phénotypiques entre les souches de *S.aureus* d'épisodes bactériémiques et celles provoquant des endocardites, cependant, elles semblent être génétiquement différentes. Des études sont en cours pour déterminer des facteurs prédictifs d'EI au sein des souches de *S.aureus* (22).

L'atteinte cardiaque se manifeste par une insuffisance cardiaque et par la présence d'un souffle cardiaque d'apparition récente à l'auscultation. Une imagerie cardiaque de type échographie transthoracique (ETT), échographie transoesophagienne (ETO) ou IRM cardiaque permet de mettre en évidence la présence de végétations, la formation d'abcès, ou une désinsertion prothétique. Si l'imagerie s'avère négative, elle

sera à contrôler 7 à 10 jours plus tard. Le diagnostic repose principalement sur la présence d'une imagerie évocatrice et d'une bactériémie à germe responsable d'EI. (18)

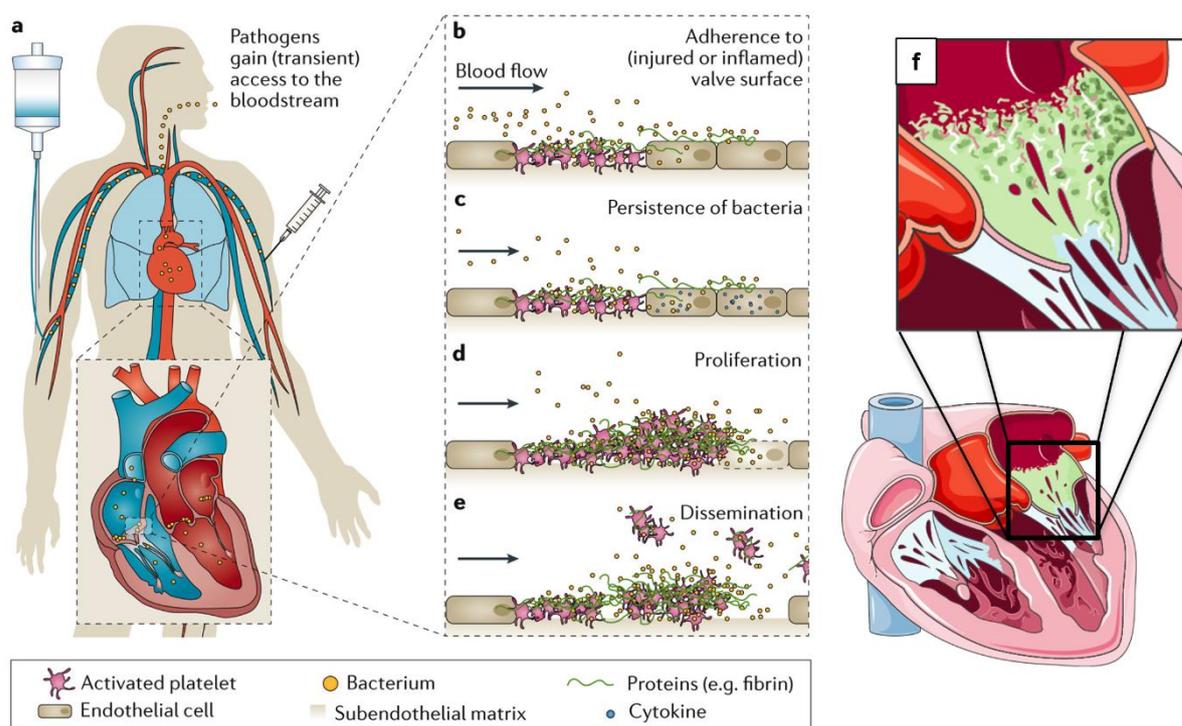


Figure 5 : Physiopathologie d'une Endocardite Infectieuse (d'après Holland et al. 2017)

Pour aider au diagnostic, il est recommandé de suivre les Critères de Duke modifiés (Li et al. 2000) associés aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (23,24) :

- Critères Majeur :
 - Hémoculture positive à micro-organisme responsable d'EI
 - Atteinte cardiaque démontrée (ETT, ETO, TEP-Scan, Cardio-Scan) ou apparition d'un nouveau souffle cardiaque
- Critères mineurs :
 - Facteur prédisposant (cardiopathie, toxicomanie, antécédents d'EI)
 - Fièvre (>38°C)
 - Phénomène vasculaire (embols, anévrysmes, hémorragies)
 - Phénomène immunologique
 - Argument microbiologique
 - Emboles récents, anévrysme mycotique

La présence de 2 critères majeurs, ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs, ou 5 critères mineurs permettent de confirmer la présence d'une endocardite.

Il est également possible de réaliser une culture microbiologique et un examen anatomo-pathologique des valves cardiaques lorsqu'un bloc est nécessaire, le critère histologique peut confirmer à lui seul l'EI.

L'EI est relativement rare, elle a une incidence (tous germes confondus) de 3,4 cas/100.000 habitants soit environ 2200 cas par an en France en 2012 (incidence mondiale entre 15 et 116 cas/1.000.000 personnes par an).

Elle est cependant grave, avec une mortalité d'environ 25% des cas et nécessite un traitement antibiotique adapté, à forte dose, administré par voie intraveineuse, de façon prolongée et parfois associé à un geste chirurgical.

La prise en charge des EI est donc difficile et nécessite une approche multidisciplinaire (25–28).

3) Autres infections

Le staphylocoque doré est une bactérie pyogène responsable d'infections cutanées superficielles à profondes très variables en gravité : impétigo, panaris, folliculite, furoncle, érysipèles, dermo-hypodermite ou fasciite nécrosante. Ces infections ne sont pas exclusives de *S.aureus*, là encore les bactéries du genre *Streptococcus* peuvent être responsables.

On peut retrouver *S.aureus* dans la plupart des infections graves et/ou compliquées: méningites, infections ostéo articulaires (arthrite, ostéite, spondylodiscite, infection sur prothèse, pied diabétique), infections pulmonaires, ...

Cette bactérie peut également provoquer des infections sur porte d'entrée pré existante : surinfection de plaies/brûlures, infection sur cathéter, veinite, infections de site opératoire, surinfections de sondes urinaires.

On retrouve donc le *S.aureus* comme un agent fréquent d'infections nosocomiales.

Si l'atteinte de la bactérie est locale et superficielle, le traitement peut se faire par un nettoyage simple avec un antiseptique local. En revanche pour les atteintes étendues et profondes, le traitement nécessite une antibiothérapie, voire une hospitalisation et un geste chirurgical.

C)Facteurs de risque

On peut distinguer différents facteurs de risque concernant les infections à *S.aureus*. Ils concernent le portage simple, les infections et les complications de ces infections. (29,30).

Pour le portage, les principaux facteurs de risque sont :

- Le terrain : sujets jeunes.
- Les pathologies: diabète, obésité, immunodépression, sujets hémodialysés, lésions cutanées chroniques.
- Les comportements : contact avec des animaux d'élevage.

A propos des BSA, les principaux facteurs de risque sont inhérents au portage de *S.aureus* et à l'existence d'une porte d'entrée. Le portage de *S.aureus*, peut être réduit avec la possibilité de réaliser une décolonisation à la mupirocine nasale et chlorhexidine cutanée. Cette décolonisation est systématique en préopératoire d'une chirurgie cardiaque.

Les portes d'entrée peuvent être multiples et d'origines variées, elles peuvent être iatrogènes (hémodialyse, cathéters, sonde urinaire), pathologiques (traumatisme,

lésion cutanée, pied diabétique) ou inconnues, lorsqu'il s'agit d'une découverte fortuite d'une BSA.

Les BSA sont susceptibles d'évoluer en EI, il est donc nécessaire de réaliser des examens complémentaires de façon systématique, surtout pour les patients avec des comorbidités à risque:

- Les patients diabétiques, en hémodialyse, ou immunodéprimé.
- Les patients ayant déjà une cardiopathie sous-jacente : malformations valvulaires, pacemaker, valve mécanique ou bioprothèse et les patients ayant des antécédents d'EI.
- Les patients porteurs de cathéters depuis longtemps, ou les usagers de drogues intra-veineuses (IV).

Il faut également considérer les facteurs de risque d'infections à SARM qui vont dépendre de l'écologie locale, de l'existence d'une hospitalisation ou d'une antibiothérapie récente. Si le risque est élevé, il faudra adapter le choix des molécules pour une antibiothérapie probabiliste.

D) Infections et portage

Il existe dans la population générale différentes catégories concernant le portage de *S.aureus* : les porteurs permanents (environ 20%) , les porteurs intermittents (environ 30%) et les sujets non porteurs (environ 50%). Le nez est la principale niche écologique, mais le staphylocoque doré peut également se trouver dans la gorge ou au niveau cutané.

Dans environ 80% des cas, les infections à *S.aureus* sont endogènes, c'est-à-dire que la souche infectieuse est la même que celle retrouvée au niveau nasal (ou cutané) et ce portage précède l'infection. Le risque infectieux étant plus important pour les sujets porteurs permanents, les études rapportent entre 2 et 12 fois plus de risques que pour les sujets non porteurs.

Le plus souvent, ce portage est asymptomatique, un écouvillonnage nasal est requis pour dépister les patients porteurs. Ce dépistage est recommandé pour les patients de chirurgie (cardiaque et orthopédique), la patients dialysés chroniques, et les sujets aux infections cutanées chronique.

Un patient porteur peut se faire décoloniser, mais les pratiques varient selon les établissements, les équipes médicales et le risque infectieux (31–34).

E) Facteurs de virulence

Les infections à *S.aureus* sont fréquentes et peuvent se manifester de nombreuses manières par des atteintes cutanées, systémiques, iatrogènes ou toxémiques. Cette variété est due au statut du patient, mais également à la présence de nombreux

facteurs de virulence qui ont pour but de détourner ou neutraliser la réponse immunitaire du patient (35) :

La présence d' **Adhésines** permet la fixation et la colonisation de la bactérie au niveau du tissu valvulaire. La **Coagulase** est une enzyme capable de faire coaguler le plasma sanguin en se fixant à la prothrombine qui va convertir le fibrinogène en fibrine. Ces facteurs sont impliqués dans les premières étapes de l'EI à *S.aureus* (EISA).

La **Staphylokinase**, les **Hémolysines** et les **Hyaluronidases** vont permettre une activité fibrinolytique et le détachement des embolus septiques qui vont essaimer la bactérie. Ce sont donc un des facteurs responsables des complications de l'EISA.

La **Protéine A** est une protéine associée au peptidoglycane de 90 % des souches de *S. aureus*. Elle possède la propriété de fixer le fragment Fc des immunoglobulines (Ig), ce qui leur confère une résistance à l'opsonisation et à la phagocytose. In vitro, elle permet également l'agglutination et l'identification de *S.aureus* au laboratoire.

Les **Entérotoxines** de *S.aureus* sont responsables de Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC). Ce sont des protéines thermorésistantes qui existent sous une vingtaine de sérogroupes différents. Une dose ingérée de moins de 150 ng suffit à déclencher des symptômes dont les suites sont souvent favorables, mais l'intoxication peut évoluer vers un choc staphylococcique en cas d'ingestion massive. Les repas à risque sont les salades composées, les plats cuisinés et les produits laitiers non pasteurisés.

Dans la plupart des cas, on observe alors des signes d'entérocolite aiguë avec apparition brutale de vomissements, douleurs abdominales et diarrhées. Ces symptômes apparaissent entre 1h et 6h après ingestion d'un repas contaminé et disparaissent sous 24 heures.

Pour limiter les TIAC, il est donc recommandé de réaliser des mesures de prévention primaire concernant la manipulation, le nettoyage et la désinfection des surfaces en contact avec l'alimentation, associé à une bonne hygiène des mains et le port d'une coiffe dans la restauration collective (36).

La **Toxine du Choc Toxique Staphylococcique (TSST-1)** est un super-antigène qui entraîne le syndrome du même nom, découvert dans les années 1980. Les super-antigènes provoquent une libération massive d'IL-1, IL-6, IFN γ et de TNF α .

Le syndrome du choc toxique staphylococcique associe une fièvre >39°C, une hypotension vasculaire et une érythrodermie maculeuse diffuse (rash) suivie d'une desquamation 1 à 2 semaines plus tard. Le risque de mortalité est d'environ 10%.

Ce choc peut apparaître lors des suites d'une infection suppurative à *S.aureus* ou après colonisation vaginale par tampon hygiénique pendant la période menstruelle.

Le gène responsable de la toxine TSST-1 est présent dans 18 à 25% des souches de *S.aureus*, mais il est possible de le retrouver même en absence de sécrétion de la toxine, d'où une probable surestimation par techniques moléculaires (37–39).

L'**Exfoliatine** ou épidermolysine, est responsable du syndrome staphylococcique de la peau ébouillantée et de l'impétigo bulleux. C'est une toxine à 2 composés avec activité sérine-protéase ayant pour cible une protéine de l'épiderme. Lors de ces infections on observe alors une érythrodermie bulleuse avec un décollement de la peau. Elle atteint surtout les nouveaux nés et les jeunes enfants. Le traitement des foyers primitifs est nécessaire pour permettre un traitement global et la guérison. La confusion est possible avec le syndrome de Lyell mais aucun mécanisme immuno-allergique et aucune atteinte nécrotique n'est présente.

La **Leucocidine de Panton Valentine (PVL)**, est une toxine à 2 composés qui agit par formation de pores sur la membrane cellulaire des leucocytes et par l'activation des polynucléaires neutrophiles, provoquant une libération massive d'enzymes et formation d'ions superoxydes. Cela se manifeste par la présence d'infections cutanées primitives de type furoncles, parfois associées à des pneumopathies nécrosantes sévères (mortalité d'environ 35%).

Ces infections sont souvent causées par des souches de SARM communautaires et concernent surtout les sujets jeunes immunocompétents.

F) Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Depuis la découverte de la pénicilline par Alexander Flemming en 1928, l'histoire de la résistance aux antibiotiques a menacé la santé humaine. En effet, la recherche et l'industrialisation des antibiotiques ont commencé à partir de 1938 et les premiers cas de souches résistantes ont été rapportés dès 1940, soit 3 ans avant la commercialisation et l'utilisation à l'échelle mondiale d'antibiotiques (40).

Aujourd'hui, la classe thérapeutique la plus utilisée parmi les différents antibiotiques reste la famille des beta lactamines.

Leur mécanisme d'action se fait par diffusion au niveau de la paroi bactérienne où ils provoquent un blocage de la synthèse du peptidoglycane, par analogie structurale avec ce dernier (Figure 6).

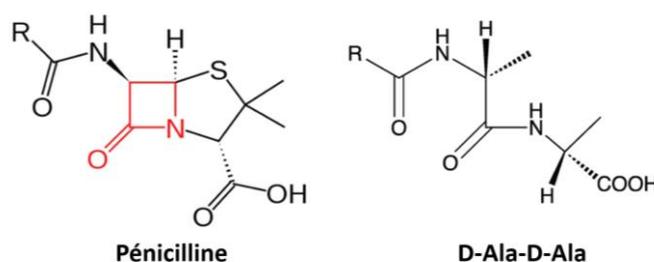


Figure 6 : Analogie structurale entre une pénicilline (noyau bêta-lactame en rouge) et le motif D-Ala-D-Ala du peptidoglycane.

Ce sont des inhibiteurs compétitifs des Protéines Liant la Pénicilline (PLP) : transpeptidases ayant pour substrat la séquence D-Ala-D-Ala du peptidoglycane afin de permettre la réticulation.

Le blocage de la synthèse du peptidoglycane empêche une division bactérienne complète, on observe d'abord un effet bactériostatique, suivi par la levée d'inhibition des auto-lysines, qui vont détruire la bactérie et aboutir à un effet bactéricide.

Peu après la découverte de la pénicilline, a été observé le phénomène de résistance au traitement notamment des staphylocoques. Ce mécanisme de résistance s'est révélé par la présence d'enzymes sécrétées, permettant à la bactérie de désactiver l'antibiotique : les pénicillinases. Ce sont des enzymes plasmidiques et induites par la présence de pénicilline appartenant à la famille des bêta-lactamases. Elles ont pour effet d'ouvrir le noyau beta lactame (hydrolyse), ce qui désactive l'antibiotique (Figure 7). Aujourd'hui plus de 90% des souches de *S.aureus* sont productrices de pénicillinases (41).

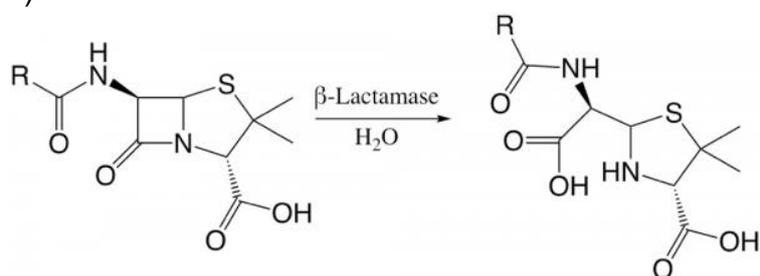


Figure 7 : Ouverture du noyau bêta-lactame par une bêta-lactamase

Afin de remédier au problème des pénicillinases présentes chez *S.aureus*, l'industrie pharmaceutique a développé, en 1960, la méticilline qui a ouvert la sous famille des pénicillines M (Figure 8). Ces molécules sont résistantes aux bêta-lactamases par encombrement stérique, en empêchant l'atteinte du noyau bêta-lactame par le site catalytique, ce qui en a fait un traitement de référence contre le SARM avec pénicillinases.

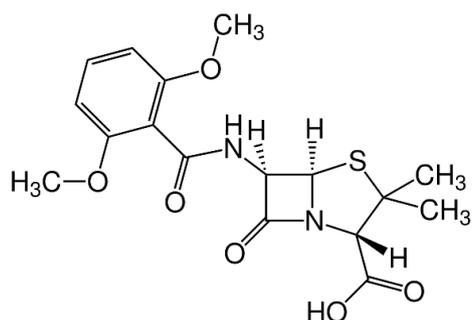


Figure 8 : Métilcilline

Malheureusement, dès 1961, les premières souches de SARM ont fait leur apparition. Elles se sont répandues dans les années 1970-1980, principalement dans l'environnement hospitalier de façon épidémique, puis endémique, avec des résistances multiples à l'origine d'un vrai problème de santé publique.

Ces souches résistantes à la métilcilline ont modifié la cible de l'antibiotique par utilisation d'une PLP alternative : la PLP2a, codée par le gène *MecA* qui ne s'exprime

qu'en présence de bêta-lactamines. Cette PLP ne permet pas la fixation des pénicillines qui sont donc incapables d'inhiber la formation du peptidoglycane. En 2011, un nouveau gène de résistance à la méticilline appelé mecC codant une PLP2c a été mis en évidence mais ces souches restent peu fréquentes en Europe (42).

L'incidence de SARM dans le secteur hospitalier a significativement diminué depuis les années 2000, grâce aux différentes campagnes de santé publique et aux mesures d'hygiène hospitalière, en particulier l'utilisation à grande échelle de solutions hydroalcooliques (SHA) pour l'hygiène des mains. Les SHA se sont révélées plus efficaces que le lavage à l'eau savonnée et plus rapides à utiliser, ce qui a amélioré la compliance auprès des équipes soignantes. L'utilisation de SHA dans les établissements de santé a donc permis une diminution du risque de transmissions manuportées et une diminution du taux d'acquisition de SARM visible depuis 2004 (43–45).

Cependant, au même moment, des souches SARM communautaires (SARM-C) ont émergé, elles sont moins multirésistantes que les souches hospitalières mais peuvent souvent exprimer la PVL (46).

L'apparition du SARM a compliqué la prise en charge thérapeutique. Initialement seule la vancomycine, dans la famille des glycopeptides, représentait l'alternative, active également par inhibition du peptidoglycane. Toutefois la bactéricidie obtenue s'est avérée plus lente à apparaître qu'avec les pénicillines.

Par la suite, d'autres molécules sont apparues, comme le linézolide ou la daptomycine, ou plus récemment les céphalosporines de 5^e génération (C5G) avec la ceftaroline et le ceftobiprole, ce qui a permis un plus grand choix dans le traitement des SARM.

Il existe des souches de *S.aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine (VISA/GISA) et des souches résistantes à la daptomycine. Dans l'ensemble, ces souches sont rares, elles apparaissent après une exposition prolongée aux glycopeptides ou dans les suites d'un traitement par daptomycine sub-optimal.

II. Epidémiologie

A) Bactériémies et Endocardites

1) Données mondiales

S.aureus est une bactérie très fréquemment retrouvée en pathologie humaine, elle est au premier rang des infections nosocomiales avec *Escherichia coli* (*E.coli*). Elle fait également partie des 3 germes les plus fréquemment isolés dans les bactériémies avec *E.coli* et *Streptococcus pneumoniae*.

Dans le monde occidental, l'incidence moyenne annuelle des BSA varie entre 10 et 30 cas pour 100.000 habitants, avec un taux de mortalité d'environ 15 à 25% (47–50).

Lorsqu'une BSA est documentée, la principale complication recherchée est l'EI, elle est constatée dans 13 à 25% des cas et *S.aureus* est le premier agent responsable dans environ d'un tiers des EI documentées (Figure 9). L'incidence moyenne annuelle des EISA est estimée entre 0,2 et 1,6 cas pour 100.000 habitants (25,51–55).

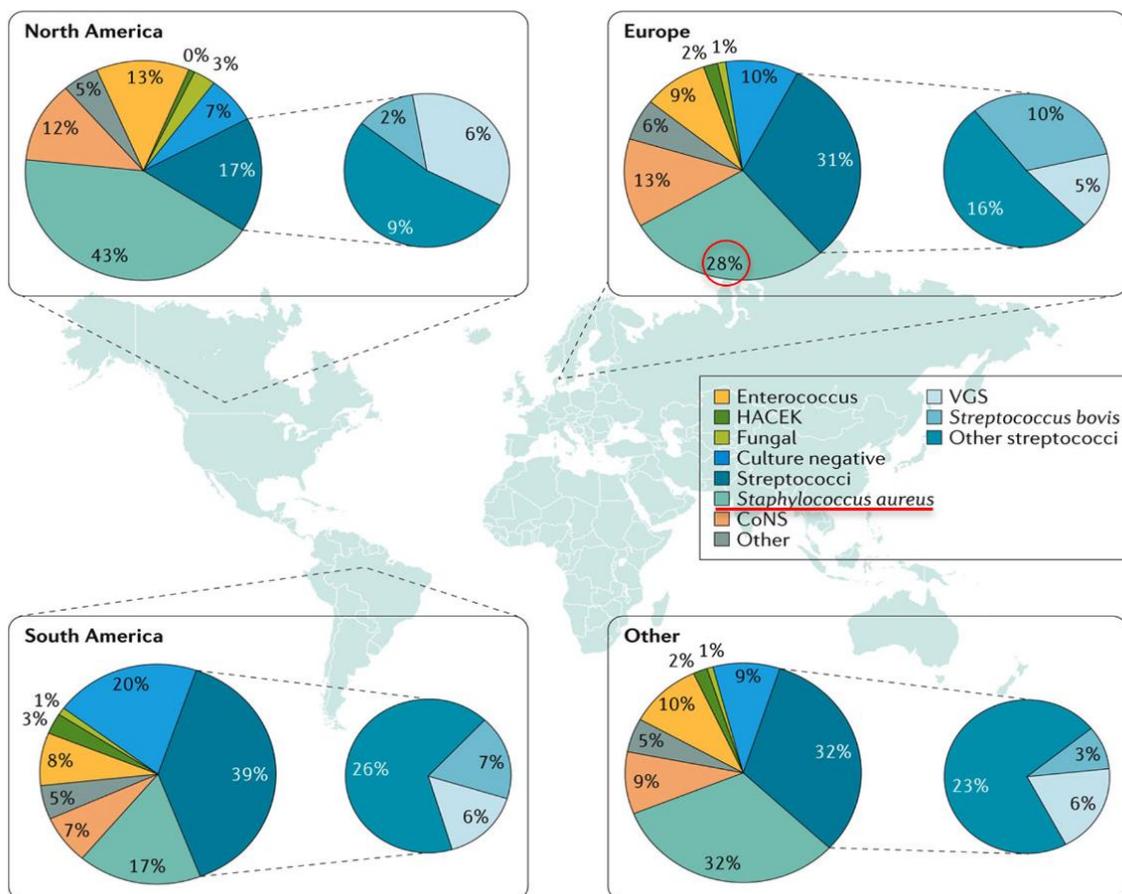


Figure 9 : Epidémiologie mondiale des Endocardites Infectieuses (d'après Holland et al. 2017)

2) Données Françaises

D'après une étude sur les bactériémies en France de 2016, *S.aureus* représente environ 16% des épisodes bactériémiques, c'est le 2^e pathogène responsable après *E.coli* (36%) (Alfandari et al.). Leur incidence est équivalente sur les bactériémies nosocomiales, mais *E.coli* est très majoritaire sur les infections communautaires, notamment via porte d'entrée urinaire (56).

L'incidence moyenne d'EI (tout micro-organismes confondus) est d'environ 3,4 cas pour 100.000 personnes par an entre 1991 et 2008, mais la proportion des EISA est passée de 16% à 26% dans la même période, soit une incidence d'environ 0,9 / 100.000 personnes par an (25,54)

B) Cas particulier des SARM

Le taux de SARM a augmenté depuis les années 1970, puis à partir de 2005 ce taux a diminué, grâce aux mesures d'hygiène hospitalière et de santé publique dans les pays développés. L'incidence mondiale de BSA s'est stabilisée depuis 20 ans, mais l'incidence de bactériémies à SARM a beaucoup fluctué entre les différentes régions du monde. L'incidence moyenne mondiale des bactériémies à SARM était de 1,9 cas/100 000 habitants en 2012 (49)

1) Données américaines

L'incidence est restée élevée aux Etats Unis et au Canada (respectivement 18,8 et 7,4 cas/100.000 habitants/an) à la suite d'une épidémie communautaire de souche SARM (souche USA 300). En effet la majorité des bactériémies à SARM du continent américain sont principalement liées aux soins, mais non nosocomiales (Figure 10) (57)

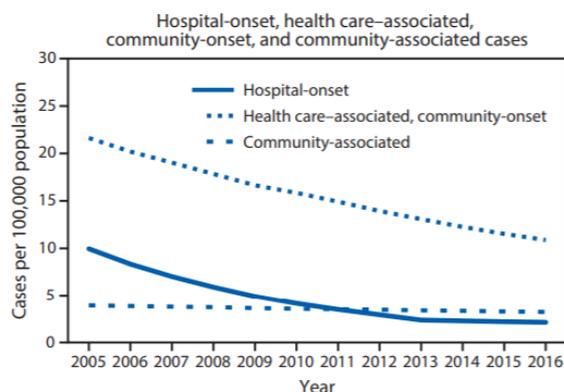


Figure 10 : Bactériémies à SARM pour 100.000 habitants aux Etats Unis entre 2005 et 2016 (d'après Kourtis et al. 2019)

De façon générale, 36% des souches de *S.aureus* isolées dans les hémocultures étaient résistantes à la méticilline aux Etats-Unis en 2015 (58).

La principale différence épidémiologique entre les Etats-Unis et l'Europe, a été la non-diffusion communautaire des souches USA 300 (59)

2) Données européennes de l'ECDC

L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) a mis en place l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), le principal système de surveillance européen sur la résistance aux antibiotiques pour les bactéries pathogènes. Ce réseau a permis de publier un rapport sur les données collectées dans 30 pays européens, concernant les bactériémies et méningites. Les souches ont été déterminées sensibles ou résistantes selon les critères de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Ainsi, la prévalence des infections à SARM, surtout les bactériémies, varie dans le monde. Lorsqu'on compare les données de 2005 (Figure 11) avec celles de 2017 (Figure 12), on remarque une diminution du pourcentage moyen de SARM en Europe. Actuellement, ce taux varie entre 1,0% en Norvège et 44% en Roumanie, avec un pourcentage moyen européen a 16,9% de SARM.

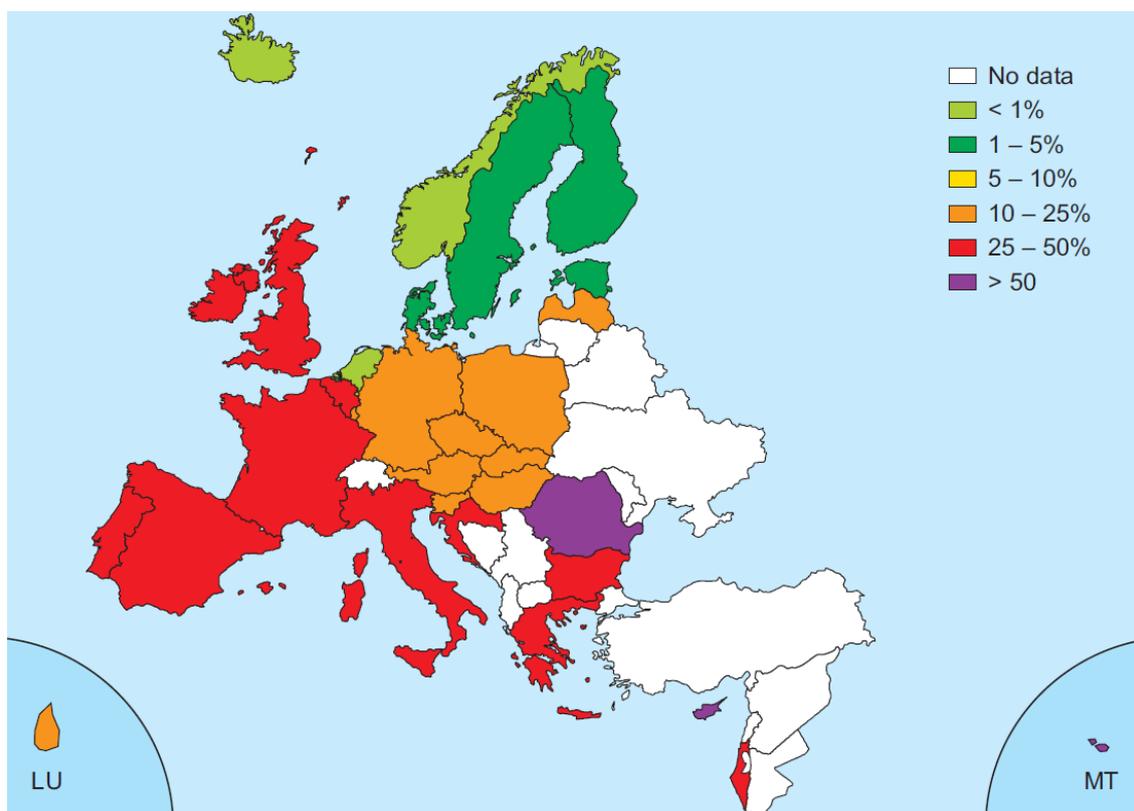


Figure 11 : Pourcentage de SARM par pays - ECDC 2005

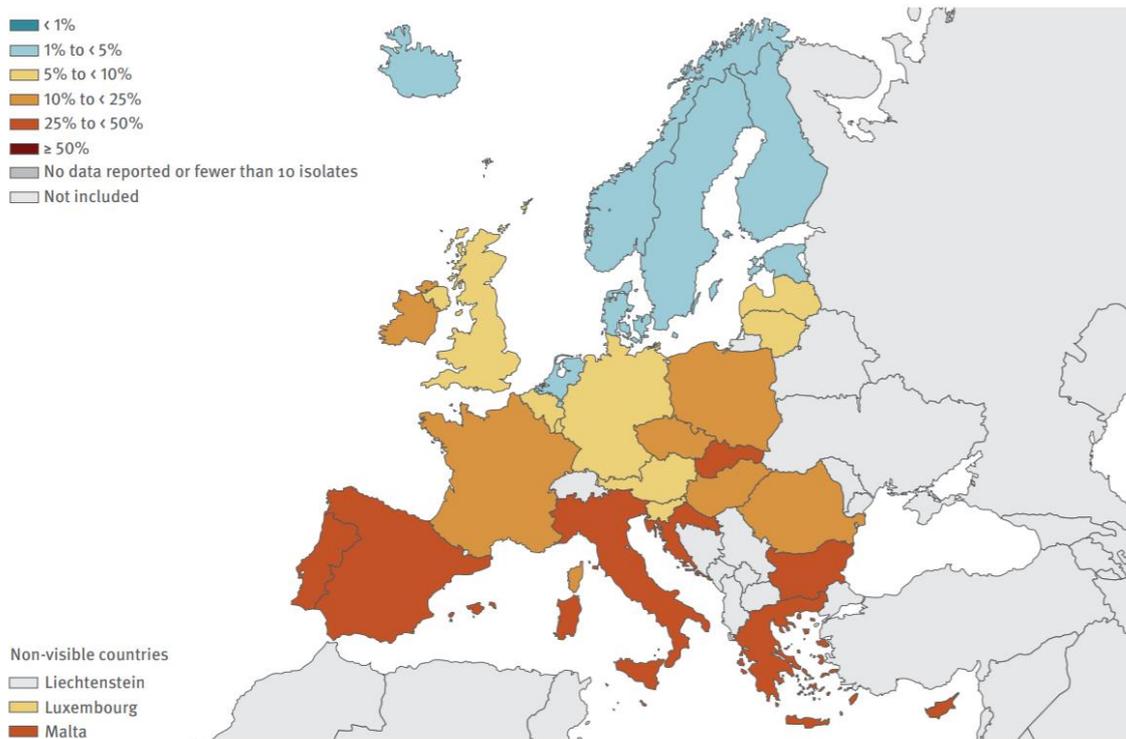


Figure 12 : Pourcentage de SARM par pays - ECDC 2017

Le rapport de 2017 révèle un taux 12,9% de SARM en France et la tendance est toujours vers une diminution du pourcentage de souches résistantes (Figure 13) (60).

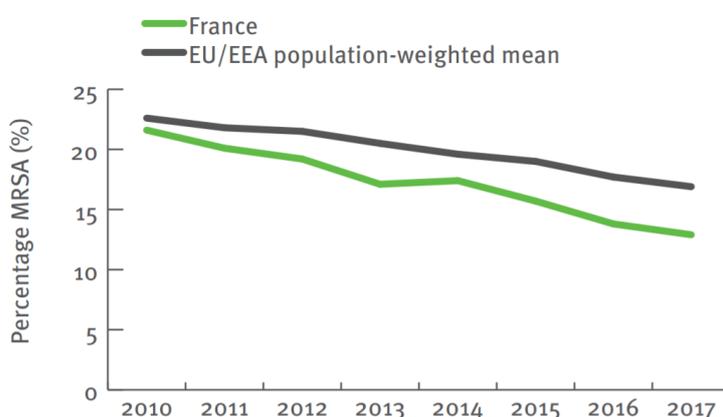


Figure 13 : Pourcentage de SARM en France et en Europe dans la population moyenne - ECDC 2017

3) Données françaises de l'ONERBA

L'Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) a publié, en novembre 2018, son rapport sur les données de 2017. Ce rapport met également en évidence la diminution du taux de résistance à la méticilline parmi les souches isolées, avec un taux actuel moyen de 16,5% de SARM en France en 2017 (Figure 14) et un taux de 13,1% pour les souches isolées des hémocultures (61).

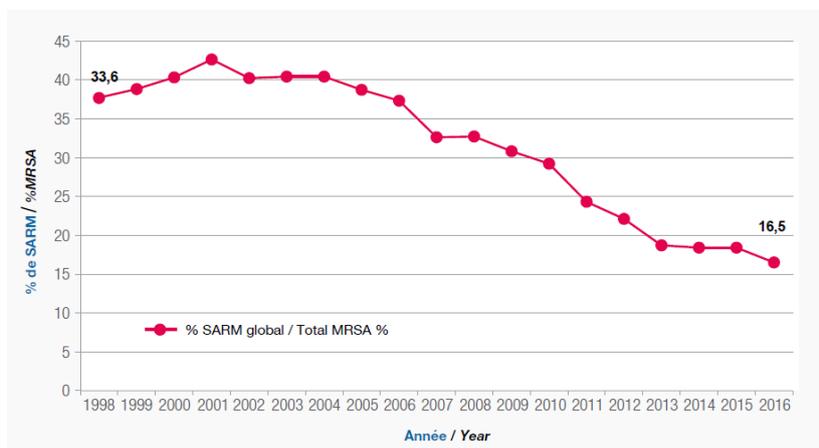


Figure 14 : Evolution du pourcentage SARM isolés en France (ONERBA 2017)

4) Enquête Nationale de Prévalence (CPIAS)

Les Centres d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins ont rendu les résultats de leur Enquête Nationale de Prévalence sur les infections nosocomiales en juin 2018 sur les données de 2017 (62). Cette enquête montre que *S.aureus* est le 2^e micro-organisme responsable d'infections nosocomiales après *E.coli*. Les bactériémies représentent environ 10% des infections. Le staphylocoque doré représente 13,83% des infections nosocomiales (contre 15,9% en 2012). Le SARM représente 26,53% des souches isolées (contre 38,1% en 2012).

5) Enquête Nationale du réseau BMR Raisin

Le réseau BMR-Raisin a réalisé une étude dans les établissements de santé français entre avril et juin 2018, dans le cadre de la mission nationale de « Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé » (SPARES).

Les résultats publiés en novembre 2019 confirment la diminution de l'incidence des infections à SARM et mettent en évidence une baisse de l'incidence des infections à EBLSE, en lien avec la réduction de *E.coli* BLSE (Figure 15).

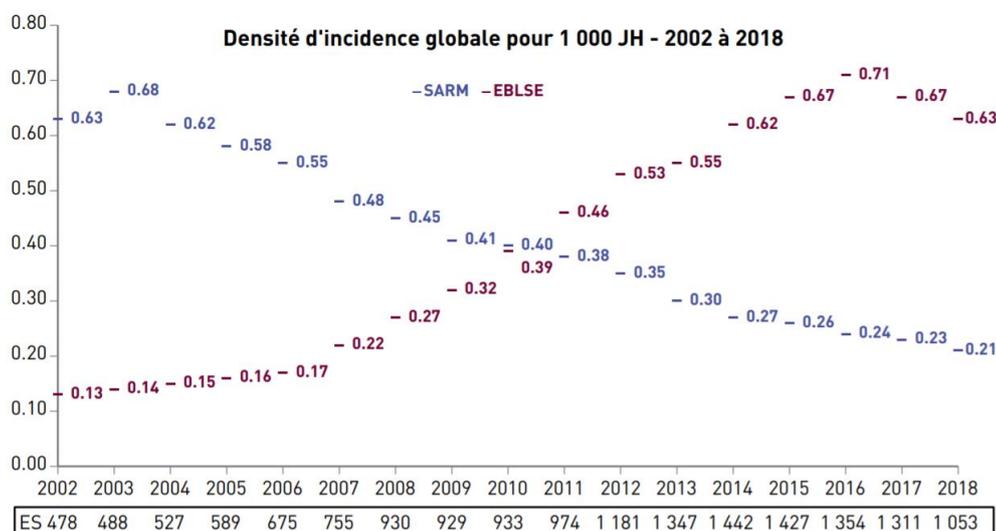


Figure 15 : Evolution de l'incidence globale des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (BMR-Raisin 2018)

Actuellement en France, la plupart des infections invasives à SARM sont dues à un clone majoritaire, le clone Lyon, sensible à la gentamicine et résistant aux fluoroquinolones. Il a remplacé le clone Ibérien responsable de l'épidémie des années 90 (63,64).

III. Aspects thérapeutiques

A) Molécules disponibles

A l'heure actuelle, dans la classe des pénicillines M, sont couramment utilisées l'**Oxacilline** (BRISTOPEN®) et la **Cloxacilline** (ORBENINE®). Comme le reste des bêta-lactamines, ce sont des antibiotiques «temps-dépendants». Le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK-PD) prédictif de l'efficacité thérapeutique est le temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se trouve au-dessus de la Concentration Moyenne Inhibitrice (CMI) de la bactérie. On observe également un « effet inoculum », ce qui signifie une baisse de l'activité bactéricide en présence d'un inoculum bactérien important. Les pénicillines M possèdent un spectre d'action étroit limité au SASM, streptocoques et clostridium (sauf *C.difficile*).

Elles sont dans l'ensemble bien tolérées. Il existe cependant des réactions d'hypersensibilité communes aux pénicillines. Il est nécessaire d'adapter les posologies chez l'insuffisant rénal, car de fortes doses peuvent provoquer des encéphalopathies.

D'un point de vue moléculaire, elles sont très proches, le groupement chlore présent sur la cloxacilline améliore sa biodisponibilité, ce qui permet son usage par voie orale dans les infections superficielles non graves (Figure 16).

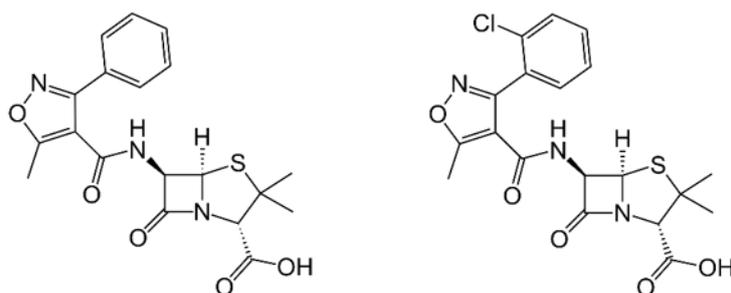


Figure 16 : Oxacilline (à gauche) et Cloxacilline (à droite)

Dans certains Centres Hospitaliers (CH), les pénicillines M ont subi de nombreuses tensions d'approvisionnement, avec ruptures de stock pour des durées indéterminées. Une alternative proposée a été l'utilisation de **Céfazoline** (Figure 17), une céphalosporine de première génération (C1G), avec une efficacité équivalente et un bon profil de tolérance. Elle possède l'avantage de pouvoir être utilisée en cas d'allergie non sévère aux pénicillines.

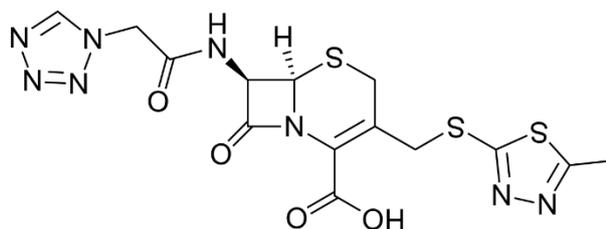


Figure 17 : Céfazoline

L'un des antibiotiques les plus utilisés reste l'**Amoxicilline** dans la classe des pénicillines. Afin de contrer les pénicillinases, une des stratégies choisies a été d'ajouter l'**Acide Clavulanique**, un inhibiteur de bêta-lactamase (IBL) qui va se comporter comme un leurre pour l'enzyme, car il possède une analogie structurale (noyau bêta-lactame) qui va permettre à l'amoxicilline d'atteindre sa cible au niveau des PLP et de réaliser son action bactéricide (Figure 18). Ces 2 molécules sont associées dans la composition de l'AUGMENTIN®, un antibiotique de première intention dans les infections superficielles, utilisé en ville comme à l'hôpital. Il est entre autres actif sur le SASM, mais pas sur le SARM.

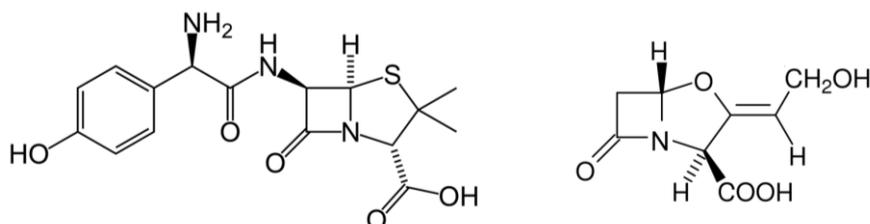


Figure 18 : Amoxicilline (à gauche) et Acide Clavulanique (à droite)

Les glycopeptides sont des antibiotiques actifs contre le SARM, il s'agit d'une famille de volumineuses molécules qui regroupe la **Vancomycine** (VANCOMYCINE®) (Figure 19) et la **Teicoplanine** (TARGOCID®). Elles agissent comme les bêta-lactamines par inhibition de la synthèse du peptidoglycane, mais leur taille les prive de toute activité sur les bactéries Gram négatif. Elles sont cependant utiles lors d'infections à SARM car elles sont capables d'agir sur la PLP2a, mais elles provoquent une bactéricidie lente et présentent une néphrotoxicité dose-dépendante et une toxicité cochléaire. Elles sont 10 fois plus efficaces que la cloxacilline dans le traitement des SASM, il faut donc adapter le traitement à l'antibiogramme en cas d'utilisation probabiliste (65).

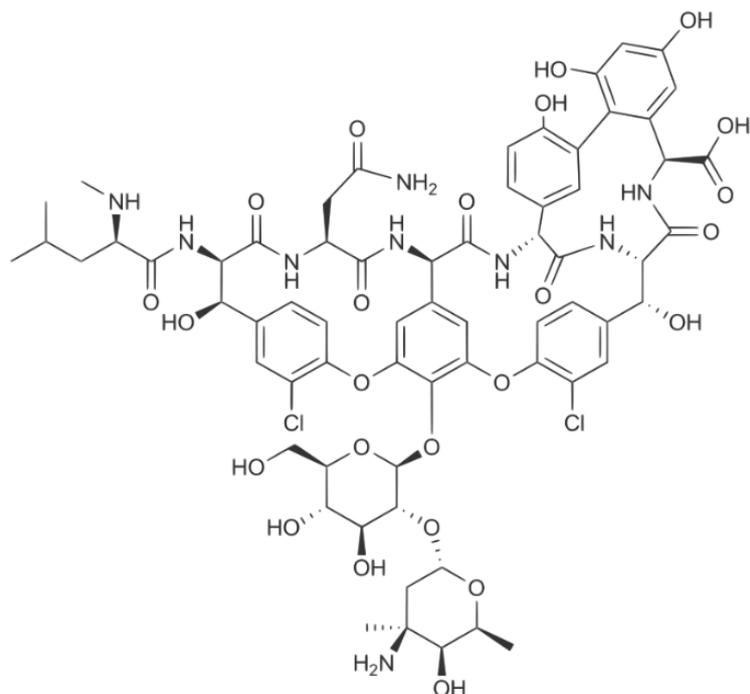


Figure 19 : Vancomycine

La **Daptomycine** (CUBICIN®) est un lipopeptide cyclique, c'est également une molécule volumineuse (Figure 20) utilisée dans le traitement des infections à SARM. Elle agit au niveau de la paroi bactérienne, par formation de pores qui vont lyser la bactérie et induire une bactéricidie rapide, mais utilisable uniquement par voie IV. Elle possède une très bonne diffusion et activité sur le biofilm, ce qui s'avère très utile dans les traitements d'endocardites ou d'infections sur matériel prothétique, mais non recommandée dans les infections pulmonaires (inactivée par le surfactant).

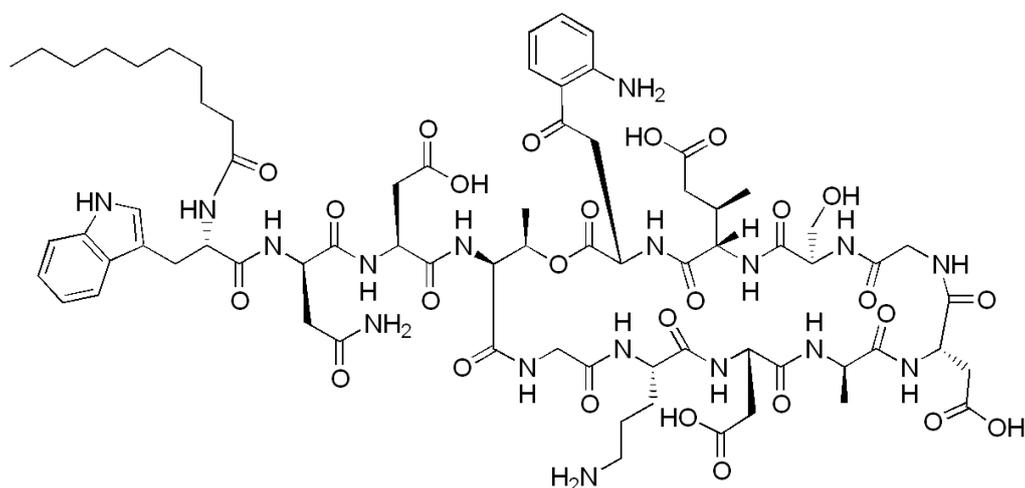


Figure 20 : Daptomycine

Dans les infections où la présence de biofilm est suspectée (endocardite, infections sur matériel, ...) il est possible d'associer la **Rifampicine** (RIFADINE®) (Figure 21) au traitement, afin d'améliorer la bactéricidie. Il s'agit d'un antibiotique qui agit par inhibition de la synthèse d'acides nucléiques, ce qui lui permet d'être actif sur les bactéries en phase de latence, lorsque les bêta-lactamines sont inactives. En

revanche, il n'est utilisable qu'après avoir initié une antibiothérapie (voire chirurgie) préalable, afin de réduire l'inoculum et d'éviter la sélection de mutants résistants.

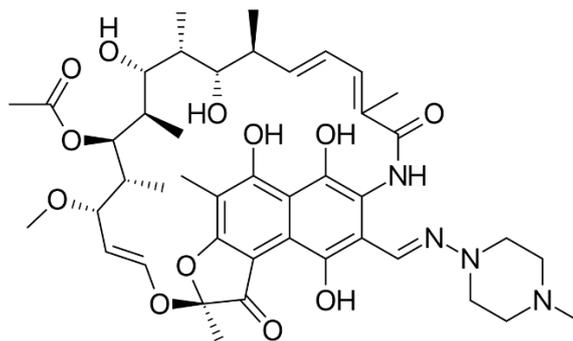


Figure 21 : Rifampicine

Il est également possible d'ajouter en association avec les pénicillines M (pour le SASM) ou la vancomycine ou la daptomycine (pour le SARM) des aminosides. En particulier dans les sepsis, chocs septiques ou endocardites afin d'obtenir un effet synergique et une bactéricidie plus rapide. Certaines souches sont résistantes à l'Amikacine (AMIKLIN) et à la Tobramycine (NEBCINE®), il est donc préférable d'utiliser la **Gentamicine** (GENTALLINE®) (Figure 22). Les aminosides sont des aminoglycosides qui bloquent la synthèse protéique par inhibition de la sous-unité ribosomale 30S. Ce sont des antibiotiques bactéricides rapides et puissants sans « effet inoculum », à utiliser toujours en association et par voie parentérale (IV). Ils sont cependant néphrotoxiques et ototoxiques, leur utilisation nécessite donc certaines précautions.

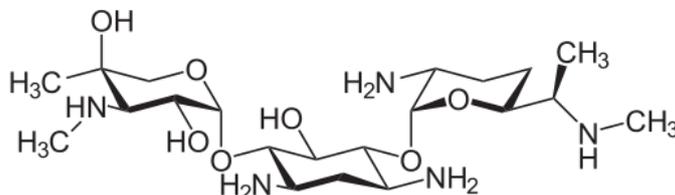


Figure 22 : Gentamicine

D'autres molécules sont également disponibles, mais sont principalement utilisées après documentation, en fonction du profil de résistance de *S.aureus* et des sites infectieux à traiter. Ces molécules sont surtout des compagnons présents pour appuyer le traitement initial des BSA ou en monothérapie pour traiter des infections superficielles :

- Le **Linézolide** (ZYVOXID®), une oxazolidinone bactériostatique qui peut être utilisé en relai oral des traitements par Vancomycine dans les infections à SARM.
- La **Pristinamycine** (PYOSTACINE®) appartient à la classe des synergistines, un mélange de streptogramines A et B, antibiotique bactéricide par inhibition des fonctions ribosomales et de la synthèse protéique. Elle est souvent utilisée en ville, dans le traitement des infections superficielles et chez les patients allergiques aux bêta-lactamines.
- La **Clindamycine** (DALACINE®), un lincosamide, également bactéricide après inhibition de la synthèse protéique. Elle peut être utilisée en association dans

les infections ostéo-articulaires (IOA) ou à visée anti-toxinique dans les infections à souches PVL.

- La **Doxycycline** (VIBRAMYCINE®), un antibiotique bactériostatique par action sur la sous-unité 30S des ribosomes et inhibition de la synthèse protéique. Elle peut être utilisée comme antibiothérapie suppressive dans les infections récidivantes et non opérables.
- Le **Sulfaméthoxazole/Triméthoprim** ou Cotrimoxazole (BACTRIM®), un antibiotique bactériostatique par inhibition de la synthèse d'acides nucléiques. Son efficacité est moindre en présence d'un fort inoculum, il est donc utilisé en monothérapie dans les infections simples ou en association dans les infections compliquées.
- Les fluoroquinolones : principalement la **Lévofloxacine** (TAVANIC®), utilisée en association dans les infections ostéo-articulaires pour son excellente diffusion tissulaire, mais est souvent non utilisable sur le SARM (résistances croisées). Ce sont des antibiotiques bactéricides par inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN bactérien.
- La **Fosfomycine** (FOSFOCINE®), utilisée toujours en association, est un traitement de 2^e ligne.
- L'**Acide Fusidique** (FUCIDINE®), un antibiotique bactériostatique utilisé en crème ou collyre en monothérapie dans les infections simples et localisées, elle est également utilisable par voie orale et en association dans le traitement des IOA.

B) Stratégies thérapeutiques

Actuellement, différentes stratégies thérapeutiques sont disponibles selon le terrain du patient, le foyer de l'infection, sa sévérité et les connaissances sur profil de résistance aux antibiotiques de *S.aureus*.

Il est possible de mettre en place un traitement probabiliste (avant documentation microbiologique), qui sera adapté à l'écologie locale, avec un traitement anti-SARM en cas de forte prévalence dans la région. En cas de sepsis sévère ou choc septique, cette antibiothérapie probabiliste est à débiter en urgence pour diminuer la mortalité (7).

L'antibiothérapie initiale doit être accompagnée d'un traitement de l'origine infectieuse et des foyers secondaires : retrait de cathéter, soins locaux voire chirurgie (drainage d'abcès profonds). Il est ensuite parfois nécessaire d'associer plusieurs antibiotiques selon le profil obtenu à l'antibiogramme, l'efficacité clinique et la tolérance du patient.

Le monitoring de l'antibiothérapie n'est pas chose aisée, il est donc recommandé de prendre avis auprès d'un médecin infectiologue afin de guider le traitement et la réalisation d'examen complémentaires. Il a d'ailleurs été montré qu'en milieu hospitalier, l'alerte directe de l'infectiologue référent par le microbiologiste permet de

gagner du temps sur l'adaptation thérapeutique et permet d'obtenir un meilleur suivi et diminue la mortalité (66,67).

1) Traitement du SASM

Lorsqu'une bactériémie à SASM est diagnostiquée, il est recommandé d'utiliser la cloxacilline, l'oxacilline, ou la céfazoline pendant 14 jours par voie parentérale IV pour les formes non compliquées.

Selon la sévérité il est parfois nécessaire d'ajouter de la gentamicine. Elle est à administrer en une injection unique dans le traitement des sepsis sévères ou chocs septiques.

D'après les dernières recommandations de l'*European Society of Cardiology* (ESC) de 2015, le traitement des EI nécessite l'avis d'un médecin infectiologue, l'EI aiguë est une urgence et ne doit pas être négligé. Comme pour les bactériémies, le traitement du SASM comportera de la cloxacilline, de l'oxacilline ou de la céfazoline mais la durée de traitement est étendue entre 4 et 6 semaines par voie IV à partir de la négativation des hémocultures. En présence d'une prothèse valvulaire, il est possible d'associer de la rifampicine ou de la gentamicine (jusqu'à 14 jours) (24,68,69).

Pour les autres infections graves (IOA, méningites, cutanées, respiratoires, ...) de nombreuses monothérapies et associations sont disponibles et sont à adapter selon le site infecté et le profil du patient. Les molécules, les modes d'administration et les durées de traitement varient, la prise en charge se fait au cas par cas (70).

Pour les infections non graves, un traitement antibiotique n'est pas toujours nécessaire, c'est le cas des panaris et petits abcès : un drainage et mise à plat de la collection suffisent à diminuer l'inoculum bactérien et nécessitent ensuite un nettoyage avec un antiseptique local (Dakin).

2) Traitement du SARM

Lorsqu'un SARM est documenté dans un prélèvement, un avis spécialisé est nécessaire. Il apporte des informations sur la prise en charge thérapeutique et les explorations complémentaires à réaliser, ainsi que les mesures de préventions individuelles ou collectives à mettre en place.

Les bactériémies à SARM ont un pronostic péjoratif car les alternatives thérapeutiques sont moindres en cas d'échec du traitement de première ligne et parce que les molécules disponibles sont souvent moins bien tolérées (71–73).

Les recommandations actuelles sont celles de l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) publiées en 2011. Elles recommandent pour les bactériémies à SARM, l'utilisation en première intention (en l'absence d'insuffisance rénale) de la vancomycine si la CMI est inférieure à 1 mg/L. Dans le cas contraire il est préférable d'utiliser la daptomycine. La durée de traitement des bactériémies non compliquées est également de 2 semaines. La durée des EI à SARM est quant à elle de 6 semaines.

Il est également possible d'ajouter de la gentamicine ou de la rifampicine lorsqu'une prothèse valvulaire est présente (74,75).

C) Nouvelles molécules antibiotiques

Le SARM et le VISA font partie de la liste de l'OMS sur les agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques avec un niveau de priorité élevé (niveau 2) (76). Des nouvelles molécules sont arrivées sur le marché permettant ainsi de nouvelles stratégies thérapeutiques (70).

On peut désormais utiliser la **Ceftaroline** (ZINFORO®) (Figure 23), une C5G ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les infections de peau et tissus mous ainsi que dans les infections pulmonaires. Elle dispose d'une activité inhibitrice de la synthèse du peptidoglycane comme les autres bêta-lactamines, mais possède une affinité élevée pour la PLP2a ce qui permet une activité conservée sur le SARM. Les dernières études ont montré un intérêt de son utilisation dans les EI et les IOA (77,78).

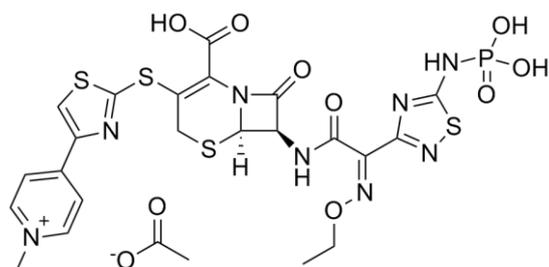


Figure 23 : Ceftaroline

Le **Ceftobiprole** (MABELIO®) (Figure 24) est également une C5G avec une activité sur la PLP2a et qui possède aussi une activité sur les enterobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*. Il dispose d'une AMM pour les pneumonies communautaires et nosocomiales. Certaines études rapportent des résultats satisfaisants dans le traitement des IOA et des EI (79,80).

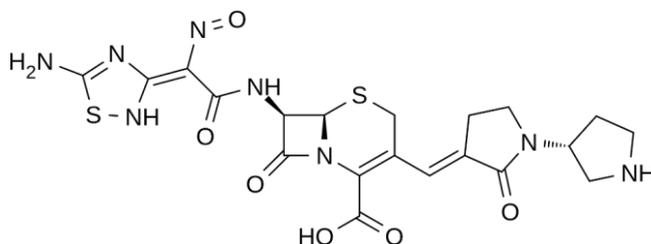


Figure 24 : Ceftobiprole

La **Dalbavancine** (XYDALBA®) (Figure 25) est une nouvelle molécule indiquée dans les infections de la peau et des tissus mous chez l'adulte. Il s'agit d'un lipoglycopeptide possédant une activité bactéricide par action au niveau du peptidoglycane même en présence de modifications des PLP. La dalbavancine est une molécule de haut poids

moléculaire, elle est active sur les Streptocoques mais inactive sur les bacilles Gram négatif (BGN). Cette molécule possède l'avantage d'avoir une demi-vie particulièrement longue ($T_{1/2} = 15,5$ jours), ce qui est intéressant dans la prise en charge des patients au capital veineux limité ou qui ne vont pas rester hospitalisés. En effet une injection permet de couvrir 4 semaines de traitement et il n'est pas nécessaire d'adapter les posologies, sauf chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Cette molécule est certes très intéressante mais pour l'instant très chère, il est encore nécessaire d'évaluer l'impact médico-économique de cette molécule pour une meilleure stratégie thérapeutique (81–85).

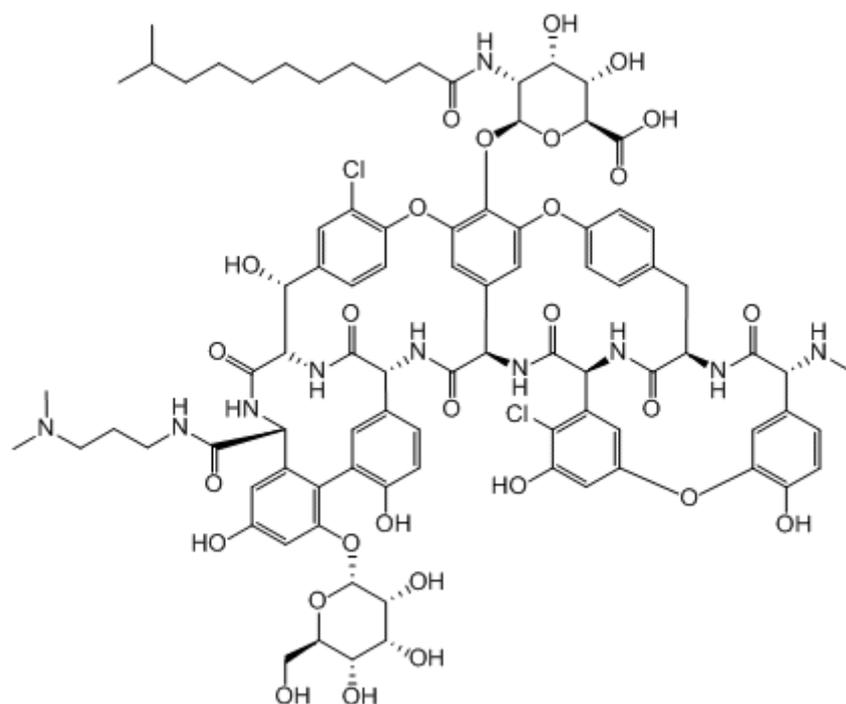


Figure 25 : Dalbavancine

Le **Tédizolide** (SIVEXTRO®) (Figure 26) est une oxazolidinone comme le linézolide, mais il possède une meilleure activité bactéricide et moins d'effets indésirables que ce dernier ce qui permet son utilisation sur des durées prolongées. Pour l'instant son utilisation est recommandée dans les infections de la peau et des tissus mous en présence de souches résistantes à la méticilline.

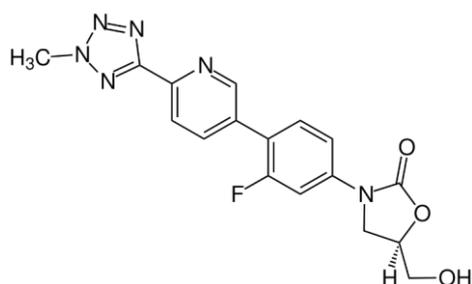


Figure 26 : Tédizolide

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE

I. Populations étudiées

A) Le CHU de Lille et le CH de Valenciennes

Le CHU de Lille et le CH de Valenciennes sont les deux plus grands centres hospitaliers de la Région Hauts-de-France.

En résumé, le CHU de Lille c'est :

- Plus de 3000 lits d'hospitalisation
- Le plus important CHU de la région avec 14 hôpitaux spécialisés.
- Le plus grand complexe Hospitalo-Universitaire d'Europe
- Le deuxième CHU de France en 2019 (86)
- 880 hospitalisations en médecine/chirurgie/obstétrique et 2770 consultations chaque jour

Le CH de Valenciennes c'est :

- Près de 2000 lits dont la moitié en court séjour
- Le CH référent du territoire de santé du Hainaut-Cambrésis au sud du département du Nord.
- Un des trente plus importants hôpitaux de France.
- Le premier CHG de France en 2019 (86)
- 377 hospitalisations et 1029 consultations par jour

Une étude sur ces 2 centres est donc représentative de la population hospitalisée sur le département du Nord.

B) Recrutement des épisodes bactériémiques

Les épisodes de BSA ont été recrutés au CH de Valenciennes entre le 1^{er} mars 2018 et le 31 octobre 2018 soit 116 épisodes en 8 mois, et sur le CHU de Lille entre le 1^{er} juillet et le 31 octobre 2018 soit 119 épisodes en 4 mois.

L'ensemble des données représente donc 235 BSA, avec 2 fois plus d'épisodes documentés au CHU de Lille sur une même période, ce qui peut s'expliquer par un recrutement plus important pour les patients graves et les chirurgies lourdes.

II. Matériel

A) *Dossiers patients et recueil de données*

Au CH de Valenciennes les données concernant les épisodes bactériémiques ont été extraites via le logiciel de laboratoire DxLab afin de constituer une liste de patients. Ensuite les données patients et courriers d'hospitalisation ont été consultés dans le logiciel Millenium.

Au CHU de Lille les données ont été recueillies via le logiciel de laboratoire Molis puis les dossiers ont été consultés via logiciel Sillage

Toutes ces informations ont été rassemblées et saisies dans un tableur Windows Excel avec une ligne par patient et en colonne selon les paramètres suivants :

- Patient :
 - o Nom, prénom, date de naissance, sexe, âge, taille, poids, Indice de Masse Corporelle (IMC)
- Comorbidités :
 - o Diabète, insuffisance rénale, hémopathie ou tumeur solide, cardiopathie, pneumopathie, immunodépression, présence de matériel cardiaque, présence de matériel ostéo-articulaire et antécédents de BSA
- Présence de cathéters (KT)
 - o Périphérique, central, artériel, dialyse et/ou chambre implantable
- Origines du patient
 - o Domicile, institution ou hôpital
- Motif d'hospitalisation :
 - o Altération de l'état général (AEG), infectiologique, traumatologique, hématologique, neurologique, chirurgical, cardiologique, dialyse, autre
- Service d'hospitalisation :
 - o Urgences, médecine, chirurgie, soins intensifs / réanimation, oncologie / hématologie, pédiatrie, néphrologie / dialyse, soins palliatifs
- Hospitalisation :
 - o Antécédents d'hospitalisation dans les 3 mois précédents
 - o Date d'entrée, date de sortie, durée du séjour
- Documentation microbiologique
 - o Date du premier flacon positif, date de culture positive
 - o Délai de documentation entre l'entrée et l'épisode bactériémique
 - o Durée de bactériémie, nombre de flacons prélevés dans le séjour, nombre de flacons positifs
 - o Nombre de micro-organismes isolés par flacons
 - o SASM ou SARM
 - o Présence d'un ECBU positif à *S.aureus*
 - o Présence d'un autre site positif à *S.aureus*
 - o Recherche de toxines : TSST-1 ou PVL
- Présence d'un avis infectiologique, et délai de demande d'avis depuis la culture positive

- Présence d'une porte d'entrée identifiée
 - o Cutanée, cathéter, infection de site opératoire (ISO), pied diabétique, respiratoire ou urinaire
- Exploration
 - o Réalisation d'une ETT et/ou ETO
 - o Présence d'une endocardite infectieuse
 - o Présence d'une infection ostéo-articulaire
- Sévérité de l'infection
 - o Non renseigné, sepsis sévère ou choc septique
- Réalisation d'un test rapide d'identification en biologie moléculaire
- Antibiothérapie
 - o Probabiliste (avant la positivité d'un flacon d'hémoculture)
 - o Adaptée (après communication de l'examen direct positif)
 - o Documentée (après rendu l'antibiogramme)
- Incrémentation ou décrémentation de l'antibiothérapie
- Adaptation globale du traitement vis-à-vis de l'antibiogramme
- Devenir du patient à J14
 - o Normalisation, sortie, persistance, décès

B) Souches bactériennes

Les souches bactériennes ont été documentées par prélèvement d'hémocultures de deux systèmes différents.

Le CHU de Lille fonctionne avec le système Bact/ALERT® de BioMérieux et le CH de Valenciennes utilise le système BACTEC® de Becton Dickinson (Figure 27).



Figure 27 : Flacons d'hémoculture Bact/ALERT® (à gauche) et BACTEC® (à droite)

Ces deux modèles possèdent des caractéristiques qui leur sont propres, mais le principe de fonctionnement reste le même.

Le sang des patients est prélevé lorsqu'un syndrome infectieux est suspecté et cela avant toute antibiothérapie. On prélève alors une paire d'hémoculture (un flacon aérobie et un flacon anaérobie) ou un seul flacon d'hémoculture pédiatrique en respectant des mesures d'asepsie rigoureuse.

Les flacons contiennent un milieu de culture liquide riche en éléments nutritifs ainsi qu'une résine permettant la neutralisation des antibiotiques. Cela permet aux bactéries de se développer rapidement si elles sont présentes.

Les flacons sont ensuite rapidement acheminés au laboratoire pour être mis en incubation à 35°C dans un automate spécifique aux flacons d'hémoculture. Les flacons Bact/ALERT sont incubés dans l'automate BioMérieux Virtuo® et les flacons BACTEC sont incubés dans l'automate BD BACTEC FX® (Figure 28)



Figure 28 : Automates d'incubation BioMérieux Virtuo® (à gauche) et BD BACTEC FX® (à droite)

La durée d'incubation des flacons est de 5 jours, étant donné que les études montrent que 95 à 98% des micro-organismes sont détectés dans les 72h (87).

La positivité des flacons est détectée par la présence d'un métabolisme bactérien qui provoque un changement de couleur sur une pastille située à la base des flacons. Ce virement de couleur est détecté par un faisceau laser qui balaye les flacons régulièrement (Figure 29).



Figure 29 : Changement de couleur des flacons d'hémocultures après incubation en présence de bactéries

Lorsqu'un flacon est positif, un examen direct avec une coloration de Gram est réalisé puis le service hébergeant le patient est alerté du résultat afin d'initier ou d'adapter une éventuelle antibiothérapie.

Le flacon est ensemencé sur un milieu de culture solide pour permettre l'obtention d'une colonie identifiable par spectrométrie de masse le lendemain. Une colonie est également nécessaire à la réalisation d'un antibiogramme disponible le surlendemain.

Il est depuis quelques années possible de réaliser une identification rapide par spectrométrie de masse directement sur un flacon d'hémoculture positif, avant la culture d'une colonie en milieu solide. Il est également possible de réaliser un examen de biologie moléculaire pour obtenir la souche et déterminer l'existence de gènes de résistance. Ces techniques ne sont pas disponibles en routine dans la plupart des CH et CHU, elles sont réalisées au cas par cas.

Il est cependant de plus en plus commun de réaliser un antibiogramme directement depuis le flacon d'hémoculture positif ce qui permet de gagner 24h sur le rendu du profil de résistance aux antibiotiques (Annexe 1).

En France les antibiotiques à tester sur les souches de *S.aureus* et leurs conditions sont définis par les critères du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) selon les données de l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Les antibiotiques de la liste standard doivent être testés systématiquement et ceux de la liste complémentaire sont à réaliser selon le CA-SFM 2019 (Tableau 1).

Liste standard	Liste complémentaire
Céfoxitine (dépiage)	Pénicilline G
Gentamicine	Oxacilline
Erythromycine	Ceftaroline
Clindamycine	Vancomycine
Quinupristine-dalfopristine	Teicoplanine
Norfloxacin (dépiage)	Kanamycine
Fluoroquinolone	Tobramycine
Linézolide	Netilmicine
Acide fusidique	Triméthoprim
Cotrimoxazole	Chloramphénicol
Rifampicine	Tétracycline
	Minocycline
	Eravacycline
	Tigécycline
	Tédizolide
	Nitrofurantoïne
	Daptomycine
	Mupirocine
	Fosfomycine

Tableau 1: Liste des antibiotiques à tester pour *Staphylococcus spp.*

Toutes les souches de *S.aureus* provenant d'hémocultures ont été conservées dans des tubes gélosés de Bio-Rad afin de pouvoir réaliser des examens complémentaires si besoin.

III. Méthodes

A) Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

Les données qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et/ou la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

La fréquence des paramètres étudiés (la sévérité, la demande d'avis auprès des infectiologues, la méticillino-résistance, la documentation des BSA, le risque d'EI, les IOA, l'adaptation de l'antibiothérapie, la modification de l'antibiothérapie et le devenir du patient à J14) a été comparée par les tests du Chi-deux ou du Fisher exact sur les paramètres qualitatifs ou par les tests du Kruskal-Wallis ou par le test U de Mann-Whitney sur les paramètres quantitatifs.

La distribution des paramètres quantitatifs (le délai pour demander l'avis d'un infectiologue, la durée de séjour, la durée de bactériémie et la durée d'antibiothérapie) a été comparée par le test du Kruskal-Wallis ou par le test U de Mann-Whitney sur les paramètres qualitatifs et par l'analyse du coefficient de corrélation de Spearman sur les paramètres quantitatifs.

Le seuil de significativité retenu a été fixé à 5%.

B) Recherche de la toxine TSST-1

La recherche de la toxine TSST-1 a été réalisée uniquement sur les souches provenant du CH de Valenciennes avec utilisation du kit TST-RPLA du laboratoire OXOID. Ce test est une technique d'agglutination passive reverse permettant d'obtenir des résultats qualitatifs et non quantitatifs, c'est-à-dire indiquant la présence ou non de la toxine et non pas son intensité de sécrétion (88–90).

Les différentes souches de *S.aureus* conservées en tubes gélosés ont été isolées sur gélose au sang afin de vérifier la pureté et la viabilité des isolats. Les colonies ont ensuite été repiquées dans des bouillon cœur-cerveille (BCC) liquides.

Après 24h d'incubation et 20 minutes de centrifugation à 900g (3000 rpm) les surnageants de chaque BCC ont été répartis dans des microplaques 96 puits afin d'obtenir pour chaque patients, 2 puits contenant du surnageant pur et 2 puits contenant du surnageant dilué au 1/2 à l'aide d'un diluant fourni dans le kit.

Les premiers puits (pur et dilué 1/2) ont été mis en contact avec des particules de latex sensibilisé avec des IgG de lapin anti-TSST-1 et les 2 autres puits (pur et dilué 1/2) ont été mis en contact avec des particules de latex non-sensibilisé (contrôle latex). Chaque microplaque contenait également un témoin négatif pour le latex sensibilisé et le non-sensibilisé afin de vérifier l'absence d'auto-agglutination et la validité de la réaction.

Les microplaques ont été agitées à l'aide d'un agitateur puis ont été recouvertes de film plastique et placées en incubation 24h à 37°C avant de procéder à la lecture.

La réaction est considérée négative si le latex se concentre en bouton, elle est considérée comme positive s'il est possible d'observer une agglutination en voile dans le puits (Figure 30).

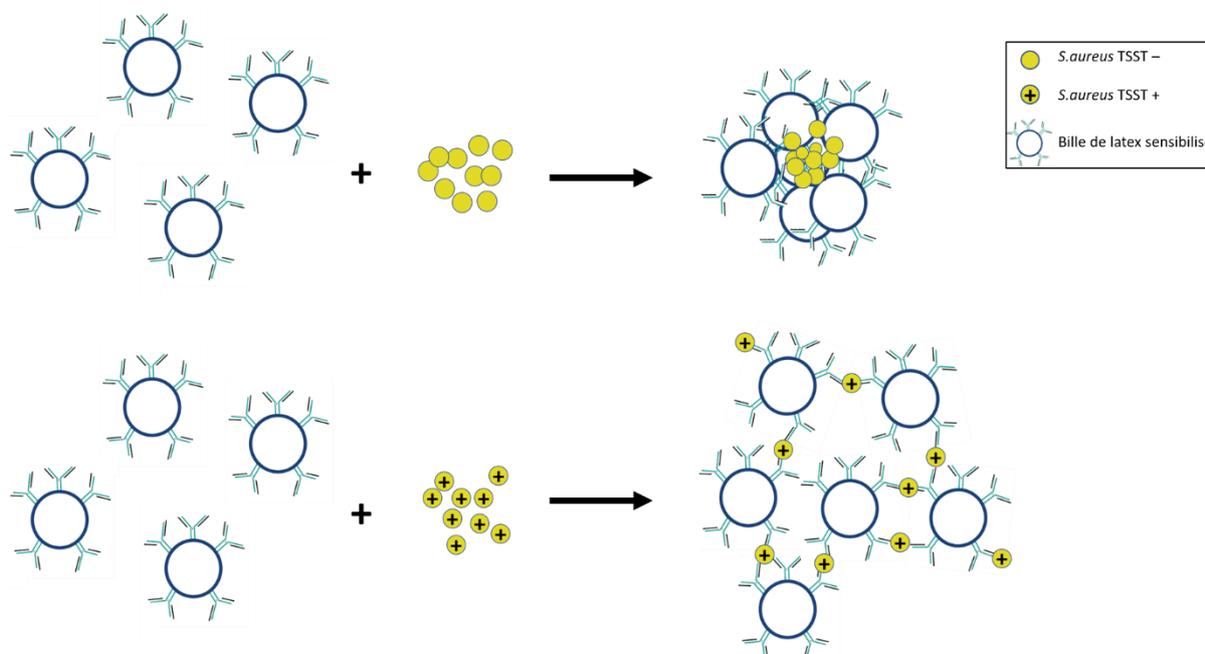


Figure 30: Principe de la réaction d'agglutination indirecte

Une souche est considérée TSST-1 positive, si l'agglutination en présence de latex sensibilisé est supérieure d'au moins une dilution vis-à-vis du contrôle latex selon l'échelle d'intensité d'agglutination distribuée par le fournisseur (Figure 31).

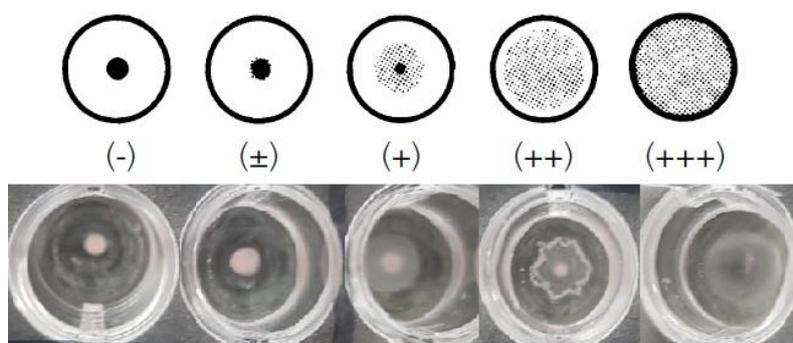


Figure 31: Interprétation des agglutinations latex

En présence d'un résultat douteux, les souches concernées ont nécessité une nouvelle manipulation avec 6 dilutions en cascade (jusqu'au 1/64^e).

CHAPITRE III : RESULTATS

I. Etude Epidémiologique

A) Analyse statistique descriptive

1) Age et sexe

L'âge et le sexe de chaque patient a été documenté au moment de la première hémoculture positive et les résultats ont été regroupés dans le Tableau 2.

	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Sexe						
Femme	38	(31,93)	43	(37,07)	81	(34,47)
Homme	81	(68,07)	73	(62,93)	154	(65,53)
Age (années) (Med - [Q1-Q 3])	61	[46-73]	68	[55,5-79]	65	[52-76]

Tableau 2: Age et Sexe pour chaque population

De façon globale les BSA étaient presque deux fois plus présentes dans la population masculine avec un sex-ratio H/F égal à 1,90 et un pourcentage total de 65,5% des cas masculin et 34,5% des cas féminin (Figure 32).

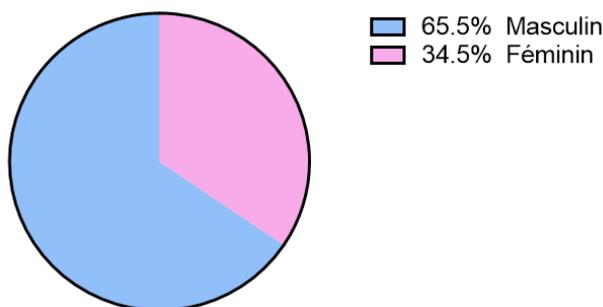


Figure 32 : Sex-ratio dans la population totale

L'âge moyen des patients était de 65 ans avec une très forte majorité des cas chez les sujets de plus de 50 ans (Figure 33).

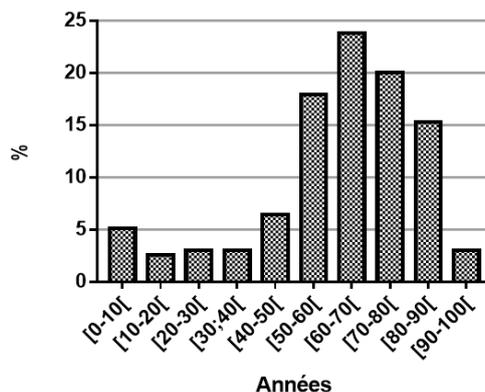


Figure 33: Répartition des âges dans la population totale

2) Comorbidités

Parmi les comorbidités recherchées dans les dossiers, les patients atteints de diabète de type I ou de type II ont été rassemblés dans la catégorie « diabète ». Les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou aigue lors de l'épisode infectieux ont été rassemblés dans la catégorie « insuffisance rénale ». Les patients greffés cardiaques, insuffisants cardiaques ou avec antécédents de syndrome coronarien aigu ont été placés dans la catégorie « cardiopathie ». Ceux atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de mucoviscidose ou greffés pulmonaires ont été décrits dans la catégorie « Pneumopathie ». La catégorie « immunodépression – aplasie » : a été constituée de patients traités au long cours par traitement immunomodulateur ou ayant un taux de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500/mm³. Les patients avec prothèse de hanche, de genou, espaceurs ou fixateurs externes ont été catégorisés « matériel (os) » et les patients avec un pacemaker ou prothèse valvulaire (bioprothèse ou mécanique) ont été catégorisés « matériel (cœur) ». Enfin, les patients avec des antécédents de BSA dans le logiciel de laboratoire ou dans les dossiers patients ont été renseignés avec la mention « antécédents BSA ».

Il a été possible pour un même patient de cumuler plusieurs comorbidités, ces données ont été rassemblées dans le Tableau 3. Nous avons observé que de façon générale, les patients du CH de Valenciennes présentaient plus de comorbidités au moment de l'épisode infectieux que les patients du CHU de Lille.

Comorbidités	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)	
	N	(%)	N	(%)
Diabète	41	(34,45)	49	(42,24)
Insuffisance Rénale	37	(31,09)	56	(48,28)
Hémopathie – Tumeur Solide	28	(23,53)	27	(23,28)
Cardiopathie	58	(48,74)	58	(50,00)
Pneumopathie	39	(32,77)	42	(36,21)
Immunodépression – Aplasie	11	(9,24)	10	(8,62)
Matériel (Os)	21	(17,65)	24	(20,29)
Matériel (Cœur)	17	(14,29)	16	(13,79)
Antécédents BSA	6	(5,04)	10	(8,62)

Tableau 3: Comorbidités présentes sur les 2 sites étudiés

D'un point de vue global, l'ensemble des résultats a été résumé dans le Tableau 4 avec les comorbidités moyennes cumulées, nous avons pu ainsi remarquer que les comorbidités les plus présentes étaient les cardiopathies, l'insuffisance rénale, le diabète et les pneumopathies (Figure 34). Nous avons remarqué que plus de 65% des patients avaient entre 1 et 3 comorbidités différentes et que seulement 10% des patients n'avaient aucune de ces comorbidités.

Comorbidités Totales					
	N	(%)	Nombre	N	(%)
Diabète	90	(38,30)	0	25	(10,64)
Insuffisance Rénale	93	(39,57)	1	48	(20,43)
Hémopathie – Tumeur Solide	55	(23,40)	2	57	(24,26)
Cardiopathie	116	(49,36)	3	52	(22,13)
Pneumopathie	81	(34,47)	4	35	(14,89)
Immunodépression – Aplasie	21	(8,94)	5	16	(6,81)
Matériel (Os)	45	(19,15)	6	2	(0,85)
Matériel (Cœur)	33	(14,04)			
Antécédents BSA	16	(6,81)			
				235	(100)

Tableau 4: Comorbidités présentes sur la population totale

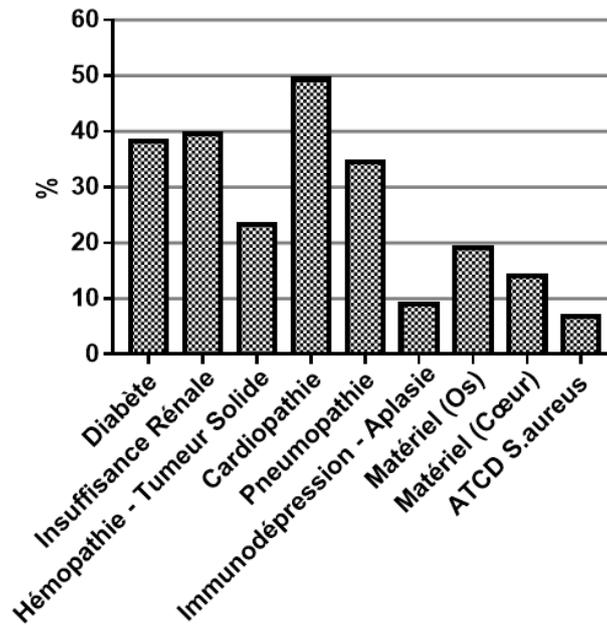


Figure 34: Répartition des comorbidités sur la population totale

3) Hospitalisation

Nous nous sommes intéressés aux origines des patients, à leurs motifs d'hospitalisation, aux services dans lesquels ils ont été hospitalisés et à la présence d'une hospitalisation au cours des 3 mois précédant l'épisode bactériémique. Les données ont été rassemblées dans le tableau suivant (Tableau 5).

	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Origine						
Domicile	88	(73,95)	93	(80,17)	181	(77,02)
Hôpital	30	(25,21)	16	(13,79)	46	(19,57)
Institution	1	(0,84)	7	(6,03)	8	(3,40)
Motif d'hospitalisation						
AEG	42	(35,29)	40	(34,48)	82	(34,89)
Infection	43	(36,13)	51	(43,97)	94	(40,00)
Chirurgie	11	(9,24)	3	(2,59)	14	(5,96)
Cardiopathie	11	(9,24)	5	(4,31)	16	(6,81)
Traumatologie	4	(3,36)	9	(7,76)	13	(5,53)
Dialyse	2	(1,68)	4	(3,45)	6	(2,55)
Autre	6	(5,04)	4	(3,45)	10	(4,26)
Service d'hospitalisation						
Urgences	3	(2,52)	9	(7,76)	12	(5,11)
Médecine	40	(33,61)	61	(52,59)	101	(42,98)
Chirurgie	31	(26,05)	16	(13,79)	47	(20,00)
Nephro-Dialyse	11	(9,24)	11	(9,48)	22	(9,36)
Réa – Soins Intensifs	21	(17,65)	10	(8,62)	31	(13,19)
Pédiatrie	9	(7,56)	1	(0,86)	10	(4,26)
Onco-Hémato	3	(2,52)	6	(5,17)	9	(3,83)
Soins Palliatifs	1	(0,84)	2	(1,72)	3	(1,28)
Antécédents d'hospitalisation (≤3M)						
	86	(72,27)	75	(64,66)	161	(68,51)

Tableau 5: Paramètres d'hospitalisation

Parmi les motifs d'hospitalisations les plus représentés, les motifs infectieux et l'altération de l'état général étaient les plus fréquents avec respectivement 40% et 34,9% de la population totale (Figure 35).

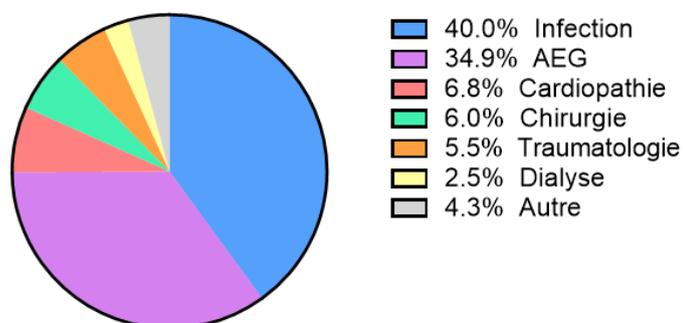


Figure 35: Motifs d'hospitalisation de la population totale

Les patients atteints de BSA étaient principalement hospitalisés dans les services de Médecine (43% des cas), Chirurgie (20% des cas) et en Réanimation (13,2% des cas) (Figure 36).

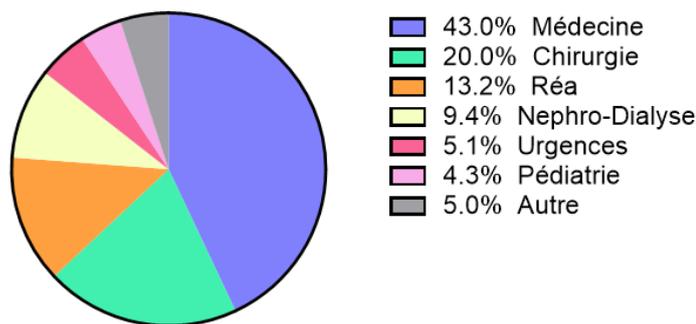


Figure 36: Services d'hospitalisation de la population totale

En ce qui concerne les origines des patients atteints de BSA, 77% d'entre eux étaient d'origine communautaire mais 68,5% d'entre eux avaient déjà été hospitalisés au cours des 3 mois précédents (Figure 37).

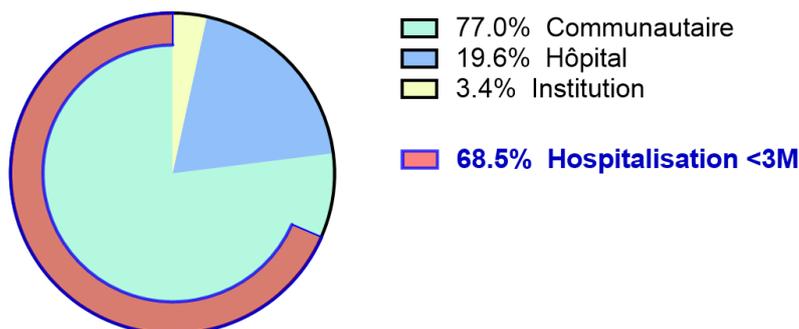


Figure 37: Origine de patients et antécédents d'hospitalisation de la population totale

Nous avons alors calculé la somme des patients ayant pour origine un hôpital ou une structure de soins et des patients originaires du domicile avec une hémoculture positive plus de 48h après leur admission et les avons comparés avec les infections d'origine purement communautaire. Nous avons alors remarqué que 63,8% des épisodes bactériémiques à *S.aureus* étaient associés aux soins et seulement 36,2% étaient d'origine communautaire (Tableau 6).

Origines de l'infection						
	CHRU Lille		CH Valenciennes		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Communautaires	32	(26,89)	53	(45,69)	85	(36,17)
Associées aux Soins	87	(73,11)	63	(54,31)	150	(63,83)
	119		116		235	

Tableau 6: Origines de l'infection en fonction de la population

4) Documentation microbiologique

4.a) Porte d'entrée

Les portes d'entrée de BSA ont été recherchées et parfois documentées (présence d'une souche de *S.aureus* avec un profil de résistance aux antibiotiques identique) dans le Tableau 7 ci-dessous :

Porte d'entrée	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Non identifiée	48	(40,34)	60	(51,72)	108	(45,96)
Identifiée :	71	(59,66)	56	(48,28)	127	(54,04)
Cutanée	16	(13,44)	13	(11,21)	29	(12,34)
ISO	14	(11,76)	7	(6,03)	21	(8,94)
Cathéter	34	(28,57)	24	(20,69)	58	(24,68)
Pied Diabétique	3	(2,52)	10	(8,62)	13	(5,53)
Respiratoire	1	(0,84)	1	(0,86)	2	(0,85)
Urinaire	3	(2,52)	1	(0,86)	4	(1,70)

Tableau 7: Porte d'entrée de l'infection en fonction de la population

Dans 46% des cas la porte d'entrée n'était pas identifiée et dans pratiquement 25% des cas un cathéter était responsable de l'infection (Figure 38).

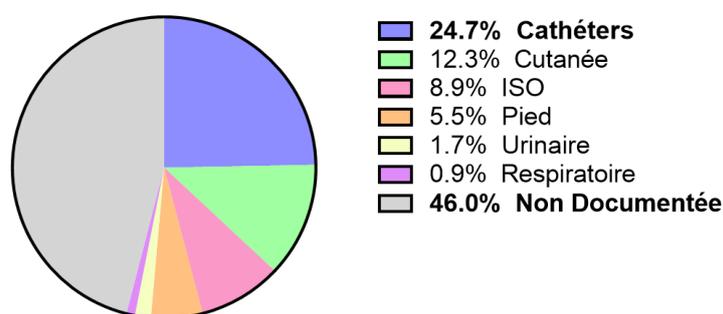


Figure 38: Porte d'entrée de l'infection pour la population totale

4.b) Dispositifs intravasculaires

Dans chacun des centres hospitaliers, les principaux cathéters présents étaient les cathéters périphériques et centraux (Tableau 8).

Cathéters	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)	
	N	(%)	N	(%)
KT Périphérique	37	(31,09)	21	(18,10)
KT Central	35	(29,41)	14	(12,07)
KT Artériel	11	(9,24)	4	(3,45)
KT Dialyse	11	(9,24)	13	(11,21)
PAC	11	(9,24)	10	(8,62)

Tableau 8: Localisation des cathéters sur les patients de Lille et Valenciennes

Dans l'ensemble, il a été possible de remarquer qu'environ 51% des patients étaient porteurs d'au moins un cathéter au moment de l'épisode bactériémique (Tableau 9).

Cathéters Totaux					
	N	(%)	Nombre de KT	N	(%)
KT Périphérique	58	(24,68)	0	115	(48,94)
KT Central	49	(20,85)	1	84	(35,74)
KT Artériel	15	(6,38)	2	27	(11,49)
KT Dialyse	24	(10,21)	3	7	(2,98)
PAC	21	(8,94)	4	2	(0,85)

Tableau 9: Localisation et nombre de cathéters sur la population totale

4.c) Hémocultures polymicrobiennes

Nous avons également consulté chaque épisode bactériémique afin de déterminer si les flacons d'hémocultures positifs à *S.aureus* étaient monomicrobiens ou polymicrobiens et quelle était la durée moyenne de ces épisodes. Pour la plupart des patients ces épisodes ont été documentés sur une seule journée (Tableau 10).

	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Hémocultures						
Monomicrobiennes	112	(94,12)	103	(88,79)	215	(91,49)
<i>S.aureus</i> + SCN	0	(0,00)	7	(6,03)	7	(2,98)
<i>S.aureus</i> + Streptococcus sp.	2	(1,68)	3	(2,59)	5	(2,13)
<i>S.aureus</i> + BGN	5	(4,20)	3	(2,59)	8	(3,40)
Durée bactériémie (jours)	1	(1-3)	1	(1-2,5)	1	(1-3)

Tableau 10: Caractéristiques microbiologiques des hémocultures à *S.aureus*

Dans 91,5% des cas les flacons étaient positifs uniquement à *S.aureus*, les hémocultures polymicrobiennes étaient minoritaires (Figure 39).

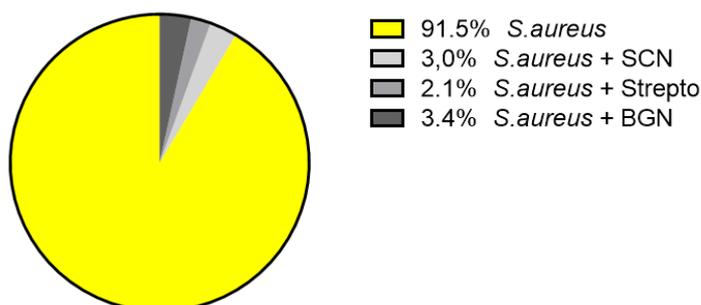


Figure 39: Ratio du nombre de micro-organismes présents dans les flacons d'hémocultures

4.d) Durée de documentation

Les publications actuelles recommandent un contrôle des hémocultures dans les 4 jours qui suivent le début de l'antibiothérapie adaptée afin de vérifier la persistance de la bactériémie ou de déterminer le premier jour d'efficacité du traitement antibiotique

(18). Nous avons donc recherché si les patients avaient d'autres flacons d'hémocultures prélevés après le premier flacon positif.

Nous avons pu voir que dans environ 57% des cas les patients avaient des hémocultures prélevées de façon régulière pendant au moins 5 jours (Tableau 11).

Documentation répétée	Total (N=234)	
	N	(%)
< 5 jours	101	(43,16)
≥ 5 jours	133	(56,84)

Tableau 11: Prélèvement d'hémocultures de contrôle

5) Sévérité des BSA

La sévérité des épisodes infectieux a été classée en 3 catégories selon la définition du sepsis de 2016 (8) : sepsis, choc septique et « non renseigné » pour tout syndrome infectieux non grave ou absence de syndrome infectieux renseigné.

Nous avons remarqué que la sévérité est plus importante au CHU de Lille avec environ 25% des BSA en sepsis ou choc septique contre environ 15% au CH de Valenciennes (Tableau 12).

Sévérité	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Non Renseigné	88	(73,95)	98	(84,48)	186	(79,15)
Sepsis	10	(8,40)	10	(8,62)	20	(8,51)
Choc Septique	21	(17,65)	8	(6,90)	29	(12,34)

Tableau 12: Sévérité des épisodes bactériémiques à Lille et Valenciennes

De façon générale environ 20% des BSA étaient graves et menaçaient le pronostic vital avec 8,5% de sepsis et 12,3% de chocs septiques (Figure 40).

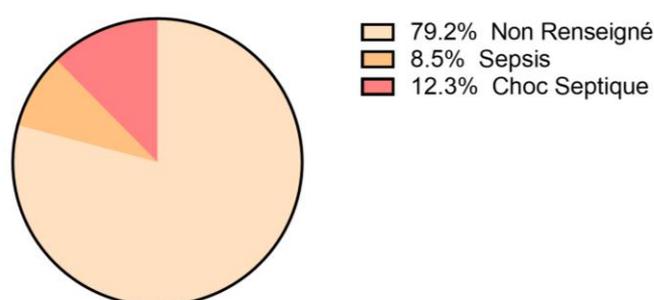


Figure 40 : Sévérité de l'infection sur la population totale

6) Résistance à la méticilline (SARM)

La résistance à la méticilline moyenne sur les 2 centres hospitaliers était de 17,45% avec un taux à 13,45% au CHU de Lille et un taux à 21,55% au CH de Valenciennes. Il a également été possible de recenser la réalisation de tests de biologie moléculaire permettant d'identifier, en environ une heure, l'espèce bactérienne présente dans le flacon d'hémoculture et la présence du principal gène de résistance à la méticilline (MecA). La réalisation de ces tests a été beaucoup plus importante au CH de Valenciennes avec la réalisation d'un test de biologie moléculaire dans 49,14% des cas contre 7,56% des cas au CHU de Lille (Tableau 13).

	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
SARM	16	(13,45)	25	(21,55)	41	(17,45)
Biologie Moléculaire	9	(7,56)	57	(49,14)	66	(28,09)

Tableau 13: Recherche de la méticillino-résistance

7) Complications associées aux BSA

Le pourcentage d'EISA associées aux épisodes bactériémiques a été très similaire entre le CHU de Lille et le CH de Valenciennes, nous avons trouvé un taux moyen de 12,56%. Le taux d'IOA avec ou sans matériel associé aux BSA était de 21,59% sur la population totale.

Nous avons également recherché la documentation de *S.aureus* sur des sites non considérés comme porte d'entrée et nous avons trouvé que 9,79% des patients avaient eu un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) positif et 6,80% ont un prélèvement respiratoire positif suite à l'épisode bactériémique.

La recherche de souches exprimant la toxine TSST-1 ou la PVL n'a été réalisée que sur les souches du CH de Valenciennes. La recherche de TSST-1 n'a été possible que sur 104 souches* dont 12 positives soit un taux de 11,54%. Pour l'expression de PVL, il ne s'agissait que des souches pour lesquelles une recherche avait été demandée par le médecin clinicien soit 14 recherches** avec seulement une seule positive en biologie moléculaire (Tableau 14).

	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Endocardite Infectieuse	15	(12,71)	11	(12,36)	26	(12,56)
Infection Ostéo Articulaires	21	(17,65)	28	(25,93)	49	(21,59)
Autre Sites <i>S.aureus</i>						
- Urinaire	12	(10,08)	11	(9,48)	23	(9,79)
- Respiratoire	11	(9,24)	5	(4,31)	16	(6,80)
TSST *			12	(11,54)		
PVL**			1	(7,14)		

Tableau 14 : Complications des Bactériémies à *S.aureus*

8) Prise en charge

La durée moyenne de séjour a été d'environ 20 jours avec une antibiothérapie moyenne de 15 jours.

Nous avons consulté les dossiers médicaux afin de rechercher la mention d'une demande d'avis auprès d'un infectiologue pour guider l'antibiothérapie et les examens complémentaires. En moyenne un avis était demandé dans environ 50% des cas. Nous avons également recherché la réalisation d'au moins une échographie cardiaque (ETT et/ou ETO) afin d'explorer une éventuelle EI. Dans l'ensemble, ces examens ont été réalisés dans un peu plus de 70% des cas (Tableau 15).

	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	Méd	[Q1-Q3]	Méd	[Q1-Q3]	Méd	[Q1-Q3]
Durée de séjour (jours)	20	[12-34]	19,5	[11-29]	20	[12-32]
Durée antibiothérapie (jours)	14	[10-28]	15	[14-36]	15	[14-30]
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Avis Infectiologue	41	(34,45)	76	(65,52)	117	(49,79)
ETT et/ou ETO	84	(71,19)	81	(69,83)	165	(70,51)

Tableau 15: *Prise en charge des patients avec une BSA*

9) Antibiothérapies

Dans cette étude nous avons renseigné les traitements antibiotiques prescrits à différents moments de l'hospitalisation selon l'avancée de la documentation microbiologique. Les catégories étaient « antibiothérapie probabiliste », « antibiothérapie documentée » et nous avons également ajouté une catégorie intermédiaire nommée « antibiothérapie adaptée » correspondant aux antibiotiques utilisés après l'appel du laboratoire annonçant la positivité d'un ou plusieurs flacons d'hémoculture à « cocci Gram positif en amas » mais sans l'identification d'espèce.

L'antibiothérapie probabiliste correspondait au traitement initié chez un patient avant qu'un flacon d'hémoculture ne se soit positivé. En moyenne, 35% des patients n'ont reçu aucun traitement, plus de 61% des patients ont été traités par antibiotiques dont 28% par une association d'antibiotiques. Les antibiotiques les plus utilisés de façon probabiliste étaient les bêta-lactamines avec 53,2% des prescriptions (principalement la tazocilline et les C3G). Nous avons également remarqué que les aminosides étaient utilisés en association dans environ 10% des cas et que la daptomycine était utilisée dans presque 8% des cas lors de suspicion d'infection à SARM (Tableau 16).

Antibiothérapie probabiliste	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Amoxicilline / Augmentin	11	(9,24)	10	(8,62)	21	(8,94)
Tazocilline	27	(22,69)	20	(17,24)	47	(20,00)
Oxacilline / Cloxacilline	2	(1,68)	0	(0,00)	2	(0,85)
Céfazoline	1	(0,84)	1	(0,86)	2	(0,85)
C3G	13	(10,92)	27	(23,28)	40	(17,02)
Céfépime	4	(3,36)	6	(5,17)	10	(4,26)
Ceftobiprole	1	(0,84)	2	(1,72)	3	(1,28)
Aminosides	11	(9,24)	14	(12,07)	25	(10,64)
Daptomycine	14	(11,76)	4	(3,45)	18	(7,66)
Vancomycine (et Teicoplanine)	10	(8,40)	2	(1,72)	12	(5,13)
Fluoroquinolones	1	(0,84)	6	(5,17)	7	(2,98)
Métronidazole	4	(3,36)	11	(9,48)	15	(6,38)
Rovamycine	2	(1,68)	2	(1,72)	4	(1,70)
Linézolide	3	(2,52)	5	(4,31)	8	(3,40)
Rifampicine	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)
Clindamycine	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)
Doxycycline / Minocycline	1	(0,84)	0	(0,00)	1	(0,43)
Carbapénèmes	4	(3,36)	1	(0,86)	5	(2,13)
Aucun	42	(35,29)	41	(35,34)	83	(35,32)
Monothérapie	37	(31,09)	41	(35,34)	78	(33,19)
Associations	34	(28,57)	32	(27,59)	66	(28,09)
Non documenté	6	(5,05)	2	(1,73)	8	(3,40)

Tableau 16: Antibiothérapie probabiliste

Lors de « l'antibiothérapie adaptée » plus de 84% des patients étaient sous antibiotiques dont 32% en association. Environ 11% des patients étaient sans traitements antibiotiques. Les bêta-lactamines étaient toujours les plus utilisées avec 61,7% des prescriptions, mais nous avons observé une augmentation de prescription de molécules anti-SASM avec 10% de pénicillines M et 11% de céfazoline. Nous avons surtout noté une augmentation des taux d'utilisation de traitements anti-SARM avec environ 15% des patients traités par vancomycine (ou teicoplanine) et 18,3% des patients traités par daptomycine (Tableau 17).

Antibiothérapie adaptée	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Amoxicilline / Augmentin	9	(7,56)	7	(6,03)	16	(6,81)
Tazocilline	24	(20,17)	13	(11,21)	37	(15,74)
Oxacilline / Cloxacilline	24	(20,17)	0	(0,00)	24	(10,21)
Céfazoline	5	(4,20)	21	(18,10)	26	(11,06)
C3G	7	(5,88)	23	(19,83)	30	(12,77)
Céfépime	2	(1,68)	7	(6,03)	9	(3,83)
Ceftobiprole	0	(0,00)	3	(2,59)	3	(1,28)
Aminosides	12	(10,08)	13	(11,21)	25	(10,64)
Daptomycine	23	(19,33)	20	(17,24)	43	(18,30)
Vancomycine (et Teicoplanine)	14	(11,76)	21	(18,10)	35	(14,89)
Fluoroquinolones	2	(1,68)	1	(0,86)	3	(1,28)
Métronidazole	3	(2,52)	10	(8,62)	13	(5,53)
Rovamycine	0	(0,00)	1	(0,86)	1	(0,43)
Linézolide	9	(7,56)	3	(2,59)	12	(5,11)
Rifampicine	2	(1,68)	1	(0,86)	3	(1,28)
Clindamycine	0	(0,00)	3	(2,59)	3	(1,28)
Doxycycline / Minocycline	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)
Carbapénèmes	6	(5,04)	2	(1,72)	8	(3,40)
Aucun	16	(13,45)	10	(8,62)	26	(11,06)
Monothérapie	57	(47,89)	66	(56,90)	123	(52,34)
Associations	40	(33,61)	35	(30,17)	75	(31,92)
Non documenté	6	(5,05)	5	(4,31)	11	(4,68)

Tableau 17: Antibiothérapie adaptée

L'antibiothérapie documentée correspondait aux antibiotiques utilisés après le rendu complet de l'antibiogramme. Une monothérapie avait été appliquée dans 50% des cas, une association dans environ 40% des cas et une absence d'antibiothérapie dans 10% des cas. Les principales molécules utilisées étaient toujours les bêta-lactamines (70%) dont les pénicillines M (22%) et la céfazoline (14,5%). La daptomycine et la vancomycine étaient respectivement utilisées dans 14% et 9% des cas.

Nous avons également noté une augmentation de prescription de fluoroquinolones (11,5%) et de rifampicine (9%) principalement utilisées en compagnon après documentation, ainsi qu'une diminution de prescription d'aminosides (5%) principalement utilisées lors de la phase initiale du traitement anti-infectieux (Tableau 18).

Antibiothérapie documentée	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Amoxicilline / Augmentin	7	(5,88)	5	(4,31)	12	(5,11)
Tazocilline	16	(13,45)	9	(7,76)	25	(10,64)
Oxacilline / Cloxacilline	51	(42,86)	1	(0,86)	52	(22,13)
Céfazoline	7	(5,88)	27	(23,28)	34	(14,47)
C3G	4	(3,36)	23	(19,83)	27	(11,49)
Céfépime	2	(1,68)	8	(6,90)	10	(4,26)
Ceftobiprole	0	(0,00)	5	(4,31)	5	(2,13)
Aminosides	7	(5,88)	5	(4,31)	12	(5,11)
Daptomycine	11	(9,24)	22	(18,97)	33	(14,04)
Vancomycine (et Teicoplanine)	8	(6,72)	14	(12,07)	22	(9,36)
Fluoroquinolones	12	(10,08)	15	(12,93)	27	(11,49)
Métronidazole	2	(1,68)	12	(10,34)	14	(5,96)
Rovamycine	2	(1,68)	3	(2,59)	5	(2,13)
Linézolide	5	(4,20)	13	(11,21)	18	(7,66)
Rifampicine	12	(10,08)	10	(8,62)	22	(9,36)
Clindamycine	0	(0,00)	8	(6,90)	8	(3,40)
Doxycycline / Minocycline	3	(2,52)	2	(1,72)	5	(2,13)
Carbapénèmes	5	(4,20)	2	(1,72)	7	(2,97)
Aucun	14	(11,76)	9	(7,76)	23	(9,79)
Monothérapie	63	(52,94)	53	(45,69)	116	(49,36)
Associations	39	(32,77)	51	(43,96)	90	(38,30)
Non documenté	3	(2,53)	3	(2,59)	6	(2,55)

Tableau 18: Antibiothérapie documentée

Dans l'ensemble de la prise en charge anti-infectieuse, nous avons regardé (lorsque les données étaient disponibles) si la prescription avait été modifiée vers des molécules à plus large spectre ou vers une association d'antibiotiques et nous avons également regardé si cette prescription était adaptée au profil de résistance de *S.aureus*.

Au total, dans 56% des cas l'antibiothérapie était incrémentée au cours de l'hospitalisation et cette antibiothérapie était adaptée dans 76,5% des situations (Tableau 19).

	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
Incrémentation	48/92	(52,17)	47/78	(60,26)	95/170	(55,88)
Adaptation	83/109	(76,15)	80/104	(76,92)	163/213	(76,53)

Tableau 19: Incrémentation & Adaptation de l'antibiothérapie

10) Devenir des patients à 14 jours

Le devenir des patients 14 jours après la positivité de la première hémoculture à *S.aureus* a été évalué en regroupant les patients en 4 catégories selon l'évolution clinique: Normalisation, Sortie, Persistance ou Décès (Tableau 20).

Devenir à J14	CHU Lille (N=119)		CH Valenciennes (N=116)		Total (N=235)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Normalisation	36	(30,25)	42	(36,21)	78	(33,19)
Sortie	21	(17,65)	16	(13,79)	37	(15,74)
Persistance	42	(35,29)	39	(33,62)	81	(34,47)
Décès	20	(16,81)	19	(16,38)	39	(16,60)

Tableau 20: Devenir des patients à J14

De façon générale, l'évolution clinique à 14 jours était favorable dans 49% des cas et défavorable dans 51% des cas avec 16,6% de décès (Figure 41).

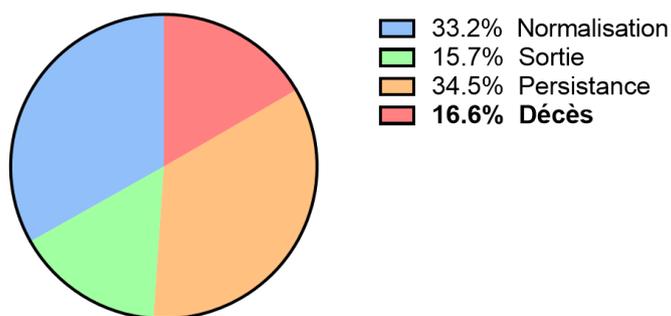


Figure 41: Devenir des patients à J14

B) Analyse statistique des résultats et corrélations

Les analyses statistiques ont été réalisées sur les effectifs totaux du CHU de Lille et du CH de Valenciennes réunis afin d'obtenir des effectifs suffisants pour permettre des études de corrélation. Le seuil de significativité « *p-value* » a été fixé à 5%.

1) Durée de l'hospitalisation

La durée de séjour lors d'une BSA était de 20 jours en moyenne.

Nous avons observé une corrélation significative avec l'âge des patients ($p=0,0038$). Les patients de 18 à 45 ans et les patients de plus de 65 ans avaient des durées d'hospitalisations supérieures aux patients de moins de 18 ans et de 45 à 65 ans.

Nous avons également observé une corrélation chez les patients associés à une demande d'avis auprès d'un infectiologue ($p=0,0016$), ce qui peut s'expliquer par une prise en charge plus complexe et multidisciplinaire allongeant la durée de séjour.

La durée d'hospitalisation n'était pas corrélée avec la sévérité de l'infection, le profil de résistance aux antibiotiques ni aux comorbidités du patient (Tableau 21).

Durée d'Hospitalisation			
	Méd (Jours)	Q1-Q3 (Jours)	<i>p</i>
Global (N=235)	20	(12-32)	
Age			
< 18 ans (N=18)	14	(8-26)	0,0038
18-45 ans (N=19)	32	(15-51)	
45-65 ans (N=76)	16	(9-24)	
≥ 65 ans (N=122)	23	(14-34)	
Sévérité			
Non Renseigné (N=186)	20	(13-30)	0,7332
Sepsis (N=20)	18	(10-52,5)	
Choc Septique (N=29)	16	(8-32)	
Avis Infectiologue (N=117)	23	(16-32)	0,0016
SARM (N=41)	23	(10-36)	0,5272
Comorbidités			
Diabète (N=90)	19	(11-30)	0,7186
Insuffisance Rénale (N=93)	20	(10-31)	0,5331
Hémopathie / Tumeur Solide (N=55)	21	(13-29)	0,8703
Immunodépression / Aplasie (N=21)	19	(13-33)	0,8413
Cardiopathie (N=116)	20	(10-31,5)	0,9977
Pneumopathie (N=81)	20	(12-33)	0,7689
Matériel (Os) (N=45)	24	(15-32)	0,2446
Matériel (Cœur) (N=33)	19	(10-27)	0,5046
Antécédents de BSA (N=16)	15	(8,5-20)	0,0529

Tableau 21: Corrélations avec la durée d'hospitalisation

2) Durée de la bactériémie

La plupart des bactériémies documentées chez les patients ont eu une durée moyenne de 1 jour. Parmi les facteurs étudiés comme pouvant être liés à cette durée, seuls les patients ayant une EI associée ou ayant des antécédents de BSA ont montré des corrélations significatives (Tableau 22).

Durée Bactériémie			
	Méd (50) (Jours)	Q1-Q3 (Jours)	<i>p</i>
Global (N=235)	1	(1-3)	
Sévérité			
Non Renseigné (N=186)	1	(1-3)	
Sepsis (N=20)	1	(1-2,5)	0,7697
Choc Septique (N=29)	1	(1-4)	
SARM (N=41)	2	(1-3)	0,1352
Endocardite Infectieuse (N=26)	3	(1-6)	0,0008
IOA (N=49)	2	(1-3)	0,1385
Comorbidités			
Diabète (N=90)	2	(1-3)	0,2479
Insuffisance Rénale (N=93)	2	(1-3)	0,3177
Hémopathie	1	(1-2)	0,6661
Tumeur Solide (N=55)			
Immunodépression	1	(1-3)	0,9796
Aplasie (N=21)			
Cardiopathie (N=116)	1,5	(1-3)	0,2974
Pneumopathie (N=81)	1	(1-2)	0,3398
Matériel (Os) (N=45)	1	(1-3)	0,8402
Matériel (Cœur) (N=33)	2	(1-3)	0,1250
Antécédents de BSA (N=16)	2	(1,5-5)	0,0480

Tableau 22: Corrélations avec la durée des bactériémies

3) Répétition des hémocultures

Nous avons trouvé que dans 57% des cas les patients avaient des hémocultures prélevées dans les 5 jours suivant la première hémoculture positive (Tableau 11).

Il a donc paru intéressant de rechercher une corrélation avec l'application de ces pratiques. Il est apparu que l'avis auprès d'un infectiologue n'était pas lié avec cette documentation prolongée. En revanche, le service d'hospitalisation était significativement corrélé ($p=0,0052$), ce qui montre que certains services (Néphrologie, Dialyse) ont adopté ces pratiques (Tableau 23).

Documentation répétée						
	< 5 jours (N=101)			≥ 5 jours (N=133)		<i>p</i>
	N	N	(%)	N	(%)	
Avis Infectiologue (N=117)	234	45	(44,55)	72	(54,14)	0,1466
Services						
Médecine (N=101)		45	(44,55)	56	(42,11)	
Chirurgie (N=47)		19	(18,81)	28	(21,05)	
Nephro-Dialyse (N=22)		2	(1,98)	20	(15,04)	0,0052
Urgences – Réanimation (N=43)		22	(21,78)	21	(15,79)	
Autres (N=21)		13	(12,87)	8	(6,02)	

Tableau 23: Corrélations avec la documentation d'hémocultures répétées

4) Sévérité des BSA

La sévérité était corrélée avec certaines comorbidités comme l'insuffisance rénale ($p=0,0299$), les pneumopathies ($p=0,0006$), ou la présence de matériel cardiaque ($p=0,0199$) chez qui nous avons observé plus de sepsis et chocs septiques. La sévérité était également corrélée avec l'utilisation d'aminosides ($p=0,0201$) car ces antibiotiques étaient utilisés dans ces situations. De même la sévérité était significativement liée au service d'hospitalisation concerné, sans surprise nous avons observé plus de cas sévères dans les services d'urgences et de réanimation ($p<0,0001$).

En revanche aucune corrélation significative n'a été observée en lien avec l'âge et le sexe des patients, ni en cas d'EI ou IOA, ni avec le profil de résistance à la méticilline (Tableau 24).

Sévérité								
	N	Non Renseigné (N=186)		Sepsis (N=20)		Choc Septique (N=29)		p
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Sexe	235							
F (N=81)		63	(33,87)	6	(30,00)	12	(41,36)	0,6639
H (N=154)		123	(66,13)	14	(70,00)	17	(58,62)	
Age	235							
< 18 (N=18)		14	(7,53)	1	(5,00)	3	(10,34)	0,8209
18-45 (N=19)		16	(8,60)	1	(5,00)	2	(6,90)	
45-65 (N=76)		59	(31,72)	5	(25,00)	12	(41,38)	
≥ 65 (N=122)		97	(52,15)	13	(65,00)	12	(41,38)	
Comorbidités	235							
Diabète (N=90)		71	(38,17)	9	(45,00)	10	(34,48)	0,7558
Insuffisance Rénale (N=93)		68	(36,56)	7	(35,00)	18	(62,07)	0,0299
Hémopathie / Tumeur Solide (N=55)		42	(22,58)	5	(25,00)	8	(27,59)	0,8263
Immunodépression / Aplasie (N=21)		16	(8,60)	2	(10,00)	3	(10,34)	0,7634
Cardiopathie (N=116)		87	(46,77)	10	(50,00)	19	(65,52)	0,1712
Pneumopathie (N=81)		54	(29,03)	14	(70,00)	13	(44,83)	0,0006
Matériel (Os) (N=45)		38	(20,43)	4	(20,00)	3	(10,34)	0,4364
Matériel (Cœur) (N=33)		23	(12,37)	1	(5,00)	9	(31,03)	0,0199
Antécédents de BSA (N=16)		11	(5,91)	2	(10,00)	3	(10,34)	0,3909
SARM (N=41)	235	29	(15,59)	4	(20,00)	8	(27,59)	0,2718
Endocardite Infectieuse (N=26)	207	20	(12,20)	1	(5,88)	5	(19,23)	0,4586
IOA (N=49)	227	40	(22,35)	5	(26,32)	4	(13,79)	0,5085
ECBU <i>S.aureus</i> (N=23)	235	15	(8,06)	3	(15,00)	5	(17,24)	0,1768
Utilisation d'Aminosides (N=49)	235	34	(18,28)	9	(45,00)	6	(20,69)	0,0201
Services	235							
Médecine (N=101)		84	(45,16)	10	(50,00)	7	(24,14)	< 0,0001
Chirurgie (N=47)		42	(22,58)	1	(5,00)	4	(13,79)	
Néphro-Dialyse (N=22)		18	(9,68)	3	(15,00)	1	(3,45)	
Urgences – Réanimation (N=43)		22	(11,83)	5	(25,00)	16	(55,17)	
Autres (N=22)		20	(10,75)	1	(5,00)	1	(3,45)	

Tableau 24: Corrélations avec la sévérité de l'infection

5) Endocardite infectieuse et échographie cardiaque

Dans les cas où la bactériémie était associée à une EISA, nous avons noté une corrélation significative et logique chez les patients avec des cardiopathies associées ($p=0,0170$), chez les patients porteurs de matériel cardiaque ($p=0,0048$), et chez les patients récidivant une BSA ($p=0,0135$). De même, nous avons observé un allongement significatif des durée de la bactériémie ($p=0,0008$).

En revanche, aucune relation n'a été démontré avec l'âge, le sexe ou la présence de cathéters (Tableau 25).

Endocardite Infectieuse						
		Absence d'EI (N=181)		Présence d'EI (N=26)		<i>p</i>
	N	N	(%)	N	(%)	
Sexe	207					
F (N=69)		60	(33,15)	9	(34,62)	0,8821
M (N=138)		121	(66,85)	17	(65,38)	
Age	207					
< 18 (N=16)		14	(7,73)	2	(7,69)	0,6846
18-45 (N=19)		17	(9,39)	2	(7,69)	
45-65 (N=67)		61	(33,70)	6	(23,08)	
≥ 65 (N=105)		89	(49,17)	16	(61,54)	
Comorbidités	207					
Diabète (N=82)		74	(40,88)	8	(30,77)	0,3241
Insuffisance Rénale (N=82)		70	(38,67)	12	(46,15)	0,4659
Hémopathie		42	(23,20)	4	(15,38)	0,0321
Tumeur Solide (N=46)						
Immunodépression						
Aplasie (N=19)		19	(10,50)	0	(0,00)	0,1394
Cardiopathie (N=106)		87	(48,07)	19	(73,08)	0,0170
Pneumopathie (N=75)		65	(35,91)	10	(38,46)	0,8003
Matériel (Os) (N=38)		32	(17,68)	6	(23,08)	0,5871
Matériel (Cœur) (N=30)		21	(11,60)	9	(34,62)	0,0048
Antécédents de BSA (N=13)		8	(4,42)	5	(19,23)	0,0135
Cathéters	207					
KT Périphérique (N=52)		44	(24,31)	8	(30,77)	0,4776
KT Central (N=46)		40	(22,10)	6	(23,08)	0,9107
KT Artériel (N=14)		13	(7,18)	1	(3,85)	1,000
KT Dialyse (N=22)		19	(10,50)	3	(11,54)	0,7442
PAC (N=16)		15	(8,29)	1	(3,85)	0,6991
Durée Bactériémie	207	1	(1-3)	3	(1-6)	0,0008

Tableau 25: Corrélations avec la présence d'une Endocardite Infectieuse

L'ETT et l'ETO sont des moyens de dépistage de l'EI, au moins une échographie cardiaque doit être systématiquement réalisée afin de ne pas négliger ce diagnostic (91). De façon générale, au moins une ETT et/ou ETO a été réalisée chez 70,51% des patients présentant une BSA.

On peut d'ailleurs remarquer qu'elles étaient d'autant plus réalisées lorsqu'un avis auprès d'un infectiologue était pris ($p<0,0001$), et l'application de ces pratiques était différente selon les services ($p<0,0001$). Ces examens étaient surtout réalisés dans les services de médecine et de néphrologie (Tableau 26).

Echographie Cardiaque						
		Non Réalisée (N=69)		Réalisée (N=165)		<i>p</i>
	N	N	(%)	N	(%)	
Avis Infectiologue (N=116)	234	16	(23,19)	100	(60,61)	< 0,0001
Services	234					
Médecine (N=101)		13	(18,84)	88	(53,33)	
Chirurgie (N=47)		18	(26,09)	29	(17,58)	
Néphro-Dialyse (N=22)		4	(5,80)	18	(10,91)	< 0,0001
Urgences – Réanimation (N=42)		20	(28,99)	22	(13,33)	
Autres (N=22)		14	(20,29)	8	(4,85)	

Tableau 26: Corrélations avec la réalisation d'une échographie cardiaque

6) Infections Ostéo-Articulaires

Lors de cette étude, nous avons mis en évidence 49 IOA associées aux BSA. Comme prévu, celles-ci étaient en rapport avec l'âge des patients ($p=0,0195$) et avec la présence de matériel ostéo-articulaire ($p<0,0001$), puisque une majorité de ces infections concernait des patients de plus de 65 ans et porteurs de prothèses. Cependant une corrélation était présente chez les patients atteints d'hémopathie ou de tumeur solide chez qui nous avons observé significativement moins d'IOA (Tableau 27).

Infections Ostéo-Articulaires						
		Absence d'IOA (N=178)		Présence d'IOA (N=49)		<i>p</i>
	N	N	(%)	N	(%)	
Sexe	227					
F (N=78)		60	(33,71)	18	(36,73)	
M (N=149)		118	(66,29)	31	(63,27)	0,6928
Age	227					
< 18 (N=18)		13	(7,30)	5	(10,20)	
18-45 (N=19)		18	(10,11)	1	(2,04)	
45-65 (N=74)		64	(35,96)	10	(20,41)	0,0195
≥ 65 (N=116)		83	(46,63)	33	(67,35)	
Endocardite Infectieuse (N=26)	202	19	(11,95)	7	(16,28)	0,4520
Comorbidités	227					
Diabète (N=83)		64	(35,96)	19	(38,78)	0,7166
Insuffisance Rénale (N=88)		72	(40,45)	16	(32,65)	0,3212
Hémopathie / Tumeur Solide (N=54)		48	(26,97)	6	(12,24)	0,0321
Immunodépression / Aplasie (N=21)		20	(11,24)	1	(2,04)	0,0526
Cardiopathie (N=112)		85	(47,75)	27	(55,10)	0,3622
Pneumopathie (N=78)		64	(35,96)	14	(28,57)	0,3352
Matériel (Os) (N=43)		24	(13,48)	19	(38,78)	<0,0001
Matériel (Cœur) (N=33)		27	(15,17)	6	(12,24)	0,6071
Antécédents de BSA (N=16)		11	(6,18)	5	(10,20)	0,3475

Tableau 27: Corrélations avec la présence d'IOA

7) Présence de *S.aureus* dans les urines

Certaines publications ont rapporté la présence de bactériuries à *S.aureus* en lien avec des BSA compliquées (EI, IOA) ou des formes sévères (92–94). Nous n'avons trouvé aucune corrélation avec ces facteurs dans notre étude (Tableau 28).

<i>S.aureus</i> dans les Urines						
		Non retrouvé (N=212)		Retrouvé (N=23)		<i>p</i>
	N	N	(%)	N	(%)	
Endocardite Infectieuse (N=26)	207	24	(12,77)	2	(10,53)	0,7789
IOA (N=49)	227	45	(22,06)	4	(17,39)	0,6060
Sévérité	235					
Non Renseigné (N=186)		171	(80,66)	15	(65,22)	0,2159
Sepsis (N=20)		17	(8,02)	3	(13,04)	
Choc Septique (N=29)		24	(11,32)	5	(21,74)	

Tableau 28: Corrélations avec la présence de *S.aureus* dans les urines

8) Présence de la toxine TSST-1

La recherche de souches exprimant la toxine TSST-1 n'a été réalisée que sur 104 souches du CH de Valenciennes avec 12 souches positives (11,54%). L'effectif étant trop faible pour réaliser une analyse statistique aboutie, il a juste été possible de décrire certains paramètres.

Parmi les 12 souches positives il y avait 6 hommes et 6 femmes, aucun de ces patient n'était en sepsis ou choc septique, un seul est décédé dans les 14 jours suivant son hospitalisation.

Une de ces souches était un SARM, et une autre associait l'expression de la toxine PVL.

9) Résistance à la méticilline

Dans cette étude nous avons trouvé un taux global de bactériémies à SARM de 17,45% et nous avons cherché à mettre en évidence quels facteurs de risque étaient présents dans la population. Ainsi nous avons trouvé un lien avec les patients diabétiques ($p=0,0099$), les patients en insuffisance rénale ($p=0,0424$) et lorsque qu'une cardiopathie était présente ($p=0,0476$). Nous n'avons pas trouvé de relation avec les patients ayant déjà été hospitalisés dans les 3 mois ni chez les patients dont la BSA était considérée comme associée aux soins. Nous n'avons pas observé non plus de lien avec l'âge, le sexe ou l'IMC.

Nous avons également étudié les principaux traitements anti-staphylococciques utilisés au moins une fois lors de l'hospitalisation. Ces antibiotiques étaient tous corrélés au profil de résistance de *S.aureus* mais il est intéressant de remarquer que les patients infectés à SASM avaient un traitement par pénicilline M ou céfazoline dans 51,47% des cas et un traitement par vancomycine ou daptomycine dans 33,51% des cas. A l'inverse, les patients infectés à SARM ont été traités par vancomycine ou daptomycine dans 92,68% des cas et un seul patient a été traité par de la cloxacilline (Tableau 29).

SASM/SARM						
		SASM (N=194)		SARM (N=41)		<i>p</i>
	N	N	(%)	N	(%)	
Sexe	235					
F (N=81)		66	(34,02)	15	(36,59)	0,7536
M (N=154)		128	(65,98)	26	(63,41)	
Age (années)	235					
< 18 (N=18)		17	(8,76)	1	(2,44)	0,2433
18-45 (N=19)		17	(8,76)	2	(4,88)	
45-65 (N=76)		65	(33,51)	11	(26,83)	
≥ 65 (N=122)		95	(48,97)	27	(65,85)	
IMC (kg/m²)	181					
< 18,5 (N=9)		8	(5,44)	1	(2,94)	0,8269
18,5-25 (N=53)		42	(28,57)	11	(32,35)	
25-30 (N=56)		47	(31,97)	9	(26,47)	
≥ 30 (N=63)		50	(34,01)	13	(38,24)	
Comorbidités	235					
Diabète (N=90)		67	(34,54)	23	(56,10)	0,0099
Insuffisance Rénale (N=93)		71	(36,60)	22	(53,66)	0,0424
Hémopathie / Tumeur Solide (N=55)		47	(24,23)	8	(19,51)	0,5171
Immunodépression / Aplasie (N=21)		17	(8,76)	4	(9,76)	0,7686
Cardiopathie (N=116)		90	(46,39)	26	(63,41)	0,0476
Pneumopathie (N=81)		64	(32,99)	17	(41,46)	0,2996
Matériel (Os) (N=45)		37	(19,07)	8	(19,51)	0,9481
Matériel (Cœur) (N=33)		25	(12,89)	8	(19,51)	0,2672
Antécédents de BSA (N=16)		12	(6,19)	4	(9,76)	0,4911
Hospitalisation antérieure (≤ 3 mois) (N=161)	235	131	(67,53)	30	(73,17)	0,4795
Infection Associée aux Soins (N=150)	235	125	(64,43)	25	(60,98)	0,6755
Traitement	235					
Oxacilline ou Cloxacilline (N=57)		56	(28,27)	1	(2,44)	0,0003
Céfazoline (N=45)		45	(23,20)	0	(0,00)	0,0006
Vancomycine (ou Teicoplanine) (N=42)		25	(12,89)	17	(41,46)	< 0,0001
Daptomycine (N=61)		40	(20,62)	21	(51,22)	< 0,0001

Tableau 29: Corrélations avec la méticillino-résistance

10) Demande d'avis auprès d'un infectiologue

En ce qui concerne la demande d'avis auprès d'un infectiologue, nous avons trouvé une corrélation avec la sévérité, plus l'état septique du patient était grave, moins les avis étaient demandés ($p=0,0094$). Cette demande d'avis était également liée avec le service d'hospitalisation du patient ($p<0,0001$), les services de médecine étant majoritairement familiarisés à cette pratique à l'inverse des services de néphrologie, dialyse, urgences et réanimation.

Certaines molécules étaient particulièrement utilisées après recours aux infectiologues, en effet la prescription de pénicillines M ou de vancomycine paraissent usuelles alors que les prescriptions de céfazoline ($p=0,0015$) et de daptomycine ($p<0,0001$) étaient associées à ces avis (Tableau 30).

Avis Infectiologue						
	N	Non Demandé (N=118)		Demandé (N=117)		p
		N	(%)	N	(%)	
Sévérité	235					
Non Renseigné (N=186)		85	(72,03)	101	(86,32)	
Sepsis (N=20)		11	(9,32)	9	(7,69)	0,0094
Choc Septique (N=29)		22	(18,64)	7	(5,98)	
Services	235					
Médecine (N=101)		32	(27,12)	69	(58,97)	
Chirurgie (N=47)		24	(20,34)	23	(19,66)	
Néphro-Dialyse (N=22)		15	(12,71)	7	(5,98)	< 0,0001
Urgences – Réanimation (N=43)		31	(26,27)	12	(10,26)	
Autres (N=22)		16	(13,56)	6	(5,13)	
Traitement	235					
Oxacilline ou Cloxacilline (N=57)		32	(27,12)	25	(21,37)	0,3037
Céfazoline (N=45)		13	(11,02)	32	(27,35)	0,0015
Vancomycine ou Teicoplanine (N=42)		24	(20,34)	18	(15,38)	0,3216
Daptomycine (N=61)		16	(13,56)	45	(38,46)	< 0,0001

Tableau 30: Corrélations avec la demande d'avis auprès d'un Infectiologue

Lorsqu'un service a demandé l'avis auprès d'un infectiologue nous avons aussi évalué le délai entre cette demande et la première hémoculture positive (résultat négatif si un avis avait été demandé avant l'épisode bactériémique). En général cet avis a été pris dans la journée suivant le prélèvement de l'hémoculture, mais certains services ont pris cet avis de façon plus précoce (urgences, réanimation) et d'autres l'ont pris de façon plus tardive (néphrologie, dialyse) (Tableau 31).

Délai de demande d'avis		
	Méd (Jours)	Q1-Q3 (Jours)
Global (N=117)	1	(0 - 3)
Services		
Médecine (N=101)	1	(0 - 2)
Chirurgie (N=47)	2	(-1 - 6)
Néphro-Dialyse (N=22)	11	(2 - 12)
Urgences – Réanimation (N=43)	0,5	(-0,5 - 1)
Autres (N=22)	0,5	(0 - 4)

Tableau 31: Délais de demande d'avis en fonction des services

11) Antibiothérapie

La durée d'antibiothérapie recommandée pour les BSA est de 14 jours par voie intraveineuse en absence de toute complication associée et en présence d'une bonne tolérance au traitement. Nous avons mis en évidence que cette durée était significativement liée à plusieurs paramètres.

Tout d'abord avec la sévérité de l'infection ($p=0,0033$) où nous avons observé dans la plupart des cas une durée supérieure ou égale à 14 jours sauf pour les chocs septiques où la durée était écourtée probablement en lien avec une mortalité précoce dans cette situation.

Ensuite la durée semblait significativement corrélée avec une demande d'avis auprès d'un infectiologue ($p<0,0001$), ce qui a permis d'assurer une durée suffisante de traitement à l'inverse des dossiers où cet avis n'était pas demandé.

Naturellement les BSA associées à des IOA étaient traitées plus longtemps ($p=0,0179$) car ces infections nécessitent pour la plupart 4 à 6 semaines d'antibiothérapie.

En revanche, nous n'avons pas observé de différence significative pour les infections à SARM ni pour les EI alors que ces dernières nécessitent également 4 à 6 semaines d'antibiothérapie.

Enfin, certaines comorbidités étaient associées à des durées d'antibiothérapies de plus de 14 jours, comme la présence de matériel cardiaque ($p=0,0047$) ou osseux ($p=0,0302$), faisant écho aux traitements des EI et IOA (Tableau 32).

Durée Antibiothérapie						
	N	ATB < 14 jours (N=51)		ATB ≥ 14 jours (N=159)		p
		N	(%)	N	(%)	
Sévérité	210					
Non Renseigné (N=167)		33	(64,71)	134	(84,28)	
Sepsis (N=17)		5	(9,80)	12	(7,55)	0,0033
Choc Septique (N=26)		13	(25,49)	13	(8,18)	
Avis Infectiologue (N=111)	210	11	(21,57)	100	(62,89)	<0,0001
SARM (N=38)	210	8	(15,69)	30	(18,87)	0,6076
Endocardite (N=25)	188	3	(7,14)	22	(15,07)	0,1825
IOA (N=45)	204	5	(10,00)	40	(25,97)	0,0179
Comorbidités	210					
Diabète (N=80)		24	(47,06)	56	(35,22)	0,1298
Insuffisance Rénale (N=84)		23	(45,10)	61	(38,36)	0,3931
Hémopathie		14	(27,45)	32	(20,13)	0,2711
Tumeur Solide (N=46)						
Immunodépression		3	(5,88)	14	(8,81)	0,7682
Aplasie (N=17)						
Cardiopathie (N=105)		31	(60,78)	74	(46,54)	0,0767
Pneumopathie (N=71)		23	(45,10)	48	(30,19)	0,0502
Matériel (Os) (N=41)		3	(5,88)	38	(23,90)	0,0047
Matériel (Cœur) (N=30)		12	(23,53)	18	(11,32)	0,0302
Antécédents de BSA (N=16)		6	(11,76)	10	(6,29)	0,2267

Tableau 32: Corrélations avec la durée de l'antibiothérapie

Pour l'incrémentation de l'antibiothérapie (55,88% des cas), nous avons observé une corrélation significative et logique avec l'avis d'un infectiologue ($p=0,0028$) et avec les bactériémies à SARM ($p=0,0008$) (Tableau 33).

Incrémentation de l'Antibiothérapie						
	Incrémentation (N=95)			Décrémentation (N=75)		<i>p</i>
	N	N	(%)	N	(%)	
Avis Infectiologue (N=103)	170	67	(70,53)	36	(48,00)	0,0028
SARM (N=33)	170	27	(28,42)	6	(8,00)	0,0008

Tableau 33: Corrélations avec l'incrémentation de l'antibiothérapie

L'adaptation globale de l'antibiothérapie vis-à-vis du profil de résistance de *S.aureus* (76,53% des cas) était là encore corrélée avec l'avis d'un infectiologue ($p<0,0001$), mais aussi avec le service d'hospitalisation ($p=0,0002$). Nous avons alors remarqué que cette adaptation de l'antibiothérapie semblait moindre dans les services de chirurgie (Tableau 34).

Adaptation de l'Antibiothérapie						
	Non Adapté (N=50)			Adapté (N=163)		<i>p</i>
	N	N	(%)	N	(%)	
Avis Infectiologue (N=114)	213	9	(18,00)	105	(64,42)	<0,0001
Services	213					
Médecine (N=96)		12	(24,00)	84	(51,53)	
Chirurgie (N=46)		22	(44,00)	24	(14,72)	
Néphro-Dialyse (N=18)		4	(8,00)	14	(8,59)	0,0002
Urgences – Réanimation (N=35)		8	(16,00)	27	(16,56)	
Autres (N=18)		4	(8,00)	14	(8,59)	

Tableau 34: Corrélations avec l'adaptation de l'antibiothérapie

12) Devenir du patient à 14 jours

L'analyse du devenir du patient 14 jours après l'épisode bactériémique a été difficile par la présence de nombreuses issues possibles et la présence de nombreux paramètres étudiés. Certaines analyses statistiques n'ont pas pu être réalisées (NR dans le tableau) car certains effectifs étaient trop faibles.

Ce fut par exemple le cas de l'âge, de l'IMC et de la sévérité des patients. Malgré cette absence d'analyse statistique nous avons tout de même remarqué que la mortalité semblait plus élevée chez les personnes de plus de 65 ans et chez les patients en choc septique. Ce fut aussi le cas des endocardites où nous avons noté une majorité de patients avec une symptomatologie persistante.

Les comorbidités corrélées avec une surmortalité à 14 jours étaient les pneumopathies ($p=0,0052$) et la présence de matériel cardiaque ($p=0,0030$)

Le devenir des patients était également liée au recours à un infectiologue ($p=0,0011$) particulièrement avec les patients se normalisant et avec les patients dont la symptomatologie était persistante. Cela excluait les patients « simples » dont la sortie a pu se faire avant 14 jours, et les patients dans un état trop grave s'engageant vers un décès prématuré pour lesquels la demande d'avis n'était pas toujours nécessaire.

Aucune corrélation significative n'a été trouvée avec le profil de résistance à la pénicilline, ni avec les cas d'IOA, ni avec la présence de *S.aureus* dans les urines (Tableau 35).

Pour analyser les services d'hospitalisation et l'utilisation de traitements anti-staphylococcique, nous avons dû regrouper les patients en trois catégories en fusionnant les patients normalisés et les patients sortants. Ainsi nous avons observé une corrélation avec la mortalité et les services de médecine, d'urgences et de réanimation ($p=0,0118$). Nous avons également pu voir que les patients infectés à SASM et traités avec des molécules anti-SASM présentaient un taux de mortalité très faible ($p<0,0001$). Nous n'avons pas montré de corrélation entre le devenir des patients à J14 et les ceux infectés à SARM et traités par molécules anti-SARM (Tableau 36).

Devenir du patient à J14										
	N	Normalisation (N=78)		Sortie (N=37)		Persistance (N=81)		Décès (N=39)		p
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Sexe	235									
F (N=81)		25	(32,05)	15	(40,54)	27	(33,33)	14	(35,90)	0,8285
H (N=154)		53	(67,95)	22	(59,46)	54	(66,67)	25	(64,10)	
Age	235									
< 18 (N=18)		8	(10,26)	6	(16,22)	3	(3,70)	1	(2,56)	NR
18-45 (N=19)		8	(10,26)	4	(10,81)	6	(7,41)	1	(2,56)	
45-65 (N=76)		25	(32,05)	14	(37,84)	27	(33,33)	10	(35,14)	
≥ 65 (N=122)		37	(47,44)	13	(35,14)	45	(55,56)	27	(69,23)	
IMC (kg/m²)	181									
< 18,5 (N=9)		4	(6,35)	1	(4,17)	3	(4,55)	1	(3,57)	NR
18,5-25 (N=53)		16	(25,40)	6	(25,00)	22	(33,33)	9	(32,14)	
25-30 (N=56)		19	(30,16)	8	(33,33)	22	(33,33)	7	(25,00)	
≥ 30 (N=63)		24	(38,10)	9	(37,50)	19	(28,79)	11	(39,29)	
Comorbidités	235									
Diabète (N=90)		30	(38,46)	12	(32,43)	28	(34,57)	20	(51,28)	0,2840
Insuffisance Rénale (N=93)		32	(41,03)	13	(35,14)	26	(32,10)	22	(56,41)	0,0755
Hémopathie / Tumeur Solide (N=55)		16	(20,51)	7	(18,92)	20	(23,69)	12	(30,77)	0,5654
Immunodépression / Aplasie (N=21)		6	(7,69)	3	(8,11)	7	(8,64)	5	(12,82)	NR
Cardiopathie (N=116)		31	(39,74)	16	(43,24)	44	(54,32)	25	(64,10)	0,0544
Pneumopathie (N=81)		24	(30,77)	7	(18,92)	28	(34,57)	22	(56,41)	0,0052
Matériel (Os) (N=45)		18	(23,08)	6	(16,22)	19	(23,46)	2	(5,13)	0,0750
Matériel (Cœur) (N=33)		8	(10,26)	1	(2,70)	12	(14,81)	12	(30,77)	0,0030
Antécédents de BSA (N=16)		3	(3,85)	3	(8,11)	6	(7,41)	4	(10,26)	NR
Avis Infectiologue (N=117)	235	45	(57,69)	14	(37,84)	48	(59,26)	10	(25,64)	0,0011
SARM (N=41)	235	12	(15,38)	3	(8,11)	18	(22,22)	8	(20,51)	0,2606
Endocardite (N=26)	207	7	(9,59)	1	(3,03)	15	(21,43)	3	(9,68)	NR
IOA (N=49)	227	14	(18,92)	6	(16,22)	24	(30,77)	5	(13,16)	0,0928
ECBU <i>S.aureus</i> (N=23)	235	5	(6,41)	3	(8,11)	8	(9,88)	7	(17,95)	NR
Sévérité	235									
Non Renseigné (N=186)		72	(92,31)	33	(89,19)	61	(75,31)	20	(51,28)	NR
Sepsis (N=20)		3	(3,85)	2	(5,41)	10	(12,35)	5	(12,82)	NR
Choc Septique (N=29)		3	(3,85)	2	(5,41)	10	(12,35)	14	(35,90)	NR

Tableau 35: Corrélations avec le devenir du patient à J14

	N	Normalisation / Sortie (N=115)		Persistance (N=81)		Décès (N=39)		p
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Services	235							
Médecine (N=101)		51	(44,35)	33	(40,74)	17	(43,59)	0,0118
Chirurgie (N=47)		27	(23,48)	18	(22,22)	2	(5,13)	
Néphro-Dialyse (N=22)		10	(8,70)	9	(11,11)	3	(7,69)	
Urgences – Réanimation (N=43)		12	(10,43)	18	(22,22)	13	(33,33)	
Autres (N=22)		15	(13,04)	3	(3,70)	4	(10,26)	
Traitement optimal								
SASM et Oxacilline / Cloxacilline / Céfazoline (N=98)	194	62	(63,27)	33	(33,67)	3	(3,06)	< 0,0001
SARM et Vancomycine / Teicoplanine / Daptomycine (N=32)	41	11	(34,38)	15	(46,88)	6	(18,75)	0,7933

Tableau 36: Corrélations avec le devenir du patient à J14 (suite)

CHAPITRE IV : DISCUSSION

I. Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, elle comporte donc des limites liées au recueil de données. Les informations récoltées sont dépendantes des informations saisies dans les dossiers, ainsi certaines données ne sont pas disponibles. C'est par exemple le cas de la présence et de la localisation des cathéters ou encore l'origine ethnique des patients, souvent peu ou pas rapportés dans les dossiers médicaux. Il existe également une grande variabilité des renseignements saisis dans les dossiers selon les services et selon les médecins. Certains services fonctionnent encore avec le format papier et très peu d'éléments informatisés ce qui a limité la collecte de données.

Cette documentation a également été restreinte du fait du parcours de certains patients : lorsqu'un patient est transféré d'un établissement vers un autre, des renseignements peuvent ne pas apparaître. C'est principalement le cas pour les traitements utilisés et pour les résultats de laboratoire.

L'étude a aussi été limitée dans le temps, les patients ont été étudiés sur 8 mois au CH de Valenciennes et sur 4 mois au CHU de Lille. Bien qu'il n'existe pas de saisonnalité des infections à *S.aureus*, une documentation sur une année complète permettrait un recueil plus important de patients. Un autre moyen serait d'élargir cette étude à d'autres centres hospitaliers afin d'augmenter le nombre de cas documentés, permettant ainsi une analyse statistique plus poussée, sans avoir à regrouper des catégories pour obtenir des effectifs suffisants.

Par exemple pour l'analyse de la toxine TSST-1, une documentation plus étendue dans le temps, sur plusieurs sites hospitaliers ou sur des prélèvements autres que les hémocultures serait nécessaire car le taux de souches positives est trop faible et n'a pas permis une étude statistique avancée.

Dans cette étude, nous n'avons pas pu étudier les posologies des antibiotiques utilisés car elles n'étaient pas renseignées dans de nombreux cas. De plus, ce type d'analyse est compliquée par la variation des posologies utilisées pour un même patient au cours de son traitement.

Il a également été difficile de classer la sévérité de l'infection, d'autant plus que la définition du sepsis a changé en 2016 (8). Aucun formulaire permettant d'obtenir un score de gravité n'a été distribué aux médecins au préalable, les renseignements sur la sévérité ont donc été soumis à la variabilité inter-médecin et à leurs sensibilités individuelles.

II. Caractéristiques des bactériémies à *S.aureus*

A) Facteurs de risque de bactériémies à *S.aureus*

Nous avons recherché quels étaient les facteurs associés aux BSA afin de déterminer les probables facteurs de risques. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux caractéristiques des patients, aux comorbidités présentes et aux conditions d'hospitalisation.

Dans notre population étudiée, les principales caractéristiques retenues étaient des facteurs liés à l'âge et au sexe. Nous avons observé des taux plus élevés de BSA chez les personnes de **plus de 50 ans** (médiane à 65 ans) et de **sexe masculin** (ratio H/F=1,9).

Nous avons également retrouvé certaines comorbidités qui apparaissaient dans la plupart des cas comme le **diabète** (38,3%), l'**insuffisance rénale** (39,6%), les patients avec **cardiopathies** (49,4%), et ceux avec **pneumopathies** (34,5%).

Certains de ces facteurs sont liés, comme le diabète et l'insuffisance rénale qui sont fréquemment associés chez les patients, ce qui peut expliquer des taux similaires.

La plupart de ces facteurs ont déjà été retrouvés et identifiés comme facteurs de risque dans d'autres publications dont celle de Bassetti et al. en Italie en 2017 et celle de Kaasch et al. en Grande Bretagne en 2014 (95,6).

Notre étude a aussi montré que la plupart de ces infections avaient des origines **communautaires** (77%) mais particulièrement chez des patients aux **antécédents d'hospitalisation** de moins de 3 mois (68,5%) et que les BSA étaient fréquemment **associées aux soins** (64%).

Ces résultats concordent avec une étude réalisée en France en 2015, dans laquelle les BSA étaient liées aux soins (nosocomial et soins à domicile) dans 72% des cas (52).

B) Porte d'entrée des bactériémies à *S.aureus*

Dans environ 25% des BSA, un cathéter infecté était présent et considéré comme porte d'entrée de la bactérie. Cette présence d'un dispositif invasif a probablement été sous-estimée du fait de la difficulté à obtenir des informations relatives aux dates de pose et de changement ou à la localisation de ces dispositifs. Les cathéters étaient majoritairement retrouvés sur les patients pour des raisons d'administration de traitement, de capital veineux limité ou de dialyse. Plus ces cathéters étaient nombreux et utilisés de façon prolongée, plus le risque infectieux était grand. Cette porte d'entrée a déjà été mise en évidence pour *S.aureus*, en particulier dans les services de dialyse où les cathéters sont fréquents (29).

D'autres portes d'entrée à risque ont été mises en évidence comme les atteintes cutanées (12,3%), les infections de site opératoire (8,9%) ou la présence d'un mal perforant plantaire (5,5%). Ces portes d'entrées, tout comme les cathéters étaient en

lien direct avec la présence de *S.aureus* au niveau de la flore cutanée. Nous avons très peu retrouvé de portes d'entrée urinaires, digestives ou respiratoires contrairement aux bactériémies à BGN ou streptocoques.

Dans 50% des cas la porte d'entrée est restée inconnue, aucune documentation autre que les hémocultures et aucun contexte clinique infectieux particulier n'ont permis de retrouver l'origine de l'infection.

C) Facteurs prédictifs d'une bactériémie à *S.aureus*

Une méta-analyse réalisée en 2017 a montré que 18,5% des bactériémies à *S.aureus* étaient associées à des bactériuries (93). Dans notre étude nous avons seulement trouvé 9,8% de bactériurie à *S.aureus* parmi les patients présentant une BSA, ce qui est moitié moins important que les données de la littérature.

Ces bactériuries à *S.aureus* ne sont pas fréquentes en absence de matériel ou de geste urinaire récent. Elles ne doivent donc pas être négligées car elles peuvent être un moyen de découverte de bactériémie asymptomatique.

D) Comparaison avec les bactériémies liées à d'autres espèces bactériennes (*P.aeruginosa* et *E.coli* BLSE)

Cette étude a été réalisée dans la continuité de deux autres études sur les bactériémies à *P.aeruginosa* en 2017 et sur les bactériémies à *E.coli* BLSE en 2015. Leurs principes étaient similaires à celle-ci, avec un recueil de souche et une analyse des dossiers médicaux correspondants.

Pour les bactériémies à *P.aeruginosa*, il s'agissait principalement de patients hospitalisés dans les services de soins intensifs (19%) et d'onco-hématologie (18%). Ces infections étaient majoritairement nosocomiales et concernaient des patients atteints de cancer ou immunodéprimés. La mortalité était de 22% à J10 et plus d'un quart des flacons d'hémoculture étaient polymicrobiens (96).

A propos des bactériémies à *E.coli* BLSE, la majorité des patients étaient des femmes et ces infections étaient d'origine communautaire avec une majorité de porte d'entrée urinaire (61,8%). Les principaux services concernés étaient ceux de Médecine (42%) et des Urgences (20%) (97).

Dans notre étude, la plupart des hémocultures positives à *S.aureus* étaient monomicrobiennes et concernaient les services de Médecine (43%) et de Chirurgie (20%). Les BSA ont surtout été documentées chez des hommes avec un dispositif invasif ou une porte d'entrée cutanée.

Nous avons pu remarquer que les bactériémies possédaient des particularités dépendantes du type de micro-organisme responsable de l'infection et du profil du patient.

E) Pronostic des bactériémies à S.aureus

Le pronostic des BSA peut être évalué par des indicateurs de sévérité et de mortalité. Il a donc été possible de s'intéresser aux patients ayant été diagnostiqués avec une Endocardite Infectieuse ou aux patients ayant présenté un sepsis ou choc septique et d'évaluer leurs taux de mortalité spécifiques. Ici, le taux de mortalité globale des BSA était de 16,6%, ce qui est comparable aux 13% retrouvés en Italie en 2017 et aux 14,6% en Grande Bretagne en 2014 (6,95).

Dans notre étude, 26 patients (12,6%) ont été diagnostiqués avec une EI mais seulement 3 patients sont décédés dans les 14 jours, soit un taux de mortalité spécifique de 11,5%.

De plus, 49 patients (20,9%) étaient en sepsis ou choc septique. Parmi eux, 19 sont décédés dans les 14 jours soit un taux de mortalité spécifique de 38,8%.

Une étude prospective publiée en 2015 sur les BSA de 8 CHU de France entre 2009 et 2011 par Le Moing et al., a montré un taux d'EI similaire avec 11% des cas. Cependant la mortalité spécifique des EI était de 35% alors qu'elle était de 24% en absence d'EI associée ce qui est nettement supérieur à nos résultats. De même pour le taux de sepsis ou choc septique qui était de 30% pour les BSA sans EI, contre 51% pour les BSA associées à une endocardite (52).

De façon générale, les facteurs de mortalité des BSA sont associés avec l'âge élevé des patients, les sujets masculins, les patients en hémodialyse et les patients en sepsis ou choc septique (98–100).

II. Résistance aux antibiotiques et stratégie thérapeutique

En regroupant la moyenne des 2 principaux centres hospitaliers du département du Nord, nous avons trouvé un taux de résistance à méticilline de 17,45%.

Ce taux de SARM est supérieur aux 12,9% rapportés de l'ECDC et aux 16,5% selon l'ONERBA. Toutefois, le nord de la France est l'une des régions avec les plus fort taux de BMR, dans ce contexte ces résultats paraissent donc cohérents.

Concernant la stratégie thérapeutique, il a été montré que, lorsqu'un avis spécialisé était demandé, on observait une meilleure gestion des bactériémies et de l'antibiothérapie associée, ce qui améliore la survie des patients et limite l'antibiorésistance (101,102).

Dans cette étude, un avis spécialisé était demandé dans 50% des cas, ce qui a influencé directement l'utilisation de céfazoline ou de daptomycine, deux antibiotiques principalement utilisés dans les traitement des BSA.

Les pénicillines M et la céfazoline restent les molécules de choix pour le traitement des SASM et la daptomycine est préférable à la vancomycine dans le traitement des SARM dans les contextes d'EI et d'IOA car elle possède une activité anti-biofilm et moins d'effets indésirables. La daptomycine est d'autant plus utilisée depuis la mise à disposition d'un générique, rendant son utilisation plus accessible pour les CH.

Dans la plupart des cas une l'adaptation thérapeutique était bien conduite (76,5%), toutefois 65 patients ont été traités avec de la daptomycine ou de la vancomycine alors qu'il s'agissait de souches sensibles à la méticilline. La désescalade de l'antibiothérapie peut donc être encore améliorée.

A l'heure actuelle, les C5G sont très peu utilisées (2,1%) car elles sont réservées aux cas de bactériémies à SARM compliquées. Dans la majorité des cas, la daptomycine ou la vancomycine sont restées actives sans avoir recours à une antibiothérapie à large spectre.

III. Différences entre les deux établissements

La majorité des statistiques de cette étude ont été réalisées sur les effectifs globaux en regroupant les 2 établissements de soins afin d'obtenir des effectifs suffisants, cependant ces 2 établissements possèdent des caractéristiques bien différentes.

En effet, le recrutements des patients varie entre ces deux établissements car l'offre de soin n'est pas la même. Les cas les plus compliqués, nécessitant des structures adaptées comme un caisson hyperbare ou de la chirurgie cardiaque, sont traités au CHU de Lille, ce qui pourrait expliquer les plus forts taux de chocs septiques à Lille (17,65%) qu'à Valenciennes (6,9%) (Tableau 12).

De plus, l'épidémiologie bactérienne était également différente entre les deux établissements. Nous avons observé des taux de SARM plus faibles au CHU de Lille (13,5%) qu'au CH de Valenciennes (21,6%), ce qu'il est important de considérer lors de la prescription d'une antibiothérapie probabiliste (Tableau 13)

Il existe aussi des contrastes au niveau de l'accès aux molécules dans les établissements. L'antibiothérapie documentée était très différente, avec des taux d'utilisation des pénicillines M nettement supérieurs au CHU de Lille (42,9%) en comparaison au CH de Valenciennes (0,9%) car ces molécules n'y étaient pas disponibles. Au CH de Valenciennes, c'est principalement la céfazoline qui a été utilisée (23,3%) en alternative aux tensions d'approvisionnement de pénicillines M (Tableau 18).

Enfin, la plupart des dossiers médicaux du CH de Valenciennes étaient informatisés ce qui a permis une meilleure traçabilité des avis spécialisés. Ceci peut expliquer le taux d'avis auprès d'un infectiologue supérieur au CH Valenciennes (65,5%) par rapport au CHU Lille (34,5%) (Tableau 15)

CONCLUSION

Cette étude apporte des données et complète des études antérieures afin de préciser le profil des patients, les facteurs de risque, la sévérité et les thérapeutiques utilisées actuellement.

D'une part, les bactériémies à *S.aureus* sont fréquentes, en particulier chez les sujets âgés et atteints de maladies chroniques. Ces infections peuvent être communautaires, mais sont souvent associées aux soins, en particulier à l'utilisation de cathéters. Le succès thérapeutique est souvent lié à l'utilisation de pénicillines M, de céfazoline ou de daptomycine mais nécessite dans 50% des cas un avis infectiologique. Ces épisodes bactériémiques peuvent être sévères et malgré l'existence de traitements efficaces, l'issue reste encore fatale dans 1 cas sur 6.

D'autre part, une diminution des infections à SARM est observée depuis 2004, mais la prise en charge de ces infections reste un défi quotidien dans les établissements de santé. De nouvelles molécules anti-SARM apparaissent sur le marché, mais leurs utilisations doivent rester contrôlées afin de limiter l'apparition de souches résistantes.

Des études sont en cours pour développer un vaccin contre le staphylocoque doré et des équipes commencent à développer des thérapeutiques adjuvantes comme l'utilisation de bactériophages pour les cas compliqués avec récurrences d'échecs de l'antibiothérapie.

Selon le micro-organisme responsable, les bactériémies ne se ressemblent pas. Chaque agent pathogène possède des caractéristiques qui leur sont propres et concerne des profils de patients différents.

En somme, la connaissance de la population et de l'épidémiologie microbienne locale sont essentielles pour permettre une prise en charge optimale des patients.

LISTE DES FIGURES, TABLEAUX & ANNEXE

Figure 1 : Structure des membranes bactériennes (Gram positif en haut et Gram négatif en bas)	22
Figure 2 : Cocci Gram positif en amas (MO x1000)	22
Figure 3 : Réaction de Catalase positive, présence de bulles d'O ₂ entre lame et lamelle.....	23
Figure 4 : Colonies de <i>S.aureus</i> sur gélose au sang	23
Figure 5 : Physiopathologie d'une Endocardite Infectieuse (d'après Holland et al. 2017)	27
Figure 6 : Analogie structurale entre une pénicilline (noyau bêta-lactame en rouge) et le motif D-Ala-D-Ala du peptidoglycane.	31
Figure 7 : Ouverture du noyau bêta-lactame par une bêta-lactamase	32
Figure 8 : Méricilline	32
Figure 9 : Epidémiologie mondiale des Endocardites Infectieuses (d'après Holland et al. 2017).....	34
Figure 10 : Bactériémies à SARM pour 100.000 habitants aux Etats Unis entre 2005 et 2016 (d'après Kourtis et al. 2019)	35
Figure 11 : Pourcentage de SARM par pays - ECDC 2005	36
Figure 12 : Pourcentage de SARM par pays - ECDC 2017	37
Figure 13 : Pourcentage de SARM en France et en Europe dans la population moyenne - ECDC 2017	37
Figure 14 : Evolution du pourcentage SARM isolés en France (ONERBA 2017)	38
Figure 15 : Evolution de l'incidence globale des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (BMR-Raisin 2018).....	38
Figure 16 : Oxacilline (à gauche) et Cloxacilline (à droite)	39
Figure 17 : Céfazoline	40
Figure 18 : Amoxicilline (à gauche) et Acide Clavulanique (à droite)	40
Figure 19 : Vancomycine.....	41
Figure 20 : Daptomycine	41
Figure 21 : Rifampicine.....	42
Figure 22 : Gentamicine	42
Figure 23 : Ceftaroline	45
Figure 24 : Ceftobiprole.....	45
Figure 25 : Dalbavancine.....	46
Figure 26 : Tédizolide	46
Figure 27 : Flacons d'hémoculture Bact/ALERTC® (à gauche) et BACTEC® (à droite)	49
Figure 28 : Automates d'incubation BioMérieux Virtuo® (à gauche) et BD BACTEC FX® (à droite).....	50
Figure 29 : Changement de couleur des flacons d'hémocultures après incubation en présence de bactéries	50
Figure 30 : Principe de la réaction d'agglutination indirecte	53
Figure 31 : Interprétation des agglutinations latex	53
Figure 32 : Sex-ratio dans la population totale.....	54
Figure 33 : Répartition des âges dans la population totale	54
Figure 34 : Répartition des comorbidités sur la population totale.....	56
Figure 35 : Motifs d'hospitalisation de la population totale	57
Figure 36 : Services d'hospitalisation de la population totale	58
Figure 37 : Origine de patients et antécédents d'hospitalisation de la population totale.....	58
Figure 38 : Porte d'entrée de l'infection pour la population totale.....	59
Figure 39 : Ratio du nombre de micro-organismes présents dans les flacons d'hémocultures	60
Figure 40 : Sévérité de l'infection sur la population totale	61
Figure 41 : Devenir des patients à J14	67

Tableau 1: Liste des antibiotiques à tester pour <i>Staphylococcus</i> spp.	51
Tableau 2: Age et Sexe pour chaque population	54
Tableau 3: Comorbidités présentes sur les 2 sites étudiés	55
Tableau 4: Comorbidités présentes sur la population totale	56
Tableau 5: Paramètres d'hospitalisation	57
Tableau 6: Origines de l'infection en fonction de la population	58
Tableau 7: Porte d'entrée de l'infection en fonction de la population.....	59
Tableau 8: Localisation des cathéters sur les patients de Lille et Valenciennes	59
Tableau 9: Localisation et nombre de cathéters sur la population totale	60
Tableau 10: Caractéristiques microbiologiques des hémocultures à <i>S.aureus</i>	60
Tableau 11: Prélèvement d'hémocultures de contrôle	61
Tableau 12: Sévérité des épisodes bactériémiques à Lille et Valenciennes	61
Tableau 13: Recherche de la meticillino-résistance	62
Tableau 14 : Complications des Bactériémies à <i>S.aureus</i>	62
Tableau 15: Prise en charge des patients avec une BSA	63
Tableau 16: Antibiothérapie probabiliste.....	64
Tableau 17: Antibiothérapie adaptée	65
Tableau 18: Antibiothérapie documentée	66
Tableau 19: Incrémentation & Adaptation de l'antibiothérapie	66
Tableau 20: Devenir des patients à J14	67
Tableau 21: Corrélations avec la durée d'hospitalisation	68
Tableau 22: Corrélations avec la durée des bactériémies	69
Tableau 23: Corrélations avec la documentation d'hémocultures répétées	69
Tableau 24: Corrélations avec la sévérité de l'infection	70
Tableau 25: Corrélations avec la présence d'une Endocardite Infectieuse	71
Tableau 26: Corrélations avec la réalisation d'une échographie cardiaque.....	72
Tableau 27: Corrélations avec la présence d'IOA.....	72
Tableau 28: Corrélations avec la présence de <i>S.aureus</i> dans les urines.....	73
Tableau 29: Corrélations avec la méticillino-résistance	74
Tableau 30: Corrélations avec la demande d'avis auprès d'un Infectiologue	75
Tableau 31: Délais de demande d'avis en fonction des services	75
Tableau 32: Corrélations avec la durée de l'antibiothérapie.....	76
Tableau 33: Corrélations avec l'incrémentation de l'antibiothérapie.....	77
Tableau 34: Corrélations avec l'adaptation de l'antibiothérapie	77
Tableau 35: Corrélations avec le devenir du patient à J14	79
Tableau 36: Corrélations avec le devenir du patient à J14 (suite).....	79
Annexe 1: Protocole de réalisation d'antibiogramme direct selon CA-SFM 2019.....	89

ANNEXE

ANNEXE 7

Antibiogramme direct par dilution à partir de flacons d'hémocultures positives.

Dans un contexte de bactériémie, l'impact clinique d'un rendu précoce de résultat d'antibiogramme est majeur en termes de prise en charge thérapeutique (adaptation de l'antibiothérapie). La réalisation d'un antibiogramme directement à partir d'un flacon d'hémoculture positif permet de gagner 12 à 24 heures.

Différentes modalités méthodologiques de réalisation d'antibiogramme sont possibles :
1) à partir de cultures précoces (4-5 heures),
2) à partir d'un culot de centrifugation du bouillon d'hémoculture, ou 3) directement par dilution à partir

du bouillon. Une étude multicentrique représentative des principaux systèmes d'hémoculture implantés en France, menée par le CA-SFM, a montré une corrélation conforme aux exigences de la FDA¹, pour les bacilles à Gram négatif (entérobactéries et *P. aeruginosa*), les cocci à Gram positif (staphylocoques, streptocoques et entérocoques) : concordance de catégorisation globale > 99 % sur plus de 9000 couples bactéries/antibiotiques pour l'antibiogramme direct à partir d'une hémoculture positive.

Les dilutions à mettre en œuvre sont les suivantes :

Dilution	BGN	Staphylocoques	Streptocoques
Dilution	1/50 ^e	1/50 ^e	1/5 ^e
Equivalent en gouttes	15 gouttes / 9 ml NaCl 0,9 %	15 gouttes / 9 ml NaCl 0,9 %	15 gouttes / 1 ml NaCl 0,9 %

L'antibiogramme est ensuite effectué à partir de cette suspension selon les recommandations habituelles. Après incubation et lors de la lecture des boîtes, il convient de vérifier la confluence de la culture. En effet, la culture doit être répartie sur toute la surface de la gélose, de façon à obtenir des zones d'inhibition circulaires. La présence de colonies isolées indique que l'inoculum est trop faible, et l'antibiogramme doit dans ce cas être refait à partir du ré-isolement.

¹Critères de la FDA :

- Concordance de catégorisation > 90 %
- Taux d'erreurs très majeures (R rendu S) < 1,5%
- Taux d'erreurs majeures (S rendu R) < 3%

Annexe 1: Protocole de réalisation d'antibiogramme direct selon CA-SFM 2019

BIBLIOGRAPHIE

1. Herwaldt LA, Cullen JJ, French P, Hu J, Pfaller MA, Wenzel RP, et al. Preoperative risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. juin 2004;25(6):481-4.
2. Planet PJ, Narechania A, Chen L, Mathema B, Boundy S, Archer G, et al. Architecture of a Species: Phylogenomics of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2017;25(2):153-66.
3. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 1 juin 2013;19(6):501-9.
4. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. juill 2015;28(3):603-61.
5. Thomer L, Schneewind O, Missiakas D. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Annu Rev Pathol*. 23 2016;11:343-64.
6. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect*. mars 2014;68(3):242-51.
7. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. *Crit Care Med*. 1 juin 2006;34(6):1589-96.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
9. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. nov 2009;136(5):1237-48.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. févr 2013;41(2):580-637.
11. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012 | SpringerLink [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/S00134-012-2769-8>
12. Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. sept 2018;24(9):964-9.
13. Lamy B, Ferroni A, Henning C, Cattoen C, Laudat P. How to: accreditation of blood cultures' proceedings. A clinical microbiology approach for adding value to patient care. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. sept 2018;24(9):956-63.
14. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattevin P. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front Microbiol*. 2016;7:697.
15. Wilson ML, Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and procedures for blood cultures: approved guideline. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

16. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. nov 2007;45(11):3546-8.
17. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical Identifiers of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Arch Intern Med*. 22 sept 2003;163(17):2066-72.
18. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA*. 1 oct 2014;312(13):1330-41.
19. Heriot GS, Cronin K, Tong SYC, Cheng AC, Liew D. Criteria for Identifying Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia Who Are at Low Risk of Endocarditis: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx261.
20. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J*. 7 mars 1885;1(1262):467-70.
21. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primer*. 01 2016;2:16059.
22. Bouchiat C, Moreau K, Devillard S, Rasigade J-P, Mosnier A, Geissmann T, et al. *Staphylococcus aureus* infective endocarditis versus bacteremia strains: Subtle genetic differences at stake. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. déc 2015;36:524-30.
23. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2000;30(4):633-8.
24. The 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3036-7.
25. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2012;54(9):1230-9.
26. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart*. mars 2014;9(1):131-43.
27. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 9 mars 2009;169(5):463-73.
28. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 24 janv 2017;69(3):325-44.
29. Chaudry MS, Gislason GH, Kamper A-L, Rix M, Larsen AR, Petersen A, et al. Increased risk of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis-A nationwide study. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. avr 2019;23(2):230-8.
30. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(12):e82665.
31. Reclassification of *Staphylococcus aureus* nasal carriage types. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19419332>

32. Simor AE. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? *Lancet Infect Dis.* déc 2011;11(12):952-62.
33. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med.* 4 janv 2001;344(1):11-6.
34. Gestion préopératoire du risque infectieux - Mise à jour de la conférence de consensus 2004 [Internet]. SF2H. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <https://sf2h.net/publications/gestion-preoperatoire-risque-infectieux-mise-a-jour-de-conference-de-consensus>
35. Vincenot F, Saleh M, Prévost G. Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2008;2008(407):61-9.
36. ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : « *Staphylococcus aureus* et entérotoxines staphylococciques ». 2011.
37. Berger S, Kunerl A, Wasmuth S, Tierno P, Wagner K, Brügger J. Menstrual toxic shock syndrome: case report and systematic review of the literature. *Lancet Infect Dis.* 28 mai 2019;
38. Cohen ML, Falkow S. Protein antigens from *Staphylococcus aureus* strains associated with toxic-shock syndrome. *Science.* 20 févr 1981;211(4484):842-4.
39. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I *Staphylococci*. *Lancet Lond Engl.* 25 nov 1978;2(8100):1116-8.
40. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. *Pharm Ther.* avr 2015;40(4):277-83.
41. Dumitrescu O, Dauwalder O, Boisset S, Reverdy M-É, Tristan A, Vandenesch F. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*: Les points-clés en 2010. *médecine/sciences.* nov 2010;26(11):943-9.
42. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641281>
43. Hygiène des mains [Internet]. SF2H. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <https://sf2h.net/publications/hygiene-des-mains>
44. Avis du comité technique national des infections nosocomiales du 5 décembre 2001 sur la place de la friction hydro-alcoolique dans l'hygiène des mains lors des soins - APHP DAJ [Internet]. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/avis-du-comite-technique-national-des-infections-nosocomiales-du-5-decembre-2001-sur-la-place-de-la-friction-hydro-alcoolique-dans-lhygiene-des-mains-lors-des-soins/>
45. Zaragoza M, Sallés M, Gomez J, Bayas JM, Trilla A. Handwashing with soap or alcoholic solutions? A randomized clinical trial of its effectiveness. *Am J Infect Control.* juin 1999;27(3):258-61.
46. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *N Engl J Med.* 17 août 2006;355(7):666-74.
47. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis - epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis Lond Engl.* 2018;50(3):175-92.
48. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2013;19(6):492-500.

49. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søggaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mai 2013;19(5):465-71.
50. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 1997;24(4):584-602.
51. Salvador VBD, Chapagain B, Joshi A, Brennessel DJ. Clinical Risk Factors for Infective Endocarditis in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Tex Heart Inst J*. févr 2017;44(1):10-5.
52. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, et al. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127385.
53. Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet J-L, et al. The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect*. nov 2002;45(4):246-56.
54. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 29 mai 2012;59(22):1968-76.
55. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 11 avr 2013;368(15):1425-33.
56. Alfandari S, Cabaret P, Nguyen S, Descamps D, Vachée A, Cattoen C, et al. Evaluating the management of 493 patients presenting with bacteremia in 23 northern French hospitals. *Med Mal Infect*. juin 2016;46(4):194-9.
57. Kourtis AP. Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]*. 2019 [cité 1 nov 2019];68. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6809e1.htm>
58. Rhee Y, Aroutcheva A, Hota B, Weinstein RA, Popovich KJ. Evolving Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. déc 2015;36(12):1417-22.
59. Bouchiat C, Curtis S, Spiliopoulou I, Bes M, Cocuzza C, Codita I, et al. MRSA infections among patients in the emergency department: a European multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):372-5.
60. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018 [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
61. Rapports ONERBA – Onerba [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>
62. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017. 2017;12.

63. Ferry T, Bes M, Dauwalder O, Meugnier H, Lina G, Forey F, et al. Toxin Gene Content of the Lyon Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clone Compared with That of Other Pandemic Clones. *J Clin Microbiol.* juill 2006;44(7):2642-4.
64. Lelièvre H, Lina G, Jones ME, Olive C, Forey F, Roussel-Delvallez M, et al. Emergence and Spread in French Hospitals of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Increasing Susceptibility to Gentamicin and Other Antibiotics. *J Clin Microbiol.* nov 1999;37(11):3452-7.
65. Chang F-Y, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore).* sept 2003;82(5):333-9.
66. Djelic L, Andany N, Craig J, Daneman N, Simor A, Leis JA. Automatic notification and infectious diseases consultation for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2018;91(3):282-3.
67. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 2013;57(9):1225-33.
68. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 13 oct 2015;132(15):1435-86.
69. Holland TL, Fowler VG. Rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: give it ARREST. *Lancet Lond Engl.* 17 2018;391(10121):634-6.
70. Gudiol C, Cuervo G, Shaw E, Pujol M, Carratalà J. Pharmacotherapeutic options for treating *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Expert Opin Pharmacother.* déc 2017;18(18):1947-63.
71. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol.* avr 2019;17(4):203-18.
72. Ortwine JK, Bhavan K. Morbidity, mortality, and management of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia in the USA: update on antibacterial choices and understanding. *Hosp Pract* 1995. avr 2018;46(2):64-72.
73. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care Lond Engl.* 14 août 2017;21(1):211.
74. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 1 févr 2011;52(3):e18-55.
75. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimarães AC, Skoutelis A, et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2013;57(12):6213-22.
76. WHO. WHO | Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Internet]. WHO. 2017 [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>

77. Destache CJ, Guervil DJ, Kaye KS. Ceftaroline fosamil for the treatment of Gram-positive endocarditis: CAPTURE study experience. *Int J Antimicrob Agents*. mai 2019;53(5):644-9.
78. Use of Ceftaroline Fosamil in Osteomyelitis: CAPTURE Study Experience [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6385445/>
79. Tascini C, Attanasio V, Ripa M, Carozza A, Pallotto C, Bernardo M, et al. Ceftobiprole for the treatment of infective endocarditis: a case series. *J Glob Antimicrob Resist*. 24 juill 2019;
80. MacDonald A, Dow G. Ceftobiprole: First reported experience in osteomyelitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010;21(3):138-40.
81. Finch RG, Eliopoulos GM. Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. mars 2005;55 Suppl 2:ii5-13.
82. Leuthner KD, Buechler KA, Kogan D, Saguros A, Lee HS. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:931-40.
83. Bennett JW, Lewis JS, Ellis MW. Dalbavancin in the treatment of complicated skin and soft-tissue infections: a review. *Ther Clin Risk Manag*. févr 2008;4(1):31-40.
84. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mars 2016;62(5):545-51.
85. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 5 juin 2014;370(23):2169-79.
86. Le Point. Palmarès des Hôpitaux et Cliniques 2019 [Internet]. Le Point.fr. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.lepoint.fr/hopitaux/>
87. Bourbeau PP, Foltzer M. Routine Incubation of BacT/ALERT FA and FN Blood Culture Bottles for More than 3 Days May Not Be Necessary. *J Clin Microbiol*. mai 2005;43(5):2506-9.
88. Javid Khojasteh V, Rogan MT, Edwards-Jones V, Foster HA. Detection of antibodies to *Staphylococcus aureus* Toxic Shock Syndrome Toxin-1 using a competitive agglutination inhibition assay. *Lett Appl Microbiol*. 2003;36(6):372-6.
89. Igarashi H, Fujikawa H, Shingaki M, Bergdoll MS. Latex agglutination test for staphylococcal toxic shock syndrome toxin 1. *J Clin Microbiol*. mars 1986;23(3):509-12.
90. Espersen F, Baek L, Kjaeldgaard P, Rosdahl VT. Detection of staphylococcal toxic shock syndrome toxin 1 by a latex agglutination kit. *Scand J Infect Dis*. 1988;20(4):449-50.
91. SPILF. E.Pilly 2020. (27e édition) [Internet]. 2019 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.livres-medicaux.com/e-pilly-2020-maladies-infectieuses-et-tropicales-27-edition.html>
92. Lafon T, Hernandez Padilla AC, Baisse A, Lavaud L, Goudequin M, Barraud O, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteriuria: a warning microbiological marker for infective endocarditis? *BMC Infect Dis*. 7 juin 2019;19(1):504.
93. Karakonstantis S, Kalemaki D. The clinical significance of concomitant bacteriuria in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. A review and meta-analysis. *Infect Dis Lond Engl*. 2018;50(9):648-59.

94. Asgeirsson H, Kristjansson M, Kristinsson KG, Gudlaugsson O. Clinical significance of *Staphylococcus aureus* bacteriuria in a nationwide study of adults with *S. aureus* bacteraemia. *J Infect.* janv 2012;64(1):41-6.
95. Bassetti M, Peghin M, Trecarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality. *PloS One.* 2017;12(2):e0170236.
96. Gougeon A. Bactériémies à *pseudomonas aeruginosa* : analyse de 181 épisodes bactériémiques documentés dans deux établissements hospitaliers du Nord de la France [Internet]. 2017 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-9503>
97. Marichal A. Enquête sur des bactériémies à *Escherichia coli* producteur de BLSE dans les hôpitaux du Nord-Pas de Calais en 2013 : étude de l'activité de différentes β -lactamines [Internet]. 2015 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-5837>
98. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* avr 2012;25(2):362-86.
99. Francisco J, Aragão I, Cardoso T. Risk factors for long-term mortality in patients admitted with severe infection. *BMC Infect Dis.* 05 2018;18(1):161.
100. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 29 août 2013;369(9):840-51.
101. Diallo K, Thilly N, Luc A, Beraud G, Ergonul Ö, Giannella M, et al. Management of bloodstream infections by infection specialists: an international ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents.* mai 2018;51(5):794-8.
102. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* juill 2016;16(7):847-56.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : GANDON Félix INE : 160.100.5370D

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 | 01 | 2020 à 18 h. 00. Amphithéâtre ou salle : Cunle
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : CATTOEN

Prénom : Christian

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 2/12/2020

Signature:

Avis du président du jury

Nom : GOFFARD

Prénom : Anne

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 3 décembre 2019

Signature: Pr Anne GOFFARD

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable


le 12/12/19
le Doyen
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : GANDON
Prénom : Félix

Titre de la thèse :

**Etude descriptive de 235 bactériémies à *Staphylococcus aureus*
documentées dans deux établissements du nord de la France**

Mots-clés :

Bactériémie, *Staphylococcus aureus*, Antibiotiques

Résumé :

Staphylococcus aureus un des premiers agents impliqué dans les bactériémies, c'est la principale bactérie responsable d'Endocardites Infectieuses.

Ce travail vise à décrire tant sur le plan Clinique que Microbiologique les caractéristiques de ces bactériémies: Profil des patients, Documentation, Prise en charge thérapeutique, devenir des patients.

Les épisodes bactériémiques documentés à *S.aureus* en 2018 au Centre Hospitalier de Valenciennes (N=119) et au CHU de Lille (N=116) ont été inclus. Les dossiers cliniques et microbiologiques correspondants ont été étudiés afin de préciser les caractéristiques des patients et des souches bactériennes. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS v9.4 par l'unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

Les bactériémies à *S.aureus* sont fréquentes, cette étude précise le profil des patients, les facteurs de risque, la sévérité de cette pathologie, l'importance d'une documentation rapide et l'adaptation thérapeutique. La connaissance de son épidémiologie locale est essentielle à la prise en charge de ces patients.

Membres du jury :

Présidente : Madame le Professeur Anne GOFFARD

Assesseurs : Madame le Professeur Karine FAURE
Madame le Docteur Alina TONE
Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christian CATTOEN