Bactériémies à Staphylococcus aureus au Centre Hospitalier de Grenoble : changement épidémiologique ? Analyse d'une série de 199 bactériémies consécutives

Brune Millon

▶ **To cite this version:**

Brune Millon. Bactériémies à Staphylococcus aureus au Centre Hospitalier de Grenoble : changement épidémiologique ? Analyse d'une série de 199 bactériémies consécutives. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01244424

HAL Id: dumas-01244424

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01244424

Submitted on 15 Dec 2015

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

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

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2015 N°

Bactériémies à *Staphylococcus aureus* au Centre Hospitalier de Grenoble : changement épidémiologique ? Analyse d'une série de 199 bactériémies consécutives.

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLÔME D'ETAT

Brune MILLON

Née le 26 mars 1987, à Paris

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 21/10/2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur Olivier EPAULARD

Membres : Madame le Professeur Laurence BOUILLET

Monsieur le Professeur François VANDENESCH

Madame le Docteur Sandrine BOISSET

Directrice de thèse : Madame le Docteur Patricia PAVESE

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UFR de Médecine de Grenoble

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 44
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Marie-Lise GALINDO sp-medecine-pharmacie@ujf-grenoble.fr

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie

Mise à jour le 14 novembre 2014

PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation

Mise à jour le 14 novembre 2014

PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

Mise à jour le 14 novembre 2014

MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophtalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Mise à jour le 14 novembre 2014

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Epaulard, pour me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci pour ton enseignement en stage, toujours avec enthousiasme, calme et gentillesse.

A Madame le Professeur Bouillet, pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour votre disponibilité tout au long de mon internat et pour l'énergie que vous donnez pour la formation des futurs internistes.

A Monsieur le Professeur Vandenesch, pour me faire l'honneur de participer à ce jury et pour apporter votre avis de spécialiste sur ce travail.

A Madame le Docteur Boisset, pour me faire l'honneur de participer à ce jury et pour nous avoir donné la possibilité de travailler avec vous, afin de réaliser ces deux études complémentaires.

A Madame le Docteur Pavese, pour me faire l'honneur de participer à ce jury et pour m'avoir proposé ce travail. Merci pour ta grande disponibilité, ton aide, tes conseils, ta patience, tes encouragements. J'ai appris grâce à toi la rigueur nécessaire au travail scientifique, qui me resservira bientôt et plus tard. Merci également pour ce tu m'as enseigné dans le service, aux avis et en consultation.

A tous les médecins qui m'ont accueilli dans leurs services et épaulé. J'ai énormément appris depuis le début de mon internat, « médicalement » et humainement, grâce à vous tous. Merci tout particulièrement aux médecins des services de médecine interne et de maladies infectieuses, qui m'ont conforté dans le choix de ma spécialité !

A tous mes co-internes de stage avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler, débrieffer, faire des mini « RCP », rire et décompresser. Merci pour votre entraide.

A tous les externes, pour votre curiosité et votre complicité.

A toutes les équipes, infirmièr(e)s, aides-soignant(e)s, cadres, secrétaires, ASH, pour votre accueil dans les services où je suis passée : les équipes du 3eme C, de pneumologie à Annecy, d'hématologie, de l'UMAGE, du 4eme C, de réanimation, du 3eme A et du B7.

A mes parents. Je me dis souvent que j'ai beaucoup de chance. Merci pour votre amour, merci pour tout ce que vous nous avez appris et donné. Merci pour votre soutien depuis 11 ans : de mes premiers pas aux Saint Pères à la thèse, en passant par l'externat… sans les petits plats et les tisanes j'y serais sûrement moins bien arrivée !

A mes frères et sœurs : Gus, Mathilde, Benoîte, Anthelme, pour nos relations qui évoluent en grandissant, c'est toujours un grand bonheur de vous retrouver ! Merci d'avoir agrandi la fratrie grâce à Anne, Vincent, Pierre, Anne, et pour les petits neveux et nièces (et celui qui arrive !) ... Hâte des prochaines retrouvailles !

A Benoît, merci pour tout le soutien que tu m'as donné pendant l'élaboration de cette thèse, merci pour ton écoute; tu es toujours si patient. Pour tout ce que nous partageons déjà, pour tout le quotidien et pour tout l'avenir !

A mes amies de Meudon : Lorène, Pauline, Véro. Merci d'être restées présentes même pendant les années les plus studieuses !

A mes amies de la fac : Agathe, Annabelle, Cécile, Charlotte, Pauline, Nada, Sarah. Merci pour toutes ces années d'externat qui n'auraient pas été aussi pétillantes sans vous !

A mes chers collocs, les PTZ : Caro, Charles, Paulette, ma petite famille de Corenc !

A mes amis de l'internat et de Grenoble : Cam, Mylène, Pauline Millon, Fanny, Flavie, Charlotte, Irène, Anne-Marie, Benjamin, pour votre amitié dès le premier semestre, pour les soirées annéciennes, pour les dîners et les balades grenobloises…

A Claudette, pour votre aide au recueil.

A Adrian et à Irène, pour avoir eu la gentillesse de relire mon asbtract.

A Charles, à David et à Nastasia, pour vos conseils et votre aide précieuse pour les finitions techniques de la thèse.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations……...10

Résumé ……11

Abstract……13

Introduction……15

Patients et méthodes……17

Schéma……17

Population d'étude……...…17

Définitions……...17

Recueil des données……19

Analyses statistiques……19

Résultats……..20

Facteurs de risque d'infection à SA et comorbidités des patients……...…20

Caractéristiques microbiologiques et cliniques des bactériémies……21

Analyse de la mortalité……22

Spa type des SA……...23

Discussion……...24

Modifications épidémiologiques des bactériémies à SA……24

Bactériémies à SARM ……...……24

Augmentation des bactériémies à SA, un complexe clonal ? ……... 26

Prévalence des bactériémies communautaires……26

Portage nasal de SA……27

Caractéristiques de la population présentant une bactériémie à SA……...27

Facteurs de risque de bactériémies à SA……28

Matériel étranger……30

Caractéristiques de l'infection……31

Analyse de la gravité……..32

Figures et tableaux…….….37
Tableau I. Caractéristiques démographiques des 199 patients…….……...37
Figure 1. Catégories socioprofessionnelles des patients……..…39
Figure 2. Répartition des patients dans les services d'hospitalisation……40
Figure 3. Motifs d'hospitalisation……...…41
Tableau II. Caractéristiques microbiologiques des bactériémies……42
Tableau III. Caractéristiques cliniques des épisodes de bactériémies…...….43
Tableau IV. Facteurs de risque de mortalité……...45
Tableau V. Taux de mortalité selon la nature du foyer infectieux principal..46
Conclusion .....…..……...……...47
Bibliographie……...…….…..49

LISTE DES ABREVIATIONS

BPCO : Bronchite pulmonaire chronique obstructive

CHU : Centre hospitalier universitaire

CC : Complexe clonal

DAI : Défibrillateur automatique implantable

EARSS : European antimicrobial resistance surveillance system

FAV : Fistule artério-veineuse

mL : millilitre

PVL : Panton-Valentine leucocidine

RHC : Réseau des hygiénistes du centre

SA : *Staphylococcus aureus*

SAMR : SA résistant à la méthicilline

SAMS : SA méthicilline sensible

ST : *Sequence type*

USC : Unité de soins continus

USI : Unité de soins intensifs

USLD : Unité de soins de longue durée

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Bactériémies à *Staphylococcus aureus* au Centre Hospitalier de Grenoble : changement épidémiologique ?

Analyse d'une série de 199 bactériémies consécutives.

RESUME

Introduction : A Grenoble, les bactériémies à *Staphylococcus aureus* (SA) sont en nette augmentation depuis quelques années, avec un pic d'incidence entre 2012 et 2013. Nous avons analysé les bactériémies à SA survenues en 2013 au CHU de Grenoble pour : 1) décrire les patients concernés, 2) rechercher d'éventuels facteurs de risque communs, 3) identifier l'épidémiologie clonale : le complexe clonal 398 ou autre, 4) analyser les caractéristiques cliniques de la bactériémie.

Patients et méthode : Il s'agissait d'une étude monocentrique menée au CHU de Grenoble, rétrospective, observationnelle. Les patients ayant eu au moins une hémoculture positive à SA entre le 1er janvier et le 31 décembre 2013 étaient inclus dans l'étude. La liste des informations à recueillir pour chaque patient a été établie à l'issue d'une revue de la littérature des facteurs de risque de bactériémies à SA. Pour chaque patient, nous avons recueilli des données concernant les caractéristiques démographiques, les comorbidités, et les caractéristiques cliniques et microbiologiques de la bactériémie.

Résultats : Sur la période de l'étude, 199 patients ont présenté une bactériémie à SA. Les bactériémies à SAMS (95 %) étaient largement prédominantes par rapport aux bactériémies à SARM (5 %). Les bactériémies communautaires (50,3 %) étaient plus fréquentes que les bactériémies nosocomiales (49,7 %). En comparaison avec la littérature, un plus grand

nombre de patients avait été opéré dans le mois précédant la bactériémie (24,6 %). Pour les autres facteurs de risques connus, il n'y avait pas de différence notable. Les cathéters intra vasculaires (30,1 %) constituaient le foyer infectieux principal le plus fréquent, suivi des infections de la peau et des tissus mous (15,6 %). Chez 15,1 % des patients, aucun foyer infectieux n'était retrouvé. Une endocardite infectieuse était retrouvée chez 32,2 % des patients, et 9,6 % des patients ont présenté un choc septique. Les mortalités globale et attribuable à la bactériémie étaient respectivement de 21,6 % et de 10,1 %. La mortalité était associée de façon significative à un âge supérieur à 60 ans (p = 0,0022), à une insuffisance rénale modérée ou sévère (p = 0,008), et au caractère nosocomial de la bactériémie (p = 0,0134). Elle dépendait également du foyer infectieux principal, avec une tendance à la surmortalité lorsque le foyer infectieux principal était une endocardite infectieuse ou une plaie chirurgicale. Sur le plan microbiologique, 188 des 199 isolats de SA ont été caractérisés par la méthode du *spa type* ; aucun clone majoritaire n'a été mis en évidence.

Conclusion : Notre série a confirmé les tendances épidémiologiques actuelles et reflétait la gravité des bactériémies à SA. Nous n'avons pas montré de différence entre les caractéristiques démographiques ou les comorbidités des patients de notre série et ceux de la littérature.

ABSTRACT

Background : *Staphylococcus aureus* (SA) bloodstream infections rate has increased over the past few years, especially between 2012 and 2013. We analysed cases of SA bacteremia occured at the Grenoble University Hospital throughout 2013, in order to : 1) describe the affected patients, 2) look for possible shared risk factors, 3) assess clonal epidemiology : clonal complex 398 or other, 4) analyze the clinical features of bacteremia.

Methods : We conducted a retrospective, observational and single-center study at the Grenoble University Hospital. All patients with at least one SA positive blood culture between january 1st and december 31st 2013 were included in the study. Collected data was established based on a literature review of SA bacteremia risk factors. For each patient, the following data were collected : demographic characteristics, comorbidities, clinical and microbiological bacteremia characteristics.

Results : During the study period, 199 patients had at least 1 blood culture result positive for SA. MSSA bacteremia (95 %) were largely predominant over MRSA bacteremia (5 %). Community-acquired bacteremia (50,3 %) were more frequent than nosocomial bacteremia (47,7 %). Demographic characteristics of the 199 patients were similar to those of described in existing studies. Compared with the literature, we found a higher rate of patients with a history of surgery in the previous month prior to bacteremia (24,6 %). No significant differences were found when assessing other known risk factors. Central venous catheter (30,1 %) was the most common dominant focus, followed by skin and soft tissues infections (15,6 %). In 15,1 % of patients infective focus could not be identified. 32,2 % patients developed an infective endocarditis and 9,6 % patients presented with a septic chock. Overall and attributable to bacteremia mortality rates were respectively 21,6 % and 10,1 %. Increased

mortality risk was found in cases of : age > 60 years old (p = 0,0022), moderate or severe renal failure (p = 0,008), and nosocomial bacteremia (p = 0,0134). Mortality was also dependant on infective foci, with a tendency for higher mortality in cases of infective endocarditis and surgical wounds. Microbiological evaluation was performed in 188 of 199 SA isolates using the *spa* type method ; no dominant clone could be identified.

Conclusion : Our study confirmed the current epidemiological trends and reflected the severity of SA bacteremia. We did not show any difference between patients' demographic characteristics or comorbidities compared with those of the literature.

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus (SA) est responsable de pathologies de gravité variable, allant de l'infection cutanée superficielle au choc septique. Les bactériémies à SA sont fréquentes, leur incidence dans les pays industrialisés est estimée entre 10 et 30 pour 100 000 personnes par an (1). Elles sont à l'origine de foyers infectieux secondaires, grevant le pronostic des patients. La mortalité est proche de 10 % à 7 jours d'une bactériémie à SA et de 30 % à 90 jours (2).

En France, SA est le premier agent responsable de bactériémies nosocomiales (3). Les données épidémiologiques actuelles françaises semblent montrer une augmentation des bactériémies à SA méthicilline sensible (SAMS) et une diminution des bactériémies à SA résistant à la méthicilline (SARM). L'incidence des bactériémies communautaires est en augmentation par rapport aux bactériémies nosocomiales avec un pic d'incidence entre 2012 et 2013. Ces données sont confirmées par le Réseau des Hygiénistes du Centre (RHC), avec une incidence des bactériémies communautaires à SA de 11 % en 2013. L'incidence des bactériémies nosocomiales à SA augmente elle aussi régulièrement depuis 2007 avec un pic d'incidence pour les bactériémies à SAMS entre 2012 et 2013, alors même que l'incidence des bactériémies nosocomiales à SARM a diminué depuis 2006 et est stable actuellement. Les mécanismes expliquant cette augmentation d'incidence sont pour le moment méconnus, mais un clone de SA semble émerger: le complexe clonal 398 (CC398) (4) (5).

A Grenoble, nous faisons le même constat : les bactériémies à SA sont en nette augmentation depuis quelques années, avec un pic d'incidence entre 2012 et 2013. En 2013, 199 bactériémies à SA ont été enregistrées contre 154 en 2012 (+29 %). Cette augmentation concerne uniquement les bactériémies à SAMS : 189 bactériémies à SAMS en 2013 contre

138 en 2012 (+37 %), et 10 bactériémies à SARM en 2013 contre 16 en 2012 (-37,5%). En 2014, la tendance se confirme avec 197 bactériémies à SA enregistrées.

Devant ces chiffres alarmants, nous avons cherché à comprendre quel mécanisme épidémiologique intervenait. Cette augmentation d'incidence peut être directement secondaire à l'augmentation du nombre de patients à risque, comme le suggère Lowy *et al*. (6), ou à une modification du SA lui-même. En effet, le SA peut évoluer avec l'émergence d'un ou de plusieurs clones, comme cela s'est produit avec les SA porteurs du gêne codant pour la leucocidine de Panton-Valentine (PVL) (7), ou encore avec les SA associés au CC398 plus récemment (8).

Nous avons donc analysé les bactériémies à SA survenues en 2013 au CHU de Grenoble pour : 1) décrire les patients concernés, 2) rechercher d'éventuels facteurs de risque communs, 3) identifier l'épidémiologie clonale : le CC398 ou autre, 4) analyser les caractéristiques cliniques de la bactériémie.

PATIENTS ET METHODE

Schéma

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, menée au Centre Hospitaliser Universitaire de Grenoble (CHU).

Population d'étude

Tous les patients ayant eu au moins une hémoculture positive à SA entre le 1er janvier et le 31 décembre 2013 étaient inclus dans l'étude, qu'il s'agisse d'une souche Méticilline Sensible ou Méticilline Résistante. L'identification des patients était réalisée à partir du logiciel d'enregistrement des prélèvements bactériologiques du laboratoire de bactériologie du CHU de Grenoble.

La bactériémie à SA était définie par l'isolement du germe dans au moins un flacon d'hémoculture, qu'il soit associé ou non à la présence de signes cliniques d'infection. Le caractère polymicrobien des hémocultures n'était pas un critère d'exclusion.

Définitions

La classification des bactériémies proposée par Friedman *et al.* en 2002 distingue les bactériémies communautaires, des bactériémies associées aux soins, et des bactériémies nosocomiales. Une bactériémie communautaire est définie par une hémoculture positive chez un patient non hospitalisé, ou une hémoculture positive dans les 48 heures après l'admission à l'hôpital, chez des patients n'ayant pas été exposés à l'hôpital auparavant. Une bactériémie nosocomiale est définie par une hémoculture positive 48 heures après l'admission à l'hôpital. Enfin, une bactériémie associée aux soins correspond à une bactériémie chez un patient hospitalisé récemment ou exposé à des soins médicaux. Ce dernier groupe est proche de celui

des bactériémies nosocomiales (9) (10). Nous avons choisi de ne parler que de bactériémies communautaires et de bactériémies nosocomiales.

La clairance de la créatinine était calculée selon la formule de Cockroft chez les adultes et selon la formule de Schwartz chez les enfants de 0 à 21 ans. L'insuffisance rénale était définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL / minute (insuffisance rénale modérée pour une clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 mL / minute, sévère si clairance de la créatinine inférieure à 40 mL / minute).

Selon Kaasch *et al.,* la présence d'une porte d'entrée étant difficile à déterminer rétrospectivement, il semble plus pertinent de ne parler ni de « porte d'entrée » ni de « source » mais plutôt de « foyer infectieux » défini comme le site de l'infection considéré comme étant le plus responsable de la présence de SA dans le sang en se basant sur les signes cliniques, les données microbiologiques, et les données radiologiques (2). C'est ce que nous avons choisi d'utiliser dans notre étude.

Les endocardites infectieuses ont été définies selon les critères modifiés de Duke (11).

Nous avons considéré que les patients étaient immunodéprimés en cas de : cancer solide ou hémopathie active, corticothérapie ou chimiothérapie en cours, transplantation d'un organe solide, greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les cinq dernières années, neutropénie, hypogammaglobulinémie, ou atteinte par le VIH. Les patients ayant un antécédent de cancer guéri ou en rémission n'étaient pas considérés immunodéprimés.

Une infection de site opératoire était définie par une infection du site opéré survenant dans le mois suivant une chirurgie, ou dans l'année suivant une chirurgie orthopédique.

Nous avons analysé la mortalité globale et la « mortalité attribuable » à la bactériémie à SA. Nous avons utilisé la définition de « mortalité attribuable » de Fowler *et al.*: mortalité, qui inclut tous les patients décédés avec la persistance de signes ou symptômes d'infection

systémique, ou avec la persistance d'hémocultures positives, ou la persistance d'un foyer infectieux, en l'absence d'autre explication pour le décès (12).

Recueil des données

La liste des informations à recueillir pour chaque patient a été établie à l'issue d'une revue de la littérature des facteurs de risque de bactériémies à SA (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24).

Nous avons recueilli les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs de risque de bactériémie à SA, le motif d'hospitalisation, les données microbiologiques : le type de SA, le nombre d'hémocultures positives et la durée de la bactériémie, le caractère plurimicrobien ou non de la bactériémie, la présence de SA dans d'autres prélèvements microbiologiques, le niveau de gravité et les caractéristiques principales de la prise en charge de la bactériémie.

Les souches de SA bénéficiaient d'un génotypage par la méthode du *spa typing*. La méthode est décrite ailleurs (thèse I. Bonnet).

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statview. Les variables continues sont décrites : 1) par la moyenne et l'écart-type ou 2) par la médiane et l'intervalle interquartile. Les associations entre variables nominales on été analysées par le test du Chi 2. Les associations entre variables continues et nominales ont été analysées par le test t de Student ou le test de Wilcoxon. Les associations étaient considérées comme significatives au seuil inférieur à 0,05.

RESULTATS

Entre le 1er janvier et le 31 décembre 2013, 199 patients ont présenté une bactériémie à SA. L'âge moyen des patients était de 66,6 ans ± 21,2, et 48,7 % des patients avaient plus de 70 ans. 65,8 % des patients étaient de sexe masculin. La catégorie socioprofessionnelle la plus représentée était celle des ouvriers (16 % des patients). 84,3 % des patients venaient du domicile (Tableau I, figure 1**).** Les patients se trouvaient dans les services de médecine le plus souvent ; 28 étaient hospitalisés en chirurgie (Figure 2**).**

Facteurs de risque d'infection à SA et comorbidités des patients (tableau I)

Seuls 2 % des patients étaient ou avaient été usagers de drogues intra veineuses. 25,3 % des patients avaient un diabète. 15,9 % des patients consommaient de l'alcool de façon chronique. 28,1 % des patients étaient immunodéprimés. 22,6 % des patients avaient un cancer actif dont 71,1 % étaient des cancers solides et 17,1 % étaient en cours de traitement. 17,1 % des patients étaient atteints d'une pathologie dermatologique chronique ou présentaient une escarre. 24,6 % des patients avaient été opérés dans le mois précédant la première hémoculture positive. Une pathologie cardiaque était retrouvée chez 46,7 % des patients. Une insuffisance rénale était présente au moment de la bactériémie chez 53,6 % des patients et était sévère chez 36,6 % d'entre eux. Un seul patient était atteint d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (tableau I).

40,2 % des patients étaient porteurs d'un cathéter veineux central : 31,3 % portaient une chambre implantable, 28,8 % une voie veineuse centrale jugulaire interne, 26,3 % une voie veineuse centrale sous claviculaire, 10 % un *PICC Line,* et 3,8 % une voie veineuse fémorale.

32,1 % des patients portaient un cathéter veineux périphérique ou sous cutané. Un *Shaldon* était présent chez 3 % des patients, une fistule artério-veineuse chez 5,5 % d'entre eux. Un cathéter artériel était présent chez 7,9 % des patients. 10 % des patients étaient porteurs d'un *pacemaker* ou d'un défibrillateur automatique implantable ; 4,5 % étaient porteurs d'une valve cardiaque biologique ou mécanique. Un matériel orthopédique avait été posé dans l'année dans 3 % des cas.

Les délais moyen et médian entre la pose du cathéter veineux central et la bactériémie étaient respectivement de 105,3 jours (± 308,5) et de 18 jours (51,8). Ces délais étaient plus courts après la pose d'un cathéter artériel : délai moyen de 31,7 jours (± 85,3) et délai médian de 9 jours (14,3). Ils étaient beaucoup plus longs après la pose d'un pace maker (délai moyen : 2911,7 jours (±2816,5), délai médian : 1875 jours (2534,8).

Caractéristiques microbiologiques (tableau II) et cliniques (tableau III) des bactériémies

La majorité des patients était hospitalisée suite à une fièvre, des frissons ou des signes cliniques d'infection d'organe. Les autres motifs d'hospitalisation étaient très variés (Figure 3).

95 % des souches de SA isolées dans le sang étaient des SAMS, 5 % étaient des SARM. La bactériémie était d'origine communautaire dans 50,3 % des cas. Les SARM n'étaient pas plus fréquents (2 %) parmi les infections nosocomiales (p = 0,0535).

Les durées moyenne et médiane de la bactériémie étaient respectivement de 1,74 jours (+/- 4,3) et de 1 jour (1). 13,1 % des bactériémies étaient longues (plus de 72 heures).

Chez 13,6 % des patients, la gravité de l'infection nécessitait une hospitalisation en service de réanimation.

Le foyer principal infectieux était un cathéter veineux central dans 23,6 % des cas, une infection de la peau et des tissus mous dans 15,6 % des cas, une infection ostéo-articulaire dans 12,1 % des cas. Chez 15,1 % des patients, aucun foyer infectieux principal n'était retrouvé.

32,2 % des patients présentaient une endocardite infectieuse certaine ou probable. Une thrombophlébite (profonde ou superficielle) était retrouvée au doppler veineux chez 13,1 % des patients.

Analyse de la mortalité (tableau IV et V)

La mortalité globale était de 21,6 %, 10,1 % des décès étaient attribuables à la bactériémie (Tableau IV).

L'âge supérieur à 60 ans (p = 0,0022), l'insuffisance rénale modérée ou sévère (p = 0,008) et le caractère nosocomial de la bactériémie étaient associés de façon significative à la mortalité (p = 0,0134). Il existait une tendance à la surmortalité pour les patients présentant une immunodépression ou une endocardite infectieuse. La mortalité globale chez les patients présentant une endocardite infectieuse était de 21,9 % (Tableau IV). La mortalité variait selon la nature du foyer infectieux principal. Une tendance à la surmortalité était observée lorsque le foyer infectieux principal était une endocardite infectieuse (66,7 %), une plaie chirurgicale (63,7 %), ou une pneumopathie (35,3 %). Lorsqu'aucun foyer infectieux principal n'était retrouvé, la mortalité était de 36,7 % (Tableau V).

La durée de la bactériémie n'était pas associée de manière significative à la mortalité globale (p = 0,85) (Tableau V). Les bactériémies courtes (moins de 72 heures) étaient associées à un taux de mortalité attribuable plus élevé (p = 0,0138), et à la présence d'un choc septique

(p = 0,0275) (79 % des patients présentant un choc septique avait une durée de bactériémie de moins de 72 heures).

Spa type des SA

Parmi les 199 isolats de SA, 188 ont été caractérisés par la méthode du *spa type* ; aucun clone majoritaire n'a été mis en évidence. Le *spa type* t571, probablement rattaché au CC398, était le clone retrouvé le plus fréquemment (8,5 % des SA). 8 bactériémies à SARM étaient communautaires ; le *spa type* de ces souches a montré que 4 correspondaient au clone USA300 (ST8), et une au CC80 (ST80). Parmi les SA responsables d'une infection de la peau et des tissus mous ou d'une endocardite infectieuse ou dont l'évolution était sévère (choc septique, et/ou transfert en réanimation, et /ou décès attribuable), aucun clone majoritaire n'était identifié.

DISCUSSION

Modifications épidémiologiques des bactériémies à SA

L'épidémiologie des bactériémies à SA dans le monde évolue. En 2008, elles représentaient 18 à 25 % de l'ensemble des bactériémies tous germes confondus, aux Etats-Unis, en Australie, en Europe ou en France (25).

A Grenoble, nous constatons une augmentation d'incidence des bactériémies à SA, en particulier à SAMS et entre 2012 et 2013. Les constatations sont variables dans le monde. Ainsi l'incidence des bactériémies à SAMS semble diminuer au Canada (26) alors qu'elle est stable dans les pays du Nord de l'Europe qui voient même plutôt augmenter l'incidence des bactériémies communautaires à SARM et SAMS (1) (27).

En France, le réseau des hygiénistes du centre constatait une diminution de l'incidence des bactériémies à SA entre 2002 et 2006. Une nouvelle augmentation d'incidence réapparait depuis 2006, aux dépens des bactériémies à SAMS et SARM non multirésistant. L'incidence des bactériémies à SARM était stable (28).

Bactériémies à SARM

La prévalence du SARM varie selon les régions du monde.

Dans notre étude, la prévalence du SARM (5 %) est très faible par rapport au SAMS (95 %), et en diminution (- 37,5 % entre 2012 et 2013), comme en France et en Europe du Nord. Cette diminution de prévalence du SARM en France (22 % en 2010, 18 % en 2013) (29) s'explique probablement par une amélioration des mesures d'hygiène (30). En Europe, bien que toujours

supérieure à 25 % dans près d'un quart des pays en 2013, l'incidence des bactériémies à SARM diminue aussi. L'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) a étudié les profils de résistance des SA isolés du sang ou du liquide céphalo-rachidien sur la période 2010-2013 dans 30 pays d'Europe. La prévalence du SARM variait énormément (de 0 à 64,5 %) entre les pays avec les prévalences les plus faibles dans les pays du nord de l'Europe (29). En Finlande, par exemple, la prévalence des SARM était en effet inférieure à 1% (27).

C'est en Amérique du Nord que la prévalence du SARM est la plus élevée. Au Canada, la prévalence du SARM parmi les bactériémies à SA varie de 11 % à 65 % selon les séries (26). Cette forte prévalence en Amérique du Nord s'explique par l'apparition de bactériémies communautaires à SARM au début des années 1990, causées par des clones épidémiques de SARM souvent porteurs du gêne codant pour la leucocidine de Panton-Valentine (PVL) (31) (32) (33).

Les bactériémies communautaires à SARM ont été rapportées pour la première fois au début des années 1990 en Australie, puis ont rapidement été retrouvés aux Etats Unis. Ces bactériémies sont souvent associées à des infections cutanées, mais peuvent donner des infections graves (31). Les SARM associées aux infections communautaires appartiennent à différents clones qui diffusent mondialement. Ils sont le plus souvent porteurs des gênes codant pour la PVL. Dans les rapports du Haut Conseil de la Santé Publique en 2009 et 2014, il est fait part d'une épidémie explosive de SARM communautaire en Amérique du Nord depuis 2001 favorisée par le clone épidémique USA300 (ST8) (32) (33). En 2005, aux Etats Unis, 12 % des bactériémies à SARM étaient communautaires. Sur l'ensemble des infections invasives communautaires à SARM dont 75,2 % étaient des bactériémies, 67 % des souches responsables étaient porteuses du clone USA300 (34). En Europe, les SARM communautaires sont apparus à la fin des années 1990 mais ne sont pas endémiques. En France, leur

prévalence est faible, les cas sont sporadiques, parfois groupés et alors associés au complexe clonal 80 (CC80). Le risque épidémique est lié à la PVL. La prévalence des SARM communautaires PVL est plus faible en France : moins de 1 % des SA, et moins de 3 % des SARM. Mais en 2013, le clone épidémique USA300 a été retrouvé dans plusieurs cas groupés d'infections (32) (33). Dans notre série, 8 bactériémies à SARM sur 10 étaient communautaires. Parmi les 8 SARM communautaires, le *spa type* des souches a montré que 4 correspondaient au clone USA300 (ST8), et une correspondait au CC80 (ST80).

Augmentation des bactériémies à SA, un complexe clonal ?

En France, entre 2005 et 2014, le RHC constatait une incidence croissante des bactériémies à SAMS (+44 %) communautaires ou nosocomiales. L'étude moléculaire des souches isolées de ces bactériémies a retrouvé le CC398. Il apparait comme responsable d'un nombre croissant de bactériémies à SA depuis 2007, avec une incidence multipliée par 7 entre 2007 et 2010 (35). Il était associé à 11,9 % des bactériémies à SAMS de la région Centre en 2014 (5). Ce clone a aussi été décrit en Belgique et aux Etats-Unis comme responsable d'infections à SAMS (36). Dans notre série, le *spa type* t571, qui est probablement associé au CC398, était le clone le plus fréquent (8,5 % des SA). Il était autant retrouvé parmi les bactériémies communautaires que parmi les bactériémies nosocomiales. Toutefois, ce clone n'était pas majoritaire.

Prévalence des bactériémies communautaires

49,7 % des 199 bactériémies à SA de notre série étaient nosocomiales et 50,3 % étaient communautaires. Cette répartition correspond à la tendance retrouvée dans d'autres séries.

Ainsi en France, dans la série de Le Moing *et al.*, 54 % des bactériémies à SA étaient nosocomiales, 18 % étaient associées aux soins et 26 % étaient communautaires (37). En Suède et en Finlande, la proportion de bactériémies communautaires était de 49 % (14), et est encore plus élevée dans certains pays : 64 % en Nouvelle Zélande (38).

Portage nasal de SA

4,5 % de nos patients étaient colonisés à SAMS et 1.5 % l'étaient à SARM, cependant le portage nasal n'avait pas été recherché chez 95 % des patients pour le SAMS et chez 53,3 % des patients pour le SARM. Dans une étude menée aux Pays Bas, 24 % des patients admis à l'hôpital étaient colonisés à SA. Ces patients développaient trois fois plus de bactériémies associées aux soins à SA et étaient bactériémiques avec la souche colonisante dans 80 % des cas. Cependant, la mortalité toutes causes confondues et la mortalité attribuable était plus importante chez les non colonisés, chez qui la durée entre l'admission et la bactériémie était aussi plus longue. L'augmentation de la durée d'hospitalisation semblait accroître le risque de nouvelle colonisation et d'infection avec des souches de SA acquises à l'hôpital. Dans cette série, seulement 0,03 % des souches de SA isolées étaient méticilline résistantes ; cela se rapproche de la tendance observée dans notre série (39).

Caractéristiques de la population présentant une bactériémie à SA

Dans notre série, il existait une augmentation d'incidence des bactériémies à SA chez les patients les plus âgés et chez les hommes. De la même façon, dans la littérature les bactériémies à SA sont plus fréquentes aux âges extrêmes de la vie et le sex ratio

homme/femme est d'environ 1.5, sans qu'il n'y ait d'explication de ce sur-risque masculin (2) (12) (14) (15) (37) (40).

Nos bactériémies à SA étaient plus fréquentes chez les patients ayant un niveau socio économique bas. Dans l'étude de Huggan *et al.* menée en Nouvelle Zélande portant sur 779 patients ayant une bactériémie à SA, le niveau socio économique le plus haut était associé à des taux plus bas de bactériémies à SA. Un niveau socio économique bas est reconnu comme étant associé à un plus grand nombre de cancers, de diabète mal contrôlé, d'insuffisance rénale, et d'abus d'alcool. Ces conditions sont elles mêmes associées à un plus grand risque de développer une bactériémie à SA, souvent associées à la nécessité d'une hospitalisation et/ou de la pose d'un cathéter intra vasculaire (38).

La grande majorité des patients (83,9 %) venait du domicile. Ils venaient d'une unité de soins de longue durée (USLD) ou d'une institution dans 7,5 % des cas, ce qui est supérieur au chiffre de la série de Bassetti *et al.* (5,5 %) (16) .

<u>Facteurs de risque de bactériémies à SA</u>

25,1 % des patients étaient diabétiques : cette proportion est grande mais l'est encore plus dans d'autres études. Entre 21,2 % et 42,7 % des patients étaient diabétiques selon les séries (2) (12) (14) (37) (41).

Une insuffisance rénale modérée ou sévère était présente chez 53,6 % des patients ; 7,5 % d'entre eux étaient dialysés (hémodialyse et dialyse péritonéale confondues). Ceci est plus élevé que les chiffres de la littérature : la proportion de patients insuffisants rénaux chroniques variait de 14 (42) à 25,5 % (14) (16) selon les études. Cependant, nous avons calculé la

clairance de la créatinine au début de la bactériémie, chez des patients parfois en sepsis. La proportion de patients insuffisants rénaux est possiblement surestimée.

28,1 % des patients étaient immunodéprimés ; 14,6 % bénéficiaient d'une corticothérapie. Dans les séries de Fowler *et al.* et Bassetti *et al.,* 14 % (12) et 23,6 % (16) des patients étaient traités par corticoïdes, respectivement. 23 % des patients étaient immunodéprimés (traitement immunosuppresseur dans l'année précédant la bactériémie) dans la série de Jacobsson *et al.* (14), 36,8% dans la série de Le Moing *et al.* (37).

Un cancer était actif au moment de la bactériémie chez 22,6 % des patients : 71,1 % étaient des cancers solides, 28,9 % étaient des hémopathies. Cette prévalence est importante, et bien qu'elle s'en rapproche, est supérieure à celles d'autres séries. 21% des patients de la série de Jacobsson *et al.* avaient un cancer (14), et 17,9 % des patients de la série de Laupland *et al.* dont : 55 % avaient un cancer solide, 25 % une hémopathie, 1 % avait à la fois un cancer solide et une hémopathie et 20 % un antécédent de cancer (13).

Le nombre de patient séropositifs pour le VIH était très faible (0,5 %) ; dans d'autres séries, il était de : 1,8 % (41), 1,9 % (42), 5 % (12). Il était plus important dans la série de Bassetti *et al.* (9,7 %) (16).

La proportion de patients consommant de l'alcool de façon chronique dans notre étude (15,9 %) est supérieure à celle des autres séries : (7,7 %) (14), 11,2 % (42), 13,7 % (41).

Les usagers ou anciens usagers de drogues intra veineuses ne représentaient que 2 % des patients. Cette proportion se rapproche de celle d'autres séries : 1,2 % (14), 3,1 % (38), 6 % (12).

Une pathologie dermatologique chronique ou des escarres étaient retrouvées chez 17,1 % de la population. Cette proportion était plus faible que dans une autre série où elle était de

49,5 %, mais qui incluait les maladies dermatologiques et toutes les plaies qu'elles soient récentes ou non (42).

Les autres comorbidités (BPCO, asthme, pathologie cardiaque, accident vasculaire cérébral, cirrhose, polyarthrite rhumatoïde et lupus) des patients de notre série n'étaient pas différentes de celles de la littérature (14) (16) (41) (42).

En comparaison avec la littérature, un plus grand nombre de patients (24,6 %) avaient été opérés dans le mois précédant la bactériémie. En effet, 22 % seulement l'avaient été dans la série de Jacobsson *et al.*, et cette différence est d'autant plus notable que le délai choisi pour les chirurgies était plus long (trois mois avant la bactériémie) (14). 27,7 % des patients l'avaient été dans la série de Forsblom *et al.*, mais le délai choisi était à nouveau de trois mois et les endoscopies étaient aussi prises en compte (42).

Matériel étranger

Parmi les différents types de matériel étranger présents chez les patients, les cathéters veineux centraux étaient de loin les plus fréquents (40,2 % des patients). Dans la littérature, les chiffres variaient selon les séries : 12,8 % (42), 54 % (16), et 58,8 % (43) des patients.

Les porteurs de valve cardiaque (4,5 %) étaient plus fréquents que dans la série de Forsblom *et al.* (2,8 %) (42), mais moins fréquents que dans celle de Le Moing *et al.* (7 %) (37).

Un matériel orthopédique avait été mis en place dans l'année précédant la bactériémie chez 3 % des patients, ce qui était un peu moins que dans la série de Forsblom *et al.* (4,4 %) (42).

Caractérisation de l'infection

Les cathéters intra-vasculaires constituaient le foyer infectieux principal le plus fréquent (30,1 %). Les cathéters veineux centraux (23,6 %) étaient plus souvent la source de l'infection que les cathéters veineux périphériques, sous cutanés ou artériels (6,5%). Ils étaient aussi la source de l'infection dans 14 à 18,8 % des cas selon les séries (2) (16) (37). Lorsque tous les types de cathéters intra vasculaires étaient regroupés, ils étaient responsables de l'infection dans 14 à 50 % des cas selon les études (2) (12) (14) (15) (40). Ils étaient la première porte d'entrée des bactériémies dans toutes ces études, exceptées dans celles de Le Moing *et al.* (37) et de Jacobsson *et al.* (14) où ils arrivaient après les infections de la peau et des tissus mous. Les cathéters veineux centraux étaient plus fréquemment responsables de la bactériémie que dans le reste de la littérature, même si le nombre de patients porteurs d'un cathéter veineux central ne semblait pas plus grand. Dans la série de Bassetti *et al.* par exemple, un cathéter veineux central existait chez 53,9 % des patients, mais ils n'étaient responsables que de 14 % des bactériémies (16).

La proportion des autres foyers infectieux principaux est comparable à la littérature : infections de la peau et des tissus mous (15,6 %), infections ostéo-articulaires (12,1 %), et infections pleuro-pulmonaires (8,5 %). Les infections de la peau et des tissus mous étaient la porte d'entrée de la bactériémies dans 6 à 37 % des cas selon les séries, et faisaient partie des deux portes d'entrées les plus fréquentes avec les cathéters intra vasculaires (2) (14) (15) (16) (37) (40). Les endocardites infectieuses étaient le foyer principal dans seulement 1,5 % des cas de notre série. Elles étaient considérées comme la porte d'entrée principale dans 5 % des cas dans celle de Tong *et al.*, et 8 % des cas dans celle de Kaasch *et al.* (40) (2).

Chez 16 % des patients, aucun foyer infectieux n'était retrouvé. Le constat est le même dans d'autres études : la proportion de patients sans foyer infectieux retrouvé variait de 13 à 24 %

(2) (12) (37) (14) (40) (15) selon les séries. Dans les séries de Laupland *et al.* et de Bassetti *et al.*, aucune porte d'entrée n'était retrouvée dans respectivement 41 % (13) et 63 % (16) des cas, mais le bilan d'extension de l'infection était moins exhaustif.

Analyse de la gravité

Notre série reflétait la gravité des bactériémies à SA.

Une endocardite infectieuse était certaine ou probable chez 32,2 % des patients ; 4 % étaient certaines et 28,1 % étaient probables. Elles étaient plus nombreuses dans la série de Fowler *et al.* (39 %) (12), mais moins dans celle de Le Moing *et al.* (11 %) (37).

9,6 % de nos patients évoluaient vers un choc septique, mais ce chiffre est moins grand que celui de la série de Bassetti *et al.* (20,6 %) (16). La mortalité attribuable était de 10,1 %, la mortalité à 7, 30 et 90 jours du début de la bactériémie était respectivement de 5 %, 14,1 % et 20,6 %. Selon les séries, la mortalité à 30 jours était variait de 18 % (38) à 21,2 % (16). Kaasch *et al.* décrivaient une mortalité de 9,4 % (variait de 7,3 à 12,5 % selon les études) à 7 jours et de 29,2 % (variait de 22,2 à 39,9 % selon les études) à 90 jours (2). La mortalité attribuable était de 28 % et de 32,2 % à 12 semaines dans d'autres séries (12) (37). Ainsi, la mortalité était moins importante dans notre série.

L'âge avancé, le sexe masculin, et une hospitalisation pendant plus de 14 jours dans l'année précédant la bactériémie étaient associés à une évolution défavorable dans la série de Huggan *et al.* (38). Hill *et al.* montrait que l'âge supérieur à 60 ans, le diabète, l'immunosuppression, une insuffisance rénale pré existante, un foyer infectieux principal pulmonaire ou l'absence de porte d'entrée retrouvée était associée à une plus grande mortalité (15). Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre la mortalité et le sexe, le

diabète, ou l'immunosuppression. En revanche, il existait bien un risque de mortalité globale accru chez les patients âgés de plus de 60 ans (p = 0,0022), et en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (p = 0,008), de porte d'entrée pulmonaire et en l'absence de porte d'entrée retrouvée.

La gravité peut aussi varier selon qu'il s'agit d'une souche de SA sensible ou résistante à la méticilline. Les SARM ont été décrits comme responsables d'un plus grand nombre de décès (2) (26). Dans notre série, le taux de mortalité ne variait pas de façon significative en fonction du type de SA responsable de la bactériémie (p = 0,9), comme dans celle de Fowler (12). Il est toutefois difficile de conclure au vu du petit nombre de bactériémies à SARM dans notre série.

La mortalité globale variait selon le foyer infectieux principal. Les taux de mortalité les plus élevés étaient retrouvés lorsque le foyer infectieux principal était une endocardite infectieuse (66,7 %) ou une plaie chirurgicale (63,7 %). Cependant la mortalité de l'ensemble des endocardites infectieuses était plus faible (21,9 %). Lorsque la bactériémie était isolée, elle était de 36,7 %, et était de 35,3 % lorsque le foyer infectieux principal était pulmonaire. Ces données concordent avec celles de Kaasch *et al.* qui montrait que la mortalité était plus élevée lorsque le foyer infectieux principal était une pneumopathie, une endocardite ou lorsqu'il n'était pas identifié (2). Dans une autre étude, les bactériémies à portes d'entrée pulmonaires étaient aussi responsables du plus grand nombre de décès (48 %), suivi des bactériémies isolées (responsables de 35 % des décès) (15).

Parmi les 724 patients de la série de Fowler *et al.* ayant une bactériémie à SA, 43 % avaient une bactériémie à SA compliquée: 74 % de complications infectieuses au moment de l'hospitalisation, 28 % de décès attribuables, 16 % d'infections récurrentes, et 6 % d'emboles cérébraux. Les auteurs mettaient en évidence quatre éléments associés aux bactériémies à

SA compliquées: le caractère communautaire de la bactériémie, la persistance d'une hémoculture positive entre les 48 et 96 heures après la première hémoculture positive, la persistance de fièvre à 72 heures, et la présence de signes cutanés suggérant la présence d'une infection systémique aigue (pétéchies, vascularite, infarctus, ecchymoses ou pustules) (12). Dans notre série, les bactériémies nosocomiales étaient associées à une plus grande mortalité (p = 0,0134). Les bactériémies courtes (moins de 72 heures) étaient significativement associées à un taux de mortalité attribuable plus élevé (p = 0,0138) et à la présence d'un choc septique (p = 0,0275). Ces constats peuvent s'expliquer par la gravité de l'infection : les patients concernés sont probablement décédés tôt, avant qu'un contrôle d'hémoculture ait pu être réalisé au-delà de 72 heures.

Les caractéristiques cliniques ne semblent pas être les seuls déterminants de la gravité des bactériémies à SA. L'analyse génétique de 371 souches de SA responsables de complications hématogènes a montré qu'elles correspondaient plus souvent au CC5 et au CC30 (44). Dans une autre étude, les souches de SA responsables d'endocardites infectieuses correspondaient plus fréquemment au CC30 que les SA responsables d'infections de la peau et des tissus mous et portaient certains gènes de virulence (45). Dans l'analyse du RHC, le clone CC398 était associé aux endocardites (5).

Ainsi, nous avons fait l'hypothèse que les patients qui présentaient une endocardite infectieuse mais aussi ceux dont l'évolution était sévère (choc septique, et/ou transfert en réanimation, et /ou décès attribuable) étaient infectés par une souche de SA plus virulente que les patients qui présentaient une infection de la peau et des tissus mous. Le *spa* t*ype* des souches de ces patients n'a pas identifié de clone majoritaire.

Notre étude présentait plusieurs limites. Elle était monocentrique et a porté sur une série de patients hospitalisés en CHU, dont la présentation clinique était possiblement plus grave. Nous ne pouvons pas extrapoler les résultats à l'ensemble des patients atteints d'une bactériémie à SA.

Le caractère rétrospectif de l'étude expose au problème des données manquantes.

La durée de la bactériémie a pu être sous-estimée, la bactériémie ayant pu persister après la dernière hémoculture réalisée.

Nous avons parlé de bactériémies communautaires et nosocomiales, et n'avons pas parlé de bactériémies associées aux soins. Le caractère rétrospectif de l'étude rendait en effet cette distinction difficile à établir. Ceci doit être gardé en mémoire pour l'interprétation des comparaisons de notre série avec la littérature.

En conclusion, notre série a confirmé les tendances épidémiologiques actuelles et la gravité des bactériémies à SA. Nous n'avons pas montré de différence entre les caractéristiques démographiques et les facteurs de risque des patients de notre série avec celles de la littérature, mais nous avons mis en évidence des facteurs associés à la mortalité. Sur le plan microbiologique, 188 des 199 isolats de SA ont été caractérisés par la méthode du *spa type*. Le CC398 était le clone le plus fréquent, mais aucun clone majoritaire n'a été mis en évidence. Il serait intéressant d'affiner la caractérisation moléculaire de ces souches afin de connaître le profil toxinique et d'autres facteurs de virulence éventuels. Si toutefois ces études complémentaires n'apportaient pas d'explication aux modifications épidémiologiques actuelles, nous pourrions nous interroger sur le rôle de la susceptibilité génétique de l'hôte aux bactériémies à SA. En effet, la sévérité d'une infection à SA dépend de trois facteurs : les facteurs de virulence des SA, l'environnement dans lequel l'hôte et le SA interagissent, et la susceptibilité génétique de l'hôte. Des équipes ont étudié le polymorphisme génétique des

hôtes des bactériémies à SA et plusieurs gênes candidats ont été identifiés récemment : ils auraient un rôle dans la signalisation intra cellulaire, l'inflammation, le transport du Zinc, et l'assemblage de la Kératine (46).

FIGURES ET TABLEAUX

Tableau I. Caractéristiques démographiques des 199 patients

Caractéristiques	n (%)	Moyenne ± DS	Médiane (IQ)
Age (années)		66.6 ± 21.2	68 (27.8)
< 1	2 (1)		
> 70	97 (48.7)		
Sexe masculin	131 (65.8)		
Indice de masse corporelle (kg/m²)		24.6 ± 6.4	23.9 (6.7)
Provenance			
Domicile	167 (83.9)		
USLD, institution	15 (7.5)		
Autre hôpital	11 (5.5)		
USI	6 (3)		
Diabète	50 (25.1)		
BPCO ou asthme	23 (11.6)		
Pathologie cardiaque	93 (46.7)		
Polyarthrite rhumatoïde, lupus	4 (2)		
Antécédent d'AVC	22 (11.1)		
Pathologie dermatologique chronique ou escarre	34 (17.1)		
Cirrhose	10 (5)		
Hépatite C	6 (3)		
Consommation d'alcool			
Chronique	31 (15.9)		
Modérée	23 (11.8)		
Aucune	48 (24.6)		
Non renseignée	93 (47.7)		
Immunodépression	56 (28.1)		

Corticothérapie en cours	29 (14.6)
Cancer	45 (22.6)
Cancer solide	32 (16.1)
Hémopathie	13 (6.5)
Traitement du cancer en cours*	34 (17.1)
Neutropénie	9 (4.5)
Transplantation d'un organe solide	6 (3)
Séropositivité VIH	1 (0.5)
Usagers de drogues intraveineuses	4 (2)
Insuffisance rénale	
Non	85/183 (46.4)
Modérée	31/183 (17)
Sévère	67/183 (36.6)
Epuration extra rénale	14 (7)
Anémie#	11 (5.5)
Natrémie < 136 mmol / L	75/196 (38.3)
Chirurgie dans le mois précédant la bactériémie	49 (24.6)
Infection de site opératoire	19 (9.5)
Portage nasal de SAMS	
Recherché	10 (5)
Positif	9 (4.5)
Portage nasal de SARM	
Recherché	93 (46.7)
Positif	3 (1.5)

DS : Déviation Standard ; IQ : Interquartile ; BPCO : Bronchite Pulmonaire Chronique Obstructive ; USLD : Unité de Soins de Longue Durée ; USI : Unité de Soins Intensifs ; Chimiothérapie ou corticothérapie*, *# Taux d'hémoglobine (g/L) < 84 pour les hommes, < 74 pour les femmes*

Figure 1. Catégories socioprofessionnelles des patients

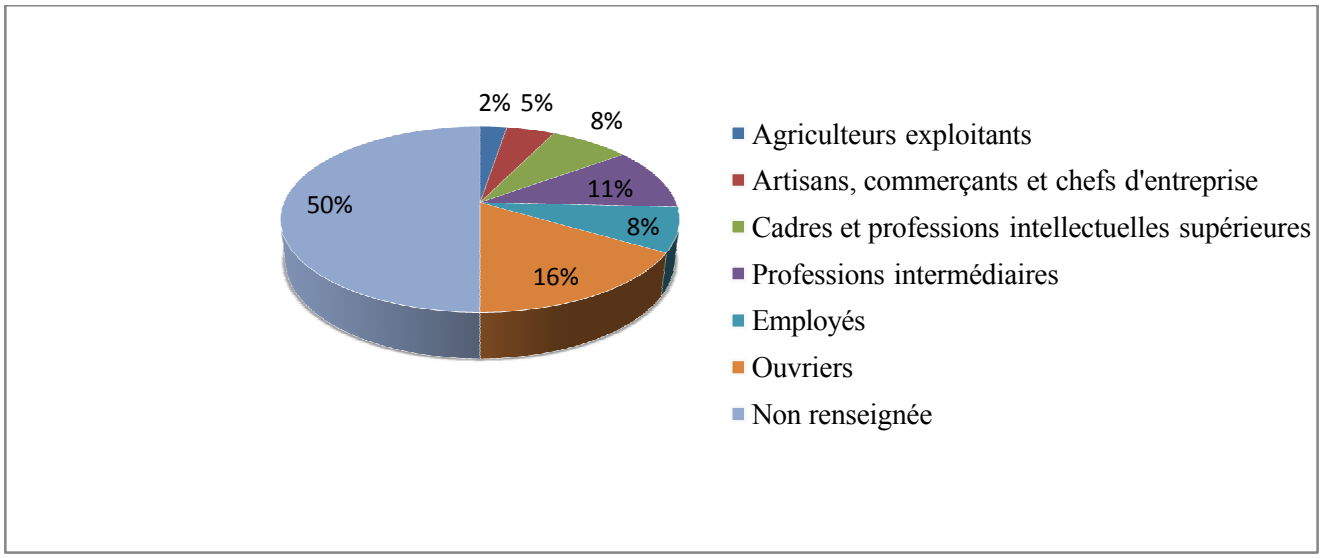
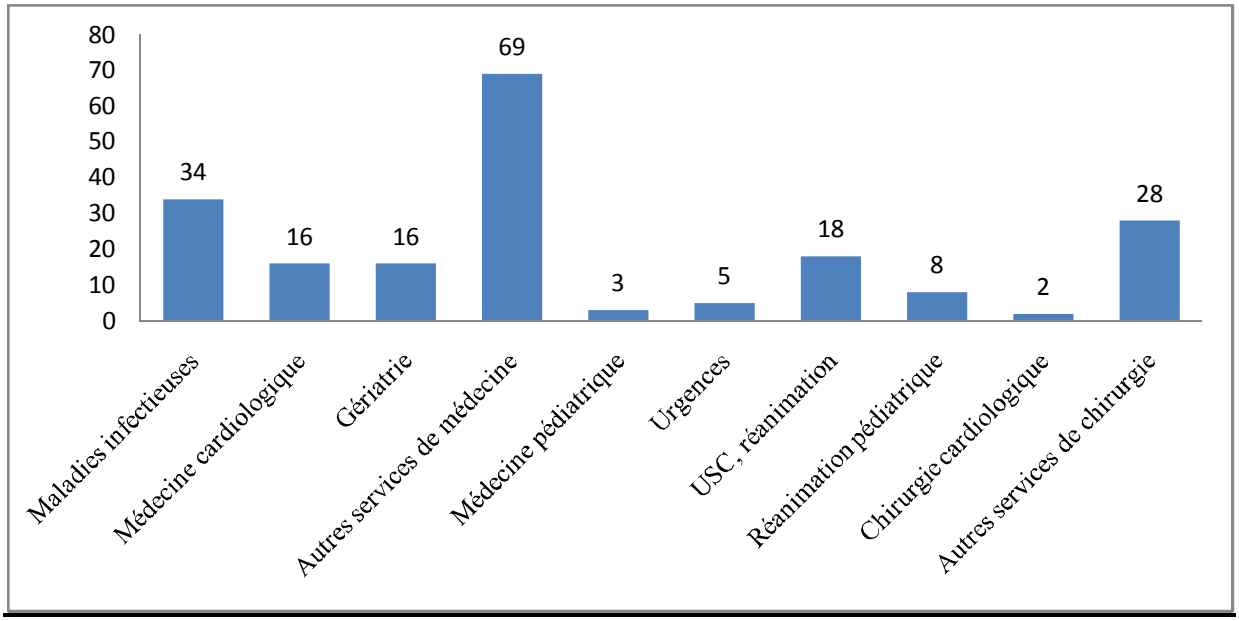
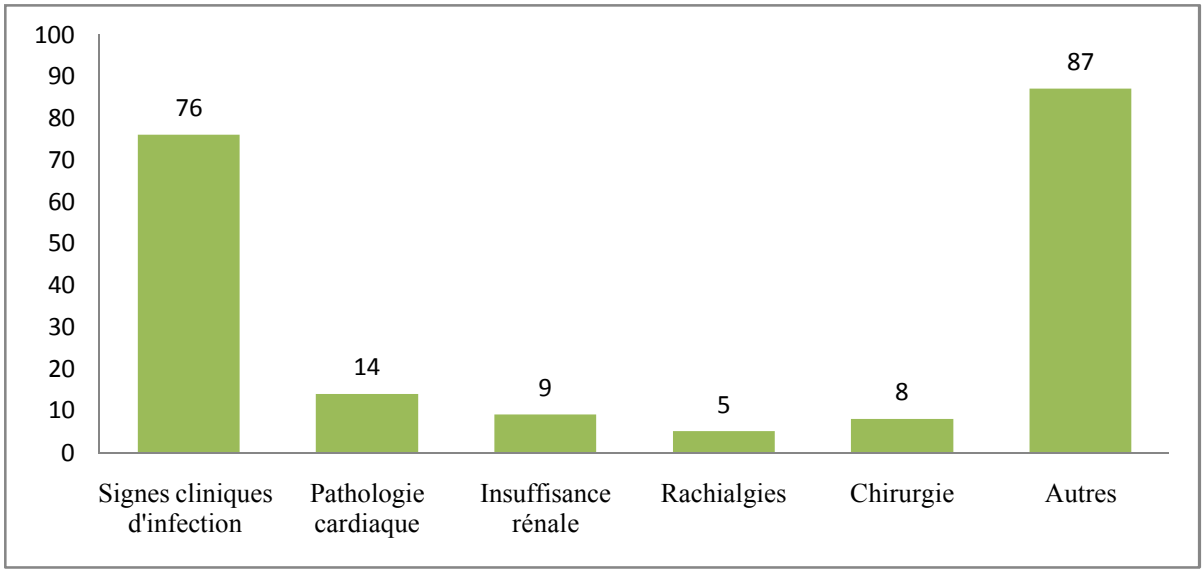


Figure 2. Répartition des patients dans les services d'hospitalisation



USC : Unité de Soins Continus ; Autres services de médecine : pneumologie, néphrologie, neurologie, oncologie, hématologie et soins palliatifs.

Figure 3. Motifs d'hospitalisation



Signes cliniques d'infection : fièvre, frissons ou signe clinique d'infection d'organe (abcès, cellulite, plaie purulente, pneumopathie, arthrite) ; autres motifs d'hospitalisation : chute, confusion, toxidermie, zona, anasarque, chylothorax post opératoire, occlusion digestive, angiocholite, détresse respiratoire aigue et encombrement bronchique, surdosage en anti vitamine K, transfusion, chimiothérapie, ponction biopsie hépatique, découverte de leucémie, fin de vie.

Tableau II . Caractéristiques microbiologiques des bactériémies

Caractéristiques	**n (%)**	**Moyenne ± DS**	**Médiane (IQ)**
Type de SA			
SAMS	189 (95)		
SARM	10 (5)		
Durée de la bactériémie		1,7 ± 4,3	1 (1)
< 72 heures	173 (86,9)		
> 72 heures	26 (13,1)		
Nombre d'hémocultures positives pour chaque patient		2,7 ± 1,9	
Nombre d'hémocultures par patient		6,8 ± 5,4	
Hémocultures positives sur le nombre d'hémocultures prélevées		49,3 ± 27,9	
Hémocultures poly microbiennes		0,3±0,9	

Tableau III. Caractéristiques cliniques des épisodes de bactériémies

Caractéristiques	**n (%)**
Mode d'acquisition	
Communautaire	100 (50,3)
Nosocomial	99 (49,7)
Fièvre	146/177 (82,5)
Choc septique	19/198 (9,6)
Transfert en réanimation	27/198 (13,6)
Foyer principal infectieux	
Endocardite infectieuse (à l'échographie cardiaque)	3 (1,5)
Ostéo-articulaire	24 (12,1)
Cathéter veineux central	47 (23,6)
Cathéter veineux périphérique, sous cutané, artériel ou FAV	13 (6,5)
*Implant intra vasculaire**	4 (2)
Infection de la peau et des tissus mous	31 (15,6)
Pneumopathie	17 (8,5)
Prostate, urines	5 (2,5)
Plaie chirurgicale	11 (5,2)
Abcès musculaires	7 (3,5)
Arthrite ou ostéite post opératoire	7 (3,5)
Aucun retrouvé	30 (15,1)
Examens complémentaires réalisés	
Echographie trans-thoracique	123 (61,9)
Echographie trans-œsophagienne	43 (21,6)
Endocardite infectieuse	64 (32,2)
Certaine	8 (4)
Probable	56 (28,1)
Recours à une chirurgie	41 (20,6)

Ablation du cathéter ou implant intra vasculaire	76/168 (45,2)
Mortalité globale	43 (21,6)
Mortalité attribuable	20 (10,1)
Mortalité attribuable à J 7	10 (5)
Mortalité attribuable à J 30	28 (14,1)
Mortalité attribuable à J 90	41 (20,6)
Mortalité globale dans le groupe endocardite infectieuse	14/64 (21,9)

*FAV : Fistule Artério Veineuse ; *Pacemaker, Défibrillateur automatique implantable*

Tableau IV. Facteurs de risque de mortalité*

Facteurs de risques	***p***
Sexe	0,18
Age > 60 ans	0,0022
Diabète	0,94
Immunosuppression	0,06
Insuffisance rénale (modérée ou sévère)	0,008
Epuration extra rénale	0,99
Type de SA	0,9
Portage de SA	
SAMS	0,16
SARM	0,65
Bactériémie nosocomiale	0,0134
Durée de la bactériémie (< ou > 72 heures)	0,85
Endocardite infectieuse (certaine ou probable)	0,08

**Mortalité globale ; chi 2 ; test de Wilcoxon*

Tableau V. Taux de mortalité* selon la nature du foyer infectieux principal

Foyer infectieux principal	n (%) de décès
Endocardite infectieuse (à l'échographie cardiaque)	2/3 (66,7)
Ostéo-articulaire	3/24 (12,5)
Cathéter veineux central	7/47 (14,9)
Cathéter veineux périphérique, sous cutané, ou artériel	0/13 (0)
Implant intra vasculaire#	0/4 (0)
Infection de la peau et des tissus mous	5/31 (16,1)
Pneumopathie	6/17 (35,3)
Prostate, urines	1/5 (20)
Plaie chirurgicale	7/11 (63,7)
Abcès musculaires	0/7 (0)
Arthrite ou ostéite post opératoire	1/7 (14,3)
Aucun foyer retrouvé	11/30 (36,7)

**Mortalité globale ; # Pacemaker, défibrillateur automatique implantable*

Chi 2 ; p < 0,0012

CONCLUSION

Thèse soutenue par : Brune MILLON

Titre :

Bactériémies à *Staphylococcus aureus* au Centre Hospitalier de Grenoble : changement épidémiologique ? Analyse d'une série de 199 bactériémies consécutives.

CONCLUSION

Staphylococcus aureus (SA) est responsable de pathologies de gravité variable, allant de l'infection cutanée superficielle au choc septique. Les bactériémies à SA sont fréquentes, leur incidence dans les pays industrialisés est estimée entre 10 et 30 pour 100 000 personnes par an.

Les données épidémiologiques actuelles françaises semblent montrer une augmentation des bactériémies à SAMS et une diminution des bactériémies à SARM. L'incidence des bactériémies communautaires est en augmentation par rapport aux bactériémies nosocomiales.

A Grenoble, nous faisons le même constat : les bactériémies à SA sont en nette augmentation depuis quelques années, avec un pic d'incidence entre 2012 et 2013. En effet, en 2013 nous enregistrons 199 bactériémies à SA contre 154 en 2012 (+29 %). Cette augmentation concerne uniquement les bactériémies à SAMS : 189 bactériémies à SAMS en 2013 contre 138 en 2012 (+37 %), et 10 bactériémies à SARM en 2013 contre 16 en 2012 (-37,5%). En 2014, la tendance se confirme avec 197 bactériémies à SA enregistrées.

Cette augmentation d'incidence peut être secondaire à l'augmentation du nombre de patients à risque, ou à une modification du SA lui-même avec l'émergence d'un ou de plusieurs clone(s). Nous avons donc analysé les bactériémies à SA survenues en 2013 au CHU de Grenoble pour : 1) décrire les patients concernés, 2) rechercher d'éventuels facteurs de risque communs, 3) identifier l'épidémiologie clonale: le complexe clonal 398 ou autre, 4) analyser les caractéristiques cliniques de la bactériémie.

Notre série a confirmé la large prédominance des bactériémies à SAMS (95 %) par rapport aux bactériémies à SARM (5 %). Les bactériémies communautaires (50,3 %) étaient plus

fréquentes que les bactériémies nosocomiales (49,7 %). Les caractéristiques démographiques des 199 patients étaient semblables à celles des patients d'autres séries. En comparaison avec la littérature, un plus grand nombre de patients (24,6 %) avait été opéré dans le mois précédant la bactériémie. Le nombre de patients insuffisants rénaux aux stades modérés ou sévères était lui aussi plus grand que dans les autres séries. L'hyponatrémie était associée au caractère communautaire des bactériémies.

Les cathéters intra vasculaires (30,1 %) constituaient le foyer infectieux principal le plus fréquent, suivi des infections de la peau et des tissus mous (15,6 %). Chez 15,1 % des patients, aucun foyer infectieux n'était retrouvé.

Notre série reflète la gravité des bactériémies à SA. 32,2 % des patients ont développé une endocardite infectieuse et 9,6 % des patients ont présenté un choc septique. Les mortalités globale et attribuable à la bactériémie étaient respectivement de 21,6 % et de 10,1 %. La mortalité globale était associée de façon significative à un âge supérieur à 60 ans, à une insuffisance rénale modérée ou sévère, et au caractère nosocomial de la bactériémie. Elle variait également selon le foyer infectieux principal retrouvé : les taux de mortalité les plus élevés étaient retrouvés lorsque le foyer infectieux principal était une endocardite infectieuse (66,7 %) ou une plaie chirurgicale (63,7 %).

Sur le plan microbiologique, 188 des 199 isolats de SA ont été caractérisés par la méthode du *spa type* ; aucun clone majoritaire n'a été mis en évidence. Il serait intéressant d'affiner la caractérisation moléculaire de ces souches afin de connaître le profil toxinique et d'autres facteurs de virulence éventuels pour mieux comprendre l'augmentation d'incidence que nous constatons actuellement.

Professeur O.EPAULARD
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pôle Urgences Médecine Aiguë
N° RPPS 10003123717
CHU de GRENOBLE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 15

LE DOYEN

PROFESSEUR J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DU JURY

PROFESSEUR O.EPAULARD

BIBLIOGRAPHIE

1. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaard 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.

2. 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.

3. Forestier E, Rémy V, Mohseni-Zadeh M, Lesens O, Jauhlac B, Christmann D, et al. Bactériémies à Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline : aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents. Rev Médecine Interne. nov 2007;28(11):746‑55.

4. CRANALYSE-BactRHC2013_web.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2015]. Disponible sur: http://rhc-arlin.pasman.fr/wp-content/uploads/2013/12/CRANALYSE-BactRHC2013_web.pdf

5. CRANALYSE_BactRHC_nov2014WEB.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2015]. Disponible sur: http://rhc-arlin.pasman.fr/wp-content/uploads/2011/06/CRANALYSE_BactRHC_nov2014WEB.pdf

6. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med. 20 août 1998;339(8):520‑32.

7. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Carrying Panton-Valentine Leukocidin Genes: Worldwide Emergence. Emerg Infect Dis. août 2003;9(8):978‑84.

8. Lamamy C, Berthelot A, Bertrand X, Valentin A-S, Santos S Dos, Thiais S, et al. CC9 livestock-associated Staphylococcus aureus emerges in bloodstream infections in French patients unconnected with animal farming. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. avr 2013;56(8):e83‑6.

9. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. Ann Intern Med. 19 nov 2002;137(10):791‑7.

10. Lenz R, Leal JR, Church DL, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. BMC Infect Dis. 9 avr 2012;12(1):85.

11. 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. 4 janv 2000;30(4):633‑8.

12. Fowler VG, Jr, Olsen MK, Corey G, et al. CLinical identifiers of complicated staphylococcus aureus bacteremia. Arch Intern Med. 22 sept 2003;163(17):2066‑72.

13. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. Staphylococcus aureus bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. J Infect Dis. 1 août 2008;198(3):336‑43.

14. Jacobsson G, Dashti S, Wahlberg T, Andersson R. The epidemiology of and risk factors for invasive Staphylococcus aureus infections in western Sweden. Scand J Infect Dis. 1 janv 2007;39(1):6□13.

15. Hill PC, Birch M, Chambers S, Drinkovic D, Ellis-Pegler RB, Everts R, et al. Prospective study of 424 cases of Staphylococcus aureus bacteraemia: determination of factors affecting incidence and mortality. Intern Med J. 1 mars 2001;31(2):97□103.

16. Bassetti M, Trecarichi EM, Mesini A, Spanu T, Giacobbe DR, Rossi M, et al. Risk factors and mortality of healthcare-associated and community-acquired Staphylococcus aureus bacteraemia. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. sept 2012;18(9):862□9.

17. Lukovac E, Koluder-Cimic N, Hadzovic-Cengic M, Baljic R, Hadzic A, Gojak R. Analysis of Comorbidity of the Patients Affected by Staphylococcal Bacteremia/Sepsis in the Last Ten Years. Mater Socio-Medica. 2012;24(Suppl 1):13□5.

18. Fortuin-de Smidt MC, Singh-Moodley A, Badat R, Quan V, Kularatne R, Nana T, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia in Gauteng academic hospitals, South Africa. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. janv 2015;30:41□8.

19. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, et al. RIsk factors for hospital-acquired staphylococcus aureus bacteremia. Arch Intern Med. 12 juill 1999;159(13):1437□44.

20. Safdar N, Kluger DM, Maki DG. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. Medicine (Baltimore). nov 2002;81(6):466□79.

21. Sadoyma G, Diogo Filho A, Filho G, Pinto P. Central venous catheter-related bloodstream infection caused by Staphylococcus aureus: microbiology and risk factors. Braz J Infect Dis. avr 2006;10(2):100□6.

22. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. janv 1994;13(1):96□102.

23. Carnicer-Pont D, Bailey KA, Mason BW, Walker AM, Evans MR, Salmon RL. Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: a case-control study. Epidemiol Infect. déc 2006;134(6):1167□73.

24. POGORZELSKA-MAZIARZ M, FURUYA EY, LARSON EL. Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia differ depending on the control group chosen. Epidemiol Infect. nov 2013;141(11):2376□83.

25. Lagier J-C, Letranchant L, Selton-Suty C, Nloga J, Aissa N, Alauzet C, et al. Bactériémies et endocardites à Staphylococcus aureus. Ann Cardiol Angéiologie. avr 2008;57(2):71□7.

26. Khatib R, Sharma M, Iyer S, Fakih MG, Obeid KM, Venugopal A, et al. Decreasing incidence of Staphylococcus aureus bacteremia over 9 years: greatest decline in community-associated methicillin-susceptible and hospital-acquired methicillin-resistant isolates. Am J Infect Control. mars 2013;41(3):210□3.

27. Lyytikäinen O, Ruotsalainen E, Järvinen A, Valtonen V, Ruutu P. Trends and outcome of nosocomial and community-acquired bloodstream infections due to Staphylococcus aureus in Finland, 1995-2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. juin 2005;24(6):399‑404.

28. van der Mee-Marquet N, Epinette C, Loyau J, Arnault L, Domelier A-S, Losfelt B, et al. Staphylococcus aureus strains isolated from bloodstream infections changed significantly in 2006. J Clin Microbiol. mars 2007;45(3):851‑7.

29. SURVEILLANCE REPORT. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 - antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2015]. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf

30. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, et al. Curbing Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in 38 French Hospitals Through a 15-Year Institutional Control Program. Arch Intern Med. 22 mars 2010;170(6):552‑9.

31. Naber CK. Staphylococcus aureus Bacteremia: Epidemiology, Pathophysiology, and Management Strategies. Clin Infect Dis. 15 mai 2009;48(Supplement 4):S231‑7.

32. hcspr20091020_previnfcutsarm.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20091020_previnfcutsarm.pdf

33. HCSP SARM Co. 2014 [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20140710_infectionscutaneesSarmCo.pdf

34. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in the United States. JAMA. 17 oct 2007;298(15):1763‑71.

35. Valentin-Domelier A-S, Girard M, Bertrand X, Violette J, François P, Donnio P-Y, et al. Methicillin-susceptible ST398 Staphylococcus aureus responsible for bloodstream infections: an emerging human-adapted subclone? PloS One. 2011;6(12):e28369.

36. Cuny C, Layer F, Köck R, Werner G, Witte W. Methicillin Susceptible Staphylococcus aureus (MSSA) of Clonal Complex CC398, t571 from Infections in Humans Are Still Rare in Germany. PLoS ONE. 18 déc 2013;8(12):e83165.

37. 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.

38. Huggan PJ, Wells JE, Browne M, Richardson A, Murdoch DR, Chambers ST. Population-based epidemiology of Staphylococcus aureus bloodstream infection in Canterbury, New Zealand. Intern Med J. 2010;40(2):117‑25.

39. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, et al. Risk and outcome of nosocomial Staphylococcus aureus bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. The Lancet. 27 août 2004;364(9435):703‑5.

40. 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.

41. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-Based Study of the Epidemiology of and the Risk Factors for Invasive Staphylococcus aureus Infections. J Infect Dis. 5 janv 2003;187(9):1452□9.

42. Forsblom E, Ruotsalainen E, Mölkänen T, Ollgren J, Lyytikäinen O, Järvinen A. Predisposing factors, disease progression and outcome in 430 prospectively followed patients of healthcare- and community-associated Staphylococcus aureus bacteraemia. J Hosp Infect. juin 2011;78(2):102□7.

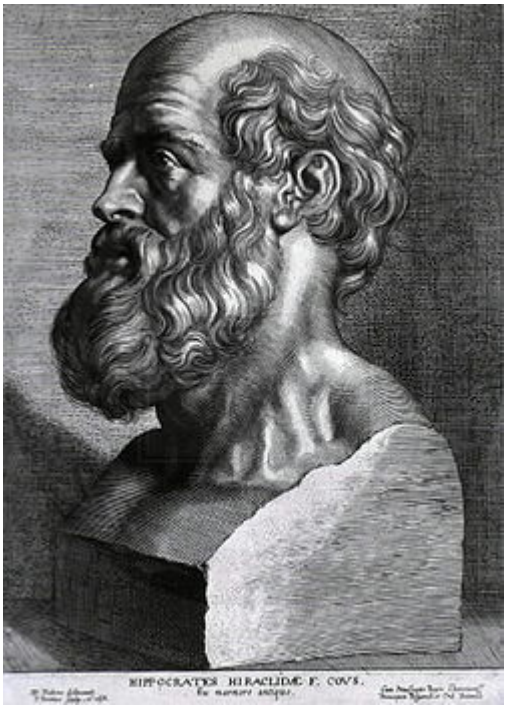
43. Naves KSC, Vaz da Trindade N, Gontijo Filho PP. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units. Rev Soc Bras Med Trop. avr 2012;45(2):189□93.

44. Fowler VG, Nelson CL, McIntyre LM, Kreiswirth BN, Monk A, Archer GL, et al. Potential Associations between Hematogenous Complications and Bacterial Genotype in Staphylococcus aureus Infection. J Infect Dis. 9 janv 2007;196(5):738□47.

45. Nienaber JJC, Sharma Kuinkel BK, Clarke-Pearson M, Lamlertthon S, Park L, Rude TH, et al. Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Endocarditis Isolates Are Associated With Clonal Complex 30 Genotype and a Distinct Repertoire of Enterotoxins and Adhesins. J Infect Dis. 1 sept 2011;204(5):704□13.

46. Nelson CL, Pelak K, Podgoreanu MV, Ahn SH, Scott WK, Allen AS, et al. A genome-wide association study of variants associated with acquisition of Staphylococcus aureus bacteremia in a healthcare setting. BMC Infect Dis. 13 févr 2014;14:83.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Introduction : A Grenoble, les bactériémies à *Staphylococcus aureus* (SA) sont en nette augmentation depuis quelques années, avec un pic d'incidence entre 2012 et 2013. Nous avons analysé les bactériémies à SA survenues en 2013 au CHU de Grenoble pour : 1) décrire les patients concernés, 2) rechercher d'éventuels facteurs de risque communs, 3) identifier l'épidémiologie clonale : le complexe clonal 398 ou autre, 4) analyser les caractéristiques cliniques de la bactériémie.

Patients et méthode : Il s'agissait d'une étude monocentrique menée au CHU de Grenoble, rétrospective, observationnelle. Les patients ayant eu au moins une hémoculture positive à SA entre le 1er janvier et le 31 décembre 2013 étaient inclus dans l'étude. La liste des informations à recueillir pour chaque patient a été établie à l'issue d'une revue de la littérature des facteurs de risque de bactériémies à SA. Pour chaque patient, nous avons recueilli des données concernant les caractéristiques démographiques, les comorbidités, et les caractéristiques cliniques et microbiologiques de la bactériémie.

Résultats : Sur la période de l'étude, 199 patients ont présenté une bactériémie à SA. Les bactériémies à SAMS (95 %) étaient largement prédominantes par rapport aux bactériémies à SARM (5 %). Les bactériémies communautaires (50,3 %) étaient plus fréquentes que les bactériémies nosocomiales (49,7 %). En comparaison avec la littérature, un plus grand nombre de patients avait été opéré dans le mois précédant la bactériémie (24,6 %). Pour les autres facteurs de risques connus, il n'y avait pas de différence notable. Les cathéters intra vasculaires (30,1 %) constituaient le foyer infectieux principal le plus fréquent, suivi des infections de la peau et des tissus mous (15,6 %). Chez 15,1 % des patients, aucun foyer infectieux n'était retrouvé. Une endocardite infectieuse était retrouvée chez 32,2 % des patients, et 9,6 % des patients ont présenté un choc septique. Les mortalités globale et attribuable à la bactériémie étaient respectivement de 21,6 % et de 10,1 %. La mortalité était associée de façon significative à un âge supérieur à 60 ans (p = 0,0022), à une insuffisance rénale modérée ou sévère (p = 0,008), et au caractère nosocomial de la bactériémie (p = 0,0134). Elle dépendait également du foyer infectieux principal, avec une tendance à la surmortalité lorsque le foyer infectieux principal était une endocardite infectieuse ou une plaie chirurgicale. Sur le plan microbiologique, 188 des 199 isolats de SA ont été caractérisés par la méthode du *spa type* ; aucun clone majoritaire n'a été mis en évidence.

Conclusion : Notre série a confirmé les tendances épidémiologiques actuelles et reflétait la gravité des bactériémies à SA. Nous n'avons pas montré de différence entre les caractéristiques démographiques ou les comorbidités des patients de notre série et ceux de la littérature.

Mots clés : *Staphylococcus aureus*, bactériémie, facteurs de risques, épidémiologie, mortalité.