



HAL
open science

Prevalence of bacteremia and infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus*

Fanny Andry

► **To cite this version:**

Fanny Andry. Prevalence of bacteremia and infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus*. Human health and pathology. 2017. dumas-01589040

HAL Id: dumas-01589040

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01589040>

Submitted on 18 Sep 2017

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

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



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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

**Étude des bactériuries à *Staphylococcus aureus* et prévalence de
l'association à une bactériémie et une endocardite infectieuse**

Prevalence of bacteremia and infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus*
in urine culture

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLÔME D'ÉTAT

Fanny ANDRY

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
Le 6 septembre 2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Alexandre LONG

Membres : Monsieur le Professeur Gerald VANZETTO

Madame le Docteur Sandrine BOISSET

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur EPAULARD

**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.*

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

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, 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
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRIEYON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
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
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, 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	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
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
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
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	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZLABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
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
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
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	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
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	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
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	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
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

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

À **Monsieur le Professeur LONG**, de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie d'apporter votre regard sur ce travail, en tant qu'urologue impliqué dans la recherche clinique.

À **Madame le Docteur Boisset**, de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Merci pour tes enseignements clairs et précieux lors de mon stage en bactériologie, ainsi que pour ta rigueur scientifique. J'espère que nous aurons à nouveau l'occasion de travailler ensemble.

À **Monsieur le Professeur VANZETTO**, de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Merci d'apporter vos compétences de spécialiste à ce travail.

À **Monsieur le Professeur EPAULARD**, de m'avoir accompagné et soutenu tout au long de ce travail, mais aussi au cours de mes questionnements infectiologiques et humains. Je suis très heureuse de poursuivre ma formation à tes côtés.

À toute l'équipe de médecine interne,

À **Annick BOSSERAY, Barbara COLOMBE**. Merci beaucoup pour votre rigueur diagnostique, vos savoirs, et votre plaisir à les transmettre. C'est à vos côtés que j'ai appris la médecine interne, à remettre en question l'évidence, et à toujours envisager les dysfonctions d'organes dans leur globalité.

À **Maxime LUGOSI, et Alban DEROUX**, vous avez remis une couche de rigueur (et de fouet ;) à mes démarches diagnostiques, alors que j'arrivais en fin d'internat. Merci pour votre approche détendue des dossiers, mais toujours pertinente, pendant les CV d'hiver au 3eA.

À **Claire WINTENBERGER**, pour tes enseignements en tant qu'assistante et maintenant PH, tes conseils, et aussi pour tes vins blancs alsaciens !

À **Laurence BOUILLET**, pour votre encadrement bienveillant des internes dans tous les chemins/DESC choisis. La médecine interne grenobloise vous doit beaucoup.

À toute l'équipe d'infectiologie,

À **Patricia PAVESE**, pour ton investissement sans relâche dans la formation des internes, et ta pédagogie incroyable. J'espère pouvoir m'en inspirer et m'en imprégner ces deux prochaines années.

À **Isabelle PIERRE**, pour ta bonne humeur perpétuelle, ta présence rassurante au cours de mon stage au 4^e. On l'ouvre bientôt ce côté du Rhône ;) ?

À **Jean Paul BRION et Jean Paul STAHL**, merci pour vos enseignements riches de vécu.

À **tous**, je suis heureuse et fière de pouvoir continuer ma formation à vos côtés.

Merci à l'équipe du Pr Poignard, Marlyse, Emmanuel, Sebastian, Claire, Romy et Audrey. Pour votre accueil au laboratoire, votre indulgence face à mon maniement peu assurée de la pipette, et nos déjeuners sur l'herbe ;).

Merci à tous les médecins qui m'ont accompagné pendant mon internat, m'offrant l'occasion de découvrir différentes façons d'exercer la médecine, et le goût de transmettre.

Merci à tous les externes, soutien précieux du quotidien hospitalier. Vous m'avez permis de ne jamais cesser de me remettre en question, avec vos interrogations souvent pointues. Et merci pour tous vos gâteaux !

À **toutes les équipes infirmières et aides-soignantes**, avec qui j'ai appris dans tous les services : Hépatogastro à Annecy, Hématologie 5eB, 3eC, Réanimation Médicale, Gériatrie UIMAGE, HDJ de Dermato-Médecine Interne, Maladies Infectieuses 4eC, laboratoire de Bactériologie, 3eA et Médecine Interne - Infectiologie de Chambéry. Pilier indispensable des premiers jours (« vous faites comment d'habitude ? »), et surtout soutien quotidien dans les moments difficiles. Merci pour votre présence aussi dans la détente et le rire !

À ma famille,

Merci **Maman** pour ton soutien indéfectible, tes conseils, tes réflexions sur la vie et ton amour donné sans réserve. Tu nous as transmis le goût des belles choses, du courage, mais aussi des voyages, des livres et des palmiers ! Merci de tout ce que tu m'as encouragé à faire hier, encore aujourd'hui, et demain.

Merci **Aude** d'être ma sœur préférée (« c'est normal t'en as qu'une »). Merci d'être comme t'es, là quand ça va, et surtout quand ça ne va pas. J'ai vraiment de la chance d'avoir grandi avec toi, avec autant de souvenirs que de journées passées ensemble. J'espère qu'on restera toujours aussi proche qu'aujourd'hui. Hasta la proxima in Chile !!!

À tous les **Andry's** proches et plus lointains, dont je dois parfois, encore, réviser l'arbre généalogique...☺. C'est un trésor d'avoir une famille pareille.

À tous les **Roussel**, mêmes éparpillés des deux côtés de l'Atlantique, j'espère qu'on aura de nombreuses prochaines réunions familiales, comme celles de Chicago ou Augerans récemment. Grenoble, next stop ?

Mention spéciale **aux cousins** des deux côtés ; Marima, Mouline, Toutou, Benben, Amélie, Anne-Laure, Maëly, Pierre, Yves-Nicolas, Etienne, Olivier, Arnaud, Arthur et Matthieu. Géraldine, Maud, Justine, Benjamin, Louis et Clémentine, Emmanuelle, Gabrielle, Olivier, Paul et Mathilde.

À ma marraine **Anne-Marie**, et mon parrain **Bidou**, pour votre présence depuis toujours.

À **Fabienne et Jean-François**, merci pour votre accueil les bras grands ouverts dans votre famille, qui porte si bien l'adjectif « belle ».

À mon père, parti beaucoup trop tôt. J'espère te ressembler, au moins un peu, si possible beaucoup.

Je vous aime !

À mes amis,

À celles des premières années,

Gretel, meine liebe schwester ! On peut dire que toi aussi tu es ma témoin, de notre amitié ! J'ai toujours autant de plaisir à te retrouver, évoquer des souvenirs, rire, et maintenant partager notre passion respective du raisin fermenté..(non je ne parle pas que d'alcool !) Bien entourée de Germain et Lucien, j'ai hâte de partager d'autres beaux moments avec vous.

Maud, je me souviens encore des premiers jours du CP !

Bénédicte, on finit par ne plus compter, mais aller quand même : 17 ans d'amitiés ! De l'Auvergne, en passant par Nancy (surtout à l'envers ☺), puis par les pays baltes et la Hongrie, on a partagé pas mal de moments forts, et au moins autant de bières (le sapin s'en souvient).

Fanny, je suis vraiment heureuse de t'avoir retrouvé et d'avoir partagé tous ces moments à Marseille, comme si rien n'avait changé. Et pourtant vous êtes 4 maintenant !

À ceux des années nancéennes,

François, le meilleur covoitureur qu'une touingo-quasi-décapotable ai jamais connu, « Rolling on the river », comparse des -rares- cours de P2, et sommelier hors-pair (de Gin). Les kilomètres et le quotidien nous ont éloigné, mais tu resteras toujours un ami sacré.

Mariu, des pistes des Vosges (souvenir du Mont d'or GEANT), aux baleines de Tadoussac, en passant par les ballades lyonnaises souvent conclues par un stop à terre Adélice, c'est toujours des moments géniaux qu'on partage avec toi. Et maintenant que vous êtes trois, avec **Clémentine** et **Nico** (quand même, le chanteur des Broken Teeth !!!), ça va être encore trois fois plus mieux !

Perrine, et PO, qui ont passé leurs thèses avant moi (grrr) en mettant la barre très haut !! Merci à vous 2 d'avoir été les david et cathy guetta (mouais bof la référence ☺) des soirées Nancéennes, en mettant le feu à la coloc du fond du jardin, mais aussi en nous réunissant chaque année depuis, consolidant à chaque fois le lien qui nous unit.

Mathilde, avec qui partager 9m² pendant 6 mois restera un super souvenir. Sans oublier nos nombreux trajets en train, nos rencontres en soirées ou auberges de jeunesse polonaises ou hongroises... ! J'écoutes toujours les Trash Croutes !

Ruben, pour les souvenirs de vodka polonaise, de pierogi, de sodabi..et de ski ! Rendez-vous le 14 ;) !

Anne, pour tes playlists en or, qui faisaient briller nos trajets en touingo. Les occasions de se voir se font rares, mais vous serez toujours les bienvenus à Grenoble, ou ailleurs !

Elise, Blaise, pour vos soirées dans votre coloc, malgré le voisin kimoun ! Encore bienvenue au petit Léon.

À Sandra, et Vivien, derniers de la liste, mais parce que vous avez aussi un pied dans le deuxième paragraphe ☺. Sandra, j'ai appris à te connaître à Grenoble, et suis très heureuse d'avoir construit cette amitié entre nos émois (bons et moins bons) de l'internat. Je me souviendrais toujours de notre arrivée en TER et de la découverte des paysages montagneux, et de notre paquet de cigarette « préventif » acheté le premier jour! (d'ailleurs où est-il ?!). J'ai hâte de venir faire des bbq chez vous à Jallas, et promis, on viendra même les soirées brumeuses d'hiver!!

Aux grenoblois, de toujours ou d'adoption,

Laure, premier sourire rencontré au CHU de Grenoble ! Les après-midi du 5eB resteront mythiques, entre GangnamStyle et les JO de Londres, mais aussi PL épiques et myelo dans le nerf sciatique.. Bref, depuis vous êtes 4, et j'ai hâte de vous voir grandir, histoire d'en prendre de la graine.

Caro, deuxième sourire du CHU ! Beaucoup de rires aussi au 5eB, et à côtés. Même si tu as gagné le concours de « qui passe sa thèse avant l'été » (grrr), je vous souhaite le meilleur à toi et Gaby.

Mylène, toujours partante pour un apéro, un barbecue, une rando..bref, à peu près tous les plaisirs de la vie !

Brune, meilleure co-interne de Médecine Interne ! Souvenir du premier jour de présentation au 3eme étage, mi excitées-mi terrorisées ☺. On a eu quasiment le même parcours, sans réussir à se croiser une seule fois en stage.. Tu es devenue une « grande » bien avant moi, sur le plan pro mais pas que ..!

Salomé, mon petit disciple, mais aussi l'unique interne qui possède dans sa poche de blouse un stylo 6 couleurs licorne, tout en restant tout simplement la mega big boss d'infectiologomedecineinterne. Heureuse de te connaître et d'avoir partagé tant de moments musicaux, avec une justesse vocale dont le 3eA se souvient. Hein Hubert, Alban et Maxime ?

Elodie, rencontrée pour de vrai, trop tard dans l'internat ! Bonne route à Annecy, on aura sans doute l'occasion de bosser ensemble, mais j'espère aussi de faire plein d'autres choses !

Julian, pour les fake-coups de fils du 4eC, qui retardaient sensiblement notre heure de sortie de stage..on pourrait même faire durer le plaisir pendant les 2 prochaines années.. ?

Damien, Laury, et tous les Mayens. Entre le pingpong sur la table à manger, les supers soirées déguisées passées avec des gens géniaux (parfois moins géniaux, genre « pas très polis en gros 4x4 BMW » !), les bbq sur le trottoir, les concert de manu chao à Firminy.. C'est plein de souvenirs, auxquels s'en ajouteront plein d'autres j'espère.

Morgann et Mathieu, pour nos soirées de dégustations, mais aussi pour les karaokés sur Francis Cabrel ! J'ai hâte de vous fêter tous les 2, très bientôt !

Et puis le meilleur pour la fin, merci à toi, **Maxime,** pour ta présence à mes côtés. Tu sais me rassurer, m'encourager, me faire oublier les soucis et nous faire avancer. J'espère que la route que l'on est en train de construire (avec un bon « enrobé » ☺) sinuera dans de belles montagnes, passera près de l'eau, et ira très loin. Je suis heureuse avec toi, merci pour tout ça.

Table des matières

Introduction générale.....	14
Résumé en français	17
Article : Prevalence of bacteremia and infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus in urine culture.	18
Abstract	18
Abbreviations	19
Introduction	20
Methods.....	22
Study population and protocol.....	22
Statistical analysis	23
Results.....	24
Discussion	30
SABU and SAB.....	30
SABU, SAB and IE	31
Conclusion	34
References.....	36

Introduction générale

Staphylococcus aureus, communément appelé staphylocoque doré, est une bactérie responsable d'un large spectre de pathologies, allant du furoncle d'évolution simple et bénigne à l'endocardite compliquée d'emboles septiques. A l'examen microscopique l'organisme apparaît comme des cocci, regroupés en amas, et prenant la coloration de Gram (Figure 1).

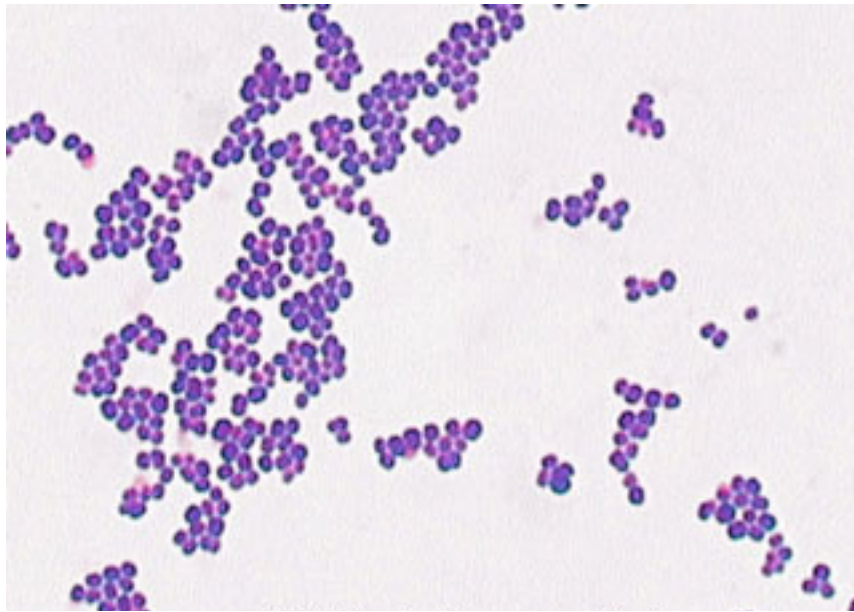


Figure 1 *S. aureus*, coloration de Gram. ASM Microbelibrary Smith©

L'homme est l'un des réservoirs naturels de *S. aureus*, qui est retrouvé au niveau cutanéomuqueux : aisselles, aines, narines (1). Trente à 50 % des sujets sains sont colonisés, dont 10 à 20 % de manière persistante (1,2). Les patients colonisés ont plus de risque de développer des infections invasives (3).

S. aureus était originellement sensible à tous les antibiotiques de la famille des pénicillines. Suite au développement et à l'usage des antibiotiques, *S. aureus* a acquis plusieurs gènes de résistance par transmission horizontale : le gène *blaZ*, qui code pour la synthèse d'une pénicillinase lysant le cycle β -lactame des pénicillines G et A, puis le gène *mecA*, qui entraîne une modification d'une de ses protéines de liaison à la pénicilline (PLP2a), conférant une

résistance à la méticilline (SAMR) mais aussi à toutes les bêta-lactamines (à l'exception de la ceftaroline et du ceftobiprole).

On assiste, depuis la fin des années 1990, à une augmentation des infections à *S. aureus* et notamment des bactériémies, probablement en lien, entre autres, avec l'utilisation croissante de matériel endovasculaire (4). Les bactériémies (SAB) et les endocardites infectieuses dues à *S. aureus* sont des infections invasives sévères, associées à une mortalité et morbidité importante (respectivement 20-30% et jusqu'à 35%(4,5)). L'instauration précoce d'une antibiothérapie adaptée a été montrée comme un facteur déterminant de la survie et de succès thérapeutique de ces deux pathologies(6-8).

L'isolement de *S. aureus* dans un examen cyto bactériologique urinaire (bactériurie à *S. aureus*, SABU) est un événement peu fréquent, représentant entre 1,3 et 4,1% des prélèvements urinaires positifs (9-11). La pathogénicité de ce germe au niveau des voies urinaires est discutée. Certains auteurs rapportent des cas de réelles infections urinaires ascendantes, le plus souvent chez une population particulière de patients, âgés, et porteurs de cathéters urinaires au long court ou ayant bénéficié de gestes urologiques récents (9,10,12,13). Bien qu'une étude ait mis en évidence la capacité d'adhérence de *S. aureus* à une glycoprotéine de la surface de la vessie (GP51), ce phénomène était observé seulement *in vitro*, et sans corrélation clinique (14).

Si un mécanisme d'infection ascendante (comparable à celui développé par *E. coli*) est peu convaincant, une diffusion hématogène est par contre une hypothèse alternative pour expliquer la présence d'un tel germe au niveau urinaire. Des études chez l'animal ont montré la formation d'abcès rénaux suite à une injection intraveineuse de *S. aureus* (15). Chez l'homme, des séries autopsiques de patients présentant une SAB ont retrouvé des abcès rénaux de manière inconstante (9,16). Responsable de la formation de métastases septiques rénales, une SAB pourrait donc être révélée par la présence du même germe dans les urines. Plusieurs auteurs ont étudié la signification clinique de l'isolation d'une SABU en cas de SAB. Il a été montré que

chez les patients présentant une SAB, la présence d'une SABU est associée à une mortalité plus importante (17) et une fréquence plus importante d'endocardite infectieuse (18). Cependant, il existe peu de données récentes sur les caractéristiques cliniques des patients présentant une SABU, et sur la prévalence de l'association à une bactériémie et une endocardite infectieuse. Nous avons donc conduit une étude pour explorer cette question.

Résumé en français

Introduction : L'isolement d'un *Staphylococcus aureus* dans les urines (bactériurie à *S. aureus*, SABU) est un évènement rare, pour lequel il n'existe aucune recommandation. Du fait du faible tropisme de *S. aureus* pour les épithéliums urinaire et digestif, une infection urinaire primitive est moins probable qu'une diffusion hématogène, par une bactériémie à *S. aureus* (SAB) et une endocardite infectieuse. De par leur gravité, ces deux pathologies doivent être diagnostiquées sans délai. Nous avons cherché à déterminer dans quelle mesure une SAB et une endocardite étaient associées à une SABU.

Méthodes : Nous avons conduit une étude monocentrique rétrospective et observationnelle, menée au CHU de Grenoble-Alpes. Les dossiers de tous les patients ayant présenté un ECBU positif à *S. aureus* entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2014 ont été étudiés. Pour chaque patient, étaient recueillis les caractéristiques démographiques, les comorbidités et gestes urologiques passés et présents, ainsi que les données bactériologiques des prélèvements urinaires et sanguins. Les diagnostics d'endocardite reposaient sur les critères modifiés de Duke.

Résultats : Six-cent quatre-vingt-quatre patients présentant au moins un épisode de SABU sur la période ont été inclus. Pour 408 d'entre eux (59,6%), au moins une hémoculture était réalisée et révélait une SAB dans 122 cas (29,9%). Parmi ces 122 patients, une échographie cardiaque était réalisée dans 85 cas (69,7%). Chez ces 85 patients, 47 (55,3%) présentaient une endocardite infectieuse (19 certaines, 28 possibles).

Les patients bactériémiques avaient des taux sanguins de protéine C-réactive et de créatinine significativement plus élevés, et significativement moins de cathéters urinaires, que ceux ayant des hémocultures négatives. Parmi les patients bactériémiques, ceux présentant une endocardite avaient moins de comorbidités urologiques, et avaient reçu moins de gestes urologiques récents que ceux sans endocardite. Si l'on pose l'hypothèse que les patients ayant bénéficié de la réalisation d'hémocultures ne différaient pas de ceux n'en n'ayant pas eues, et que les patients ayant bénéficié de la réalisation d'une échographie cardiaque ne différaient pas de ceux n'en n'ayant pas eue, 63 endocardites ont pu théoriquement être non-diagnostiquées dans notre population de SABU.

Conclusion : Lorsqu'elles sont recherchées chez les patients présentant une bactériurie à *S. aureus*, une bactériémie est diagnostiquée dans 29,9% des cas, et une endocardite infectieuse est diagnostiquée dans 55,3% des cas présentant une bactériémie. Ainsi, il apparaît qu'une SABU est fréquemment associée à une SAB voire une endocardite. En cas d'ECBU positif à *S. aureus*, des hémocultures doivent être réalisées, et une endocardite infectieuse recherchée si elles sont positives.

Mots-clés : *Staphylococcus aureus*, bactériémie, bactériurie, endocardite

Article : Prevalence of bacteremia and infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* in urine culture.

ABSTRACT

Introduction: Isolation of *S. aureus* in urine culture (*S. aureus* bacteriuria, SABU) is a rare event, and no clear guidelines exist concerning the management of such event. Given the low tropism of *S. aureus* for the urinary and digestive epithelia, primary staphylococcal urinary tract infection is less probable than a haematogenous mechanism, i.e. *S. aureus* bacteremia (SAB) and infective endocarditis. Given the severity of these diseases, they should be recognized early. We aimed to determine to what extent SAB and endocarditis were associated with SABU.

Patients and Methods: We conducted a retrospective, observational and single-center study at the Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France. Medical records of all patients who had presented urine culture yielding *S. aureus* between the 1st January 2007 and 31th December 2014 were reviewed. For each patient, past or present urological events and surgery, urine and blood results, and (if any) echocardiography results, were collected. Endocarditis diagnosis relied on Duke modified criteria.

Results: Six-hundred eighty-four patients with at least one episode of SABU were included. Blood culture was performed for 408 (59.6%), in whom a SAB was diagnosed in 122 cases (29.9%). For these 122 patients, echocardiography was performed in 85 (69.7%). Forty-seven infective endocarditis were diagnosed (55.3%) (22 definite, 28 possible). Among patients with blood culture, those with SAB had significantly higher C-reactive protein and creatinine blood levels and significantly less urinary tract catheterization than those without SAB. Among patients with bacteremia, those with an infective endocarditis has less urological comorbidities, and had received less frequently a recent urological surgery than those without endocarditis. If assuming that the patients with blood culture (either positive or negative) were not different from the patients who had not, and that the patients with positive blood culture who received an echocardiography were not different than the ones who did not, 63 endocarditis cases may have been theoretically underdiagnosed in the whole SABU population.

Conclusion: Among the patients with SABU, SAB is detected in 29.9% of patients who had blood culture, and diagnosis of definite/probable infective endocarditis is made in 55.3% if sought in patients with SAB. It appears therefore that SABU is frequently associated with SAB/endocarditis; blood cultures and (if positive) echocardiography should be systematically performed in case of SABU.

Keywords : *Staphylococcus aureus*, bacteremia, bacteriuria, endocarditis

ABBREVIATIONS

CRP: C-reactive protein

IE: Infective endocarditis

SAB: *S. aureus* bacteremia

SABU: *S. aureus* bacteriuria

TTE: Trans-thoracic echocardiography

TEE: Trans-esophageal echocardiography

UTC: Urinary tract catheterization

UTI: Urinary tract infection

MSSA: Methicillin-susceptible *S. aureus*

MRSA: Methicillin-resistant *S. aureus*

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus is a major pathogen of both nosocomial and community-acquired bloodstream infections. Laupland and al. observed an annual incidence of *S. aureus* bacteremia (SAB) of 26.1 per 100.000 in the general population in an international prospective surveillance study (19). *S. aureus* is responsible for 16% to 31.6% of infective endocarditis (IE)(20–22), which may be the most severe form of bloodstream infection. SAB mortality has not changed in 20 years (23), and still reach 20 to 30%, and up to 35% in case of infective endocarditis (IE)(4,5). An IE is diagnosed in 12-24% of SAB cases, and 40% of IE happen in patients without “classical” risk factors (e.g., valvular heart disease or injection drug use) (4).

Isolation of *S. aureus* in urine culture is an infrequent event, and occurs in 1.3-4.1% of total urine cultures (9–11). Conflicting data are reported in the literature concerning the meaning of *S. aureus* bacteriuria (SABU). Due to his lack of tropism for urinary tract epithelia, the isolation of *S. aureus* in urine is unlikely to reflect an ascendant urinary tract infection (UTI), by contrast with *E. Coli* isolation. However, *S. aureus* may be considered as an agent of primary UTI in certain contexts, especially in elderly patients with urinary tract catheterization (UTC) (12). Conversely, some facts suggest an hematogenous mechanism to explain SABU. Experimental studies in animal models showed that intravenous administration of *S. aureus* results in the formation of renal abscess (15). In human autopsies after a death from SAB, cases of renal abscess are reported (9,16). Baraboutis et al. compared patients with urinary samples positive for *S. aureus* without SAB, to patients with *E. coli* UTI, and found that patients with *S. aureus* SABU had significantly more frequent inflammation of intravenous line insertion site, and had more frequently received a recent central line replacement (24). The results of a study by Asgeirsson and al. also support the hypothesis that SABU results from hematogenous seeding

of SAB (they however considered that a *S. aureus* UTI may be responsible of a minority (5.7%) of their SAB) (18).

Impact of concomitant SABU in case of SAB has been well studied. SABU has been shown in some studies to be a risk factor of mortality in patients with SAB (17), and to be associated with endocarditis (18). However, others works did not show any impact of SABU for SAB patients (10,25).

There is less data about frequency of bacteremia and endocarditis in patients with SABU, and SABU is often considered as a contamination result (9). Here, we aimed to describe the population presenting with SABU in our center, and particularly the prevalences of bacteremia and infective endocarditis.

METHODS

Study population and protocol

We performed a retrospective study in the Centre Hospitalier Grenoble Alpes, a tertiary care center of 2,100 beds. Urine cultures yielding *S. aureus* between January 1st 2007 and December 31st 2014 were retrieved retrospectively, and patients 15 years or older were included in the analysis. If a patient had more than one SABU episode, only the first was included. Patients with missing data were excluded. Polymicrobial urine culture (*S. aureus* with another pathogen) were included.

We reviewed the medical records for included patients and collected relevant data: demographic characteristics, comorbidities (including urological ones: uro-genital abnormalities, definitive urinary derivation device), UTC status (indwelling urinary catheter, suprapubic catheter), recent history of urinary tract surgery/obstruction in the last 4 weeks (including kidney, prostatic, vesical, or urethral surgery, and double J stent), urine culture characteristics, blood culture results (when performed), creatinine and C-reactive protein (CRP) levels in blood, sensitivity to methicillin of the isolated *S. aureus*, other sites infected by *S. aureus* (if any), echocardiography (transthoracic (TTE) or transesophageal (TEE))(when performed), and survival at 1 month and 1 year. Infective endocarditis diagnosis was retrospectively retained according to the modified Duke Criteria (definite, possible or no endocarditis)(26).

Urine and blood cultures were performed in the hospital bacteriology laboratory. Urine cultures were performed routinely on chromogenic growth agar media (BioMerieux[®]); identification and antibiogram of pathogens were made by automatized VITEK 2 system (BioMerieux[®]). Blood cultures were performed on BacT/Alert system (BioMerieux[®]), and incubated 5 days or until bacterial growth.

Leukocyturia was defined by a leukocyte count over than 10^3 /mL, and bacteriuria by a count over 10^3 CFU/mL.

SAB was defined by the isolation of *S. aureus* in at least one blood culture. Nosocomial bacteriuria was defined if the positive urine culture was made after more than 48 hours of hospitalization.

The study was reviewed by the Ethical Committee from the local Center of Clinical Investigation (CECIC), not requiring obtaining informed consent on an individual basis due to the retrospective nature of the study.

Statistical analysis

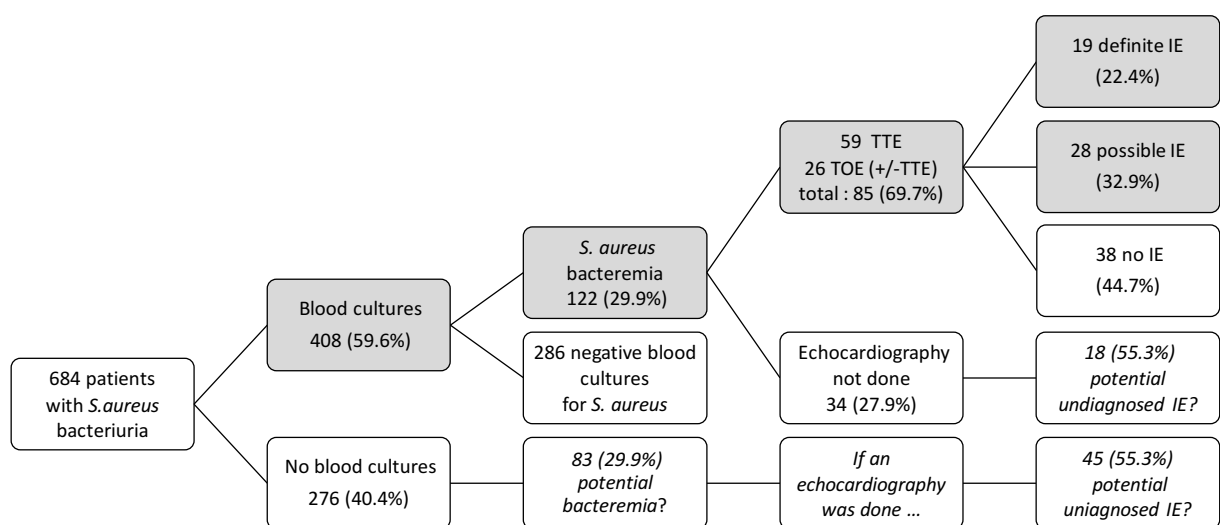
Pearson chi square test, or Fisher's exact test when needed, were used for comparing categorical data. Student t-test was used for the comparison of continuous variables. A p-value of less than 0.05 was used for significance.

RESULTS

During 8 years, around 140,800 urine samples were processed at our laboratory. Of the 63,360 positive urine culture results, 951 (1.5% of positive urine cultures) yielded *S. aureus*. By comparison, *E. coli* was isolated in 23,443 cases (37%). As some patients had several positive samples, we only included 684 SABU episodes. In 453 sample (66,2%) *S. aureus* alone was found, whereas 231 were polymicrobial.

Our population study was majority male (60.0%), with a mean age of 69.6±20 years. Forty-three percent had urologic comorbidities and 22.8% had recently underwent a urologic procedure in the last 4 weeks. Urinary tract catheterization was noticed in 28.8% (either short or long term device). SABU was of community origin in 46.8%, and was due to methicillin-resistant *S. aureus* in 30.7%. MRSA was significantly more frequent in case of UTC (37% vs 24%, $p = 0.001$), and in case of hospital-acquired infection (34.8% vs 26.1%, $p = 0.017$). In our population, 408 (59.6%) underwent blood culture, which were positive in 122 (29.9%). In 86 (70.5%), positive urine culture was performed before positive blood culture.

Figure 2 Flow chart



Four hundred and eight (59.6%) had at least one blood culture performed. Among them, SAB was detected in 122 patients (29.9%) (Figure 2). Table 1 displays the differences between the

patients with positive vs negative blood cultures (when performed). Population with or without SAB were not different for age, diabetes, urological comorbidities or procedure, community-onset or nosocomial bacteriuria and bacteriuria count. There were more male patients in the positive blood culture group (76.2% vs 58.0%, $p = 0.001$).

Table 1. Comparison between patients with positive and negative blood cultures.

Patients characteristics	Patients with <i>S. aureus</i> bacteriuria with blood cultures		<i>p</i> value
	Positive blood cultures for <i>S. aureus</i> n = 122 (%)	Negative blood cultures n = 286 (%)	
Mean age (y)	72.3±17	71.0±19	0.988
Male	92 (75.4)	165 (57.7)	0.001
Community-onset bacteriuria	63 (51.6)	111(38.8)	0.051
Presence of diabetes	31 (25.4)	68 (23.8)	0.772
Presence of urologic comorbidities	45 (36.9)	125 (43.7)	0.254
Presence of recent urological procedures	18 (14.8)	61 (21.3)	0.135
Intravesical catheter	35 (28.7)	124 (43.3)	0.002
Methicillin sensitivity: MSSA	91 (74.6)	182 (63.6)	0.042
Polymicrobial bacteriuria	27 (22.1)	112 (39.1)	0.005
Protein-C-reactive mg/L	172.4±118	96.3±84	< 0.001
Creatininemia μ Mol	136.4±117	121.4±117	0.011
Urine colony count ^a			
<10 ⁴ CFU/mL	6 (4.9)	33 (11.7)	0.063
10 ⁴ -10 ⁵ CFU/mL	37 (30.3)	81 (28.6)	0.707
>10 ⁵ CFU/mL	76 (63.9)	168 (59.7)	0.505
Leukocyturia count ^b			
<10 ⁴	18(14.8)	19 (6.6)	0.002
10 ⁴ -10 ⁵	62 (50.8)	181 (63.3)	0.021
>10 ⁵	40 (32.8)	84 (28.3)	0.865
30-day mortality	30 (24.6)	29 (10.1)	0.001
1-year mortality	43 (35.2)	66 (23.1)	0.009

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. a. Data missing for 7 patients, b: Data missing for 4 patients

In univariate analysis, patients with positive blood cultures had significantly less UTC (28.7% vs 43.3%, $p = 0.002$), presented more frequently methicillin sensible *S. aureus* infection (74.6% vs 63.6%, $p = 0.04$), had more frequently a pure urine culture of *S. aureus* (87.9% vs 60.9%, $p = 0.005$), had a higher C-reactive protein blood level (172.4±118 mg/L vs 96.3±84 mg/L, $p < 0.001$) (Figure 3), and a higher creatinine blood level (136.4±117 µMol vs 121.4±117 µMol, $p = 0.011$) (Figure 4). The leukocyte urine count was not significantly different in the 2 groups ($10^{4.7}$ vs 10^5 l, $p = 0.065$).

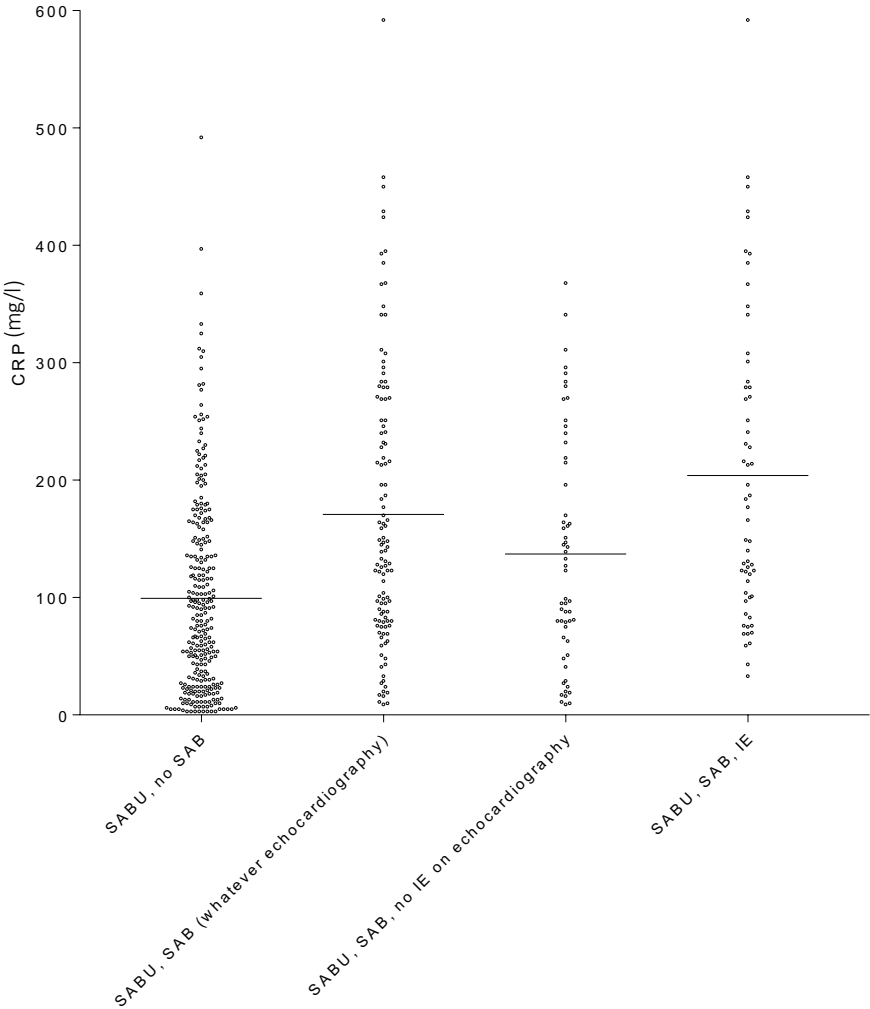


Figure 3 CRP level according to the diagnosis

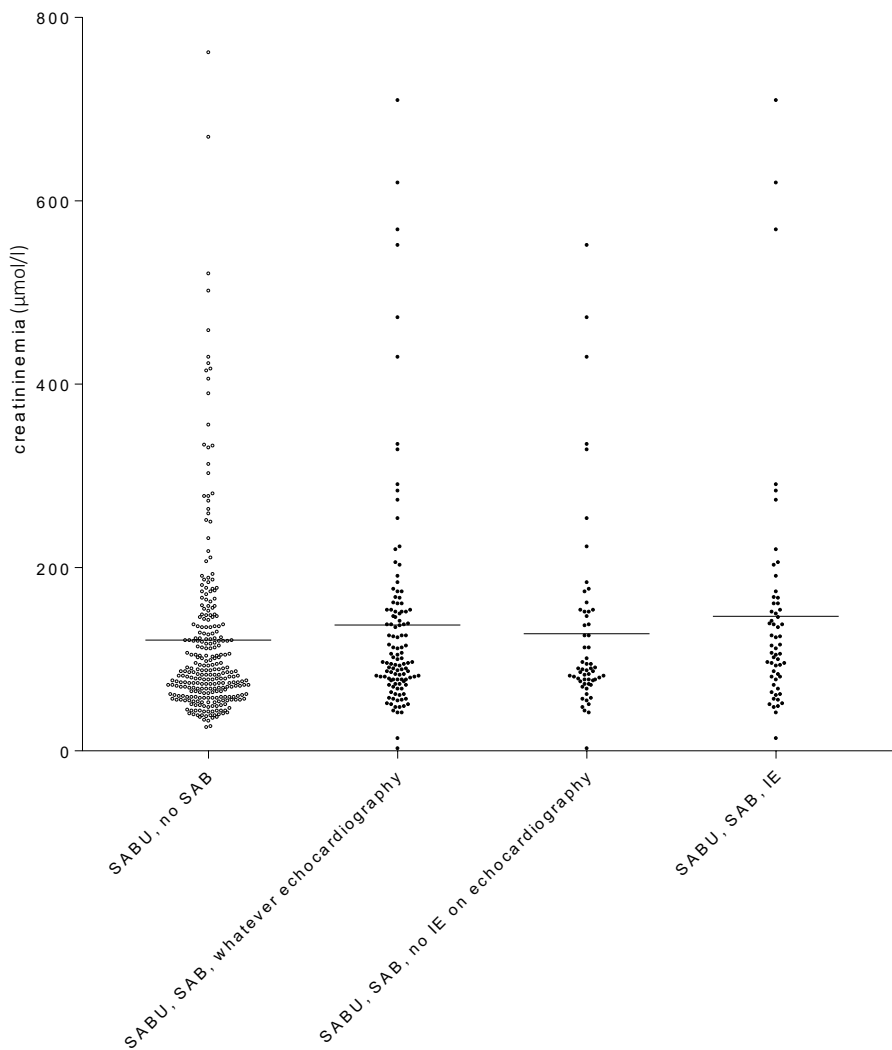


Figure 4 Creatininemia level according to the diagnosis

An echocardiography (TTE or TEE) was performed for 85 patients of the 122 with SAB (69.7%). In this population, an infective endocarditis was diagnosed in 47 patients (55.3%), with 19 definite cases and 28 possible cases (Figure 2).

The table 2 shows the differences between patients with and without a diagnosis of infective endocarditis (definite or possible) among patients with SAB and in whom an echocardiography has been performed. In univariate analysis, patients with endocarditis had significantly less urological comorbidities (20.8% vs 56.8%, $p = 0.002$), had underwent less frequently a recent urological procedure (4.2% vs 24.3%, $p = 0.020$), and had a significantly higher blood CRP level (219.1 ± 130 mg/L vs 136.5 ± 96 mg/L, $p = 0.002$). There was no difference concerning age,

methicillin sensitivity, UTC, polymicrobial bacteriuria, blood creatinine level, leukocyte urine count, and bacteria urine count.

Table 2. Comparison between patients with or without infective endocarditis among those with SABU and SAB.

Patients characteristics	Patients with SABU and SAB		p value
	IE N=48 (%)	No IE N=37 (%)	
Mean age (y)	73.6±14	70±20	0.262
Male	38 (79.2)	29 (75.7)	0.807
Community-onset bacteriuria	33 (68.8)	13 (35.1)	0.002
Diabetes	13 (27.1)	12 (32.4)	0.799
Urologic comorbidities	10 (20.8)	21 (56.8)	0.002
Recent urological procedures	2 (4.2)	9 (24.3)	0.020
Intravesical catheter	8 (16.7)	12 (32.4)	0.130
Methicillin sensitivity: MSSA	39 (81.3)	25 (67.6)	0.115
Polymicrobial bacteriuria	13 (27.1)	8 (21.6)	0.703
Protein-C-reactive mg/L	219.1±130	136.5±96	0.002
Creatininemia µMol	138.4±126	116.0±83	0.209
Urine colony count^a			
<10 ⁴ CFU/mL	3 (6.3)	1 (2.7)	0.787
10 ⁴ -10 ⁵ CFU/mL	16 (33.3)	12 (32.4)	> 0.999
>10 ⁵ CFU/mL	28 (58.3)	24 (64.9)	0.787
Leukocyturia count^b			
<10 ⁴	8 (16.6)	8 (21.6)	0.762
10 ⁴ -10 ⁵	27 (56.3)	14 (37.8)	0.142
>10 ⁵	13 (27.1)	13 (35.1)	0.573
30-day mortality	14 (29.2)	2 (5.4)	0.012
1-year mortality	21 (43.8)	5 (13.5)	0.034

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. a. Data missing for 1 patient, b: data missing for 2 patients

Considering the incidence of SAB in patients with SABU (29.9%), and the incidence of IE in patients with SABU and SAB (55.3%), and if we arbitrarily assume that the groups of patients with and without diagnostic procedure (blood culture in case of SABU; echocardiography in case of SAB) are comparable, it is possible that several IE diagnoses have been missed.

Concerning the 34 patients with SABU and SAB and for whom no TTE nor TEE had been performed, a diagnosis of IE may have been missed in 18 (55.3%). Concerning the 276 patients who did not benefit blood culture, 83 (29.9%) may have SAB, and a diagnosis of IE may have been missed in 45 (55.3%).

DISCUSSION

In our study, *S. aureus* was isolated in 1.5% of all positive urine culture, which is close to other reports (1.3%-4.1%)(9,10,13). The proportion of MSSA among SABU isolates was 69.3%, consistent with the local ecology.

SABU and SAB

As a SABU may result from SAB, we aimed to study the patients with SABU in our center, to determine the prevalence of bacteremia and infective endocarditis in this population. We observed that 17.8% of patients with SABU had a diagnosis of SAB, and 29.9% if we consider the group in whom blood cultures were performed. Other authors report a lower proportion of SAB among patients with SABU, between 8.3% and 14.9%, but without reporting the amount of blood culture performance (9,12,27–30). Regarding our result, performing blood culture in patients with SABU appears to be crucial. Men were predominant in our SABU population (60.0%). Blood cultures were performed in men and women in not significantly different proportions (62.3% vs 55.5%, $p = 0.087$). Men presented SAB more often than women (35.8% vs 19.9%, $p = 0.001$); most of other cohort studied only male (veteran) patients (9,12,16,24) and could not analyze this factor.

UTC has already been reported to be the main predisposing factor for SABU (OR 10.21 [2.99-34.81])(24). We observed that 28.8% of our patients had UTC, a lower proportion compared with other reports (42.9-82%), in particular the one concerning older and dependent patients (12)). In our study, blood cultures were more frequently negative in the UTC sub-group (77.8% vs 62.0%, $p = 0.002$). Yielding *S. aureus* in urine culture in a UTC context, may therefore result more frequently from ascendant device colonization. The trend we observed for a lower leukocyte urine count in the subgroup of bacteremic patients suggests a non-urinary origin of the *S. aureus* infection. The significant correlation found between CRP level and positive blood culture was expected.

SABU, SAB and IE

We observed that 55.3% of patients with SABU and SAB who received an echocardiography had a diagnosis of IE (22.4% definite and 32.9% possible). The prevalence of IE among the patients with SABU and SAB patients, no matter of the performance of echocardiography, was 38.5% (15.6% definite, 23.0% possible). To our knowledge, this proportion of IE in patients with SABU is lower in all other studies, but they used different methods of data collection and analysis. Asgeirsson and al observed 18.8% of IE in a cohort of patients with SAB and SABU (18). Ekkelenkamp found 16.7% of IE if the SABU was diagnosed on the same day as SAB, but only 4% if SABU was diagnosed another day (within a 5 years period)(10). In our series, 69.7% of patients with SAB received an echocardiography. It is a higher proportion than reported in 2 recent SAB cohorts (INSTINCT: 39.8%, and SABG: 57.4% (31)), but similar to a more recent SAB study by Le Moing and al (60%)(4). This result (a high proportion of patients with echocardiography) reflect good practices in our center, as echocardiography has been recommended for all SAB by some authors (5). We observed a trend of more MSSA in the IE sub-group (81.3% vs 67.6% $p = 0.115$), as Le Moing and al. showed in a prospective SAB study a more frequent IE proportion in their SAB community population (21%, OR : 2.9 (2.0-4.3)(4)).

As for SAB, the significant correlation between CRP level and IE diagnosed was expected. In previous reports, urological comorbidities or recent urological procedure have been associated with SABU (9,24). In patients with SABU but without these two characteristics, infective endocarditis is more frequent in our study.

Several other studies have concerned SAB, and the clinical impact of a concomitant SABU. Between 7.8% and 16.3% of patients had SABU during SAB (10,18). Concomitant SABU was associated with an increased rate of endocarditis (OR 6.68), ICU admission (OR 2.84) and complicated SAB (18,32). Chihara et al also identified SABU as a death risk factor (HR 2.9, $p = 0.004$)(17). These results show that the isolation of *S. aureus* in urine may reflect

a more disseminated, severe disease. Even if Choi et al. did not observed any association with severity nor mortality, they found a link between SABU and a recent urology procedure, spondylitis, and (somehow confusingly) urinary infection (25).

Because of the lack of data in most of medical files, we did not collect clinical signs of UTI (e.g., pollakiuria). This may have only limited impact on our results, as previous studies have shown that a majority of patients with SABU (60%-80%) do not have symptoms suggestive of UTI (33). “Real” UTIs due to *S. aureus* have been reported by some authors (10,12), and were always associated with vesical catheter or urologic abnormalities. In our result, we have identified two groups of patients: patients with urological comorbidities or recent urological procedure, who may have acquired *S. aureus* by an ascendant mechanism, and in which SABU occurs without other focus of infection; and patients in whom a hematogenous mechanism is probably involved and in whom SAB and IE should be searched.

Our study has several limitations, mostly due to its retrospective and monocentric nature. Indeed, not all patients with SABU received blood culture, and not all patients with SAB received an echocardiography. This point could impact the exhaustiveness of our result, but reflects real practice. We did not determine whether patients received antibiotics at the time of blood culture: in case of antibiotic therapy, negative blood cultures may result from the antibiotic effect, not from the absence of bacteremia. Moreover, we did not take a control group (e.g., patients with urine cultures positive for another bacteria).

However, this is the largest retrospective series of patients with SABU. Regarding our results, it appears that blood cultures are mandatory in SABU patients, particularly in case of high CRP level, high creatininemia level, no UTC, and low leukocyte urine count. Moreover, if these blood cultures reveal SAB, there is a high risk of IE, and TTE/TEE should be performed. Further prospective studies are needed to identify more precisely which patients are most at risk.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the Bacteriology Laboratory, especially Jean-François Rey, for their valuable help in collecting data.

DISCLOSURE

The authors received no financial support to carry out this study.

CONCLUSION

Thèse soutenue par : Fanny ANDRY

Titre :

« Etude des bactériuries à *Staphylococcus aureus* et prévalence de l'association à une bactériémie et une endocardite infectieuse ».

CONCLUSION

L'incidence des infections à *S. aureus* est en augmentation depuis les 10 dernières années (+29% entre 2012 et 2013 au CHU de Grenoble-Alpes) ; leur incidence actuelle en France est de 26,1/100000 habitants. Les bactériémies et les endocardites infectieuses dues à ce germe présentent une mortalité notable (respectivement 25% et 35%), malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques.

L'isolement de *S. aureus* lors d'un examen cyto bactériologique urinaire (SABU) est un évènement rare (moins de 5% des prélèvements urinaires positifs), et dont la signification clinique est discutée dans la littérature. Nous avons souhaité déterminer dans quelle mesure la présence d'un tel germe au niveau urinaire résultait d'une diffusion hématogène, conséquence d'une bactériémie, voire d'une endocardite.

Nous avons pour ce faire mené une étude monocentrique, rétrospective et observationnelle sur les patients présentant une SABU au CHU de Grenoble Alpes, du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2014, et déterminé la prévalence a) d'une bactériémie au même germe et b) d'une endocardite infectieuse.

Au sein des 684 patients présentant une SABU sur la période d'étude, 59.6% ont bénéficié d'hémocultures, et une proportion importante (29.9%) présentait une bactériémie. Parmi les patients bactériémiques qui avait eu une échographie cardiaque (69.7% des cas), 55.3% présentaient une endocardite selon les critères

diagnostiques modifiés de Duke (19 certaines, 28 possibles). Ces proportions sont plus élevées que celles rapportées dans la littérature.

Les patients présentant une bactériémie avaient significativement moins de cathéter intra-vésicaux, et des taux sanguins de protéine C réactive (CRP) et de créatinine significativement plus élevés par rapport à ceux ayant des hémocultures négatives. Par ailleurs, les patients présentant une endocardite avaient un taux sanguin de CRP significativement plus élevé, et significativement moins de comorbidités urologiques ou de geste urologiques récents que les patients bactériémiques sans endocardite.

Ces résultats montrent que l'hypothèse d'une endocardite infectieuse doit systématiquement être évoquée chez les patients présentant une SABU. Ils montrent aussi que différents points peuvent permettre d'identifier une population plus à risque de présenter une bactériémie en cas de SABU, et une endocardite en cas de bactériémie (absence d'antécédent urologique ou de geste urologique récent, absence de cathéter urinaire, taux sanguin élevé de CRP et créatinine). La réalisation d'hémocultures est probablement efficiente chez ces patients, afin d'effectuer le diagnostic d'une éventuelle bactériémie ou endocardite, dont la précocité des diagnostics conditionne la morbi-mortalité.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

11/07/12

LE DOYEN



Professeur J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

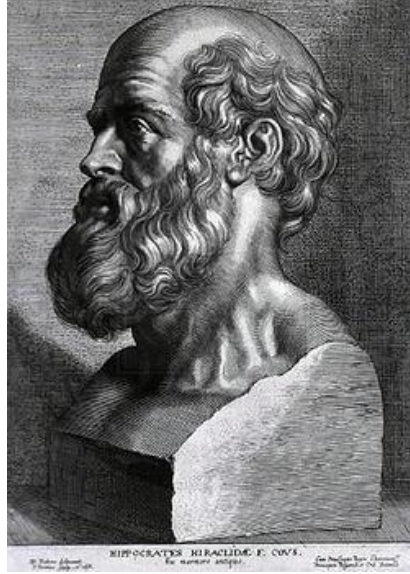
A large, stylized blue ink signature.

Professeur J.A. LONG

References

1. **Lowy FD**. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med*. 1998 Aug 20;339(8):520–32.
2. **Miller RR**, Walker AS, Godwin H, Fung R, Votintseva A, Bowden R, et al. Dynamics of acquisition and loss of carriage of Staphylococcus aureus strains in the community: the effect of clonal complex. *J Infect*. 2014 May;68(5):426–39.
3. **Wertheim HFL**, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JAJW, et al. Risk and outcome of nosocomial Staphylococcus aureus bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004 Aug 21;364(9435):703–5.
4. **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.
5. **Holland TL**, Arnold C, Fowler VG. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia: a review. *JAMA*. 2014 Oct 1;312(13):1330–41.
6. **Leibovici**, Shraga, Drucker, Konigsberger, Samra, Pitlik, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*. 1998 Nov;244(5):379–86.
7. **Puskarich MA**, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol: Crit Care Med. 2011 Sep;39(9):2066–71.
8. **Kuehn BM**. Guideline Promotes Early, Aggressive Sepsis Treatment to Boost Survival. *JAMA*. 2013 Mar 13;309(10):969.
9. **Demuth PJ**, Gerding DN, Crossley K. Staphylococcus aureus bacteriuria. *Arch Intern Med*. 1979 Jan;139(1):78–80.
10. **Ekkelenkamp MB**, Verhoef J, Bonten MJ. Quantifying the Relationship between Staphylococcus aureus Bacteremia and S. aureus Bacteriuria: A Retrospective Analysis in a Tertiary Care Hospital. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 1;44(11):1457–9.
11. **Goldstein FW**. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 Feb; 19(2):112–7.
12. **Muder RR**, Brennen C, Rihs JD, Wagener MM, Obman A, Stout JE, et al. Isolation of Staphylococcus aureus from the urinary tract: association of isolation with symptomatic urinary tract infection and subsequent staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 1;42(1):46–50.
13. **Arpi M**, Renneberg J. The clinical significance of Staphylococcus aureus bacteriuria. *J Urol*. 1984 Oct;132(4):697–700.
14. **Shupp Byrne DE**, Sedor JF, Soroush M, McCue PA, Mulholland SG. Interaction of bladder glycoprotein GP51 with uropathogenic bacteria. *J Urol*. 2001 Apr;165(4):1342–6.
15. **Gorrill RH**. The Establishment of Staphylococcal Abscesses in the Mouse Kidney. *Br J Exp Pathol*. 1958;203–12.
16. **Lee BK**. The Association Between Staphylococcus Aureus Bacteremia and Bacteriuria. *The American Journal of Medicine* 1978 Aug;65:303-6
17. **Chihara S**, Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Staphylococcus aureus bacteriuria as a prognosticator for outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2010;10(1):225.
18. **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*. 2012 Jan;64(1):41–6.

19. **Laupland KB**, Lyytikäinen O, Søgaaard 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 Dis*. 2013 May;19(5):465–71.
20. **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. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May;59(22):1968–76.
21. **Fowler VG**, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. Staphylococcus aureus Endocarditis: A Consequence of Medical Progress. *JAMA*. 2005 Jun 22;293(24):3012.
22. **Fedeli U**, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis* 2011 Dec;11(1). Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-48>
23. **van Hal SJ**, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of Mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Apr 1;25(2):362–86.
24. **Baraboutis IG**, Tsagalou EP, Lepinski JL, Papakonstantinou I, Papastamopoulos V, Skoutelis AT, et al. Primary Staphylococcus aureus urinary tract infection: the role of undetected hematogenous seeding of the urinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010 Sep;29(9):1095–101.
25. **Choi S-H**, Lee S-O, Choi J-P, Lim SK, Chung J-W, Choi S-H, et al. The clinical significance of concurrent Staphylococcus aureus bacteriuria in patients with S. aureus bacteremia. *J Infect*. 2009 Jul;59(1):37–41.
26. **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* 2000 Apr;30(4):633–8.
27. **Al Mohajer M**, Musher DM, Minard CG, Darouiche RO. Clinical significance of Staphylococcus aureus bacteriuria at a tertiary care hospital. *Scand J Infect Dis*. 2013 Sep;45(9):688–95.
28. **Saidel-Odes L**, Riesenberk K, Schlaeffer F, Borer A. Epidemiological and clinical characteristics of methicillin sensitive Staphylococcus aureus (MSSA) bacteriuria. *J Infect*. 2009 Feb;58(2):119–22.
29. **Anderson DJ**, Kaye KS, Sexton DJ. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia after isolation from urine. *Clin Infect Dis* 2006 May 15;42(10):1504–5.
30. **Sheth S**, DiNubile MJ. Clinical significance of staphylococcus aureus bacteriuria without concurrent bacteremia. *Clin Infect Dis* 1997 Jun;24(6):1268–9.
31. **Kaasch AJ**, Fowler VG, Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, Birkholz H, Hellmich M, et al. Use of a Simple Criteria Set for Guiding Echocardiography in Nosocomial Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 1;53(1):1–9.
32. **Pulcini C**, Matta M, Mondain V, Gaudart A, Girard-Pipau F, Mainardi J-L, et al. Concomitant Staphylococcus aureus bacteriuria is associated with complicated S. aureus bacteremia. *J Infect*. 2009 Oct;59(4):240–6.
33. **Al Mohajer M**, Darouiche RO. Staphylococcus aureus Bacteriuria: Source, Clinical Relevance, and Management. *Curr Infect Dis Rep*. 2012 Dec;14(6):601–6.



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 donnerais 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.