



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021 TOU3 2019

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

ALCOUFFE Orancie

**INTERET DES CMI β -LACTAMINES DANS LES ENDOCARDITES INFECTIEUSES
DUES A *STREPTOCOCCUS PYOGENES*, *STREPTOCOCCUS DYS GALACTIAE* ET AUX
*STREPTOCOQUES DU GROUPE MILLERI***

Le 7 mai 2021

Directeur de thèse : MASSIP Clémence, MCU-PH

JURY

Président : ROQUES-CESCHIN Christine, PU-PH

1er assesseur : DELOBEL Pierre, PU-PH

2ème assesseur : PORTE Lydie, PH

3ème assesseur : LAVIE BADIE Yoan, PH

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

| | |
|------------------|----------------------|
| Mme BARRE A. | Biologie Cellulaire |
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| M. BERNADOU J. | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie |
| M. GAIRIN J.E. | Pharmacologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| M. ROUGE P. | Biologie Cellulaire |
| M. SALLES B. | Toxicologie |

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

| | |
|------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M. | Immunologie |
| M. CESTAC P. | Pharmacie Clinique |
| M. CHATELUT E. | Pharmacologie |
| Mme DE MAS MANSAT V. | Hématologie |
| M. FAVRE G. | Biochimie |
| Mme GANDIA P. | Pharmacologie |
| M. PARINI A. | Physiologie |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A. | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B. | Pharmacie Clinique |
| M. VALENTIN A. | Parasitologie |

Universitaires

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique |
| Mme BOUTET E. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie |
| M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| M. GUIARD B. | Pharmacologie |
| M. LETISSE F. | Chimie pharmaceutique |
| Mme MULLER-STAUMONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K. | Chimie analytique |
| M. SEGUI B. | Biologie Cellulaire |
| Mme SIXOU S. | Biochimie |
| M. SOUCHARD J-P. | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F. | Droit Pharmaceutique |
| M. VERHAEGHE P. | Chimie Thérapeutique |

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|--------------------------|----------------------|
| M. DELCOURT N. | Biochimie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B. | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUCH L. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C. | Pharmacie Clinique |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie |
| Mme THOMAS F. (*) | Pharmacologie |

Universitaires

| | |
|-----------------------------|---------------------------|
| Mme ARELLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H. | Parasitologie |
| M. BERGE M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. (*) | Biophysique |
| M. BOUJILA J. (*) | Chimie analytique |
| M. BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS C. | Immunologie |
| Mme COSTE A. (*) | Parasitologie |
| Mme DERAËVE C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme ECHINARD-DOUIN V. | Physiologie |
| Mme EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F. | Toxicologie |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| Mme GADEA A. | Pharmacognosie |
| Mme HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I. | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L. | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C. | Pharmacognosie |
| M. LE NAOUR A. | Toxicologie |
| M. LEMARIE A. | Biochimie |
| M. MARTI G. | Pharmacognosie |
| Mme MONFERRAN S. | Biochimie |
| M. SAINTE-MARIE Y. | Physiologie |
| M. STIGLIANI J-L. | Chimie Pharmaceutique |
| M. SUDOR J. (*) | Chimie Analytique |
| Mme TERRISSE A-D. | Hématologie |
| Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme VANSTEELENDT M. | Pharmacognosie |
| Mme WHITE-KONING M. (*) | Mathématiques |

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|-------------------|----------------------|
| Mme LARGEAUD L. | Immunologie |
| M. LE LOUEDEC F. | Pharmacologie |
| M. MOUMENI A. | Biochimie |
| M. PAGES A. | Pharmacie Clinique |
| Mme SALABERT A.S | Biophysique |
| Mme TRIBAUDEAU L. | Droit Pharmaceutique |

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| | |
|----------------------------|----------------------|
| M. François-Xavier TOUBLET | Chimie Thérapeutique |
|----------------------------|----------------------|

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Christine ROQUES-CESCHIN, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et d'apporter votre expertise de bactériologiste.

A Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de me permettre de bénéficier de vos connaissances en tant que médecin spécialisé dans les maladies infectieuses.

A Madame le Docteur Lydie PORTE, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et d'apporter vous aussi votre savoir d'infectiologue, qui plus est, en tant qu'infectiologue référente pour le service de cardiologie au sein de l'EMI.

A Monsieur le Docteur Yoan LAVIE-DABIE, merci d'avoir accepté de participer également à ce jury et d'apporter votre éclairage de cardiologue.

A ma directrice de thèse, le Docteur Clémence MASSIP, merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse ainsi que d'avoir accepté de partager ta première expérience en tant que directrice de thèse avec moi. Je te remercie pour ta gentillesse, ton attention, tes corrections, ton aide précieuse tout au long de ce travail mais surtout pour ton investissement si précieux.

Aux biologistes de Rodez,

A Madame Dubourdieu, Hélène, Julie, Olivier et Célia pour votre accueil au laboratoire et votre gentillesse. Merci pour cet apprentissage si complet et varié durant ce stage de 6 mois. Merci de m'avoir laissé du temps pour rédiger cette thèse.

A ma famille,

A mes parents, Nathou et JC, sans vous rien n'aurait été possible, merci de m'avoir toujours poussée et encouragée, d'avoir cru en moi. Merci pour tout ce que vous faites pour moi.

A mon frère, Vax, et ma belle-sœur, Aurore, pour être toujours présents, merci pour votre bonne humeur permanente.

A mes deuxièmes parents, Marie-thé et Alain, pour tous ces moments chez vous. Vous avez contribué à mes études comme si j'étais votre fille et je vous remercie sincèrement.

A Eve et Philippe, pour votre gentillesse et votre générosité. A tous ces messages échangés les vendredis, une petite habitude bienveillante.

A mon parrain, Lolo, pour ton soutien toutes ces années à Toulouse et pour ce col de la Pailhères que l'on a monté comme des chefs.

A tout le reste de la famille, mamies et papys, les fouilladais, Flo et Gérard, les cousins, cousines jusqu'au Nord de la France, sans oublier les petites dernières, Clémence et Léonie.

A Steph et Dom, belle-sœur et beau-frère mais aussi voisins et ami(e)s, pour votre présence et ces services rendus au quotidien. A Lucas et Quentin.

A mes ami(e)s,

A Alice, la meilleure depuis toujours. C'est un privilège de te connaître et d'être ton amie.

A Sonia, pour ton oreille bienveillante et toujours présente, à notre belle amitié.

A Mélanie et Alix, merci pour ces années pharma où nous avons partagé quelques moments uniques et inoubliables.

A Delphine et Marine, mes coups de cœur de l'internat. Toutes les trois si différentes mais si complémentaires. Merci d'être là.

A Émilie, docteur Guemas, la rencontre surprise de l'internat, merci pour ton aide si précieuse dans la rédaction du mémoire et de cette thèse, pour tes vocaux journaliers de ces 6 derniers mois qui étaient très attachants. Tu es quelqu'un d'incroyable.

A Mathilde, pour être toi. Je suis si contente de te connaître. Vive la proximité Concots-Marroule.

Aux internes, Caroline pour ta gentillesse et ce semestre de biochimiste qui nous aura rapproché, Dorian le mâle alpha de la parasito, Pierre-Luc pour avoir représenté l'Aveyron, Alban le petit Albinos, Laurie pour ton rôle de VP et ta gentillesse, Pierre, Claire, Julia, Yolla, Imane pour nos longues discussions, Aude (alias Odette), Émeline, Apolline, Lucie, Christina, Alinoush, Sabine, Julien, Maximus, Ali, Hugo, Céline, Florence (ma petite floflo avec toi on ne s'ennuie jamais), Cécile, Théo, Julie, Pauline, Anissa, Paul.

Aux copines de fac, à Marion pour ton aide au début de cette thèse, Alexandra pour ces deux concours passés ensemble ; Anne, Doriane, Marie, Alexia, Aurore pour ces souvenirs de facs.

Aux Villefrancoises, Laurine pour nos souvenirs basket et lycée, Laure pour le soutien apporté le long de ces études et pour ton amitié, Aurore, Mathilde, Florence et Alexia pour ces années de lycées et ces retrouvailles autour d'un thé de temps en temps.

A l'équipe du BCV, Laëtitia, Roseline, Mathilde, Sophie, Laura, Lise pour tous ces entraînements et matchs passés ensemble, à se vider la tête mais aussi à rire.

Aux copains de Guillaume ;-), Carole et Nicolas, pour les vacances passées ensemble. Mickaël et Elise, pour votre amitié et ces co-voit qui vont me manquer. A Elodie et Flo pour votre bonne humeur.

A Guillaume, pour ta patience durant ces années d'étude, pour ton amour. A cette vie que l'on se construit et les projets déjà bien entamés. Merci pour tout.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 9 |
| TABLE DES FIGURES..... | 11 |
| TABLE DES TABLEAUX..... | 12 |
| INTRODUCTION..... | 13 |
| PARTIE 1 – REVUE DE LA LITTERATURE..... | 14 |
| I. GENERALITES SUR LES ENDOCARDITES BACTERIENNES | 14 |
| A. DEFINITION | 14 |
| B. ÉPIDEMIOLOGIE GENERALE | 14 |
| C. PHYSIOPATHOLOGIE | 15 |
| 1. BACTERIES IMPLIQUEES DANS LES EI..... | 17 |
| 2. PORTES D'ENTREES DES BACTERIES DANS L'ORGANISME..... | 19 |
| 3. FACTEURS DE RISQUE | 20 |
| D. BILAN DES TENDANCES ACTUELLES | 21 |
| E. CLINIQUE | 21 |
| F. DIAGNOSTIC..... | 23 |
| 1. DIAGNOSTIC CLINIQUE | 23 |
| 2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE | 23 |
| 3. DIAGNOSTIC ECHOGRAPHIQUE | 25 |
| 4. CRITERES DE DUKE..... | 27 |
| 5. CLASSIFICATION DIAGNOSTIQUE..... | 28 |
| 6. TECHNIQUES D'IMAGERIES SUPPLEMENTAIRES..... | 28 |
| 7. EXAMENS COMPLEMENTAIRES | 30 |
| G. TRAITEMENT | 30 |
| 1. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE | 31 |
| 2. TRAITEMENT CHIRURGICAL | 33 |
| H. PREVENTION | 34 |
| I. « ENDOCARDITIS TEAM » | 35 |
| II. GENERALITES SUR LES STREPTOCOQUES | 36 |
| A. LES STREPTOCOQUES β-HEMOLYTIQUES | 38 |
| 1. <i>STREPTOCOCCUS PYOGENES</i> | 38 |
| a) RESERVOIR NATUREL | 38 |
| b) FACTEURS DE VIRULENCE | 38 |
| c) CLINIQUE..... | 40 |
| d) OUTILS POUR LE DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE | 41 |
| 2. <i>STREPTOCOCCUS DYS GALACTIAE</i> | 42 |
| a) CLASSIFICATION ET RESERVOIR NATUREL..... | 42 |
| b) FACTEURS DE VIRULENCE | 43 |
| c) CLINIQUE..... | 45 |
| d) OUTILS POUR LE DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE | 45 |
| 3. ANTIBIOTIQUES ET STREPTOCOQUES β -HEMOLYTIQUES..... | 46 |
| a) RESISTANCES NATURELLES..... | 46 |
| b) RESISTANCES ACQUISES..... | 46 |
| c) PRISE EN CHARGE ET RECOMMANDATIONS..... | 48 |
| B. LES STREPTOCOQUES DU GROUPE MILLERI OU GROUPE ANGINOSUS | 49 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 1. | CLASSIFICATION | 49 |
| 2. | RESERVOIR NATUREL | 49 |
| 3. | FACTEURS DE VIRULENCE | 50 |
| 4. | CLINIQUE..... | 50 |
| 5. | OUTILS POUR LE DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE | 51 |
| 6. | ANTIBIOTIQUES ET STREPTOCOQUES DU GROUPE <i>MILLERI</i> | 52 |
| a) | RESISTANCES NATURELLES..... | 52 |
| b) | RESISTANCES ACQUISES..... | 52 |
| c) | PRISE EN CHARGE ET RECOMMANDATIONS..... | 53 |
| PARTIE 2 – ENDOCARDITES A STREPTOCOQUES β-HEMOLYTIQUES ET DU GROUPE MILLERI AU CHU DE TOULOUSE | | 54 |
| I. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE | | 54 |
| II. MATERIELS ET METHODES | | 55 |
| A. SELECTION DES PATIENTS..... | | 55 |
| B. IDENTIFICATION ET CONSERVATION DES SOUCHES | | 55 |
| C. RECUEIL DES DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES | | 56 |
| D. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES..... | | 56 |
| III. RESULTATS | | 57 |
| A. REPARTITION TEMPORELLE DES PATIENTS ATTEINTS D'EI..... | | 57 |
| B. ENDOCARDITES INFECTIEUSES ET BACTERIEMIES DUES AUX STREPTOCOQUES β-HEMOLYTIQUES : <i>S. PYOGENES</i> ET <i>S. DYS GALACTIAE</i> | | 59 |
| 1. | RECUEIL DE DONNEES..... | 59 |
| a) | DONNEES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS | 59 |
| b) | PORTES D'ENTREES DES STREPTOCOQUES ETUDIES..... | 60 |
| c) | DONNEES CLINIQUES ET DE TRAITEMENTS DES PATIENTS ATTEINTS D'EI | 61 |
| 2. | DONNEES BACTERIOLOGIQUES | 66 |
| a) | IDENTIFICATION DES SOUCHES..... | 66 |
| b) | DETERMINATION DES CMI | 67 |
| C. ENDOCARDITES INFECTIEUSES DUES AUX STREPTOCOQUES DU GROUPE <i>MILLERI</i> : <i>S. ANGINOSUS</i>, <i>S. CONSTELLATUS</i> ET <i>S. INTERMEDIUS</i> | | 70 |
| 1. | RECUEIL DE DONNEES..... | 70 |
| a) | DONNEES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS | 70 |
| b) | PORTES D'ENTREES | 71 |
| c) | DONNEES CLINIQUES ET DE TRAITEMENTS DES PATIENTS ATTEINTS D'EI | 71 |
| 2. | DONNEES BACTERIOLOGIQUES | 76 |
| a) | IDENTIFICATION DES SOUCHES..... | 76 |
| b) | DETERMINATION DES CMI | 78 |
| DISCUSSION | | 82 |
| CONCLUSION..... | | 89 |
| ANNEXES..... | | 90 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | | 98 |

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AEG : Altération de l'État Général
AEPEI : Association pour l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN : Acide RiboNucléique
BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire
BGN : Bactérie à Gram Négatif
CASFM : Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CHD : Cardiopathies congénitales
CMH : Complexes Majeurs d'Histocompatibilité
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CO2 : Dioxyde de carbone
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CRP : Protéine C Réactive
ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines
EI : Endocardite Infectieuse
EIBHS : Endocardites Infectieuses à Streptocoques Béta-Hémolytiques
EISm : Endocardites Infectieuses à Streptocoques du groupe *milleri*
EMI : Équipe Mobile d'Infectiologie
ESC : Société Européenne de Cardiologie
ETO : Échographie TransOesophagienne
ETT : Échographie TransThoracique
EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDG : FluroroDésoxyGlucose
HACCEK : *Haemophilus spp*, *Aggregatibacter actinomycetecomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Capnocytophaga spp*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*
HBP : Heparin Binding Protein
HC : Hémoculture
Ig : Immunoglobuline

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IU : Infection Urinaire
IV : Intraveineux
LBA : Liquide Broncho-Alvéolaire
MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight
MLS : Macrolides-Lincosamide- Streptogramine
Nets : Neutrophil Extracellular Traps
NFS : Numération de la Formule Sanguine
PCR : Polymerase Chain Reaction
PNN : PolyNucléaire Neutrophile
PYR : PYRrolidonyl arylamisade
RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SAMS : *Staphylococcus aureus* méticilline sensible
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SDSD : *Streptococcus dysgalactiae subsp. dysgalactiae*
SDSE : *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*
SIC : Inhibiteur Streptococcique du Complément
SCN : Staphylocoques à Coagulase Négative
SM : Spectrométrie de Masse
Spe : Streptococcal pyrogenic exotoxins
SPECT : Scintigraphie aux leucocytes marqués associée à un scanner
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TDM : TomoDensitométrie Multicoupe
VO : Voie Orale

TABLE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Physiopathologie des endocardites [6] A- Inflammation de l'endocarde avec dépôt fibrino-plaquettaire, B- Colonisation bactérienne C-Recrutement de cellules immunes : végétation infectée | 16 |
| Figure 2 : Arbre décisionnel pour la réalisation d'échocardiographie dans le diagnostic d'EI [2]..... | 26 |
| Figure 3 : Algorithme de classification diagnostique de l'ESC en 2015 [2]..... | 29 |
| Figure 4 : Identification des streptocoques β -hémolytiques par serogroupage de Lancefield..... | 36 |
| Figure 5 : Arbre phylogénétique de 52 espèces du genre <i>Streptococcus</i> par comparaison de séquences nucléotidiques du gène de l'ARN ribosomique 16 S | 37 |
| Figure 6 : Critères d'identification des souches des <i>S. pyogenes</i> . a-Aspect à la coloration de Gram (cocci à Gram positif en chainettes), b- Colonies β hémolytiques sur gélose au sang et test de PYR positif, c- Séro groupe agglutinant en A [39] | 42 |
| Figure 7 : Critères d'identification des souches des <i>S. dysgalactiae</i> . a-Aspect à la coloration de Gram (cocci à Gram positif en chainettes), b- Colonies β -hémolytiques sur gélose au sang, c- Exemple d'un séro groupe agglutinant en G [39] | 46 |
| Figure 8 : Critères d'identification des souches des streptocoques du groupe <i>milleri</i> . a- aspect à la coloration de Gram (cocci à Gram positif en chainettes), b- petites colonies α hémolytiques [25]..... | 52 |
| Figure 9 : Nombres d'endocardites infectieuses entre 2014 et 2019 au CHU de Toulouse..... | 57 |
| Figure 10 : Distribution des endocardites à streptocoques étudiées (<i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. constellatus</i>) entre 2014 et 2019 | 58 |
| Figure 11 : Répartition des cas de bactériémie à <i>S. pyogenes</i> par tranche d'âge et par genre | 59 |
| Figure 12 : Répartition des cas de bactériémie à <i>S. dysgalactiae</i> par tranche d'âge et par genre | 60 |
| Figure 13 : Portes d'entrées des bactériémies à <i>S. pyogenes</i> (A) et <i>S. dysgalactiae</i> (B) | 61 |
| Figure 14 : Distribution des CMI de la pénicilline G pour les streptocoques β -hémolytiques | 68 |
| Figure 15 : Distribution des CMI de l'amoxicilline pour les streptocoques β -hémolytiques..... | 69 |
| Figure 16 : Distribution des CMI de la ceftriaxone pour les streptocoques β -hémolytiques..... | 69 |
| Figure 17 : Répartition des cas de bactériémie aux streptocoques du groupe <i>milleri</i> par tranche d'âge et par genre..... | 70 |
| Figure 18 : Portes d'entrées des bactériémies dues aux streptocoques du groupe <i>milleri</i> | 71 |
| Figure 19 : Distribution des CMI de la pénicilline G pour les streptocoques du groupe <i>milleri</i> | 79 |
| Figure 20 : Distribution des CMI de l'amoxicilline pour les streptocoques du groupe <i>milleri</i> | 79 |
| Figure 21 : Distribution des CMI de la ceftriaxone pour les streptocoques du groupe <i>milleri</i> | 80 |

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Répartition des agents infectieux responsables d'endocardites infectieuses en 2008 en France [1] | 17 |
| Tableau 2 : Épidémiologie des bactéries responsables d'EI dans le monde en 2013 [16] | 19 |
| Tableau 3 : Différentes portes d'entrées des endocardites infectieuses [9]..... | 20 |
| Tableau 4 : Présentation des critères de Duke modifiés [34] | 27 |
| Tableau 5 : Classification diagnostique selon les critères de Duke modifiés [34]..... | 28 |
| Tableau 6 : Traitement des bactéries atypiques [7], [23] | 33 |
| Tableau 7 : Épidémiologie et clinique des infections à <i>S. pyogenes</i> [45] | 41 |
| Tableau 8 : Histoire du statut taxonomique des sous-espèces de <i>S. dysgalactiae</i> [50]..... | 43 |
| Tableau 9 : Liste des facteurs de virulence et homologie entre SDSE et SDSD, <i>S. pyogenes</i> (GAS) et les streptocoques du groupe B (GBS) [50]..... | 44 |
| Tableau 10 : Tableau des concentrations critiques et diamètres critiques pour les streptocoques β -hémolytiques [25]..... | 48 |
| Tableau 11 : Identification et distinction des souches de streptocoques du groupe <i>milleri</i> [61] | 49 |
| Tableau 12 : Principaux sites d'isolement des streptocoques du groupe <i>milleri</i> [66]..... | 51 |
| Tableau 13 : Tableau des concentrations critiques et diamètres critiques pour les streptocoques du groupe <i>milleri</i> [25]..... | 53 |
| Tableau 14 : Interprétation des scores obtenus au MALDI..... | 56 |
| Tableau 15 : Pourcentage d'implication des streptocoques dans les endocardites infectieuses entre 2014 et 2019 | 58 |
| Tableau 16 : Pourcentage d'implication des streptocoques dans les bactériémies en 2019: | 58 |
| Tableau 17 : Caractéristiques des EI à <i>S. pyogenes</i> et <i>S. dysgalactiae</i> | 62 |
| Tableau 18 : Identification au MALDI Biotyper d'une souche de <i>S. dysgalactiae</i> | 67 |
| Tableau 19 : Caractéristiques des EI à <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i> et <i>S. anginosus</i> | 72 |
| Tableau 20 : Identification au MALDI Biotyper d'une souche de <i>S. intermedius</i> | 77 |
| Tableau 21 : Implication des cinq espèces de streptocoques dans les EI [39] | 82 |
| Tableau 22 : Épidémiologie de 85 endocardites à streptocoques β -hémolytiques (BHs)..... | 83 |
| Tableau 23 : Prise en charge et suivi de 85 patients atteint d'EI à streptocoques β -hémolytiques (BHs) et streptocoques du groupe <i>milleri</i> (Sm) [74] | 86 |

INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse (EI) bactérienne a une incidence annuelle constante estimée à 30 cas par million d'habitants [1].

Streptococcus pyogenes et *Streptococcus dysgalactiae* appartiennent au groupe des streptocoques β -hémolytiques, tandis que *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* et *Streptococcus intermedius* constituent le groupe des streptocoques *milleri*.

Ces cinq espèces de streptocoques sont rarement responsables d'EI, mais lorsque ces situations se présentent, les recommandations thérapeutiques ne sont pas explicites [2]. De ce fait, les traitements s'appuient sur les recommandations émises pour les streptocoques oraux ou digestifs, plus souvent impliqués dans les EI. Ces dernières préconisent l'association d'une β -lactamine (amoxicilline ou ceftriaxone) associée à la gentamicine en cas de CMI à la pénicilline G supérieure à 0,125 mg/L. Ces cinq espèces de streptocoques sont réputées pour être très sensibles aux β -lactamines.

L'objectif final de ce travail est de proposer une conduite à tenir générale au laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse en cas d'EI liées aux streptocoques β -hémolytiques (*S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*) et aux streptocoques du groupe *milleri*. Pour ce faire, il s'agit de déterminer s'il existe un intérêt à réaliser les CMI de chaque classe de β -lactamines (pénicilline G, amoxicilline et ceftriaxone) au laboratoire ; et de savoir si la sensibilité de la pénicilline G peut être prédictible de la sensibilité des autres classes de β -lactamines. Il convient également d'étudier pour quelles souches la CMI de la pénicilline G nécessiterait d'associer la gentamicine, antibiotique connu pour être néphrotoxique.

Pour ce faire, d'une part, une recherche bibliographique sur les endocardites infectieuses et sur les streptocoques concernés a été effectuée. D'autre part, toutes les EI dues à ces streptocoques diagnostiquées au CHU de Toulouse entre 2014 et 2019 ont été analysées sur le plan épidémiologique, clinique et thérapeutique. Le profil de sensibilité aux β -lactamines des souches responsables de ces EI a été analysé, de même que celui de souches responsables de bactériémies (sans EI) afin d'atteindre un nombre significatif de souches étudiées.

PARTIE 1 – REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. GENERALITES SUR LES ENDOCARDITES BACTERIENNES

A. DEFINITION

L'endocardite infectieuse (EI) est une inflammation de l'endocarde et/ou des valves cardiaques (natives ou prothétiques) associée à une fixation de micro-organismes au niveau de ces zones, liée au passage de ces derniers dans la circulation sanguine. Les principaux micro-organismes impliqués sont les bactéries et plus rarement, des levures ou des filamenteux. Entre 1646 et 1869, plusieurs médecins (Lazare Rivière, Wenge, Heiberg, Laennec, Bouillaud ...) ont décrit successivement l'existence d'anomalies valvulaires et la présence de bactéries au sein de lésions intracardiaques mais c'est en 1885 que Sir William Osler a réalisé une synthèse des données sur cette pathologie et nomma l'EI. Son nom a d'ailleurs été donné à la forme subaiguë de l'EI.

B. ÉPIDEMIOLOGIE GENERALE

Des études épidémiologiques françaises, publiées en 1991 [3], 1999 [4] et 2008 [1] utilisant les mêmes méthodes, ont permis de suivre l'évolution des EI en France. L'EI est une maladie rare avec une incidence annuelle constante estimée autour de 30 cas par million d'habitants dans les pays occidentaux [1]. L'incidence est plus élevée chez les hommes avec un sex ratio à 2 [5]. L'EI touche principalement les personnes entre 75 à 79 ans [5]. Les taux de létalité des EI peuvent atteindre 30 % [6].

Les endocardites peuvent être diversement classifiées [7], [8]. Selon leur mode d'apparition, elles peuvent être subaiguës, lentes ou aiguës. Lorsqu'elles sont subaiguës, elles sont d'installation progressive en quelques semaines avec une altération de l'état général. Généralement dans ces EI, ce sont des microorganismes peu virulents qui sont mis en cause. *A contrario*, les endocardites aiguës s'installent en quelques jours, ce qui correspond généralement à une virulence très importante des micro-organismes impliqués. Les EI peuvent aussi être classées selon la localisation ; elles touchent le cœur gauche dans 90 % des cas, affectant ainsi la valve mitrale ou aortique [9]. L'EI affecte donc le cœur droit (valve tricuspide ou pulmonaire) dans 10 % des situations [10]. Cette exposition concerne le plus souvent les toxicomanes intraveineux (IV). D'autre part, la classification des EI peut se faire selon le type de valve. Les EI sur valve native représentent 40 % des cas. Les EI sur prothèses sont elles-mêmes différenciées selon leurs délais d'apparition après la chirurgie (précoce < 12 mois et tardive si > 12 mois) [2]. Les EI précoces constituent les infections nosocomiales. L'incidence d'EI sur prothèse

valvulaire est 2 à 3 fois supérieure à celle sur valvulopathie native [11]. Enfin, il existe des endocardites sur stimulateur ou défibrillateur implantable cardiaque classées à part dans lesquelles l'infection peut également être précoce ou tardive [12].

C. PHYSIOPATHOLOGIE

Les EI se développent chez des patients présentant une inflammation de l'endocarde, due à des turbulences du flux sanguin au niveau valvulaire. Cet état inflammatoire provoque des lésions endothéliales autour desquelles se forment et se déposent des amas de fibrines et de plaquettes, aussi appelés « amas fibrino-plaquettaires ». Cette anomalie pathologique constitue des végétations stériles (Figure 1-A). Physiquement, ce sont de petites masses appendues, mobiles et vibratiles accrochées aux valves. L'activation des cellules endothéliales favorise l'expression de diverses molécules dont les intégrines. A la faveur d'une bactériémie, des bactéries circulantes peuvent rencontrer les végétations stériles et adhérer à ces dernières grâce aux intégrines produites préalablement (Figure 1-B). Le recrutement des monocytes induit une activation de ces derniers avec libération de facteur tissulaire et de cytokines. Suite à cette adhésion, deux phénomènes s'effectuent en parallèle ; un recrutement de cellules immunes et une multiplication des bactéries présentes ; tout ceci formant une végétation infectée (Figure 1-C).

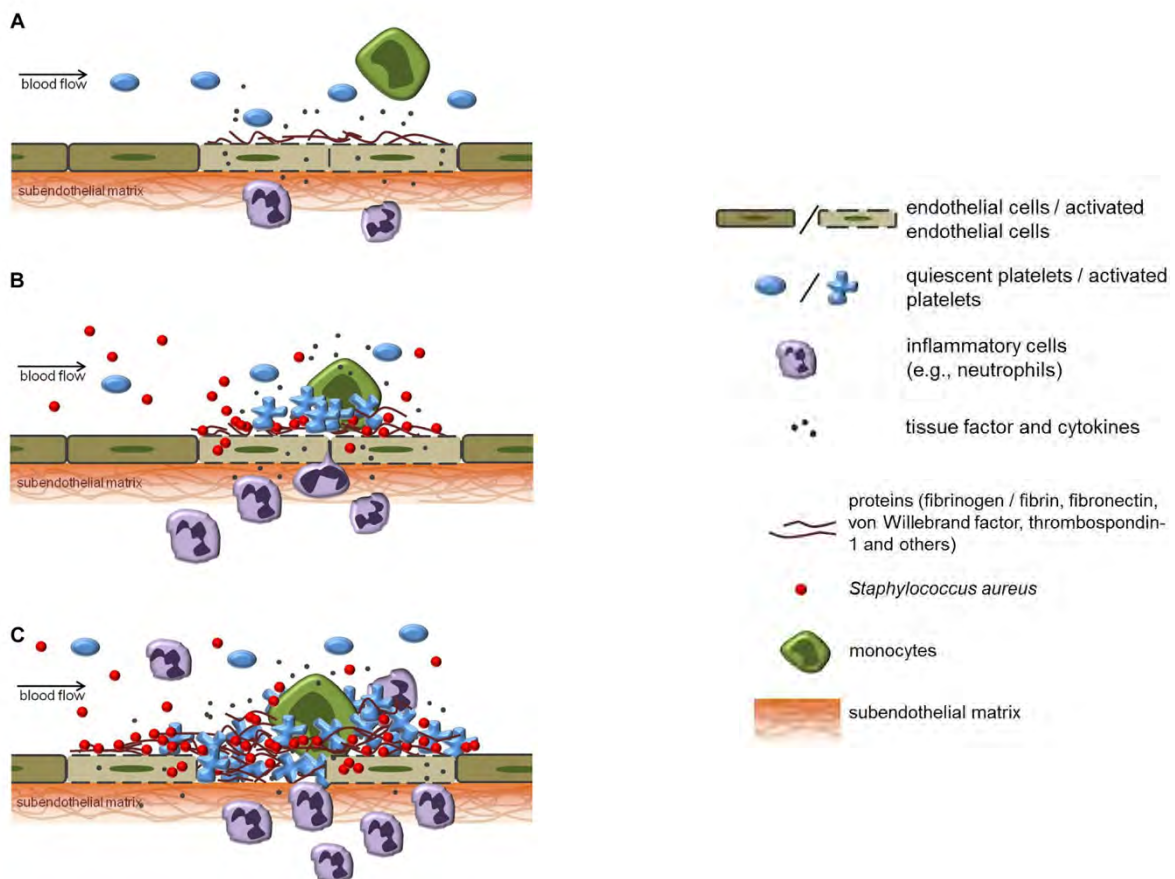


Figure 1 : Physiopathologie des endocardites [6] A- Inflammation de l'endocarde avec dépôt fibrino-plaquettaire, B- Colonisation bactérienne C-Recrutement de cellules immunes : végétation infectée

La fixation des bactéries au sein de l'endocarde entraîne des effets cytotoxiques et tissulaires pouvant être responsable de destructions valvulaires (abcès, perforation, destruction de la valve) pouvant s'étendre aux structures voisines (fistulisation, rupture des cordages valvulaires). Ceci est à l'origine d'une possible insuffisance cardiaque [2], [9]. Du fait de leur intrication au sein des amas fibrino-plaquettaires, les bactéries responsables d'EI sont peu accessibles aux défenses immunitaires locales de l'hôte. En plus de ce phénomène local, les végétations sont d'autant plus dangereuses qu'elles risquent d'emboliser au sein de la circulation sanguine et de créer des foyers septiques secondaires viscéraux pulmonaires ou systémiques selon la valve infectée. Ces phénomènes peuvent être associés à une réponse immunologique générale non maîtrisée (vascularite ou glomérulonéphrite par exemple).

1. BACTERIES IMPLIQUEES DANS LES EI

Parmi les nombreux micro-organismes responsables des EI, trois genres bactériens sont majoritaires. Ces trois genres sont [11] :

- les streptocoques : streptocoques oraux tels que *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis/oralis* ou *Streptococcus salivarius* et streptocoques digestifs dont le principal est *Streptococcus gallolyticus* (anciennement groupe *bovis*).
- les staphylocoques : *Staphylococcus aureus* et staphylocoques à coagulase négative (SCN)
- les entérocoques.

Depuis plusieurs années, le profil bactérien des EI a considérablement évolué. En France, les streptocoques digestifs représentaient la majorité des bactéries impliquées (25 %) dans les EI en 1999 [4] contre 12,5 % en 2008 [1]. *A contrario*, la fréquence des staphylocoques dorés passe de 23 % en 1999 [4] à 26,6 % en 2008 [1], ce qui les place en première place. La fréquence des streptocoques oraux et des entérocoques reste relativement stable avec 17 % et 8 % respectivement en 1999 [4] contre 18,7 % et 10,5 % respectivement en 2008 [1] (Tableau 1). Ces données concernent les EI sur valves natives et prothétiques confondues. Dans l'étude de Hoen *et al.* sur les données de 1999 [2], 16 % des patients avaient des valves prothétiques et dans celle de Selton-Suty *et al.* en 2008 [3], 20,9 % en avaient.

Les données de 2008 sont les dernières données françaises recueillies concernant les pourcentages d'implication des bactéries au sein des EI.

Tableau 1 : Répartition des agents infectieux responsables d'endocardites infectieuses en 2008 en France [1]

| Microorganismes | Répartition (%) |
|-------------------------------------|-----------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 26,6 |
| Staphylocoques à coagulase négative | 9,7 |
| Streptocoques oraux | 18,7 |
| Streptocoques digestifs | 12,5 |
| Autres streptocoques | 6,6 |
| Entérocoques | 10,5 |
| Plus de deux microorganismes | 1,8 |
| Autres microorganismes | 8,5 |
| Non identifié | 5,1 |

S. aureus est impliqué majoritairement dans les EI avec matériel prothétique. En effet il est souvent impliqué dans les infections nosocomiales liées à l'utilisation de procédures invasives [13]. Les

streptocoques oraux et les entérocoques sont plus impliqués dans les infections valvulaires natives [14]. Quant aux staphylocoques à coagulase négative, ils sont à l'inverse prédominants dans les EI avec prothèses valvulaires ou avec dispositif intracardiaque [15].

D'autres bactéries, moins fréquentes sont impliquées dans des EI :

- *Abiotrophia*, *Gemella*, *Granulicatella* (anciennement appelés « streptocoques déficients »)
- les bactéries du groupe HACCEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*)
- *Coxiella burnetii*, *Brucella*, et *Bartonella* qui sont généralement mises en évidence par techniques de sérologie ou de biologie moléculaire.

Au niveau international, la répartition des espèces bactériennes responsables d'EI est différente selon les régions du monde. La revue de Werdan *et al.* [16] révèle des données concordantes pour l'Europe avec les données Françaises précédentes [1]. En Amérique du nord, la bactérie majoritaire est également *S. aureus* (43 %), mais en deuxième position, ce sont les entérocoques avec 13 %. En Amérique du Sud, ce sont les streptocoques oraux qui sont prédominants (26%) (Tableau 2) [16]. Les études suggèrent que l'EI dans les pays en développement comme l'Afrique du sud est similaire à l'Amérique du Nord et à l'Europe au milieu du XXe siècle, c'est à dire, une EI affectant une tranche d'âge plus jeune souvent associée à une cardiopathie rhumatismale dont les principaux microorganismes responsables sont les streptocoques [17].

Tableau 2 : Épidémiologie des bactéries responsables d'EI dans le monde en 2013 [16]

| Pathogen | Percentage of total cohort (n = 2,781) | Region (%) | | | | P value for difference between regions |
|--|--|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--|--|
| | | North America (10 sites, n = 597) | South America (8 sites, n = 254) | Europe (22 sites, n = 1,213) | Rest of world [†] (18 sites, n = 717) | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 31 | 43 | 17 | 28 | 32 | <0.001 |
| Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> | 11 | 12 | 7 | 13 | 9 | 0.005 |
| Oral streptococci | 17 | 9 | 26 | 16 | 23 | <0.001 |
| <i>Streptococcus bovis</i> | 6 | 2 | 7 | 10 | 3 | <0.001 |
| Other streptococci | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 0.86 |
| Enterococci | 10 | 13 | 8 | 9 | 10 | 0.05 |
| HACEK | 2 | 0.3 | 2 | 2 | 2 | 0.02 |
| Fungi or yeast | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0.002 |
| Polymicrobial | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.60 |
| Culture negative | 10 | 7 | 20 | 10 | 9 | <0.001 |
| Other | 4 | 4 | 5 | 5 | 4 | 0.61 |

*Data from the ICE-PCS study conducted from June 2000 to September 2005.[†]Including Australia, India, Israel, Lebanon, Malaysia, New Zealand, Singapore, South Africa, and Thailand. Abbreviation: HACEK, *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* (formerly *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella* spp.

Cette tendance avec une prédominance des staphylocoques dans les EI en Europe et en Amérique du Nord n'est pas sans conséquence, car les EI à staphylocoques sont plus péjoratives que celles à streptocoques. Les taux de létalité selon les micro-organismes illustrent ces données : environ 4 à 16 % pour les streptocoques oraux, 15 à 25 % pour les entérocoques, 25 à 47 % pour *S. aureus*, 5 à 37 % pour *Coxiella burnetii* et supérieure à 50 % pour *Pseudomonas aeruginosa*, les entérobactéries et les champignons qui sont rares dans les EI [18].

Nous pouvons donc remarquer que les bactéries qui nous intéresseront dans cette thèse, à savoir les streptocoques β -hémolytiques (*S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*) et ceux du groupe *milleri* (*S. constellatus*, *S. intermedius* et *S. anginosus*), ne font pas partie des bactéries couramment impliquées dans les EI.

2. PORTES D'ENTREES DES BACTERIES DANS L'ORGANISME

Les microorganismes provoquant la bactériémie à l'origine de l'EI pénètrent dans l'organisme par le biais d'une porte d'entrée.

Trois portes d'entrées principales se distinguent pour les bactéries à l'origine d'EI :

- bucco-dentaire : foyers infectieux, soins dentaires y compris le détartrage, mauvaise hygiène bucco-dentaire

- cutanée : plaie infectée, dermatose, furoncle ou présence d'un dispositif endovasculaire (cathéters, perfusions).

- digestive : tumeur, diverticulose, chirurgie digestive

Ces principales portes d'entrées sont généralement étroitement associées aux bactéries responsables d'EI, au point de pouvoir identifier des « couples » bactéries-portes d'entrées (Tableau 3) [9].

Tableau 3 : Différentes portes d'entrées des endocardites infectieuses [9]

| Portes d'entrées | Bactéries associées |
|--------------------------------------|---|
| Cutanée | Staphylocoques, <i>Bartonella</i> |
| Bucco-dentaire | Streptocoques oraux, HACCEK |
| Respiratoire | <i>Coxiella burnetii</i> |
| Urinaire (rare) | Entérobactéries, Entérocoques, <i>Pseudomonas</i> |
| Digestive | Entérocoques, <i>Streptococcus gallolyticus</i> , <i>Brucella</i> |
| Matériel endovasculaire, toxicomanie | Staphylocoques |

Cependant, dans de nombreux cas d'EI, la porte d'entrée n'est pas clairement établie. Ainsi, l'étude de Benatta *et al.* [19] révèle que la porte d'entrée n'était pas objectivée dans plus de 40 % des EI.

3. FACTEURS DE RISQUE

Les EI étant le résultat de l'association d'une anomalie au niveau cardiaque et d'une bactériémie, les cardiopathies sont des terrains à risque [2].

Les patients avec le plus haut risque sont :

- Les patients avec une prothèse valvulaire ou avec du matériel prothétique utilisé pour la réparation valvulaire cardiaque
- Les patients avec un épisode ancien d'EI
- Les patients atteints de cardiopathies congénitales (CHD) :
 - Tout type de CHD cyanotique
 - Tout type de CHD réparée avec un matériel prothétique, qu'il soit placé chirurgicalement ou par des techniques percutanées jusqu'à 6 mois après la procédure ou à vie s'il existe un shunt résiduel ou une régurgitation valvulaire

Des prophylaxies chez ces patients peuvent être recommandées et seront citées au paragraphe I-H.

Les EI avec une cardiopathie rhumatismale sous-jacente représentent moins de 10 % dans cas [5], [20]. Alors qu'elles faisaient parties des affections prédisposantes les plus courantes dans le passé [6].

Dans les pays développés, les patients porteurs d'une prothèse valvulaire ont un risque 50 fois plus élevé de souffrir d'un épisode d'endocardite que ceux sans valves prothétiques [21].

D'autres terrains sont à risque accru d'EI car ils présentent une probabilité augmentée de bactériémies transitoires : les patients nécessitant un abord vasculaire prolongé et les patients usagers de drogues intraveineuses, mais aussi les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, les patients souffrant de cancers ou les insuffisants rénaux. Ils sont d'autant plus à risque du fait d'une susceptibilité de recevoir des soins en milieu hospitalier et des dispositifs d'accès vasculaire fréquemment utilisés (cathéters d'hémodialyse, de chimiothérapie) [21].

D. BILAN DES TENDANCES ACTUELLES

L'EI initialement connue comme maladie du sujet jeune atteint de rhumatisme articulaire aigu (RAA) est devenue une pathologie de la personne âgée liée à plusieurs points :

- une réduction importante des valvulopathies rhumatismales liée aux RAA [6] ;
- la longévité des patients qui a donné lieu à des lésions valvulaires dégénératives [6] ;
- la mise en place de valves prothétiques [20], de dispositifs cardiaques implantés augmentant le nombre d'EI nosocomiales [5].

L'ensemble des endocardites liées aux soins représente 30 à 50 % de l'ensemble des EI [11].

Parallèlement à cette tendance, la méta analyse de Moreillon *et al.* comparant 26 articles, réalisés entre 1993 et 2003 et rassemblant un total de 3784 épisodes d'EI a montré pour la première fois que *S. aureus* occupe la première place des micro-organismes causaux d'EI [22] à la place des streptocoques digestifs. L'étude de Selton-Suty *et al.* [1] confirme ce changement.

Tous ces paramètres intriqués sont responsables de la non diminution de l'incidence des EI malgré les moyens diagnostiques et thérapeutiques existant actuellement [12].

E. CLINIQUE

Les EI ne présentent pas de signe pathognomonique permettant de les reconnaître facilement. Des signes généraux tels que des signes infectieux regroupant une fièvre d'intensité variable, une splénomégalie, un syndrome septique accompagné d'une altération de l'état général (anorexie, amaigrissement, sueur, pâleur) sont souvent présents. La fièvre est retrouvée dans 86 % des cas [1]. Les signes cardiologiques sont également fréquents, notamment avec l'apparition d'un souffle ou la

modification d'un souffle préexistant, la présence d'une insuffisance cardiaque le plus souvent gauche, des troubles du rythme, de la conduction ou encore une insuffisance coronarienne. L'insuffisance cardiaque est retrouvée chez 34 % des patients [1]. Le souffle cardiaque en tant que signe clinique évocateur est retrouvé chez 85 % des patients [2]. Il est fréquemment enseigné que « toute fièvre inexpliquée chez un patient ayant une valvulopathie est une endocardite infectieuse jusqu'à preuve du contraire » [9].

De nombreuses complications découlant de la physiopathologie de la maladie existent, celles-ci peuvent être, au même titre que les signes cliniques présentés précédemment, révélatrices des EI [11]. Pendant la phase de dissémination, la migration d'une partie d'une végétation cardiaque au sein du système vasculaire artériel crée des embolies septiques. Ces embolies sont présents chez 25 % des patients au moment du diagnostic [2] et peuvent toucher plusieurs organes en même temps. Lorsque l'EI affecte le cœur gauche, les embolies se retrouvent dans la circulation systémique et peuvent atteindre le système nerveux central entraînant des accidents vasculaires cérébraux, des hémorragies cérébrales, des troubles de la conscience ou un syndrome méningé. Ils peuvent également atteindre les reins provoquant des glomérulopathies ou des abcès, mais aussi la rate entraînant des abcès, une splénomégalie ou encore une rupture splénique. Dans la situation où le cœur droit est atteint, les embolies pulmonaires entraînent des toux et une dyspnée fébrile (signes principalement témoins d'embolies septiques pulmonaires chez le toxicomane). Dans toutes les EI, les embolies peuvent créer des lésions artérielles pouvant provoquer des anévrismes « mycotiques » et des hémorragies viscérales. Lorsque ces embolies sont libérés dans les coronaires, un infarctus du myocarde peut se produire [2].

Ce disséminement d'embolies septiques peut également engendrer des foyers infectieux secondaires, comme des myocardites ou des péricardites, pareillement au niveau rhumatologique avec des arthralgies des membres et des lombalgies devant faire évoquer et rechercher une spondylodiscite, mais aussi des myalgies ou des arthrites infectieuses. Une persistance de la fièvre après traitement doit faire évoquer et chercher ces foyers secondaires [2], [7], [23].

Le dernier phénomène non négligeable est immunologique avec une recirculation d'antigènes et un dépôt de complexes immuns circulants à divers endroits de l'organisme :

- au niveau cutané : purpura pétéchial (conjonctive, muqueuse buccale, membre inférieur), faux panaris d'Osler (représenté par des nodosités rouges violacées sur la pulpe des doigts), plaques érythémateuses palmo-plantaire : Janeway
- au niveau ophtalmique : tache de Roth au fond d'œil (hémorragies et exsudats blanchâtres) ou purpura conjonctival

- au niveau rénal (glomérulonéphrite) [11].

Des manifestations immunologiques sont retrouvées dans 12 % des cas [1].

Tous ces signes cliniques restent polymorphes et peuvent être absents, si bien qu'il peut exister des formes « nues » pouvant regrouper un seul signe, comme une fièvre isolée ou un signe articulaire seul, ce qui peut rendre difficile le diagnostic d'orientation.

F. DIAGNOSTIC

Les dernières recommandations françaises de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (anciennement Agence Nationale de Sécurité du Médicament (AFSSAPS)) datant de 2011, ce sont les dernières recommandations européennes de 2015 qui ont été prises en compte pour les paragraphes suivants (diagnostic, traitement et prévention) [2].

1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

La présentation clinique étant polymorphe, aspécifique et trompeuse, comme nous l'avons décrit au paragraphe I-E, il est important de s'en méfier. Ces signes sont utiles mais insuffisants pour porter un diagnostic certain. Le pilier diagnostique reste la biologie (avec les hémocultures) et l'imagerie (avec les échographies).

2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'hémoculture est un élément majeur du diagnostic, permettant dans la majorité des cas d'identifier la bactérie en cause. Dans l'étude de Selton-Suty *et al.* [1], 90,7% des patients avaient des hémocultures positives. Le prélèvement et la conservation de ces hémocultures nécessitent de respecter certaines conditions :

- au moins 3 prélèvements au cours des 24 premières heures et à 1 heure d'intervalle au moins
- un flacon aérobie et un anaérobie dont le remplissage doit être suffisant (10 mL dans chaque flacon)
- avant toute antibiothérapie,
- en signalant au laboratoire la suspicion d'EI afin qu'elles soient conservées 14 jours avant d'être rendues négatives pour augmenter la sensibilité de détection de bactéries à croissances lentes [24].

Lorsque les hémocultures se révèlent négatives (10 % des cas) ; la première raison à évoquer est qu'une antibiothérapie préalable au prélèvement ait été initiée. Dans ce cas une fenêtre sans antibiotique est nécessaire avant de faire un nouveau prélèvement. Il peut également s'agir de bactéries à croissance difficile comme les « streptocoques déficients » (*Abiotrophia*, *Granulicatella* ...) ou les bactéries du groupe HACCEK qui sont responsables de 1% des EI [1], même si ces bactéries sont généralement retrouvées en culture depuis l'automatisation de l'incubation et de la détection des hémocultures positives. D'autre part, les hémocultures demeurent négatives si l'EI est due à des bactéries intracellulaires non cultivables sur milieux ordinaires telles que *Coxiella burnetii*, *Bartonella* ou *Tropheryma whippelii* [7]. Des techniques de sérologie et de biologie moléculaire permettent souvent d'identifier ces bactéries non cultivables responsables d'EI à hémoculture négative.

Les hémocultures permettent d'identifier les bactéries mais également de fournir un antibiogramme interprété suivant les règles du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM) afin de cibler l'antibiothérapie [25].

De plus, lorsqu'une chirurgie a lieu, des morceaux de valves ou d'embolies peuvent être envoyés au laboratoire pour mise en culture. L'identification de microorganismes par culture de végétations cardiaques ou tissus valvulaire est considérée comme un critère pathologique répondant à la définition d'endocardite définie par les critères de Duke modifiés cités au paragraphe I-F-4. Ces résultats sont utilisés pour déterminer la durée du traitement antimicrobien postopératoire [26]. En effet, pour le traitement des EI, la durée du traitement est basée sur le premier jour d'une hémoculture négative en cas d'hémoculture positive initiale et non sur le jour de la chirurgie. Un nouveau traitement antibiotique complet doit être mis en place uniquement si les cultures valvulaires sont positives et le choix de l'antibiotique est basé sur la sensibilité du dernier isolat bactérien récupéré [2], [27]. Cependant, la sensibilité de la mise en culture de la valve infectée est faible car les antibiotiques sont souvent débutés avant la chirurgie [28].

En ce qui concerne les sérologies pouvant être effectuées, les sérologies *Coxiella* et *Bartonella* sont prioritaires par rapport aux recherches de *Brucella* (éradiquée du bétail français) et *a fortiori* de *Legionella* ou de *Mycoplasma* qui sont extrêmement rares [28].

Les méthodes de biologies moléculaires sont de plus en plus utilisées pour aider au diagnostic de l'endocardite à culture négative, même si actuellement elles ne font pas parties des critères de Dukes modifiés. Les méthodes moléculaires utilisées dans le diagnostic de l'EI comprennent la PCR spécifique et la PCR bactérienne à large spectre (PCR 16S) suivi d'un séquençage appliquées au sang et surtout au tissu valvulaire excisé [26].

Dans une étude de 2015 [29], la sensibilité d'un test PCR spécifique à *Bartonella* était de 92 % dans le tissu valvulaire contre 33 % et 36 % dans le sang et sérum respectivement. L'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien étant majoritaire au niveau des tissus valvulaires par rapport au sang, les tests PCR spécifiques à un microorganisme du tissu valvulaire cardiaque sont plus sensibles que le test sanguin [26]. En effet, la PCR bactérienne à large spectre a une sensibilité supérieure lorsqu'elle est réalisée sur un tissu valvulaire excisé (66 %) contre seulement 14 % lorsqu'elle est réalisée sur du sang EDTA [30].

Renvoisé *et al.* ont montré que la PCR 16S sur valve était particulièrement contributive lorsque les patients avaient déjà reçu une antibiothérapie et lorsque l'EI était due à une bactérie exigeante ou à des streptocoques [31]. La PCR bactérienne à large spectre a ainsi une sensibilité largement supérieure (33 à 90 %) par rapport à la culture (8 à 33 %) sur les mêmes échantillons valvulaires [26].

Parmi ses défauts ; il est à noter que l'ADN microbien peut persister pendant des mois après l'infection et la présence de bactéries issues de l'analyse PCR n'implique pas nécessairement une infection continue et peut rendre des faux positifs [26]. Des faux négatifs sont également possible en raison de la présence d'inhibiteur de PCR ou de petites quantités d'ADN bactérien présent dans des échantillons. La répartition bactérienne au sein de tissus valvulaires n'est d'ailleurs généralement pas homogène [26].

Enfin lorsque la chirurgie a lieu, une analyse histopathologique sera également réalisée sur ces pièces opératoires (valves ou tissus valvulaires). Des coupes représentatives du matériel valvulaire sont utilisées. Les schémas et les degrés d'inflammation varient en fonction de l'organisme infectant et sont visibles après des colorations standards (exemple de l'hématoxyline et éosine). Des colorations spécifiques peuvent aussi mettre en évidence des bactéries [26].

3. DIAGNOSTIC ECHOGRAPHIQUE

Dans l'étude de Selton-Suty *et al.*, une anomalie cardiaque a été retrouvée sur les images d'échographie (végétation, abcès péri-valvulaires et/ou du septum, désinsertion de prothèse valvulaire) chez 92,6 % des patients [1]. Deux examens d'imagerie échographique existent [2], [32] :

- L'échographie transthoracique (ETT) qui reste l'examen de première intention car il est à la fois rapide, non invasif et peu onéreux, ce qui le rend accessible dans de nombreux centres hospitaliers. La sensibilité dépend de la taille de la végétation, elle est de 25 %, 70 % et 100 % lorsque les végétations sont inférieures à 5 mm, 6-10 mm et supérieures à 10 mm respectivement [32]. La sensibilité dépend aussi de la nature de la valve : native (70 %) ou prothétique (50 %) [2].

- L'échographie transœsophagienne (ETO) est d'une meilleure sensibilité, entre 87 et 100 % [32] du fait de sa meilleure résolution. Son désavantage est qu'elle est plus onéreuse, plus délicate et invasive que l'ETT. C'est pourquoi elle n'est réalisée qu'en seconde intention. Elle peut être indispensable en cas de doute à l'ETT ou si l'ETT est négative mais que la suspicion clinique est très élevée. L'ETO peut servir dans d'autres situations comme la recherche des complications péri valvulaires, avec une évaluation anatomique détaillée, dans le cadre d'une EI aortique ou sur prothèse [32]. De plus, les endocardites sur cœur droit et sur prothèse sont mieux visualisées sur ETO.

Lorsque l'ETT est négative, de bonne qualité et que la suspicion est faible, l'ETO est non indiquée. Par contre, lorsque ces deux examens échographiques se révèlent négatifs mais que la suspicion reste forte, il est préférable de les renouveler pour permettre aux végétations potentielles de devenir plus apparentes, jusqu'à environ 7 à 10 jours plus tard même sous traitement antibiotique ou plus tôt dans le cas d'une infection à *S. aureus* (Figure 2) [2].

Cependant, l'inconvénient majeur de cette méthode de diagnostic est que les images ne permettent pas de différencier une végétation récente, active responsable de l'endocardite en cours, d'une végétation séquelle, stérilisée ayant pu entraîner ou non une EI ancienne [12].

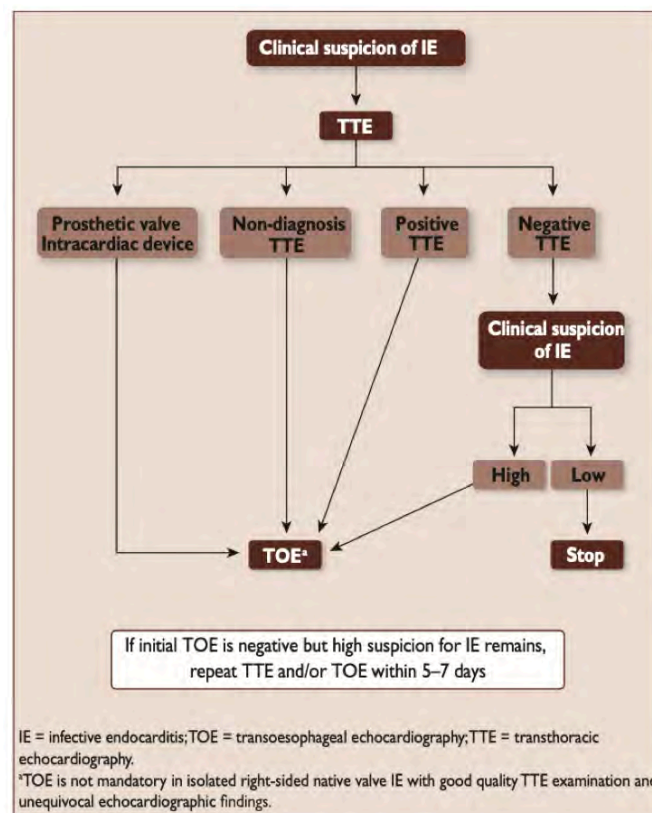


Figure 2 : Arbre décisionnel pour la réalisation d'échocardiographie dans le diagnostic d'EI [2]
TTE : échographie transthoracique TOE : échographie transoesophagienne

4. CRITERES DE DUKE

Étant donnée la complexité du diagnostic d'EI, en 1994, Durack *et al.* [33] ont proposé un ensemble de critères diagnostiques : clinique, biologique et échographique facilitant le diagnostic de l'EI, qui sont devenus « les critères de Duke ». En 2000, Li *et al.* ont apporté des modifications à ces critères qui ont été validées et que l'on retrouve aujourd'hui [34] (Tableau 4). Dans les critères mineurs, les échocardiographies douteuses ont été supprimées étant donné leurs performances à ce jour [32].

Tableau 4 : Présentation des critères de Duke modifiés [34]

| Critères majeurs | | | | | | | | | | |
|---|--|--|------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|---------------------|
| <p>1. Hémocultures positives Micro-organisme typique d'une endocardite, isolé dans au moins 2 hémocultures (<i>S. viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i> (anciennement <i>S. bovis</i>), bactérie du groupe HACCEK ou <i>S. aureus</i> communautaire ou entérocoque) en l'absence d'un autre foyer infectieux évident OU hémocultures positives de façon persistante, avec un micro-organisme susceptible de causer une endocardite, à condition que les hémocultures soient prélevées à plus de 12 heures d'intervalle ou 3/3 ou la majorité des hémocultures (s'il en est réalisé 4 ou plus) soient positives et que l'intervalle séparant la première de la dernière soit supérieur à 1 heure OU hémoculture unique positive à <i>Coxiella burnetii</i> ou anticorps IgG anti-phase 1 de titre > 1/800</p> <p>2. Démonstration de l'atteinte d'EI Lésions caractéristiques d'endocardite à l'échographie cardiaque : Végétation : masse intracardiaque oscillante, appendue sur une valve ou l'appareil valvulaire ou sur le trajet d'un jet de régurgitation ou sur du matériel implanté, en l'absence d'autre explication anatomique OU abcès OU désinsertion prothétique partielle récente OU nouveau souffle de régurgitation valvulaire (l'aggravation ou la modification d'un souffle connu ne sont pas suffisants)</p> | | | | | | | | | | |
| Critères mineurs | | | | | | | | | | |
| <p>1. Prédiposition : Cardiopathie à risque ou toxicomanie intraveineuse</p> <p>2. Fièvre > 38,0°C</p> <p>3. Phénomènes vasculaires</p> <table border="0"> <tr> <td>-Hémorragie intracrânienne</td> <td>-Emboles septiques dans un gros tronc artériel</td> </tr> <tr> <td>-Infarctus pulmonaires</td> <td>-Hémorragies conjonctivales</td> </tr> <tr> <td>-Anévrisme mycotique</td> <td>-Taches de Janeway</td> </tr> </table> <p>4. Phénomènes immunologiques</p> <table border="0"> <tr> <td>-Glomérulonéphrite</td> <td>-Faux panaris d'Osier</td> </tr> <tr> <td>-Taches de Roth</td> <td>-Facteur rhumatoïde</td> </tr> </table> <p>5. Arguments microbiologiques Hémocultures positives mais n'entrant pas dans la définition d'un critère majeur OU démonstration sérologique d'une infection évolutive due à un micro-organisme susceptible de causer une endocardite</p> | -Hémorragie intracrânienne | -Emboles septiques dans un gros tronc artériel | -Infarctus pulmonaires | -Hémorragies conjonctivales | -Anévrisme mycotique | -Taches de Janeway | -Glomérulonéphrite | -Faux panaris d'Osier | -Taches de Roth | -Facteur rhumatoïde |
| -Hémorragie intracrânienne | -Emboles septiques dans un gros tronc artériel | | | | | | | | | |
| -Infarctus pulmonaires | -Hémorragies conjonctivales | | | | | | | | | |
| -Anévrisme mycotique | -Taches de Janeway | | | | | | | | | |
| -Glomérulonéphrite | -Faux panaris d'Osier | | | | | | | | | |
| -Taches de Roth | -Facteur rhumatoïde | | | | | | | | | |

5. CLASSIFICATION DIAGNOSTIQUE

Ces critères de DUKE ont permis de créer une classification diagnostique modifiée elle aussi en 2000 par Li et *al.* (Tableau 5) [34].

Tableau 5 : Classification diagnostique selon les critères de Duke modifiés [34]

| | |
|-----------------------------|--|
| Endocardite certaine | <u>Critères histologiques</u> : Micro-organismes démontrés par la culture ou l'examen histologique d'une végétation, d'une végétation ayant embolisé ou d'un abcès intracardiaque OU lésions histologiques : végétation ou abcès intracardiaque avec aspect histologique d'endocardite évolutive <u>Critères cliniques</u> : 2 critères majeurs OU 1 critère majeur et 3 critères mineurs OU 5 critères mineurs |
| Endocardite possible | <u>Critères cliniques</u> : 1 critère majeur et 2 critères mineurs OU 3 critères mineur |
| Endocardite exclue | Diagnostic différentiel expliquant les signes cliniques d'endocardite OU disparition des manifestations d'endocardite, en l'absence - ou avec moins de 4 jours d'antibiothérapie - OU absence de lésions histologiques d'endocardite à l'intervention ou à l'autopsie, en l'absence - ou avec moins de 4 jours - d'antibiothérapie OU absence de critère pour une endocardite infectieuse possible |

Néanmoins, les cliniciens peuvent décider de traiter ou non un patient, qu'il réponde ou non aux critères de l'EI "certaine" ou "possible" de la classification de Duke. Ces critères sont une aide pour le diagnostic et ne doivent pas remplacer le jugement clinique [34].

6. TECHNIQUES D'IMAGERIES SUPPLEMENTAIRES

Des techniques d'imageries supplémentaires ont pris une place importante dans la mise en évidence de lésions cardiaques ou emboliques extracardiaques lorsque les échocardiographies se révélaient insuffisamment sensibles (souvent lors de prothèse valvulaire ou pacemaker par exemple). Ces techniques, citées dans les recommandations européennes de 2015 [2], sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, le scanner tomodensitométrique multicoupe (TDM) cardiaque, la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose associé au fluor 18 (18F-FDG) couplée à un scanner (TEP/TDM), la scintigraphie aux leucocytes marqués associée à un scanner (SPECT). Les recommandations européennes de 2015 ont ainsi ajouté aux critères de Duke

modifiés, des critères en lien avec ces techniques d'imagerie [2]. Il existe donc trois critères supplémentaires, respectivement deux majeurs et un mineur :

- Activité anormale autour du site d'implantation d'une prothèse valvulaire, détectée par un PET-scanner au 18FDG (uniquement si la prothèse a été implantée depuis plus de 3 mois) ou un SPECT
- Lésion para-valvulaire certaine détectée au TDM
- Dans la catégorie des phénomènes vasculaires apparaît « y compris ceux détectés uniquement par un examen d'imagerie ».

Les recommandations européennes ont donc également placé ces techniques d'imagerie au cœur de la classification de Duke, considérées comme améliorant la sensibilité de la classification (Figure 3).

. Une étude prospective réalisée entre novembre 2012 et avril 2017 sur 25 patients suspects d'EI atteints de coronaropathie ayant du matériel prothétique, a comparé la répartition de patients classés en « endocardite certaine » *via* les critères de Duke seuls (comprenant échocardiographie ETO / ETT) et *via* les critères de Duke (dont ETO et ETT aussi) associés au 18F-FDG TEP/TDM. Cette étude a montré une sensibilité diagnostique de 39,1 % avec les critères de Duke seuls et jusqu'à 87 % avec les critères de Duke associés à la TEP/TDM. Alors que la spécificité n'était pas affectée (83,3 %) [35].

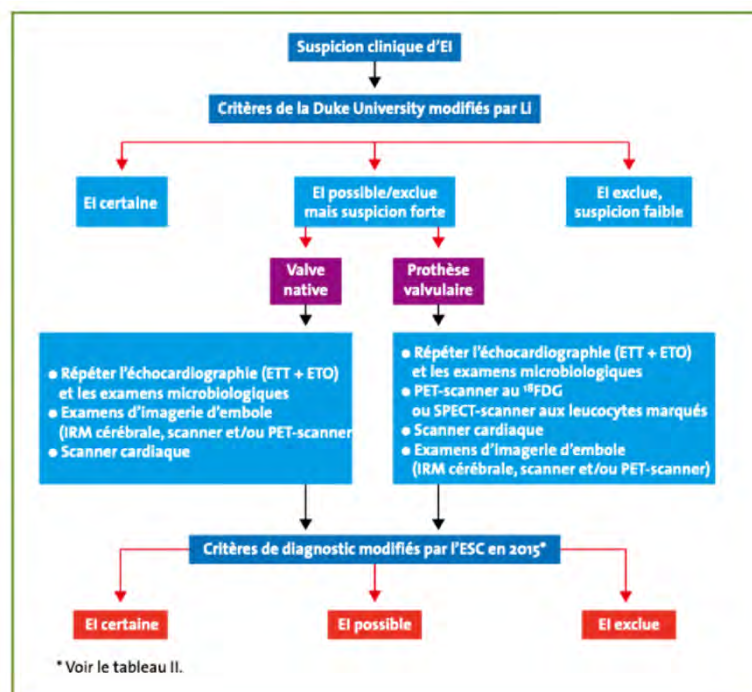


Figure 3 : Algorithme de classification diagnostique de l'ESC en 2015 [2]

7. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Des examens complémentaires peuvent être nécessaires dans les deux situations suivantes :

- recherche de la porte d'entrée. En effet, en fonction des bactéries mis en évidence dans les hémocultures, la PCR ou la sérologie et la flore à laquelle appartiennent ces bactéries, des portes d'entrées seront recherchées [12] dont voici quelques exemples. Si la bactérie mise en cause appartient à la flore dentaire (ex : *S. mitis*), un panoramique dentaire et un avis de stomatologue sont nécessaires. Si elle fait partie de la flore digestive (ex : *S. gallolyticus*), une coloscopie doit être effectuée. Dans l'étude de Benatta et al [19], la porte d'entrée n'a été retrouvée que dans 58,5 % des cas.
- recherche ou exploration des complications de l'EI. Réalisation d'un TDM pulmonaire si EI du cœur droit, TDM abdomino-pelvien et IRM cérébrale dans l'EI du cœur gauche, scintigraphies rachidiennes lors de suspicion de spondylodiscite , exploration immunologique en cas de manifestations immunologiques [9].

G. TRAITEMENT

Le traitement des endocardites est complexe et nécessite une prise en charge multidisciplinaire (infectiologues, microbiologistes, cardiologues, chirurgiens...).

Il y a des points très importants à prendre en compte pour le traitement des endocardites qui restent difficiles à traiter :

- l'endocarde est très faiblement vascularisé ce qui implique une diffusion difficile des antibiotiques au sein de ces végétations [11]
- la bactériémie persistante entraîne une recolonisation continue des végétations
- l'inoculum bactérien est très élevé au sein des végétations et ces mêmes bactéries sont protégées de la phagocytose et des traitements par les amas fibrino-plaquettaires
- les bactéries peuvent être sous forme de biofilm en présence de matériel étranger et être en phase de croissance stationnaire (baisse de l'activité des antibiotiques qui agissent sur la paroi bactérienne) avec une activité métabolique ralentie [8], [9].

Ces conditions physiopathologiques imposent certaines caractéristiques pour les antibiotiques utilisés : être bactéricide, utilisable à forte dose pour obtenir des concentrations élevées et sur une durée prolongée. La synergie à l'aide d'une bithérapie est essentielle. Ces derniers doivent être utilisés en intraveineux. Ils doivent être initiés, dans le meilleur des cas, après le prélèvement des hémocultures. L'efficacité de ces traitements sera observée avec plusieurs signes [12] : la disparition de la fièvre et surtout le maintien de cette apyrexie, la disparition du syndrome inflammatoire (chute

de la CRP en biochimie) et la négativation des hémocultures. La tolérance sera évaluée par la fonction rénale et des dosages plasmatiques de certains antibiotiques tels que la gentamicine et la vancomycine [9].

Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire de débiter une antibiothérapie probabiliste en urgence, sauf notamment lorsque le patient subit un choc septique ou lors d'une indication de chirurgie valvulaire en urgence. L'antibiothérapie est donc généralement mise en place uniquement après les résultats des hémocultures adressées par le laboratoire : c'est une antibiothérapie documentée [9]. Dans certaines situations décrites plus loin, une chirurgie est associée.

En plus de l'antibiothérapie et de la chirurgie, des traitements symptomatiques sont mis en place selon les cas. Par exemple, en présence de troubles de la conscience sévères ou d'une détresse respiratoire aiguë, une ventilation artificielle est mise en œuvre. Si une défaillance cardiaque gauche ou un état de choc sont présents, une oxygénation sanguine est aussi nécessaire. Autrement dit, toutes les mesures de réanimation peuvent être initiées selon l'état clinique du patient.

1. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Nous reprenons ci-dessous la synthèse et prise de position réalisée par le comité des référentiels de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et par l'Association pour l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) à partir de de la société européenne de cardiologie ESC de 2015 [2] (Annexe 1).

Le traitement probabiliste repose sur la nature de la valve. Sur valve native ou une prothèse de plus de 12 mois, une association par amoxicilline, (cl)oxacilline et gentamicine est utilisée. Si la prothèse est installée depuis moins de 12 mois, l'amoxicilline et la (cl)oxacilline est remplacée par la vancomycine et il y a ajout de rifampicine.

Lorsque la bactérie à l'origine de l'EI est documentée, le traitement est adapté. La durée de traitement des EI est de 4 à 6 semaines selon la nature des valves. La durée de traitement par gentamicine quant à elle, est au maximum de 2 semaines. Pour les infections à staphylocoques, le traitement dépend de la résistance à la méticilline. Si la bactérie est sensible, le traitement repose sur l'oxacilline, avec adjonction de gentamicine et de rifampicine en cas de valve prothétique. En cas de résistance à la méticilline, l'oxacilline est remplacée par la vancomycine.

Pour les infections à entérocoques sans résistance aux β -lactamines, l'amoxicilline et la gentamicine suffisent. La gentamicine peut être remplacée par la ceftriaxone pour *E. faecalis*. Les entérocoques sont naturellement résistants à la ceftriaxone, mais en association avec l'amoxicilline, il

existe un effet synergique et efficace sur *E. faecalis*. Lorsqu'il s'agit d'un *E. faecium* résistant aux β -lactamines, la vancomycine remplace l'amoxicilline.

Enfin, pour les infections à streptocoque digestifs ou oraux, le traitement dépend des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la pénicilline G. Si la CMI est inférieure ou égale à 0,125 mg/L, un traitement long de 4 semaines par pénicilline G ou amoxicilline ou ceftriaxone est employé. Un traitement plus court de 2 semaines peut aussi être utilisé en cas d'endocardite non compliquée sur valve native avec adjonction de gentamicine. Il est à noter que le traitement de 4 semaines par une β -lactamine seule doit être privilégié si le patient est âgé de plus de 65 ans ou insuffisant rénal. Lorsque la CMI de la pénicilline G est entre 0,250 et 2 mg/L, l'ajout de gentamicine est obligatoire pour une association synergique avec la β -lactamine.

En ce qui concerne le relais oral des antibiotiques, il ne peut s'envisager qu'après 2 semaines d'antibiothérapie IV bien conduite et uniquement en cas de bonnes réponses clinique et biologique. Il doit s'accompagner de la poursuite d'une surveillance étroite par « l'Endocarditis team » hospitalière [36]. Actuellement, il n'y a pas de recommandation le concernant. Une étude de Iversen *et al.* [37] publiée en 2019 a comparé chez des patients atteints d'EI du cœur gauche stables, traités initialement par voie IV, la différence lorsque le relais se fait par voie orale (VO) ou que la voie IV est poursuivie. Les critères de jugement étaient l'étude de la mortalité toutes causes, les besoins de chirurgie cardiaque non prévus, les événements emboliques cliniquement évidents ou de rechute de bactériémie avec l'agent pathogène primaire jusqu'à 6 mois après la fin du traitement antibiotique. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux relais. Pour la mortalité, elle serait même plus faible avec le relais par VO. Le relais VO semble donc être une bonne option chez les patients stables [37].

Pour les bactéries moins courantes responsables d'EI, les molécules et durées de traitement sont différentes et spécifiques (Tableau 6) [2].

Tableau 6 : Traitement des bactéries atypiques [7], [23]

| Pathogènes | Traitement proposé | Durée |
|------------------------|---|---|
| <i>C. burnetii</i> | Doxycycline (200mg/24h) VO + hydroxychloroquine (200-600 mg/24h) VO | > 18 mois |
| <i>Bartonella</i> spp. | Doxycycline (100mg/12h) VO + gentamicine (3mg/24h) IV | 4 semaines dont 2 semaines de bithérapie |
| <i>T. whipplei</i> | Doxycycline (200mg/24h) VO + hydroxychloroquine (200-600mg/24h) VO | > 18 mois |
| <i>Brucella</i> spp | Doxycycline (200mg/24h) VO + cotrimoxazole (960mg/12h) VO + rifampicine (300-600 mg/24h) VO | > 3 à 6 mois |
| <i>Legionella</i> spp. | Levofloxacin (500mg/12h) IV ou oral ou clarithromycine (500mg/12h) IV + rifampicine (300-600mg/24h) | > 6 semaines (clarithromycine : 2 semaines IV puis 4 semaines VO) |
| <i>Mycoplasma</i> spp. | Levofloxacin (500mg/12h) IV ou oral | > 6 mois |
| HACCEK | Ceftriaxone 2 g/24h ou si pas de production de β -lactamases : ou ampicilline(12 g/24h IV) + gentamicine (3 mg/kg/jour) ou Ciprofloxacin (400 mg / 8–12 h i.v. ou 750 mg / 12 h par VO) | 4 semaines si valve native 6 semaines si valve prothétique |

En ce qui concerne le traitement des endocardites à streptocoques β -hémolytiques et du groupe *milleri* qui font l'objet de cette thèse, il sera abordé dans la partie II de cette thèse.

2. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Dans le cadre des EI, la chirurgie est nécessaire chez la moitié des patients [36]. Le moment où l'acte chirurgical est réalisé est déterminant. L'avantage principal d'associer à l'antibiothérapie un traitement chirurgical réside dans le fait d'une amélioration de la survie des malades qui présentent une destruction valvulaire d'origine infectieuse. Il n'y a pas d'avantage prouvé à retarder la chirurgie une fois qu'une indication d'intervention a été établie. Le fait que cette chirurgie soit effectuée le jour même ou dans les 48 heures dépend des circonstances cliniques individuelles et de la disponibilité de l'expertise chirurgicale appropriée [38]. Une fois l'indication chirurgicale retenue, le geste doit être effectué le plus rapidement possible. A défaut, une tendance à l'augmentation des rechutes et des dysfonctions de prothèse est visible [36].

L'acte chirurgical doit être discuté selon les cas en tenant compte de l'état clinique du patient, de son âge, de ses comorbidités, de son type de valve mais également de ses propres examens (échocardiographies, hémodynamiques...). Généralement, la chirurgie se fait en deux temps : premièrement, la zone où les tissus sont nécrosés est nettoyée et réséquée puis dans un second temps aura lieu la reconstruction des anomalies anatomiques qui se sont créées (la réparation d'une valve ou le remplacement de celle-ci (mécanique ou bioprothèse) est souvent nécessaire au vue du délabrement valvulaire) [22].

Les indications chirurgicales principales sont [2] :

- une infection non contrôlée ou due à des micro-organismes difficiles à éradiquer malgré la présence d'une antibiothérapie bien conduite (champignons, *S. aureus*, *P. aeruginosa*)
- un risque embolique fort en cas de grande végétation
- la prise en charge d'une insuffisance cardiaque réfractaire au traitement

Lorsque le patient présente un pacemaker ou un défibrillateur implantable, l'ablation ou le changement du matériel infecté doit être réalisé dès que possible.

Si toutes ces recommandations étaient respectées, il n'y aurait non pas 50 % des patients atteints d'EI qui seraient opérés mais environ 73 % des patients [36].

H. PREVENTION

Les dernières recommandations européennes de 2015 [2] sont inchangées par rapport aux précédentes datant de 2009 sur la prévention des EI. L'objectif de la prévention est d'empêcher une bactériémie pour éviter le passage et la fixation de bactéries au niveau de l'endocarde ou des valves des patients à risques [12]. Le taux de mortalité des EI stagne autour de 20 %, c'est pourquoi une prévention est largement nécessaire.

La prévention primaire s'applique pour les patients à haut risque c'est à dire porteurs de prothèses valvulaires, ayant une cardiopathie congénitale cyanogène non corrigée ou corrigée depuis moins de 6 mois ou les patients avec antécédents d'EI et qui vont subir un geste particulièrement à risque de bactériémie. Ces gestes à risque concernent principalement des actes de la vie quotidienne, comme des soins bucco-dentaires (manipulation de la gencive ou de la région péri-apicale des dents ou une effraction de la muqueuse) [9]. L'antibioprophylaxie utilisée doit respecter plusieurs critères : être active sur les bactéries responsables d'EI d'origine bucco-dentaire (streptocoques oraux majoritairement), être administrée en prise unique par VO (ou voie IV si impossible) et permettre d'atteindre au moment de l'acte le pic sérique de l'antibiotique. De ce fait, la prise de l'antibiotique est recommandée une heure avant l'acte. L'antibiotique idéal pour respecter ces différentes indications est l'amoxicilline VO (2 g chez l'adulte). En cas d'allergie à cette dernière molécule, c'est la

clindamycine qui sera utilisée (600mg chez adulte). En plus de cette antibioprophylaxie, des gestes simples de la vie courante doivent s'appliquer, comme une bonne hygiène dentaire avec brossage des dents 2 fois par jour. Les patients à haut risque doivent aussi être informés de la nécessité de consulter en cas de fièvre et de réaliser des hémocultures avant toute mise en route d'antibiothérapie. Il leur est également remis une carte de patient à risque d'endocardite à présenter avant toute procédure bucco-dentaire.

La prévention secondaire, concernant cette fois, les patients ayant des antécédents d'EI, est la même que pour la prévention primaire.

Les recommandations ont largement été réduites depuis plusieurs années et excluent à ce jour les autres situations à risques : cardiopathies avec risque moins élevée, intervention sur les voies digestives, urinaires, cutanées, respiratoires... Ceci est lié au contexte actuel d'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques dans une stratégie de réduction de leur utilisation [2], [21]. Les études portant sur le taux d'endocardite streptococcique à la suite de modifications de la prophylaxie ont montré des données contradictoires en termes d'amélioration du nombre de cas d'EI [21].

I. « ENDOCARDITIS TEAM »

Il s'agit d'une association multidisciplinaire de professionnels de santé au sein d'établissements de référence qui se réunissent pour discuter de cas complexes d'EI (EI avec insuffisance cardiaque, abcès, complication embolique et/ou neurologique ou sur cardiopathie congénitale). Ces patients doivent être adressés précocement et pris en charge dans un centre de référence disposant de la chirurgie cardiaque. Si la prise en charge initiale suffit, une communication entre le centre de référence et l'hôpital de prise en charge sera suffisante. Pour être centre de référence il faut disposer d'un accès immédiat à la chirurgie cardiaque et réunir des praticiens de diverses spécialités essentielles pour la prise en charge, parmi lesquelles cardiologues, infectiologues, neurologues et microbiologistes. Le rôle de cette équipe est de prendre des décisions en concertation avec d'autres médecins sur la chirurgie ainsi que le traitement antibiotique mais également le suivi des patients. Au CHU de Toulouse, c'est l'équipe mobile d'infectiologie (EMI) qui coordonne les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) hebdomadaires avec plusieurs spécialités pour discuter de la prise en charge des EI complexes.

II. GENERALITES SUR LES STREPTOCOQUES

Dans cette thèse, nous nous intéressons particulièrement aux cinq espèces suivantes : deux streptocoques β -hémolytiques (*S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*) ainsi que les streptocoques du groupe *milleri* aussi nommés le groupe des streptocoques *anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*).

A l'origine, la famille des *Streptococcaceae* comprenait trois genres [39] (les streptocoques, les entérocoques et les lactocoques) dont la caractéristique commune principale est la négativité de l'activité enzymatique de catalase. La catalase permet une oxydoréduction hémérique qui catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène.

Au milieu des années 1930, Rebecca Lancefield est parvenue à identifier deux antigènes solubles à partir de streptocoques [40] : un antigène protéique (la protéine M) et un antigène carbohydrate (le polysaccharide C). Ce dernier est l'antigène qui permet de grouper les divers streptocoques hémolytiques des groupes A à G. Le groupage se fait au laboratoire par une technique d'agglutination sur lame ou carte avec des particules de latex sensibilisées par des immunoglobulines spécifiques. Cette catégorisation est appelée classification de Lancefield. Il s'agit du sérogroupage (Figure 4).

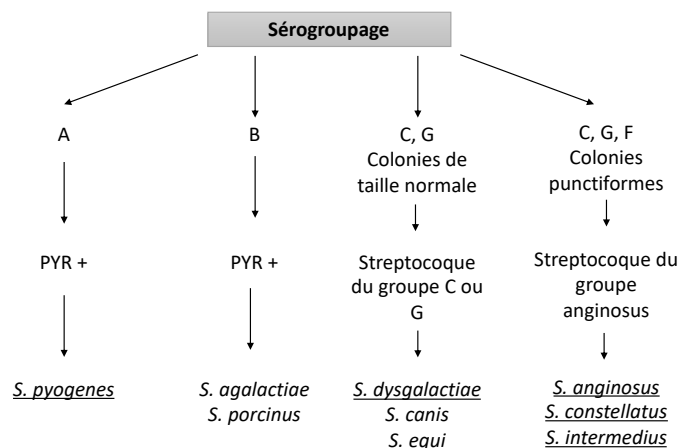


Figure 4 : Identification des streptocoques β -hémolytiques par sérogroupage de Lancefield

PYR (pyrrolidonyl arylamidase) : test enzymatique d'identification rapide

L'apparition de la biologie moléculaire a permis de redéfinir le genre *Streptococcus*. Ce dernier comprend plus de 100 espèces dont les principales sont représentées sur l'arbre phylogénique ci-dessous [39] (Figure 5). Il est obtenu par comparaison des séquences nucléotidiques du gène de l'ARN

ribosomique 16S. La phylogénie moléculaire permet de montrer la distance génique entre les différentes espèces.

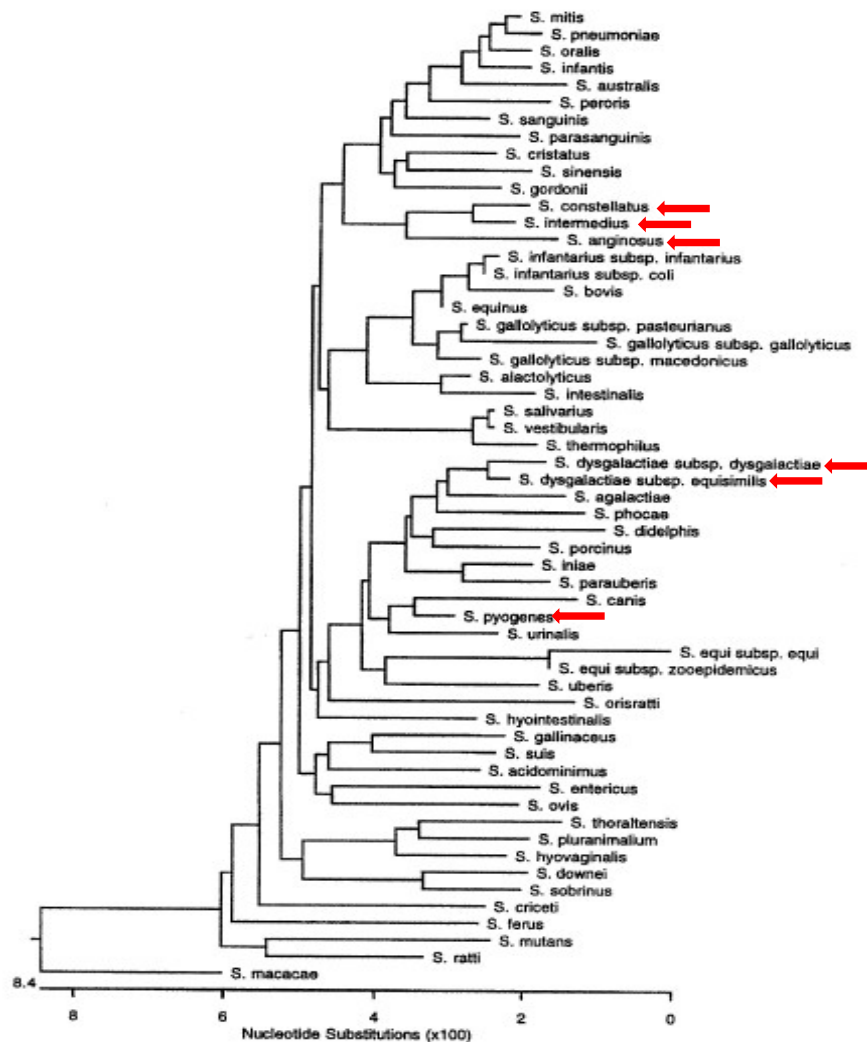


Figure 5 : Arbre phylogénétique de 52 espèces du genre *Streptococcus* par comparaison de séquences nucléotidiques du gène de l'ARN ribosomique 16S .

Les streptocoques partagent des points communs microscopiques et métaboliques [39]. Microscopiquement, ce sont des cocci à Gram positif disposés en chaînettes, immobiles et asporulés. Ils possèdent également le même métabolisme respiratoire, à savoir anaérobie facultatif. Certains ont une affinité pour le CO₂ et fermentent le glucose. Tout le genre des streptocoques est oxydase et catalase négatifs. Ils nécessitent des milieux de cultures enrichis à hauteur de 5 % en sang de mouton (type gélose au sang de Columbia). La présence d'un halo hémolytique autour des colonies sur les milieux de culture peut être retrouvé, ce halo correspond soit à une hémolyse complète (β) soit une

hémolyse incomplète (α). Tous ces critères d'identification sont des techniques d'orientation rapide utilisées en routine.

Désormais, l'identification des micro-organismes repose majoritairement sur la spectrométrie de masse (SM) qui complète voire supplante le sérogroupage des streptocoques. Le principe consiste en l'émission d'un faisceau laser sur un mélange matrice-échantillon cristallisé sur une surface métallique. Ce faisceau permet une ionisation des protéines bactériennes et les entités ioniques en suspension permettent la formation d'un spectre avec des pics caractéristiques. Il s'agit d'une empreinte spectrale variable entre les microorganismes. Ces spectres formés sont comparés à des spectres disponibles dans la base de données du logiciel permettant l'identification de l'espèce bactérienne [41].

A. LES STREPTOCOQUES β -HEMOLYTIQUES

1. *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

A) RESERVOIR NATUREL

Le réservoir naturel de *S. pyogenes* se situe au niveau du pharynx. Cette espèce bactérienne est parfois isolée au niveau vaginal et rectal chez des porteurs asymptomatiques. Le portage pharyngé asymptomatique est estimé à 5 % chez les adultes et 20 % chez les enfants [39].

La transmission est interhumaine par le biais de gouttelettes aériennes ou plus rarement par contact physique direct au niveau de lésions cutanées. Ce mode de transmission est responsable de l'évolution épidémique de ces infections [39].

B) FACTEURS DE VIRULENCE

S. pyogenes possède un grand nombre de facteurs de virulence permettant d'établir une infection chez le nouvel hôte. Deux principaux processus physiologiques sont acteurs. Le premier consiste à pénétrer dans l'hôte et comprend l'adhésion bactérienne, la colonisation et l'invasion des tissus. Le second comprend les facteurs responsables d'effets délétères pour l'hôte (toxines, enzymes hydrolytiques) [39].

La protéine M est le facteur de virulence majeur, découvert en 1927 par R. Lancefield [42]. Elle permet l'adhésion entre le pathogène et les cellules épithéliales puis sa pénétration dans les tissus. L'interaction entre la protéine M et le fibrinogène est également responsable de l'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN) produisant de l'HBP (heparin binding protein) responsable de la vasodilatation et de l'altération de la barrière endothéliale dans les syndromes invasifs. Enfin, cette protéine M de surface joue un rôle dans le typage des souches de *S. pyogenes* grâce à son

immunogénicité se situant sur l'extrémité N-terminale des deux chaînes polypeptidiques composant cette protéine fibrillaire. La protéine M est codée par le gène *emm*. Il existe plus de 200 génotypes *emm* différents [39]. Jusqu'en 2019, aucun gène n'était strictement associé à la survenue d'une manifestation clinique typique [39]. En 2019, un lien entre des génotypes *emm* différents de *S. pyogenes* et des groupes de manifestations cliniques a été suggéré. Par exemple, il a été mis en évidence un lien entre le génotype *emm4* et 12 dans les infections de la peau et des muqueuses et le génotype *emm3* dans les infections invasives [43].

D'autres facteurs bactériens permettent d'adhérer aux épithéliums cutanés et respiratoires. Il s'agit d'un ensemble de protéines dénommées protéine F [42].

Des travaux menés par Wessels [44] ont mis en évidence l'importance d'une capsule formée d'acide hyaluronique à la surface de *S. pyogenes*. En effet, il a été démontré que les souches mutantes acapsulaires sont plus touchées par la destruction phagocytaire médiée par le complément que les formes capsulées. La capsule de *S. pyogenes* est donc essentielle pour une virulence totale. Cette dernière permet également la fixation des bactéries aux cellules épithéliales humaines.

Des extensions cytoplasmiques nommées pilis ou *fimbriae* jouent un rôle dans l'adhésion. Ces pilis se présentent sous la forme de longues tiges flexibles dépassant jusqu'à 3 µm de la surface cellulaire [45].

D'autres produits extracellulaires facilitent l'invasion tissulaire [45], [46]. La hyaluronidase dégrade l'acide hyaluronique de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs. Les streptokinases sont des protéines liant le plasminogène et catalysant ainsi la transformation en plasmine qui lyse la fibrine afin de faciliter la dissémination par dégradation des tissus.

Bien que des connaissances sur les facteurs de virulence du *S. pyogenes* soient établies depuis de nombreuses années, des études récentes montrent qu'il existe des mécanismes d'action encore méconnus. En 2017, la streptolysine S et les exotoxines pyrogènes streptococciques (Spe) de type B (SpeB) ont été identifiées comme nouveaux facteurs facilitant la translocation bactérienne *via* la dégradation des jonctions intercellulaires [47].

S. pyogenes possède des facteurs de virulence permettant une protection contre les défenses de l'hôte [45], [46]. Pour cela, la protéine M est encore un facteur majeur. Elle permet en association avec la capsule une résistance à l'opsonophagocytose. De plus, *via* sa variabilité antigénique, elle est un facteur de protection en trompant les anticorps protecteurs spécifiques du groupe M.

Des protéases ScpA et ScpC sécrétées par les *S. pyogenes* détruisent les principaux facteurs chimiotactiques des PNN (tel que l'IL8 et la fraction C5a du complément). Des streptolysines O et S provoquent la lyse des PNN *via* la formation de pores dans les membranes [47].

Des streptodornases (aussi appelé DNase) détruisent les NETs (neutrophil extracellular traps) qui sont des structures composées d'ADN avec des effets microbicides libérés par les PNN [48]. La lyse

médiée par le complément peut être inhibée par la protéine SIC (inhibiteur streptococcique du complément).

La production de toxines, aussi appelées superantigènes est responsable d'infections invasives. Les 12 superantigènes existants (SpeA, SpeC...) permettent la stimulation du système immunitaire en formant une liaison entre le TCR du lymphocyte T (LT) et les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classe II des cellules présentatrices d'antigène (CPA) sans nécessité d'antigène microbien à la surface, provoquant une activation générale des LT et une production massive de cytokines pro-inflammatoires [39]. Cliniquement, ces cytokines sont responsables de fièvre, troubles digestifs (nausées, vomissements), atteintes cutanées (rash) et hémodynamique (vasodilatation) pouvant aller jusqu'au choc.

Enfin, la pathogénèse des *S. pyogenes* réside aussi dans la capacité à produire des biofilms avec comme particularité, la formation de biofilms à partir de cellules planctoniques à croissance lente sans formation nécessaire de microcolonies [49].

C) CLINIQUE

Un large éventail de pathologies est retrouvé lors d'une infection par *S. pyogenes* allant du portage asymptomatique aux infections invasives sévères voire mortelles. Les infections dues à *S. pyogenes* peuvent être classées en trois catégories [45] :

- les infections invasives,
- les infections superficielles plus fréquentes,
- les séquelles post-streptococciques.

Les infections invasives sont définies par l'isolement de bactéries à partir d'un site anatomique normalement stérile ou à partir d'un site non stérile mais associé à des signes cliniques spécifiques. Il s'agit le plus souvent d'infections des tissus mous (cellulite, fasciite nécrosante), de bactériémies, d'un choc toxique streptococcique ou d'infections puerpérales.

Les infections bénignes non superficielles sont rencontrées au niveau ORL (pharyngites) et au niveau cutané (scarlatine et impetigo).

Les séquelles post-infectieuses sont liées à des dépôts de complexes immuns ainsi que des communautés de structure entre des antigènes streptococciques liés aux protéines M ou aux toxines et des composants de l'endocarde et de la synoviale [39], [45]. De ce fait, ces séquelles sont des rhumatismes articulaires aigus, des pathologies cardiaques ou encore des atteintes rénales comme la glomérulonéphrite post-streptococcique [39].

Les pathologies décrites ci-dessus ainsi que leurs signes cliniques associés et leur incidence globale sont développées dans le Tableau 7 [45].

Tableau 7 : Épidémiologie et clinique des infections à *S. pyogenes* [45]

| Pathologies | Signes et/ou symptômes | Incidence globale |
|--|--|-----------------------------------|
| Superficielles | | |
| Pharyngite | mal de gorge, fièvre, malaise | 600 millions / an |
| Scarlatine | exanthème diffus rouge, langue framboisée, angine érythémateuse | |
| Impetigo | érosion suintante puis croûteuse mélicériques | 111 millions |
| Séquelles | | |
| Rhumatisme articulaire aigu | polyarthrite migratrice, nodosités sous cutanées, érythème marginé | 471 000 / an |
| Pathologie cardiaque | régurgitation mitral et/ou aortique avec possible rétrécissement | 15,6 millions - 19,6 millions |
| Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique | oedèmes, hypertension artérielle | 470 000 / an |
| Invasives | | |
| Bactériémie | fièvre élevée, nausées, vomissements | 660 000 cas et 160 000 décès / an |
| Infections puerpérales | fièvre, frissons douleur abdominale en post-partum | |
| Celulite | collection érythémateuse inflammatoire douloureuse | |
| Fasciite nécrosante | fièvre, vomissements, lésions cutanées nécrosantes douloureuses, diarrhées | |
| SCTS | fièvre élevée, hypotension artérielle, défaillance multi-viscérale | |

D) OUTILS POUR LE DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

S. pyogenes appartient au séro groupe A dans le groupage de Lancefield. En culture, ce dernier présente une zone d'hémolyse de type β sur gélose au sang. Les colonies sont sphériques, bombées, translucides ou grises avec un pourtour bien défini. Un test rapide d'identification à la paillasse du laboratoire est facilement réalisable. Il s'agit du test enzymatique de la pyrrolidonyl arylamidase (PYR) qui se révélera positif (Figure 6) [39]. L'identification est aussi réalisée par la spectrophotométrie de masse : MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight) [39].

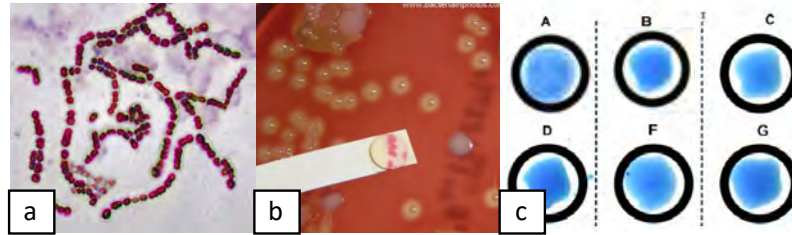


Figure 6 : Critères d'identification des souches des *S. pyogenes*. a-Aspect à la coloration de Gram (cocci à Gram positif en chainettes), b- Colonies β hémolytiques sur gélose au sang et test de PYR positif, c- Sérotype agglutinant en A [39]

2. *STREPTOCOCCUS DYSGALACTIAE*

A) CLASSIFICATION ET RESERVOIR NATUREL

S. dysgalactiae appartient comme *S. pyogenes* au groupe des streptocoques β hémolytiques. Historiquement, l'espèce *S. dysgalactiae* était composée de 5 sous-groupes [50]. En 1996, Vandamme *et al.* [51] ont proposé pour la première fois une division de *S. dysgalactiae* en deux sous-espèces au travers de données chimio-taxonomiques et phénotypiques : *S. dysgalactiae subsp. equisimilis subsp. nov* pour les souches humaines de groupe C et G de Lancefield et *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae subsp. nov* pour les souches animales du groupe C et L. La classification la plus utilisée est celle de 1998 [52]. Elle a été construite principalement sur des tests d'hybridation suivis d'électrophorèse enzymatique. Les *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* (SDSE) sont définis comme les espèces β -hémolytiques des groupes C, G ou L humaines ou animales et les *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae* (SDSD) comme les streptocoques α hémolytiques ou non hémolytiques du groupe C d'origine animale (Tableau 8). Dans cette thèse nous utiliserons le terme de *S. dysgalactiae*, la différence entre les sous-espèces étant difficile à établir avec certitude par des techniques de routine.

Tableau 8 : Histoire du statut taxonomique des sous-espèces de *S. dysgalactiae* [50]

| History of taxonomy | |
|--|--------------------------------------|
| Historical subgroups of <i>S. dysgalactiae</i> | |
| α-Hemolytic or nonhemolytic bovine group C streptococci | (<i>S. dysgalactiae</i>) |
| β-Hemolytic porcine group C streptococci | (<i>Streptococcus equisimilis</i>) |
| β-Hemolytic animal (pig, dog, and cattle) and, rarely, human group L streptococci | |
| β-Hemolytic human group C streptococci | (<i>S. equisimilis</i>) |
| β-Hemolytic human group G streptococci | |
| Initial description of <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> | Vandamme et al. (1996) |
| <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> subsp. nov.: human large colony-forming groups C and G streptococci | |
| <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i> subsp. nov.: all animal large colony-forming group C streptococci and group L streptococci | |
| Current taxonomic status of <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> | Vieira et al. (1998) |
| <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> : all β-hemolytic large colony-forming groups C and L streptococci and human group G streptococci | |
| <i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i> : α-hemolytic or nonhemolytic large colony-forming group C streptococci | |

Les réservoirs naturels de *S. dysgalactiae* sont la peau, le pharynx, le tractus gastro-intestinal, l'appareil urinaire et l'appareil génital féminin [50].

B) FACTEURS DE VIRULENCE

Des études de biologie moléculaire ont mis en évidence chez *S. dysgalactiae* de nombreux facteurs de virulences communs avec *S. pyogenes* (Tableau 9) [50]. L'identité des séquences nucléotidiques dans les gènes de virulence et l'association de ces gènes avec des éléments génétiques mobiles font évoquer l'hypothèse qu'il existe des transferts de gènes horizontaux entre les espèces *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae* [39], [50].

Tableau 9 : Liste des facteurs de virulence et homologie entre SDSE et SDSD, *S. pyogenes* (GAS) et les streptocoques du groupe B (GBS) [50]

| Proteins with highly similar sequences | Genes or homologues described in | | | |
|---|----------------------------------|------------------|-----|-----|
| | SDSE | SDSD | GAS | GBS |
| Fibronectin binding proteins | X | X | X | ... |
| Plasmin(ogen) binding proteins | X | X | X | X |
| Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase | X | X | X | X |
| Streptococcal surface enolase | X | ... | X | X |
| Protein S (vitronectin) binding protein | X | X | X | X |
| Laminin binding protein | X | ... | X | X |
| Streptolysin O | X | ... | X | ... |
| Streptolysin S | X | ... | X | ... |
| Superantigens (SpeA, Spec, SpeG, SpeM, Ssa, and Smez) | X | ... | X | ... |
| Dysgalacticin | X | ... | ... | ... |
| M protein | X | (X) ^a | X | ... |
| Capsule | X | X | X | X |
| C5a peptidase | X | ... | X | X |
| Protein G | X | ... | ... | ... |
| Streptokinase | X | X | X | ... |

NOTE. GAS, group A streptococcus; GBS, group B streptococcus; SDSD, *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *dysgalactiae*; SDSE, *S. dysgalactiae* subspecies *equisimilis*.

^a Genes with low similarity.

Les principaux facteurs de virulence sont les adhésines et les toxines.

Concernant les adhésines, il existe plusieurs protéines de liaison à la fibronectine (FnbA, FnbB, FnbC et FnbD) permettant une adhésion à la membrane basale ainsi que des protéines de liaison au plasminogène impliquées dans le processus d'invasion tissulaire.

Pour les toxines, le phénotype β-hémolytique est causé par des hémolysines. La prolifération massive des lymphocytes T et la libération de cytokines inflammatoires est liée à la présence d'exotoxines Spe qui activent les molécules réceptrices des lymphocytes T avec le CMH de classe II sur les CPA comme pour *S. pyogenes* [39], [50].

D'autres facteurs permettent la dissémination dans les tissus humains et l'interférence avec les réponses immunitaires de l'hôte. Le principal facteur responsable de cet effet est la protéine M de surface. Cette protéine M est comme pour *S. pyogenes*, le facteur de virulence majeur. Elle permet une résistance à la phagocytose et permet aussi l'internalisation au sein de cellules épithéliales humaines. De plus, elle interfère avec le système de coagulation et la cascade du complément. Une seconde protéine, la protéine G, intervient dans la réponse immunitaire de l'hôte. Cette dernière se fixe sur le fragment Fc des immunoglobulines G (IgG) et révèle des sites de liaison pour d'autres protéines humaines tels que le fibrinogène, l'albumine, l'α2 macroglobuline et les β2 microglobulines. Chez *S. dysgalactiae*, la présence de la streptokinase empêche la coagulation en activant le plasminogène et est de ce fait responsable là-aussi du caractère invasif [39], [50].

C) CLINIQUE

Après avoir été considéré historiquement comme non pathogène, *S. dysgalactiae* a été reconnu comme un agent pathogène important depuis la fin des années 1970 [50], [53]. En raison des facteurs de virulence communs avec *S. pyogenes*, le spectre clinique des maladies causées par *S. dysgalactiae* ressemble étroitement aux infections dues à *S. pyogenes*.

Les infections isolées restent les plus fréquentes mais des cas groupés communautaires ou hospitaliers ont été décrits [54].

Les infections superficielles qu'engendrent cette bactérie sont notamment les infections cutanées et également les pharyngites en rapport avec son réservoir naturel chez l'homme [39]. Des infections cutanées plus profondes telles que des érysipèles, des infections de plaies, de tissus mous ou encore des fasciites nécrosantes sont possibles avec cette espèce.

Les autres foyers touchés lors de ces infections peuvent être : arthrite, ostéomyélite, abcès intra-abdominaux, péritonites, infections ostéo-articulaires, pleuro-pneumopathies endométrites [39], [50].

Les bactériémies ou les syndromes streptococciques de type toxiques sont plus fréquents chez les patients colonisés ou ayant une infection superficielle et présentant un terrain de fragilité (maladies cardio-vasculaires, diabète, obésité, patients âgés ayant des comorbidités, grands brûlés...). Les usagers de drogues sembleraient aussi être plus à risque [39], [50].

Dans une revue de 2014, Rantala fait un état des lieux des manifestations cliniques les plus retrouvées lors de bactériémies à *S. dysgalactiae* sur les 10 dernières années [55]. En premier lieu sont retrouvées les cellulites (entre 23 et 60 %) et les bactériémies sans foyers (entre 16 et 54 %), suivi de plus loin des pneumonies et des arthrites (entre 3 et 10 %). Selon les études, les endocardites sont présentes entre 0 et 3 % des bactériémies à *S. dysgalactiae*. La mortalité à 30 jours varie entre 2 et 18 %.

D) OUTILS POUR LE DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

Les caractéristiques phénotypiques de cette espèce en culture sont communes avec *S. pyogenes* : ce sont de petites colonies (supérieures à 0,05 mm) translucides à grisâtres entourées d'une zone d'hémolyse bêta complète sur gélose au sang [39], [50] (Figure 7).

L'identification peut être réalisée par la spectrophotométrie de masse MALDI-TOF. Cependant, la méthode d'identification par SM ne fait pas correctement la distinction entre SDSE et SDSD ni entre *S. dysgalactiae* et le streptocoque β -hémolytique commensal des muqueuses du chien, *Streptococcus*

canis [56] [57]. C'est pourquoi la plupart des laboratoires se limitent à rendre l'espèce, *S. dysgalactiae*. De plus, du fait d'une hémolyse β commune aux *S. pyogenes*, et de leur proximité génétique et structurale, le test de PYR (qui se révélera négatif pour les *S. dysgalactiae*) est utilisé en routine au laboratoire pour distinguer rapidement les *S. dysgalactiae* des *S. pyogenes*, de même que l'agglutination [39].

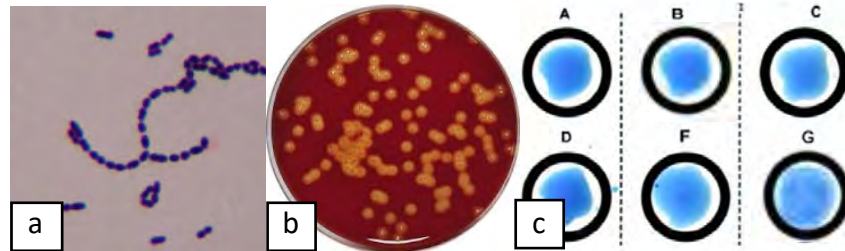


Figure 7 : Critères d'identification des souches des *S. dysgalactiae*. a-Aspect à la coloration de Gram (cocci à Gram positif en chainettes), b- Colonies β hémolytiques sur gélose au sang, c- Exemple d'un sérotype agglutinant en G [39]

3. ANTIBIOTIQUES ET STREPTOCOQUES β -HEMOLYTIQUES

Le profil de sensibilité pour *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae* aux antibiotiques est sensiblement le même.

A) RESISTANCES NATURELLES

S. pyogenes et *S. dysgalactiae* sont naturellement sensibles aux β -lactamines, aux MLS (macrolides, lincosamides et streptogramine), aux glycopeptides et à la rifampicine.

Ces espèces sont naturellement résistantes aux antibiotiques suivants : mécilline, aztréonam, fluoroquinolones de première génération (acide nalidixique,) péfloxacin, acide fusidique, colistine et polymyxine B [25]. Il existe une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides par imperméabilité de la membrane cytoplasmique en raison de l'absence des enzymes de la chaîne respiratoire, les streptocoques étant des anaérobies tolérant l'oxygène. L'association avec les β -lactamines ou les glycopeptides augmente la pénétration intracellulaire des aminosides et permet une synergie bactéricide.

B) RESISTANCES ACQUISES

β -lactamines :

S. pyogenes et *S. dysgalactiae* sont considérés comme constamment sensibles aux β -lactamines. Mais récemment, des souches de *S. pyogenes* avec une sensibilité diminuée voire une

résistance aux β -lactamines ont été décrites. La plupart de ces souches provenaient de Chine, et quelques-unes plus rares du Mexique où des souches avec une sensibilité intermédiaire ont été retrouvées (CMI entre 0,25 et 0,75 mg/L) et du Japon où une résistance totale à la pénicilline avec CMI supérieure à 2 mg/L (2,15 % des situations) a été identifiée [58]. Des isolats de *S. dysgalactiae* ont aussi été retrouvés avec des sensibilités diminuées à la pénicilline G (CMI = 0,25 mg/L) en Europe et en Amérique du nord [59].

Macrolides-Lincosamides-Streptogramines

Une résistance de bas niveau existe par le biais d'un mécanisme d'efflux après acquisition d'un gène *mefA*. Il s'agit du phénotype M pour lequel la clindamycine reste efficace.

Le second mécanisme de résistance est lié à la modification de la cible médiée par divers gènes *erm* codant pour une méthylase entraînant une baisse d'affinité des MLS pour le ribosome [60]. Ce phénotype est nommé MLSb et il peut être inductible ou constitutif. Pour ce phénotype, il est déconseillé d'utiliser la clindamycine. Ce gène *erm* a été largement retrouvé chez *S. pyogenes* et chez *S. dysgalactiae* [50].

Pour *S. pyogenes*, selon les régions géographiques, il existe de grandes variations des taux de résistance aux macrolides. La résistance est généralement faible en Amérique (entre 4,1 et 14,4 %), plus élevée en Europe (entre 1,5 % et 22,4 %) et en Asie, en particulier en Chine où des études multicentriques rapportent une résistance jusqu'à 95% [60].

Pour les souches de *S. dysgalactiae*, la résistance aux macrolides est répandue dans de nombreux pays, avec des taux allant jusqu'à 16 % en Europe, 19 % aux États-Unis et 24 % à Hong Kong [50].

Aminosides

La résistance acquise est enzymatique et de haut niveau. Étant donné la résistance croisée dans cette classe d'antibiotique, la gentamicine testée permet de prédire la résistance de tous les aminosides (sauf de la streptomycine). La résistance de haut niveau enzymatique rend l'association avec les β -lactamines ou les glycopeptides inefficace.

Tétracyclines

Un mécanisme d'efflux ou une protection de la cible ribosomale est responsable de la résistance des souches aux tétracyclines. Pour les *S. dysgalactiae*, la résistance acquise est proche de 60 % [50].

Fluoroquinolones

Enfin, la résistance aux fluoroquinolones est liée à une modification de la cible ou une augmentation des mécanismes d'efflux. Cette résistance est en revanche faible (1 %) en Amérique du Nord et en Europe [59].

C) PRISE EN CHARGE ET RECOMMANDATIONS

Actuellement, les traitements des infections aux streptocoques β -hémolytiques reposent sur les β -lactamines [58]. La sensibilité à ces antibiotiques se déduit de la sensibilité à la pénicilline G d'après les recommandations du CASFM [25]. En cas de résistance, l'identification de la souche doit être remise en question au laboratoire car les souches de streptocoques β -hémolytiques résistantes aux β -lactamines demeurent rarissimes. Pour éviter une efficacité tardive, l'ajout d'un aminoside à l'agent actif de la paroi cellulaire doit être envisagé pour les infections graves [50]. Les MLS ont une place dans le traitement des streptocoques β -hémolytiques lorsqu'il existe une hypersensibilité ou une contre-indication aux β -lactamines. Dans les infections associant un syndrome de choc streptococcique, le patient peut bénéficier de l'ajout d'un anti-toxinique tel que la clindamycine appartenant aux lincosamides. Un traitement avec des préparations d'immunoglobulines intraveineuses afin de réduire l'activité inflammatoire peut également être utilisé [50].

Le CASFM [25] publie chaque année, en collaboration avec l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) les recommandations pour l'interprétation des profils de sensibilités (Tableau 10).

Tableau 10 : Tableau des concentrations critiques et diamètres critiques pour les streptocoques β -hémolytiques [25]

| Pénicillines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (μ g) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|---------------------|-----|-----------------------------|--------------------------|---------------------|-----|---|
| | S \leq | R > | ZIT | | S \geq | R < | ZIT | |
| La sensibilité aux β -lactamines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G, à l'exception de la pénicilline V pour les streptocoques du groupe B. | | | | | | | | |
| Pénicilline G | 0,25 ¹ | 0,25 ¹ | | 1 unité | 18 ^A | 18 | | 1/A. Les souches ayant des CMI au-dessus de la concentration critique supérieure sont très rares (streptocoques du groupe B). L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. |
| Ampicilline | Note ¹ | Note ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | 2/B. Les valeurs critiques ne s'appliquent qu'aux streptocoques du groupe A, C, ou G. |
| Amoxicilline | Note ¹ | Note ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Pipéracilline | Note ¹ | Note ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Pénicilline V | Note ^{1,2} | Note ^{1,2} | | | Note ^{A,B} | Note ^{A,B} | | |

| Céphalosporines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (μ g) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|-----|-----|-----------------------------|--------------------------|-----|-----|---|
| | S \leq | R > | ZIT | | S \geq | R < | ZIT | |
| La sensibilité aux céphalosporines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G. | | | | | | | | |

B. LES STREPTOCOQUES DU GROUPE *MILLERI* OU GROUPE *ANGINOSUS*

1. CLASSIFICATION

S. anginosus, *S. intermedius* et *S. constellatus* sont regroupés dans un seul groupe appelé les « *Streptococcus anginosus* » ou « *Streptococcus milleri* » [39]. La classification et la terminologie de ce groupe de bactéries a longtemps été confuse et étudiée. D'un point de vue enzymatique, les souches peuvent être hémolytiques ou non. Pour celles qui hémolysent, plusieurs antigènes sont retrouvés et permettent une classification de Lancefield. Historiquement, d'autres enzymes et molécules présentes chez certaines souches permettaient de les distinguer les unes des autres comme la β -N-acétylneuraminidase (sialidase), la hyaluronidase, la glucosidase et des molécules d'acidifications (lactose, mannitol...) (Tableau 11) [61]. Désormais, ces techniques sont remplacées en routine par la SM.

Tableau 11 : Identification et distinction des souches de streptocoques du groupe *milleri* [61]

| Test | <i>S. anginosus</i> | | | <i>S. constellatus</i> | | | <i>S. intermedius</i> | |
|------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| | Beta-hemolytic | Non-beta-hemolytic | Non-beta-hemolytic ^a | <i>subsp. constellatus</i> | | <i>subsp. pharyngis</i> | Beta-hemolytic | Non-beta-hemolytic |
| | | | | Beta-hemolytic | Non-beta-hemolytic | Beta-hemolytic | | |
| Lancefield antigen ^c | C, F, G, N | A, C, F, G, N | F, N | F, N | F, N | C | N | N |
| β -D-Fucosidase | - | - | - | - | - | + | + | + |
| β -N-Acetylglucosaminidase | v | - | - | - | - | + | + | + |
| β -N-Acetylgalactosaminidase | - | - | - | - | - | + | + | + |
| α -N-Acetylneuraminidase | - | - | - | - | - | - | + | + |
| β -Galactosidase | + | - | - | - | - | + | + | + |
| β -Glucosidase | + | + | + | - | - | + | v | v |
| α -Glucosidase | - | v | + | + | + | + | - | + |
| Hyaluronidase | + | - | - | + | + | v | + | + |
| Amygdalin (acidification) | + | + | + | v | v | + | v | v |
| Lactose (acidification) | + | + | + | v | v | + | + | + |
| Mannitol (acidification) | - | - | + | - | - | - | - | - |
| Raffinose (acidification) | - | - | + | - | - | - | - | - |

^a Data from references 14, 65-67, and 129-135. +, positive reactions $\geq 92\%$ of strains; -, positive reaction $\leq 8\%$ of strains; v, variable reactions positive in 8 to 91% of strains.
^b Motile variant described in reference 14.
^c N, no antigen.

2. RESERVOIR NATUREL

Les streptocoques du groupe *milleri* sont des commensaux des muqueuses. Ils sont identifiés comme des organismes communs de l'oropharynx [62], [63]. Au niveau de la bouche, ces derniers seraient en symbiose avec les streptocoques oraux au niveau de la plaque dentaire mais occuperaient une niche différente. La présence de ces streptocoques au niveau de la gorge est controversée. Ces streptocoques n'ont pas été retrouvés de façon régulière et lorsqu'ils y étaient il était difficile de savoir si ils provenaient de la plaque dentaire ou si ils résidaient là naturellement [62].

Ils sont aussi commensaux des voies gastro-intestinales [62]. En effet, les streptocoques du groupe *milleri* ont été retrouvés à partir d'excréments de nombreux adultes et enfants en quantité importante (10^5 /gramme de selles de poids sec). A savoir que, dans la flore fécale, les principaux cocci à Gram positif sont les entérocoques avec une quantité de 10^7 à 10^8 bactéries par gramme de selles

de poids sec. Les streptocoques du groupe *milleri* sont également communs dans les voies génito-urinaires [62], [63].

3. FACTEURS DE VIRULENCE

Par rapport aux agents pathogènes streptococciques tels que *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*, les facteurs de virulence des streptocoques du groupe *milleri* et leur régulation sont peu connus.

La liaison des bactéries aux protéines de la matrice extracellulaire est un mécanisme de pathogénicité courant des streptocoques qui a été largement étudié et qui est également observé chez les streptocoques du groupe *milleri*. Toutes les souches seraient capables de se lier à la fibronectine grâce à une protéine de surface cellulaire. Les souches se lieraient aussi aux caillots plaquettes-fibrines et au fibrinogène directement accentuant les capacités d'adhésion et l'agrégation plaquettaire [64]. Ces systèmes d'adhésion peuvent être facilement détectés. Malgré cette détection, la plupart des gènes impliqués n'ont pas encore été étudiés au niveau fonctionnel et donc leur rôle réel dans l'adhésion n'est pas encore clairement défini [64].

La production d'une molécule d'activité de type thrombine a été observée uniquement chez *S. constellatus*. La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine et est l'une des principales enzymes de la voie de la coagulation sanguine et intervient comme l'étape principale dans les abcès et les endocardites causées par *S. constellatus* en isolant les bactéries dans un caillot plaquettes-fibrine [65].

Une inhibition de la phagocytose et de la destruction phagocytaire par la production d'une capsule a pu être observée chez *S. anginosus*. Le locus du gène nécessaire à cette synthèse capsulaire a été identifié 8 ans après. Ensuite, l'analyse complète du génome a confirmé sa présence dans les trois espèces du groupe *milleri* [64].

La production de streptodornases impliquées dans l'évasion immunitaire des pièges extracellulaires à neutrophiles a été démontrée chez plus de 50 % des souches de *S. anginosus* testées tandis que moins de 10 % produisaient de la hyaluronidase. La hyaluronidase représente un facteur de propagation par la digestion de la matrice extracellulaire. *S. intermedius* et *S. constellatus* la produisent plus intensément que *S. anginosus*. Chez *S. intermedius*, la production de hyaluronidase s'est également avérée comme favorisant le détachement du biofilm et la propagation bactérienne [39], [64].

4. CLINIQUE

Souvent classés parmi les streptocoques oraux ou *viridans*, ils se différencient de *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus salivarius* et *Streptococcus sanguinis* par leur pouvoir pathogène pouvant toucher différentes populations. En effet

les *Streptococcus viridans*, souvent non pathogènes chez les immunocompétents (hormis le cas particulier de l'EI), peuvent provoquer des infections chez des personnes immunodéprimées, alors que le groupe *anginosus* affecte les personnes quel que soit leur statut d'immunocompétence. Les streptocoques du groupe *milleri* ont un rôle bien établi dans les infections pyogènes graves et peuvent entraîner des suppurations profondes [66]. Les affections profondes qu'ils provoquent peuvent être diverses mais chaque bactérie semble avoir une spécificité d'organe : *S. anginosus* est le plus souvent retrouvé au niveau des voies uro-génitales et gastro-intestinales (Tableau 12) [61], [66]. Pour *S. constellatus* et *S. intermedius* les sites sont divergents selon les publications. Bantar et al. [66] ont publié en 1996 que *S. intermedius* était plus fréquemment isolé à partir d'échantillons de prélèvement purulents de tête et de cou et *S. constellatus* semble être plus répandu au niveau abdominal (Tableau 12). Tandis que Facklam a publié en 2002 [61] que *S. intermedius* est principalement retrouvé au niveau cérébral et hépatique et *S. constellatus* au niveau des voies respiratoires. Au total, diverses pathologies superficielles et invasives peuvent être causées par les *milleri* : caries, affections cutanées, abcès respiratoires, digestifs, intra-abdominaux [62]. Les infections de la peau, des tissus mous et les abcès profonds sont les localisations les plus courantes [39], [67]. C'est pourquoi une recherche d'abcès est généralement réalisée lors d'une bactériémie à streptocoques du groupe *milleri*.

Tableau 12 : Principaux sites d'isolement des streptocoques du groupe *milleri* [66]

| Site (no.) | No. (%) of isolates | | |
|---------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| | <i>S. constellatus</i> | <i>S. intermedius</i> | <i>S. anginosus</i> |
| Abdominal (34) | 12 (35) | 1 (3) | 21 (62) ^a |
| Urogenital (14) | 2 (14) | 1 (7) | 11 (79) ^a |
| Head and neck (12) | 2 (17) | 3 (25) ^b | 7 (58) |
| Blood (6) | 1 | 1 | 4 |
| Skin and soft tissues (5) | 1 | 0 | 4 |
| Pleuropulmonary (2) | 1 | 1 | 0 |
| Total (73) | 19 (26) | 7 (9.6) | 47 (64.4) |

^a $P < 0.05$ in comparison with results for *S. constellatus* and *S. intermedius*.

^b $P = 0.05$ in comparison with results for abdominal and urogenital sites.

5. OUTILS POUR LE DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

Les streptocoques du groupe *milleri* sont caractérisés par leur croissance lente sur milieu gélosé, leur petite taille et leur odeur caractéristique de « caramel ». Leur culture nécessite du CO₂ ou parfois même un milieu en anaérobiose (*S. intermedius* notamment). Les souches sont le plus souvent non hémolytiques ou α-hémolytiques (Figure 8). Il existe tout de même des souches β-hémolytiques (portant les antigènes C, G et F) pour *S. constellatus* et *S. anginosus*. Les streptocoques du groupe *milleri* sont les plus petits des streptocoques β-hémolytiques. Autrefois, la distinction des

streptocoques du groupe *milleri* par rapport aux *S. dysgalactiae* pouvait être faite par plusieurs points : hydrolyse de l'arginine ou production d'acétoïne par la réaction de Voges-Proskauer pour le groupe *milleri* et la fermentation des riboses et du lactose peu fréquente par rapport aux *S. dysgalactiae* [39]. Actuellement, grâce à la SM, les problèmes d'identification entre les streptocoques β -hémolytiques et les streptocoques *milleri* n'existent plus.

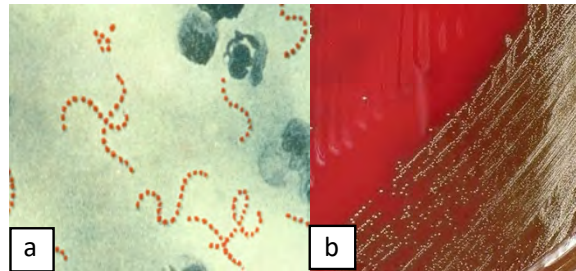


Figure 8 : Critères d'identification des souches des streptocoques du groupe *milleri*. a- aspect à la coloration de Gram (cocci à Gram positif en chainettes), b- petites colonies α hémolytiques [25]

6. ANTIBIOTIQUES ET STREPTOCOQUES DU GROUPE *MILLERI*

A) RESISTANCES NATURELLES

Comme les streptocoques β -hémolytiques, les streptocoques du groupe *milleri* sont naturellement résistants aux antibiotiques cités précédemment : mécillinam, aztréonam, acide nalidixique, péfloxacine, acide fusidique, colistine et polymixine B [25]

B) RESISTANCES ACQUISES

β -lactamines

En 1996, Tuohy *et al.* [68] publient une étude où toutes les souches de streptocoques du groupe *milleri* étudiées présentaient une sensibilité à la pénicilline G, l'amoxicilline, la ceftriaxone. Obszańska *et al.* trouvent également que toutes leurs souches sont sensibles à la pénicilline [67]. Tandis que, Bantar *et al.* [66] trouvent un pourcentage de résistance pour la pénicilline G à 3,1 % (et 9,4 % de souches de sensibilités intermédiaires). L'étude rétrospective établie par Fazili *et al.* [69] entre 2007 et 2011 sur 289 souches bactériennes de streptocoques du groupe *milleri*, montre que 1 % des souches étaient résistantes à la pénicilline G et 15 % de sensibilité intermédiaire.

Autres classes d'antibiotiques :

La résistance aux macrolides chez des patients avec une infection invasive était de 11 % pour l'azithromycine, entre 13 et 15,5 % pour l'érythromycine [70], [71] et 6,5 % pour la clindamycine. La télithromycine semble être l'antibiotique appartenant aux macrolides le plus efficace et le moins touché par des résistances [71].

La plupart des souches résistantes à l'érythromycine étaient sensibles à la clindamycine. Cette différence de sensibilité entre l'érythromycine et la clindamycine pourrait être due à l'existence de souches de phénotype M (efflux), comme pour *S. pyogenes* [71].

En ce qui concerne les aminosides, comme pour tous les streptocoques, il existe une résistance de bas niveau et des résistances acquises de haut niveau possibles comme pour *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*, décrit dans les paragraphes II-A-3-a et II-A-3-b.

La résistance aux tétracyclines est estimée à 22 % chez des patients avec une infection invasive [70].

C) PRISE EN CHARGE ET RECOMMANDATIONS

Étant donné le faible pourcentage de résistance aux pénicillines, les β -lactamines restent le traitement de choix pour les infections à streptocoques du groupe *milleri*. En cas de résistance à la pénicilline G, la sensibilité des autres β -lactamines est établie par la réalisation des CMI (amoxicilline, céfotaxime ou ceftriaxone).

Dans le CASFM, la section « Streptocoques du groupe *milleri* » est sous classée dans la catégorie « autres streptocoques » (Tableau 13) (voir annexe 3) [25].

Tableau 13 : Tableau des concentrations critiques et diamètres critiques pour les streptocoques du groupe *milleri* [25]

| Pénicillines | Concentrations critiques (mg/L) | | Charge du disque | Diamètres critiques (mm) | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---------------------------|---------------------------------|------|------------------|--------------------------|-------------------|--|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < | |
| Pénicilline G (dépistage) | 0,25 | 2 | 1 unité | 18 ^A | 12 ^A | A. Un disque de pénicilline G chargé à 1 unité peut être utilisé pour le dépistage des souches de streptocoques alpha-hémolytiques de sensibilité diminuée. Les souches présentant un diamètre ≥ à 18 mm autour du disque de pénicilline 1 unité peuvent être rendues sensibles aux bêta-lactamines pour lesquelles des valeurs critiques sont proposées (y compris celles qui ont une "Note"). Pour les souches présentant un diamètre < à 18 mm autour du disque de pénicilline 1 unité, si besoin, déterminer la CMI d'au moins une bêta-lactamine dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (ampicilline, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone). Les souches sensibles à la pénicilline G sont sensibles à l'ensemble des pénicillines. |
| Ampicilline | 0,5 | 2 | | Note ^A | Note ^A | |
| Amoxicilline | 0,5 | 2 | | Note ^A | Note ^A | |
| Pipéracilline | Note | Note | | Note ^A | Note ^A | |

| Céphalosporines | Concentrations critiques (mg/L) | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|-----|-----------------------|--------------------------|-----|---|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < | |
| La sensibilité aux céphalosporines des streptocoques autres se déduit de la sensibilité à la pénicilline G. | | | | | | |
| Céfazoline | 0,5 | 0,5 | 30 | EP | EP | |
| Céfépime | 0,5 | 0,5 | 30 | 25 | 25 | |
| Céfotaxime | 0,5 | 0,5 | 5 | 23 | 23 | |
| Ceftriaxone | 0,5 | 0,5 | 30 | 27 | 27 | |
| Céfuroxime iv | 0,5 | 0,5 | 30 | 26 | 26 | |

PARTIE 2 – ENDOCARDITES A STREPTOCOQUES β -HEMOLYTIQUES ET DU GROUPE *MILLERI* AU CHU DE TOULOUSE

I. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Du fait de la faible prévalence de *S. pyogenes*, *S. dysgalactiae*, *S. anginosus*, *S. constellatus* et *S. intermedius* dans les EI, aucune recommandation actuelle n'existe pour le traitement de ces EI.

En 1984, Ramirez et *al.* [72] ont décrété que le traitement de choix de l'endocardite à *S. pyogenes* était la pénicilline G à forte dose. Lorsque qu'il y avait une allergie, le traitement par la vancomycine ou la clindamycine était nécessaire. D'autres auteurs recommandent un traitement initial combiné de la pénicilline G avec un aminoside [73]. Dans l'étude de Lefort et *al.* [74] tous les isolats étaient sensibles à l'amoxicilline. En revanche, 17 à 23% des souches étaient résistantes aux MLS, posant un problème car ces derniers sont souvent utilisés dans le cas d'allergies. La durée moyenne de traitement dans les études étaient de 6 semaines [75]. Cette durée de traitement a été efficace pour une patiente avec une endocardite et une méningite à *S. pyogenes*[76].

A ce jour, au CHU de Toulouse, c'est à partir des recommandations des endocardites à streptocoques oraux ou digestifs que les traitements sont établis [2]. Ainsi, de l'amoxicilline ou de la ceftriaxone est utilisée en monothérapie lorsque la CMI de la pénicilline G est inférieure ou égale à 0,125 mg/L. Lorsque la CMI est supérieure à 0,125 mg/L, de la gentamicine est nécessaire en plus de la β -lactamine. Lorsqu'un retour à domicile est possible, un relais par de la ceftriaxone administrable par voie intramusculaire est généralement proposé.

Ainsi, l'objectif de cette thèse va être de proposer une conduite à tenir au laboratoire (sur l'intérêt de la détermination des CMI pour les β -lactamines) et éventuellement en clinique (sur l'adjonction de la gentamicine) lorsqu'un diagnostic d'EI à ces streptocoques se présente à l'hôpital.

II. MATERIELS ET METHODES

A. SELECTION DES PATIENTS

Cette étude rétrospective a été menée sur des cas d'endocardites à *S. pyogenes*, *S. dysgalactiae*, *S. anginosus*, *S. constellatus* et *S. intermedius* diagnostiquées au CHU de Toulouse entre 2014 et 2019 inclus.

Elle a été réalisée à l'aide du SIL du laboratoire (MOLIS[®]). Tous les prélèvements d'hémocultures positives aux cinq espèces bactériennes étudiées entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2019 ont été extraits de ce logiciel MOLIS. Ces données ont été croisées avec la liste des patients pour lesquels le diagnostic d'EI a été retenu à ces mêmes dates. Ce croisement a permis d'extraire 24 cas d'endocardites dues aux espèces de streptocoques d'intérêt. Sur ces 24 souches responsables d'EI, 18 ont été retrouvées et incluses dans l'étude.

Pour compléter nos données épidémiologiques, nous avons élargi notre enquête à des patients adultes ayant eu des bactériémies liées aux cinq streptocoques et nous les avons sélectionnés en fonction des services, en priorisant le service de cardiologie, le service de maladies infectieuses et tropicales (SMIT), la médecine interne et les urgences. Ainsi, nous avons inclus 150 souches de streptocoques β -hémolytiques ou *milleri* selon la répartition suivante :

30 souches de *S. pyogenes* dont 7 cas d'EI

30 souches de *S. dysgalactiae* dont 2 cas d'EI

60 souches de *S. anginosus* dont 6 cas d'EI

20 souches de *S. constellatus* dont 2 cas d'EI

10 souches de *S. intermedius* dont 1 cas d'EI

B. IDENTIFICATION ET CONSERVATION DES SOUCHES

Les souches ont toutes été conservées à une température de -80°C avant et pendant l'étude. Ces souches ont étéensemencées sur des milieux de cultures COS (gélose Columbia + 5 % de sang de mouton) et mis à l'étuve en CO₂ à 35°C \pm 2°C pendant 20 \pm 4h. A partir des colonies, les souches ont toutes été ré-identifiées au spectrophotomètre de masse (SM) MALDI-TOF BioTyper de la société Bruker. Cette ré-identification a été effectuée pour s'assurer de la qualité des souches conservées (exemple : absence de contamination) et déterminer l'identification au niveau de l'espèce des souches de streptocoques du groupe *milleri*, très proches génétiquement les unes des autres. Pour les streptocoques β -hémolytiques, le test de PYR avait été réalisé lors des diagnostics pour confirmer l'identification du SM en raison de la proximité génétique et structurale entre *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*. Dans cette thèse, seule l'identification MALDI TOF a été renouvelée sans test de PYR.

Après analyse du spectre obtenu, le MALDI BioTyper donne un score, accompagné des 10 meilleurs spectres de souches inclus dans la base de données correspondant le mieux au spectre obtenu. Les scores obtenus au MALDI-TOF ont été interprétés en fonction des données fournisseurs (Bruker) utilisées pour la routine du laboratoire de Bactériologie du CHU de Toulouse (Tableau 14) :

Au sein des 10 spectres les plus semblables à celui de l'échantillon,

_ si tous les scores supérieurs à 2 concernent la même espèce (et les spectres avec des scores inférieurs à 2 respectent le genre identifié), l'identification est considérée à haut niveau de fiabilité au niveau de l'espèce.

_ si les scores sont entre 1,7 et 2, l'identification est douteuse et les 10 propositions d'identification proposées par le SM étaient analysées. Selon la concordance de ces 10 propositions, l'identification est acceptée ou refusée.

_ si le meilleur score est inférieur à 1,7 : l'identification est *a priori* rejetée.

Tableau 14 : Interprétation des scores obtenus au MALDI

| Range | Interpretation | Symbols | Color |
|---------------|-------------------------------------|---------|--------|
| 2.000 - 3.000 | High Confidence Identification | (+++) | green |
| 1.700 - 1.999 | Low Confidence Identification | (+) | yellow |
| 0.000 - 1.699 | No Organism Identification Possible | (-) | red |

C. RECUEIL DES DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES

Les données clinico-biologiques, d'imageries et thérapeutiques des patients ayant eu des EI aux streptocoques β -hémolytiques d'intérêt ou du groupe *milleri* et des patients ayant eu des bactériémies à ces mêmes streptocoques ont été collectées à partir du logiciel ORBIS. Ainsi, ont été collectés : l'âge, le sexe du patient, la porte d'entrée, la durée de séjour, la présentation clinique, la réalisation d'ETT ou ETO, le traitement antibiotique probabiliste et adapté administré, la durée de traitement, les CMI faites lorsqu'elles étaient réalisées et le suivi du patient.

D. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

Les CMI de trois β -lactamines (pénicilline G, amoxicilline et ceftriaxone) ont été testées sur les 150 souches étudiées par bandelette Etest (Biomérieux[®]). Ces CMI ont été effectuées en respectant les recommandations du CASFM, dans la section « Streptocoques des groupes A, B, C ou G » [25]. A partir des colonies présentes sur les milieux de cultures COS; une suspension de chaque souche a été effectuée avec un inoculum de 0,5 MacFarland. Cette dernière a étéensemencée sur milieu MH-F

(Mueller-Hinton complétée avec 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L β -NAD). Après dépôts des bandelettes Etest, l'incubation a eu lieu à $35 \pm 2^\circ\text{C}$ en CO_2 . La CMI a été lue à 20 ± 4 heures. Les interprétations des CMI ont été réalisées en fonction des recommandations du CASFM.

III. RESULTATS

A. REPARTITION TEMPORELLE DES PATIENTS ATTEINTS D'EI

Le nombre de diagnostic des EI est en légère augmentation entre 2014 et 2019, sauf en 2015 où une diminution (161 patients) est présente. Le maximum de cas d'EI a été en 2019 avec 247 patients. En ce qui concerne les EI à streptocoques β -hémolytiques et les streptocoques du groupe *milleri*, nous observons que le nombre de cas est faible (1 à 2 cas entre 2014 et 2016) avec un très léger pic en 2017 (8 cas) et 5 et 6 cas en 2018 et 2019 respectivement (Figure 9).

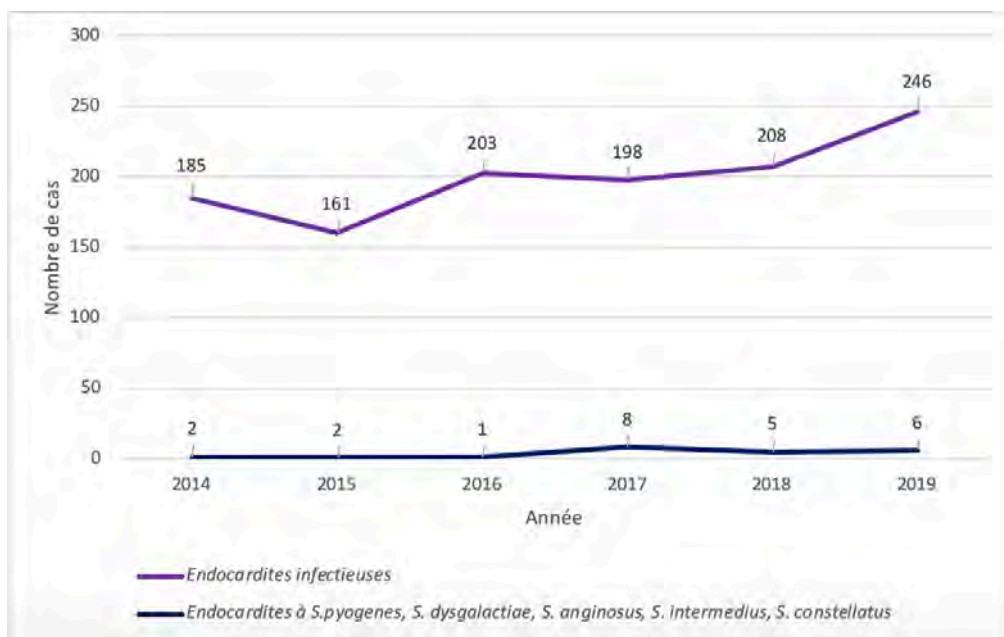


Figure 9 : Nombres d'endocardites infectieuses entre 2014 et 2019 au CHU de Toulouse

Le nombre de cas d'EI causée par chaque bactérie étudiée a été évalué entre 2014 et 2019. En ce qui concerne les streptocoques β -hémolytiques, *S. pyogenes* a causé chaque année des EI pour un ou deux patients sauf en 2015 où il n'a pas été retrouvé. *S. dysgalactiae* est moins fréquent que *S. pyogenes* avec un cas isolé en 2015 et deux cas en 2019. Pour les streptocoques du groupe *milleri*, *S. constellatus* a été isolé chez deux patients, un en 2017 et un en 2018. *S. intermedius* a été responsable d'un seul cas d'EI qui a eu lieu en 2019. Enfin, *S. anginosus* est le streptocoque du groupe *milleri* le plus fréquent dans les EI. Chaque année il a affecté entre 1 et 5 patients sauf en 2016 où

aucun patient n'a été retrouvé (Figure 10 et Tableau 15). *S. anginosus* est donc le streptocoque le plus impliqué dans les EI au CHU de Toulouse (0,92 %), suivi de *S. pyogenes* (0,58 %). Ensuite sont retrouvés en proportion proche *S. dysgalactiae* (0,25 %) et *S. constellatus* (0,17 %). Enfin, en dernière position, *S. intermedius* rarement responsable d'EI au CHU de Toulouse avec 0,08 % des EI en 6 ans.

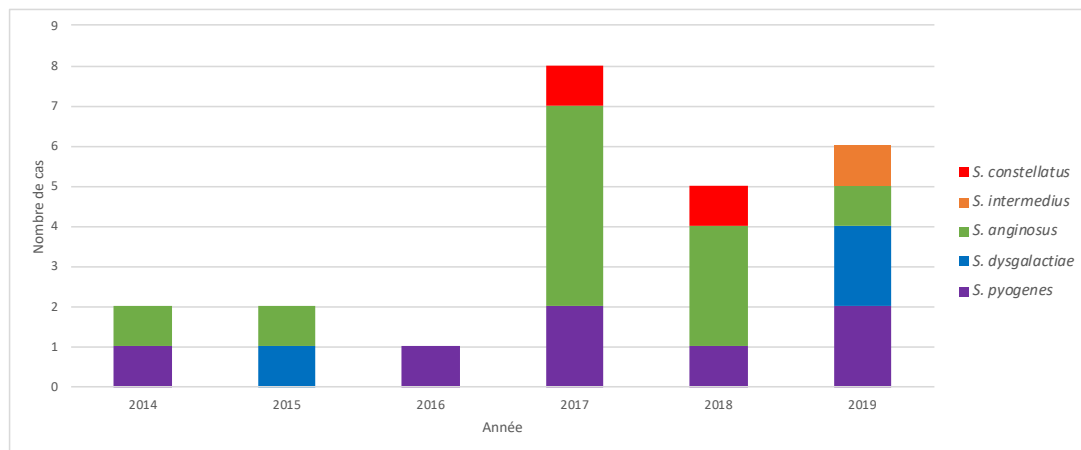


Figure 10 : Distribution des endocardites à streptocoques étudiées (*S. dysgalactiae*, *S. pyogenes*, *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*) entre 2014 et 2019

Tableau 15 : Pourcentage d'implication des streptocoques dans les endocardites infectieuses entre 2014 et 2019

| Espèces bactériennes | 2014 (n=185) | 2015 (n=161) | 2016 (n=203) | 2017 (n=198) | 2018 (n=208) | 2019 (n=246) | Total (n=1201) |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| <i>S. anginosus</i> | 0,54 % | 0,62 % | 0 % | 2,53 % | 1,44 % | 0,41 % | 0,92 % |
| <i>S. pyogenes</i> | 0,54 % | 0 % | 0,49 % | 1,01 % | 0,48 % | 0,81 % | 0,58 % |
| <i>S. dysgalactiae</i> | 0 % | 0,62 % | 0 % | 0 % | 0 % | 0,81 % | 0,25 % |
| <i>S. constellatus</i> | 0 % | 0 % | 0 % | 0,51 % | 0,48 % | 0 % | 0,17 % |
| <i>S. intermedius</i> | 0 % | 0 % | 0 % | 0 % | 0 % | 0,41 % | 0,08 % |

Le pourcentage d'implication des deux streptocoques β -hémolytiques et des streptocoques du groupe *milleri* dans les bactériémies en 2019 (n=4630) est représenté dans le Tableau 16. La majorité de ces bactériémies étaient des bactériémies dues à *S. anginosus* (0,52 %), suivi de *S. pyogenes* (0,48 %), *S. dysgalactiae* (0,37 %), *S. constellatus* (0,24 %) et enfin *S. intermedius* en dernière position (0,19 %).

Tableau 16 : Pourcentage d'implication des streptocoques dans les bactériémies en 2019:

| Espèces bactériennes | 2019 (n=4630) |
|------------------------|---------------|
| <i>S. anginosus</i> | 0,52 % |
| <i>S. pyogenes</i> | 0,48 % |
| <i>S. dysgalactiae</i> | 0,37 % |
| <i>S. constellatus</i> | 0,24 % |
| <i>S. intermedius</i> | 0,19 % |

Il est difficile de comparer ces données de bactériémies de 2019 par rapport aux EI qui ont eu lieu en 2019 seulement car l'effectif des EI aux bactéries concerné est trop faible (6 EI à ces bactéries sur 246 EI sur l'année). En revanche, si le pourcentage d'implication dans les bactériémies de 2019 (Tableau 16) est comparé au pourcentage d'implication dans les EI entre 2014 et 2019 (dernière colonne du Tableau 15), la tendance est la même : *S. anginosus* est le plus fréquent, suivi de *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae* avec en dernières positions *S. constellatus* et *S. intermedius*.

B. ENDOCARDITES INFECTIEUSES ET BACTERIEMIES DUES AUX STREPTOCOQUES β -HEMOLYTIQUES : *S. PYOGENES* ET *S. DYSGALACTIAE*

1. RECUEIL DE DONNEES

A) DONNEES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

Pour *S. pyogenes*, la tranche d'âge des patients avec une bactériémie que nous avons retenus était de 20 à 92 ans et de 20 à 82 ans pour les EI. L'âge médian de tous les patients était de 63,5 ans. Nous avons réparti les 30 patients en tranches d'âges de 10 ans et en fonction de leur genre. Les bactériémies concernaient les hommes à hauteur de 57,6 % (16/30). La tranche d'âge pour laquelle le nombre de bactériémies à *S. pyogenes* est majoritaire est 60-69 ans. Parmi les cas d'EI dues à ces streptocoques, 57 % sont des hommes et 43 % des patients ont entre 60 et 69 ans. Les autres avaient 20, 47, 82 et 85 ans (Figure 11).

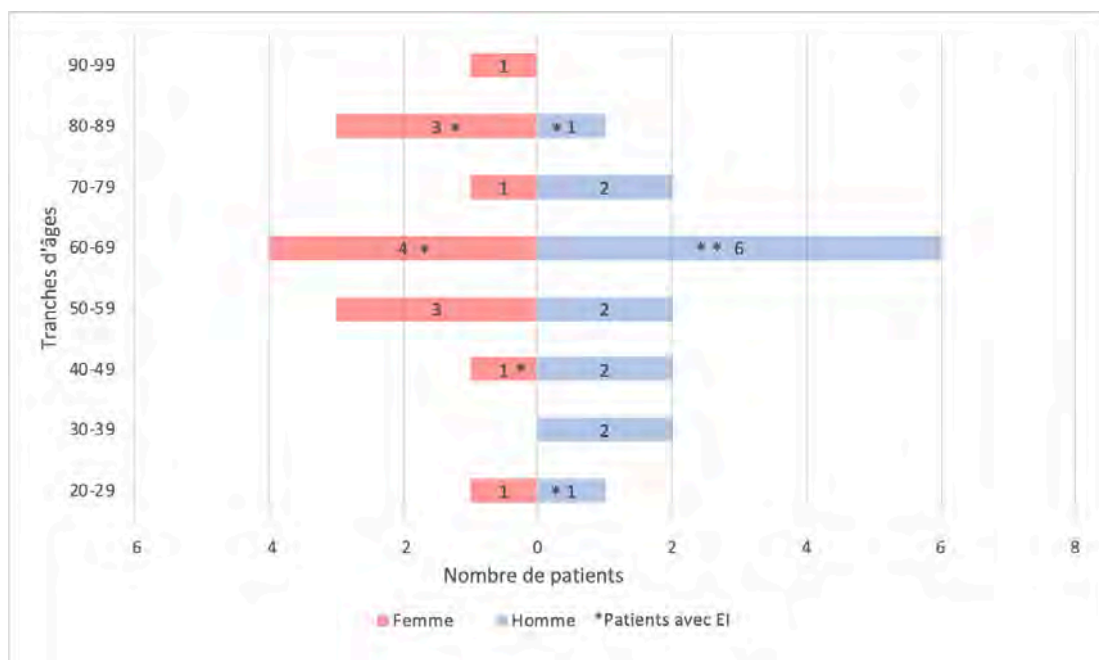


Figure 11 : Répartition des cas de bactériémie à *S. pyogenes* par tranche d'âge et par genre

Pour *S. dysgalactiae*, la tranche d'âge des patients atteints de bactériémies que nous avons retenus était de 24 à 96 ans. L'âge médian des patients était de 76 ans. Comme pour *S. pyogenes*, nous avons réparti les 30 patients en tranches d'âges de 10 ans et en fonction de leur genre. Les bactériémies concernaient les hommes à hauteur de 57,6 % (16/30). La tranche d'âge pour laquelle le nombre de bactériémies à *S. dysgalactiae* est majoritaire est 70-79 ans (10/30). Les deux cas atteints d'EI étaient des hommes et avaient 52 et 56 ans (Figure 12).

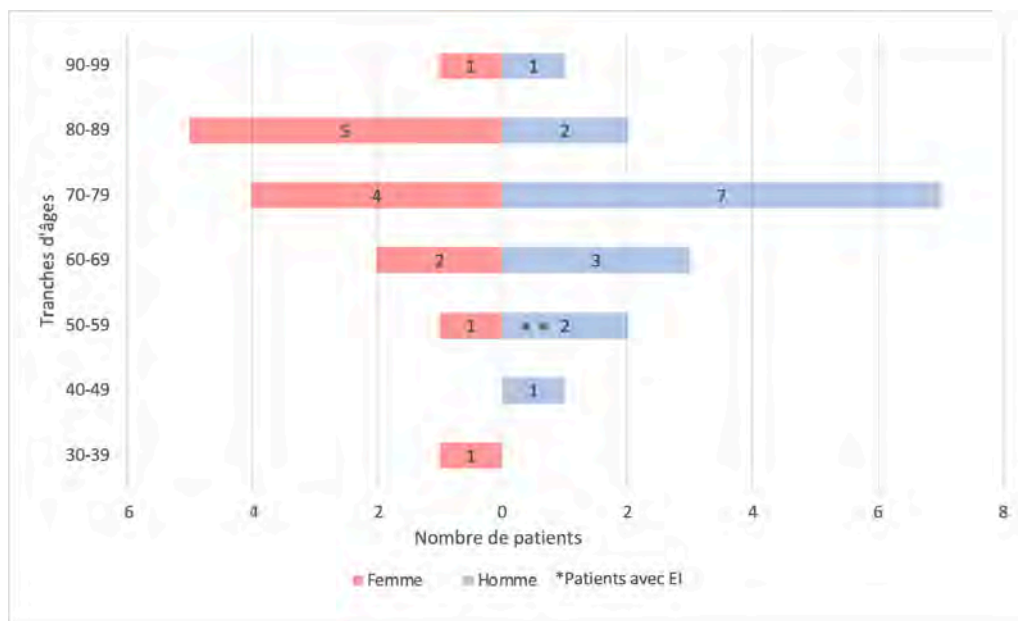


Figure 12 : Répartition des cas de bactériémie à *S. dysgalactiae* par tranche d'âge et par genre

B) PORTES D'ENTREES DES STREPTOCOQUES ETUDIES

La porte d'entrée des bactériémies à streptocoques β -hémolytiques a été identifiée pour 66 % (20/30) et 73 % (22/30) des patients pour les infections à *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*, respectivement. Pour ces deux espèces, la principale porte d'entrée est cutanée (50 et 56 % respectivement). Les lésions cutanées étaient localisées au niveau des membres et des extrémités : panaris, lésion au niveau des mains ou avant-bras, dermohypodermite, érysipèle jambier, escarre, intertrigo inter-orteil ou greffe cutanée (Figure 13-A).

Pour *S. pyogenes*, 7 % (2/30) des patients avaient une hygiène dentaire défectueuse. Les autres portes d'entrées étaient ORL (3 %), digestives (3 %) et la présence d'un port-à-cath (PAC) infecté (3 %). Pour *S. dysgalactiae*, les portes d'entrées secondaires sont pulmonaires (7 %) et digestives (7 %). Un patient avait un pacemaker infecté qui a par la suite été retiré (Figure 13-B).

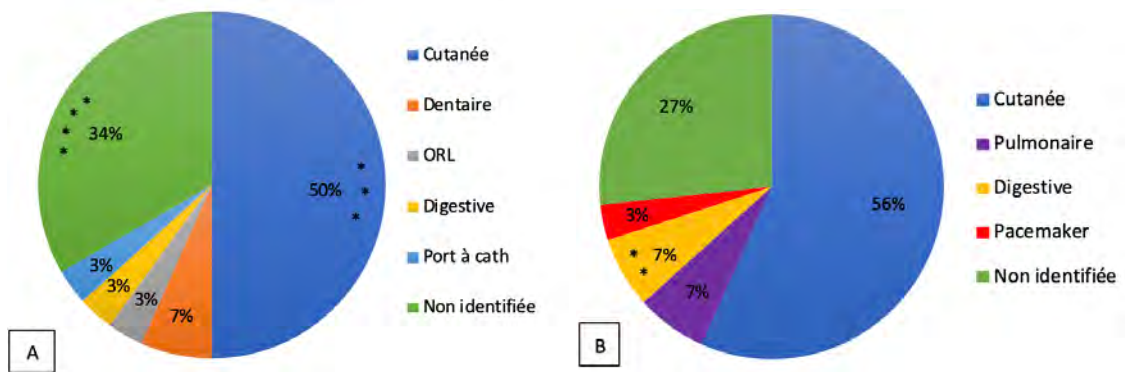


Figure 13 : Portes d'entrées des bactériémies à *S. pyogenes* (A) et *S. dysgalactiae* (B)
(* cas d'endocardites infectieuses)

En ce qui concerne les EI, la porte d'entrée de *S. pyogenes* est principalement cutanée (4/7). Pour les 3 autres patients, la porte d'entrée n'a pas été retrouvée. Les 2 EI à *S. dysgalactiae* avaient une porte d'entrée digestive.

C) DONNEES CLINIQUES ET DE TRAITEMENTS DES PATIENTS ATTEINTS D'EI

Dans cette sous-partie, nous nous intéressons uniquement aux patients ayant eu comme diagnostic une EI (soit 7 patients avec une EI à *S. pyogenes* et 2 avec une EI à *S. dysgalactiae*). Chaque patient atteint d'une EI correspond à une lettre (de A à G pour les EI à *S. pyogenes* et H et I pour les EI à *S. dysgalactiae*). Ces lettres seront conservées dans cette partie résultat « EI à streptocoques β -hémolytiques » et sont retrouvées dans le tableau synthétique qui résume les données cliniques et de traitement (Tableau 17).

En ce qui concerne les signes cliniques à l'admission, deux patients présentaient des symptomatologies cardiaques prédominantes (patients A et B), deux avaient des manifestations cutanées (patients C et D) et deux autres une altération de l'état général (patient F et G). Au total, cinq patients avaient de la fièvre dès l'admission. Un patient s'est présenté avec une spondylodiscite et un autre avec de multiples AVC ischémiques. Les motifs d'admission de ces deux patients étaient en réalité des complications de l'EI (patient H et I).

En ce qui concerne l'imagerie, l'ETT était en faveur d'une EI pour deux patients et l'ETO pour quatre patients. Pour les trois autres, les ETT ou ETO étaient douteuses mais aucune autre imagerie n'a été en faveur d'une EI. Pour ces patients, le diagnostic a été posé sur la clinique et l'épidémiologie (exemple : antécédent d'EI, présence d'une valve prothétique). Sur les 9 patients de notre étude atteints d'EI à *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*, 4 étaient porteurs d'une valve prothétique.

Tableau 17 : Caractéristiques des EI à *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*

| N° | Signes cliniques | Porte entrée | Echocardiographie | Traitement probabiliste | Traitement adapté | Durée de traitement | Co-infections | Durée de séjour | Remarques |
|--------------------------------|---|--------------|--------------------------------------|--|--|---------------------|---|-----------------|---|
| EI à <i>S. pyogenes</i> | | | | | | | | | |
| A | Douleur thoracique (antécédent d'EI) | Cutanée | ETT douteuse ETO négative | 1) Ceftriaxone + rovamycine 2) Pipéracilline-tazobactam + gentamicine | 1) Amoxicilline + gentamicine 2) Amoxicilline | 3 semaines | Urines : <i>E. coli</i> | 11 jours | Antécédent d'EI Valve prothétique |
| B | Douleur thoracique, souffle et SDRA | Cutanée | ETT positive | 1) Amoxicilline 2) Amoxicilline-acide clavulanique | 2) Amoxicilline - | - | Cutanée (abcès du poplité) : <i>E. coli</i> | 7 jours | - |
| C | Dermohypodermite nécrosante fébrile + pyélonéphrite aiguë | Cutanée | ETT douteuse Seconde ETT négative | 1) Cefotaxime + amikacine 2) Pipéracilline-tazobactam + gentamicine + linézolide | 1) Amoxicilline | 3 semaines | Tissus mous : <i>S. pyogenes</i> Urines : <i>E. coli</i> | 25 jours | Valve prothétique <u>Complication</u> : embolie main gauche |
| D | Lésions cutanées multiples fébriles | - | ETT positive | 1) Pipéracilline-tazobactam + vancomycine 2) Pipéracilline-tazobactam + vancomycine + clindamycine + une dose amikacine | 1) Amoxicilline 2) Ceftriaxone | 6 semaines | Cutanée : SARM + <i>S. pyogenes</i> Urines : <i>S. pyogenes</i> | 13 jours | Transplanté rénal |
| E | SDRA sur pneumopathie d'inhalation | Cutanée | ETO douteuse | 1) Amoxicilline -acide clavulanique 2) Ceftriaxone + métronidazole 3) Ceftriaxone 4) Amoxicilline -acide clavulanique 3) Pipéracilline-tazobactam + amikacine 4) Multiples antibiotiques : linézolide + méropénème, clindamycine + céfazoline | | 6 semaines | HC : SAMS avec toxine de Pantone Valentine. LBA : SAMS + <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. pyogenes</i> | 38 jours | - |

| | | | | | | | | | |
|---|---------------------------|---|--------------|--|--|------------|------------------------------------|----------|---|
| F | AEG fébrile | - | ETO positive | 1) Amoxicilline + gentamicine 2) Pipéracilline-tazobactam + gentamicine + vancomycine | 1) Amoxicilline + gentamicine 2) Amoxicilline | 6 semaines | HC : <i>Staphylococcus xylosus</i> | 37 jours | Valve prothétique Antécédents d'EI <u>Chirurgie en urgence</u> relative pour remplacement valvulaire aortique et mitral et détersion d'abcès. |
| G | AEG et troubles digestifs | - | ETO positive | 1) Pipéracilline-tazobactam + vancomycine + gentamicine | 1) Amoxicilline + gentamicine | - | | 9 jours | Valve prothétique Décès |

| N° | Signes cliniques | Porte entrée | Echocardiographie | Traitement probabiliste | Traitement adapté | Durée | Co-infections | Durée de séjour | Remarques |
|------------------------------------|---|--------------|------------------------------|------------------------------------|---|-------------|---------------|-----------------|---|
| EI à <i>S. dysgalactiae</i> | | | | | | | | | |
| H | Spondylodiscite et polyarthrite fébrile | Digestive | ETT négative ETO positive | 1) Amoxicilline-acide clavulanique | 1) Amoxicilline + gentamicine 2) Amoxicilline + amoxicilline-acide clavulanique 3) Amoxicilline 4) Ceftriaxone | 12 semaines | - | 54 jours | - |
| I | AVC ischémiques fébriles | Digestive | ETO positive | | 1) Amoxicilline + gentamicine 2) Amoxicilline | 6 semaines | - | 51 jours | <u>Complications</u> : embolies cérébraux, spléniques et rénaux |

Nous donnerons ci-dessous quelques précisions concernant les traitements des patients ayant eu des EI dues à :

S. pyogenes

Le patient A a reçu de la ceftriaxone et de la rovamycine en probabiliste dans l'hypothèse d'une pneumopathie. Dans un second temps, toujours en probabiliste, une antibiothérapie par de la pipéracilline-tazobactam et de la gentamicine a été débutée pour agir soit sur une infection urinaire soit sur une infection du matériel prothétique avec comme point d'entrée une plaie de la jambe. Suite au diagnostic d'EI supposée à *S. pyogenes*, le relais a été de l'amoxicilline et de la gentamicine puis la gentamicine a été arrêtée en raison de l'insuffisance rénale. L'*E. coli* retrouvé dans les urines sans signes fonctionnels a été considéré comme de la colonisation et n'a pas été traité.

Le patient B qui présentait un souffle et un SDRA a bénéficié d'une monothérapie par de l'amoxicilline en probabiliste dans le contexte d'infection pulmonaire communautaire et dans un second temps, devant la suspicion d'endocardite associée au contexte pulmonaire, l'antibiothérapie a été modifiée par de l'amoxicilline-acide clavulanique. Enfin, après avis des cardiologues suspectant très fortement l'EI, un relais par de l'amoxicilline forte dose seule a été mis en place. Un abcès du pontage poplité gauche a mis en évidence un *E. coli* sensible à l'amoxicilline.

Le patient C a reçu de la ceftriaxone et de l'amikacine devant un diagnostic de pyélonéphrite aiguë puis de la pipéracilline-tazobactam a été introduite en relais de la ceftriaxone associée à de la gentamicine et du linézolide devant une aggravation clinique et la découverte d'une bactériémie à *S. pyogenes*. Une ETT faisant suspecter une EI a permis de modifier le traitement par de l'amoxicilline forte dose.

Le patient transplanté rénal (patient D) avec des troubles cutanés et un tableau de sepsis a reçu de la pipéracilline-tazobactam et de la vancomycine en probabiliste. Les prélèvements cutanés ont révélé une infection à *S. aureus* méticilline-résistant (SARM) et à *S. pyogenes* et des hémocultures positives à *S. pyogenes* ont nécessité l'ajout de clindamycine et d'amikacine. Le traitement antibiotique a ensuite été modifié par de l'amoxicilline seule devant l'antibiogramme puis devant l'amélioration clinique, un relais par de la ceftriaxone pour envisager un retour à domicile.

Le patient E, devant des signes de pneumopathies, a reçu de l'amoxicilline-acide clavulanique. Ensuite devant des signes de détresse respiratoire liés à une pneumopathie d'inhalation, le traitement a été modifié par de la ceftriaxone et du métronidazole. Le patient E a présenté une bactériémie à

S. aureus méticilline sensible (SAMS) et à *S. pyogenes* et une pneumopathie avec un liquide broncho-alvéolaire (LBA) positif à *Klebsiella pneumoniae*, SAMS et *S. pyogenes*. Ainsi, un traitement par de la ceftriaxone a été introduit, relayé ensuite par de l'amoxicilline-acide clavulanique devant la suspicion d'une EI à *S. pyogenes* ou à *S. aureus* (les deux pathogènes ayant été isolés dans des hémocultures). Une nouvelle dégradation respiratoire a nécessité une modification de l'antibiothérapie par de la pipéracilline-tazobactam et amikacine ; puis du méropénème et linézolide. La présence d'une toxine de Panton Valentine et d'embolies distales au niveau de deux doigts ont entraîné la modification de son traitement à plusieurs reprises (clindamycine, cefazoline, rifampicine, lévofloxacine).

Le patient F se présentant avec une altération de l'état général (AEG) fébrile aux urgences n'a pas reçu de traitement probabiliste dans un premier temps. Devant une dégradation de son état, des végétations retrouvées à l'ETO réalisée en urgence et un antécédent d'EI à *S. pyogenes*, le patient a reçu de l'amoxicilline et de la gentamicine. Le lendemain, un relais par pipéracilline-tazobactam, gentamicine et vancomycine est réalisé, probablement devant une dégradation clinique. Ensuite, après documentation de l'EI à *S. pyogenes*, le patient a été traité par de l'amoxicilline initialement accompagnée de gentamicine puis de l'amoxicilline seule. La souche de *Staphylococcus xylosus* retrouvée dans les hémocultures a été considérée comme de la contamination puisque retrouvée sur un seul flacon d'hémoculture parmi les 10 reçus en 48 heures. Ce patient a nécessité une chirurgie en urgence relative dans le cadre de son EI récidivante, pour remplacement valvulaire aortique et mitral et détersion d'abcès.

Le patient G s'est présenté aux urgences pour une AEG avec nausées et vomissements et devant la dégradation de son état au niveau cardio-respiratoire, ce dernier est transféré au déchocage. Le traitement probabiliste initié est pipéracilline-tazobactam, vancomycine et gentamicine devant une suspicion d'endocardite chez un patient présentant une valve prothétique. Une fois le diagnostic d'EI à *S. pyogenes* effectué, l'antibiothérapie est adaptée avec de l'amoxicilline et de la gentamicine.

S. dysgalactiae

Le patient H admis avec un érysipèle et des complications d'EI comme la spondylodiscite a été placé sous amoxicilline-acide clavulanique et gentamicine. Suite à la mise en évidence de *S. dysgalactiae* dans les hémocultures, le traitement a rapidement été modifié par amoxicilline et gentamicine. Après une opération articulaire, les différents prélèvements articulaires sont revenus stériles en culture bactériologique. Devant une dégradation au plan respiratoire, le patient est traité

en plus de l'amoxicilline, par de l'amoxicilline-acide clavulanique. Plus tard, le patient bénéficie à nouveau d'amoxicilline seule qui sera ensuite relayé par de la ceftriaxone.

Devant des résultats d'hémoculture positif à *S. dysgalactiae*, le patient I a reçu immédiatement, de l'amoxicilline et de la gentamicine. Devant une CMI d'amoxicilline inférieure à 0,125 mg/L, la gentamicine est arrêtée.

Au total, sur les 9 patients avec une EI, 8 ont reçu de l'amoxicilline comme le préconise les recommandations en traitement adapté lors d'EI aux streptocoques (oraux ou digestifs). Le seul patient n'en ayant pas reçu est le patient E qui avait de nombreuses bactéries associées. Une β -lactamine active sur le streptocoque était tout de même toujours utilisée. Deux patients ont eu un relais par de la ceftriaxone dans l'objectif d'un retour à domicile (patients D et H). Cinq patients ont eu en plus de l'amoxicilline, de la gentamicine en traitement adapté (patients A, F, G, H et I).

La durée de traitement était majoritairement de 6 semaines (57 % des patients atteints d'EI pour lesquels nous avons pu recueillir la durée de traitement) (patients D, E, F et I). Les patients A et C ont eu un traitement d'une durée de 3 semaines ; il s'agissait des patients pour lequel le diagnostic d'EI à *S. pyogenes* a été posé sans signe évocateur à l'imagerie. Le patient H a été traité pendant 12 semaines, probablement en raison de nombreuses végétations avec sténose et fuite aortique minime.

2. DONNEES BACTERIOLOGIQUES

A) IDENTIFICATION DES SOUCHES

Les souches de streptocoques β -hémolytiques responsables des EI et des bactériémies faisant l'objet de cette étude ont été identifiées initialement lors du diagnostic par SM et ont été ré identifiées lors de notre étude.

Pour *S. pyogenes*, 100 % des souches (30/30) ont obtenu sur leurs 10 spectres individuels, les 7 premiers avec comme identification *S. pyogenes* dont 28 sur 30 souches avec les 7 premiers spectres avec des scores supérieurs à 2. Entre le 8^{eme} et le 10^{eme} spectre, il a été obtenu comme identification *S. dysgalactiae* et *S. canis* qui sont des streptocoques β -hémolytiques très proches de *S. pyogenes*. Ces résultats obtenus pour *S. pyogenes* suggèrent un haut niveau de fiabilité d'identification par le SM. Cependant, pour s'affranchir d'une confusion avec *S. dysgalactiae* / *canis*, les souches identifiées par le SM comme *S. pyogenes*, quel que soit le score des spectres sont soumises au test de PYR (PYR positif pour *S. pyogenes*, négatif pour *S. dysgalactiae*) assurant une double sécurité d'identification.

Pour *S. dysgalactiae*, 29 souches sur 30 ont présenté dans leur premier spectre, la souche de *S. dysgalactiae* avec un score supérieur à 2. Une souche a eu un spectre supérieur à 2 en première ligne pour l'identification *S. canis* (score de 2,15 pour *S. canis* et 2,12 pour *S. dysgalactiae*) dont voici le résultat présenté dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Identification au MALDI Biotyper d'une souche de *S. dysgalactiae*

| | | | |
|----|--------------------------------------|----|------|
| 1 | Streptococcus canis | ++ | 2.15 |
| 2 | Streptococcus dysgalactiae | ++ | 2.12 |
| 3 | Streptococcus canis | ++ | 2.03 |
| 4 | Streptococcus dysgalactiae | ++ | 2.0 |
| 5 | Streptococcus dysgalactiae | + | 1.97 |
| 6 | Streptococcus dysgalactiae | + | 1.96 |
| 7 | Streptococcus canis | + | 1.95 |
| 8 | Streptococcus dysgalactiae | + | 1.94 |
| 9 | Streptococcus equi_ssp_zooepidemicus | + | 1.91 |
| 10 | Streptococcus dysgalactiae | + | 1.87 |

Toutes les souches ont présenté sur les 10 spectres, entre un et cinq spectres avec l'identification *S. canis*. Vingt-deux de ces souches ont présenté des spectres avec l'identification *S. canis* avec un score supérieur à 2. Étant donnée la proximité phénotype et génotypique entre *S. dysgalactiae* et *S. canis* (commensal des muqueuses du chien), la spectrométrie de masse ne permet pas de faire la différence de façon certaine entre ces deux espèces [57]. Ainsi, les souches sont identifiées en routine au laboratoire comme *S. dysgalactiae*. La moitié des souches (15/30) avaient dans leur spectre, une identification de *S. pyogenes* (dont 5 avec un score supérieur à 2) apparaissant, au plus tôt, au niveau du 4^{ème} spectre. Cependant, comme pour les souches de *S. pyogenes*, toutes les souches identifiées par le SM comme *S. dysgalactiae* subissent le test de PYR assurant la double identification.

Ainsi, pour cette étude, les ré-identifications par MALDI-TOF se sont avérées concordantes pour l'intégralité des souches de *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*.

B) DETERMINATION DES CMI

Pénicilline G

Les CMI de la pénicilline G ont été étudiées. Toutes les souches de *S. dysgalactiae* et *S. pyogenes* sont sensibles à la pénicilline G (seuil fixé à 0,25 mg/L [25]) avec des CMI inférieures à 0,016 mg/L pour la majorité (28 /30 patients pour *S. pyogenes* et 21/30 patients pour *S. dysgalactiae*). Les autres patients avaient des CMI égales à 0,016 mg/L. Pour les patients avec une EI, les CMI étaient inférieures à 0,016 mg/L, sauf pour un patient infecté par *S. pyogenes* où elle était égale à 0,016 mg/L (Figure 14).

Le seuil de 0,125 mg/L est le seuil fixé pour orienter le traitement antibiotique pour les EI. Une CMI supérieure à 0,125 mg/L imposera l'ajout de gentamicine en plus de la β -lactamine. Toutes nos souches ont des CMI inférieures à ce seuil.

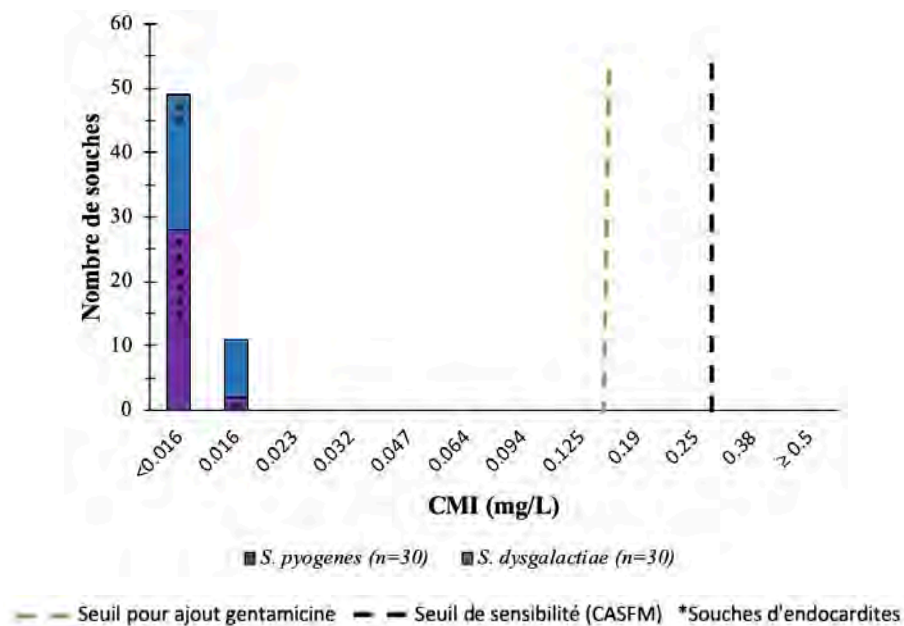
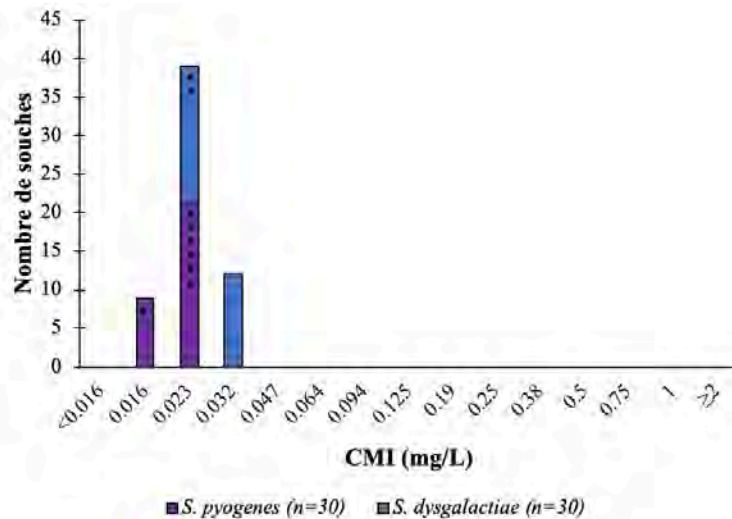


Figure 14 : Distribution des CMI de la pénicilline G pour les streptocoques β -hémolytiques

Amoxicilline

Pour l'amoxicilline, il n'existe pas dans le CASFM de concentrations critiques spécifiques à ces espèces de streptocoques β -hémolytiques. Le seuil de 2 a donc été sélectionné dans la partie « concentrations critiques PK/PD, non reliées à une espèce » [25]. Nous aurions aussi pu prendre comme seuil celui de la catégorie « autres streptocoques », qui est plus exigeant. Ce dernier est fixé à 0,5 mg/L. Les CMI obtenues lors de notre étude sont toutes de 0,016 ou 0,023 mg/L pour les *S. pyogenes* et 0,023 ou 0,032 mg/L pour les *S. dysgalactiae*. Dans les cas des EI, les souches de *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae* avaient toutes une CMI à 0,023 mg/L sauf une souche de *S. dysgalactiae* avec une CMI égale à 0,016 mg/L. Toutes les souches sont donc très sensibles à l'amoxicilline quel que soit le seuil utilisé (Figure 15).



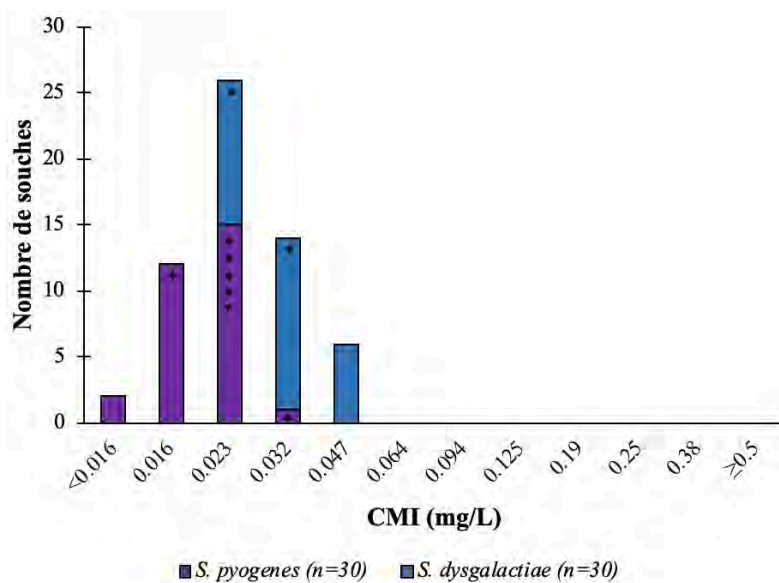
*Souches d'endocardites

Figure 15 : Distribution des CMI de l'amoxicilline pour les streptocoques β -hémolytiques

Ceftriaxone

Les CMI obtenues lors de notre étude se situent entre 0,016 et 0,032 mg/L pour les *S. pyogenes* et entre 0,023 et 0,047 mg/L pour les *S. dysgalactiae*. Dans les cas des EI, cinq souches de *S. pyogenes* avaient des CMI à 0,023 mg/L, une souche avait une CMI à 0,016 et une autre souche à 0,032 mg/L. Pour les souches de *S. dysgalactiae*, une avait une CMI à 0,023 et l'autre une CMI à 0,032 mg/L. Comme pour l'amoxicilline, il n'existe pas dans le CASFM de concentrations critiques spécifiques à ces espèces pour la ceftriaxone. Si nous utilisons le seuil de la partie « concentrations critiques PK/PD, non reliées à une espèce », ce dernier est fixé à 1 et si nous utilisons le seuil de la catégorie « autres streptocoques », il est fixé à 0,5 mg/L.

Quel que soit le seuil utilisé, toutes nos souches sont considérées comme sensibles (Figure 16).



*Souches d'endocardites

Figure 16 : Distribution des CMI de la ceftriaxone pour les streptocoques β -hémolytiques

Au total, toutes les souches bactériennes qu'il s'agisse de bactériémies ou d'EI à *S. pyogenes* ou *S. dysgalactiae* étaient sensibles aux trois β -lactamines testées (pénicilline G, amoxicilline et ceftriaxone).

C. ENDOCARDITES INFECTIEUSES DUES AUX STREPTOCOQUES DU GROUPE MILLERI : *S. ANGINOSUS*, *S. CONSTELLATUS* ET *S. INTERMEDIUS*

1. RECUEIL DE DONNEES

a) DONNEES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

Les tranches d'âges des patients atteints de bactériémies dues à un streptocoque du groupe *milleri* sont de 23 à 98 ans pour *S. anginosus*, 28 à 92 ans pour *S. constellatus* et 12 à 86 ans pour *S. intermedius*. L'âge médian des patients de toutes les bactériémies à streptocoques du groupe *milleri* confondues était de 67,5 ans. Nous avons réparti les 90 patients en tranches d'âges de 10 ans et en fonction de leur genre.

Les bactériémies concernaient les hommes à hauteur de 70 % (69/90) toutes tranches d'âges confondues. La tranche d'âge pour laquelle le nombre de bactériémies est majoritaire est 60-69 ans (61 %). Parmi les cas d'EI dues à ces streptocoques, 6 étaient liées à *S. anginosus*, 2 à *S. constellatus* et un à *S. intermedius*. Parmi les patients atteints d'EI, 7 étaient des hommes (soit 78 %). Le seul cas d'EI à *S. intermedius* avait 73 ans ; les deux cas d'EI à *S. constellatus* avaient 28 et 78 ans et enfin les patients atteints d'EI à *S. anginosus* avaient entre 58 et 98 ans.

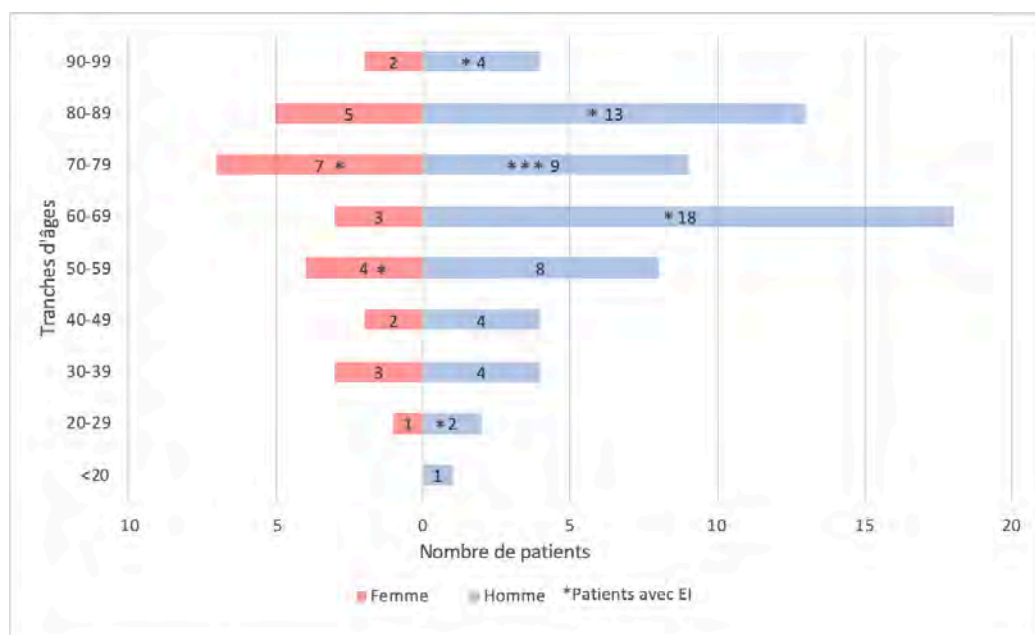


Figure 17 : Répartition des cas de bactériémie aux streptocoques du groupe milleri par tranche d'âge et par genre

B) PORTES D'ENTREES

La porte d'entrée des bactériémies à streptocoque du groupe *milleri* a été identifiée chez 43 % (39/90) des patients. La principale porte d'entrée est digestive (19 %). Les causes digestives, lorsqu'elles étaient citées, étaient des abcès pelviens sur fistule oesophagienne, des translocations digestives ou encore, des syndromes occlusifs. La seconde porte d'entrée identifiée est dentaire (9 %) *via* une mauvaise hygiène buccale ou encore des extractions dentaires précédant l'épisode. La troisième porte était cutanée, le plus souvent à partir d'escarres (7 %). Moins fréquemment, sont retrouvées des portes d'entrées urinaires (chez un patient avec une sonde double J par exemple) (4 %), pulmonaires (3 %) ou encore ORL (sinusite) (1%) (Figure 18).

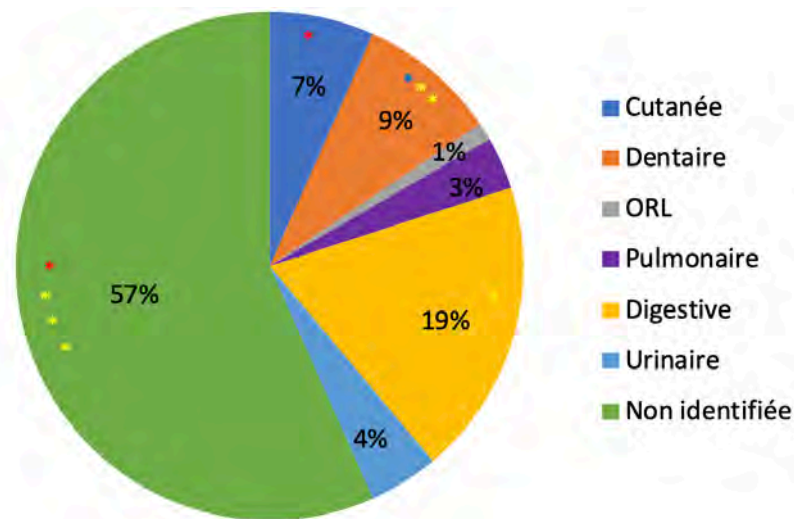


Figure 18 : Portes d'entrées des bactériémies dues aux streptocoques du groupe *milleri* (* cas d'endocardites infectieuses)

C) DONNEES CLINIQUES ET DE TRAITEMENTS DES PATIENTS ATTEINTS D'EI

Dans cette sous-partie, nous nous intéressons uniquement aux aspects cliniques et thérapeutiques des patients ayant eu comme diagnostic une EI. Ces données sont résumées dans le Tableau 19.

Les principaux signes cliniques à l'admission étaient respiratoires pour trois patients (K, L et N), cardiaques pour deux patients (patients J et O), et ostéo-articulaires pour deux autres patients (patients Q et R). Pour ces deux derniers, les motifs d'admission pouvaient être en réalité des signes de complication déjà présents. Trois patients au total étaient fébriles (patients J, Q et R).

L'échographie était en faveur d'une EI pour 5 patients (patients K, M, N, Q et R).

Le patient P est décédé immédiatement après l'admission.

Tableau 19 : Caractéristiques des EI à *S. constellatus*, *S. intermedius* et *S. anginosus*

| N° | Signes cliniques | Porte entrée | Echocardiographie | Traitement probabiliste | Traitement adapté | Durée de traitement | Co-infections | Durée d'hospitalisation | Remarques |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------|-------------------------|-----------|
| EI à <i>S. intermedius</i> | | | | | | | | | |
| J | Douleurs angineuses, fébrile | Dentaire | ETT douteuse ETO négative | - | 1) Amoxicilline 2) Ceftriaxone | 4 semaines | - | 20 jours | |

| N° | Signes cliniques | Porte entrée | Echocardiographie | Traitement probabiliste | Traitement adapté | Durée de traitement | Co-infections | Durée d'hospitalisation | Remarques |
|------------------------------------|------------------|--------------|------------------------------|--|---|---------------------|--|-------------------------|--|
| EI à <i>S. constellatus</i> | | | | | | | | | |
| K | SDRA | - | ETT positive ETO positive | 1) Médecin traitant : amoxicilline-acide clavulanique 2) Pipéracilline-tazobactam + spiramycine + linézolide + gentamicine | 1) Pipéracilline-tazobactam + gentamicine + vancomycine 2) Amoxicilline-métronidazole 3) Pipéracilline-tazobactam 4) Méropénème + amikacine 5) Amoxicilline | 6 semaines | HC : <i>Fusobacterium necrophorum</i> | 57 jours | Angine de Vincent → syndrome de Lemierre |
| L | SDRA | Cutanée | - | 1) Ceftriaxone + rovamycine 2) Amoxicilline-acide clavulanique | 1) Ceftriaxone + gentamicine | 2 semaines | HC : <i>S. oralis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> Urines : <i>Enterobacter complex cloacae</i> | 15 jours | Soins palliatifs |

| N° | Signes cliniques | Porte entrée | Echocardiographie | Traitement probabiliste | Traitement adapté | Durée de traitement | Co-infections | Durée d'hospitalisation | Remarques |
|--------------------------|-------------------------------|--------------|------------------------------|---|--|---------------------|---------------|-------------------------|---|
| <i>EI à S. anginosus</i> | | | | | | | | | |
| M | - | Dentaire | ETT positive | - | 1) Amoxicilline + gentamicine 2) Amoxicilline | - | - | 33 jours | <u>Chirurgie</u> : Mise en place d'une bioprothèse aortique + d'un pacemaker dans le cadre du BAV |
| N | AEG + dyspnée | Dentaire | ETO positive | 1) Amoxicilline-acide clavulanique + oseltamivir 2) Ceftriaxone + rovamycine | 1) Amoxicilline + gentamicine 2) Amoxicilline | 6 semaines | - | 29 jours | - |
| O | AEG + troubles cardiaques | - | - | 1) Amoxicilline + acide clavulanique | 1) Amoxicilline | - | - | 7 jours | Décès |
| P | AEG depuis plusieurs semaines | - | - | - | - | - | - | 1 jour | <u>Chirurgie</u> : choc cardiogénique et arrêt cardio-respiratoire au cours de l'intervention |
| Q | Douleurs dorsales fébriles | Digestive | ETT positive ETO positive | 1) Ceftriaxone 2) Amoxicilline + gentamicine | 1) Teicoplanine | 6 semaines | - | 20 jours | Néoplasie digestive |
| R | Arthrite fébrile du poignet | - | ETT positive ETO positive | 1) Amoxicilline + gentamicine | 1) Amoxicilline 2) Ceftriaxone | 6 semaines | - | 18 jours | - |

Nous donnerons ci-dessous quelques précisions concernant les traitements des patients ayant eu des EI dues à :

S. intermedius

Le patient J n'a pas reçu de traitement probabiliste. Une fois l'EI documentée à *S. intermedius*, il a reçu de l'amoxicilline seule en attendant la CMI de la pénicilline G, celle-ci étant inférieure à 0,125 mg/L, la gentamicine n'a pas été rajoutée. L'amoxicilline en monothérapie a été poursuivie et dans un second temps un relais par de la ceftriaxone a été mis en place.

S. constellatus

Les deux patients dont le diagnostic d'EI à *S. constellatus* a été déterminé, avaient des co-infections qui ont nécessité des traitements anti-infectieux multiples et différents par rapport au traitement d'une EI simple.

Le patient K présentant une angine fébrile a reçu de l'amoxicilline-acide clavulanique par son médecin traitant (MT). Suite à un manque d'observance, le patient présente une aggravation clinique avec un SDRA fébrile oxygénodépendant entraînant un traitement probabiliste par pipéracilline-tazobactam, spiramycine, linézolide et gentamicine. Ensuite, suite à l'identification dans les hémocultures de *S. constellatus* et *Fusobacterium necrophorum*, le traitement a été substitué par l'association pipéracilline-tazobactam, vancomycine et gentamicine devant les images de l'échocardiographie en faveur d'une endocardite. Deux jours après, une désescalade par amoxicilline et métronidazole a été mise en place ciblant les deux bactéries retrouvées dans les hémocultures, *S. constellatus* et *Fusobacterium necrophorum* responsable de l'angine de Vincent et probablement du syndrome de Lemierre. Par la suite, la persistance d'un syndrome inflammatoire associé à des sécrétions purulentes suspectant une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique a nécessité une nouvelle escalade du traitement par de la pipéracilline-tazobactam à plus large spectre puis du méropénème et de l'amikacine avant de pouvoir désescalader devant l'amélioration clinique par de l'amoxicilline pour une durée totale de 6 semaines d'antibiothérapie.

Un patient en détresse respiratoire (patient L) présentant un sepsis à point de départ cutané (escarre) a reçu en traitement probabiliste de la ceftriaxone et de la rovamycine. Suite à ce sepsis, une bactériémie transitoire digestive à *S. oralis* et *Bacteroides fragilis* et *S. constellatus* a été retrouvée et le patient a reçu de l'amoxicilline-acide clavulanique. Dans un second temps, devant un diagnostic d'EI à *S. constellatus* et d'infection urinaire à *Enterobacter complex cloacae*, il a été prescrit de la ceftriaxone associée à de la gentamicine.

S. anginosus

Le patient M a été admis dans le service de médecine interne pour une EI subaiguë sur valves pulmonaire et aortique avec abcès de l'anneau aortique compliqué d'un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) complet. Après transfert en cardiologie, il a été nécessaire d'effectuer une chirurgie au cours de laquelle, a eu lieu une ablation de végétation et il a été introduit une bio prothèse aortique et un pacemaker. Ce patient a initialement été traité par amoxicilline-gentamicine et dans un second temps, suite à une insuffisance rénale, seulement par de l'amoxicilline.

Le patient N dans un contexte de dyspnée a reçu dans un premier temps en probabiliste, de l'amoxicilline-acide clavulanique associé à un antigrippal (oseltamivir). Après une aggravation de l'état général avec un SDRA et une négativation de la PCR grippe, le traitement probabiliste est remplacé par de la ceftriaxone et une dose d'amikacine. Suite à la découverte d'une bactériémie à *S. anginosus* avec des images de végétation de la valve aortique native, compliquée d'infarctus splénique et d'une possible spondylodiscite L4-L5 asymptomatique, un traitement antibiotique par amoxicilline et gentamicine est débuté. Puis suite à une insuffisance rénale, l'amoxicilline seule est maintenue. Suite à une cristallurie secondaire à l'amoxicilline, un relais par de la ceftriaxone est mis en place.

Le patient O a reçu en probabiliste dans une suspicion d'infarctus du myocarde fébrile de l'amoxicilline-acide clavulanique. Devant les hémocultures positives à *S. anginosus*, le traitement a été modifié par de l'amoxicilline seule. L'état du patient s'est rapidement dégradé malgré l'antibiothérapie et ce dernier est décédé.

Le patient P est décédé avant la mise en place de toute antibiothérapie au bloc opératoire, devant un choc cardiogénique.

Le patient Q a bénéficié dans un autre hôpital, devant des signes de spondylodiscite, de ceftriaxone dans une première ligne de traitement probabiliste. Il a ensuite été hospitalisé dans le service des maladies infectieuses du CHU de Toulouse où le diagnostic d'EI à *S. anginosus* sur valve aortique native avec localisations secondaires cérébrales (anévrisme mycotique) et spondylodiscite a été posé. Dans le cadre de cette infection, il a reçu de l'amoxicilline et de la gentamicine. La souche a été identifiée comme résistante à la ceftriaxone (CMI = 2 mg/L), aussi cette dernière n'a pas pu être utilisée en relais et l'amoxicilline n'a pas été maintenue (malgré sa sensibilité) dans un objectif de retour à domicile. Ainsi il a reçu de la teicoplanine.

Le patient R a reçu en probabiliste de l'amoxicilline et de la gentamicine devant une arthrite fébrile du poignet. La découverte d'une EI sur valve native à *S. anginosus* avec abcès détergé du trigone aortique et BAV du premier degré a nécessité un traitement antibiotique par amoxicilline et une chirurgie semi-urgente dans les moins de 7 jours. La première hémoculture négative a autorisé un relais par de la ceftriaxone.

Au total, une fois le diagnostic d'EI effectué, cinq patients ont reçu une β -lactamine associée à de la gentamicine (patients L, M, N, Q et R). Ensuite, 6 patients sur 9 ont reçu de l'amoxicilline en traitement adapté. Pour les autres, le patient Q dans un contexte de résistance aux C3G, a reçu un relais par teicoplanine avec comme intention un retour à domicile, le patient P est décédé avant traitement et le patient L a reçu de la ceftriaxone en lien avec une co-infection bactérienne résistante à l'amoxicilline.

Pour les patients atteints d'EI à *S. anginosus*, la durée de traitement était de 6 semaines pour les patients dont les renseignements ont pu être recueillis (patients Q, N et R). Cette durée de traitement était identique pour le patient K avec une EI à *S. constellatus*. Le patient L lui aussi avec une EI à *S. constellatus* a bénéficié d'un traitement antibiotique uniquement de 15 jours. Il s'agissait du patient en soins palliatifs. Le patient J avec l'EI à *S. intermedius* a eu 4 semaines d'antibiothérapie.

2. DONNEES BACTERIOLOGIQUES

A) IDENTIFICATION DES SOUCHES

Comme pour les souches de streptocoques β -hémolytiques, les souches du groupe *milleri* responsables d'EI et de bactériémies étudiées dans cette étude ont été ré identifiées par SM.

Pour les souches identifiées « *S. intermedius* » :

Sur les 10 souches étudiées, les 5 premiers spectres ont donné comme identification *S. intermedius* avec un score supérieur à 2 et les 5 derniers spectres avec comme identification *S. constellatus* ou *S. anginosus* mais toujours avec un score inférieur à 2. Pour une souche, il a été trouvé une identification de *S. mitis* avec un score à 1,73 au niveau du 8^{eme} spectre. Cependant ce score était largement inférieur au premier score de 2,33 identifiant *S. intermedius* (Tableau 20).

Tableau 20 : Identification au MALDI Biotyper d'une souche de *S. intermedius*

| | | | |
|----|-----------------------------------|-----|------|
| 1 | <i>Streptococcus intermedius</i> | +++ | 2.33 |
| 2 | <i>Streptococcus intermedius</i> | ++ | 2.29 |
| 3 | <i>Streptococcus intermedius</i> | ++ | 2.28 |
| 4 | <i>Streptococcus intermedius</i> | ++ | 2.28 |
| 5 | <i>Streptococcus intermedius</i> | ++ | 2.21 |
| 6 | <i>Streptococcus constellatus</i> | + | 1.88 |
| 7 | <i>Streptococcus intermedius</i> | + | 1.81 |
| 8 | <i>Streptococcus mitis</i> | + | 1.73 |
| 9 | <i>Streptococcus anginosus</i> | + | 1.73 |
| 10 | <i>Streptococcus anginosus</i> | + | 1.72 |

Pour les souches identifiées « *S. constellatus* » :

Les 20 souches étudiées ont présenté un premier score supérieur à 2 avec comme identification, *S. constellatus*. Mais pour toutes ces souches, entre le 2^{ème} et le 6^{ème} score, une identification de *S. intermedius* ou *S. anginosus* a été trouvée. Une de ces identifications avait un score supérieur à 2 et les autres des scores inférieurs à 2 mais restant proche du score initial du *S. constellatus* (exemple : score 1 pour *S. constellatus* à 2,05 et score 2 pour *S. intermedius* à 1,91). Pour 4 souches, des identifications de streptocoques oraux et pour une souche une identification de *S. pneumoniae* a été mise en évidence mais avec des scores faibles, largement inférieurs au premier score.

Pour les souches identifiées « *S. anginosus* » :

Toutes les souches ont eu des résultats pour les deux premiers scores avec une identification de *S. anginosus*. Ensuite sont apparues des identifications des autres espèces du groupe *milleri* mais avec des scores toujours inférieurs à 2 et toujours éloignés du premier score (exemple: score 1 identifiant *S. anginosus* à 2,06 et score 3 identifiant *S. constellatus* à 1,75). Certaines espèces ont eu les 9 premiers spectres identifiant *S. anginosus*. Une seule souche a donné une identification n'appartenant pas aux streptocoques (*Lactobacillus spp.*) mais avec un très faible score à 1,45.

Contrairement au groupe des streptocoques β -hémolytiques, les espèces du groupe *milleri* sont difficilement différenciables par SM. Il est ainsi fréquent que dès le 2^e spectre le plus semblable à la souche testée, une espèce différente soit retrouvée (exemple : spectre 1 le plus concordant « *S. constellatus* » et spectre 2 « *S. intermedius* »). Ceci fait partie des limites du SM. C'est pourquoi à ce jour, les streptocoques du groupe *milleri* sont rendus sous cette appellation au laboratoire de bactériologie du CHU de Toulouse et non plus sous leur nom propre d'espèce.

B) DETERMINATION DES CMI

L'ensemble des CMI des streptocoques du groupe *milleri* a été interprété selon les recommandations du CASFM concernant les interprétations des CMI des « autres streptocoques » [25].

Pénicilline G

Toutes les souches de *S. intermedius* et *S. anginosus* sont sensibles à la pénicilline G avec une CMI inférieure à 0,25 mg/L. Pour *S. constellatus*, une souche est classée comme intermédiaire (CMI = 0,38 mg/L, inférieure à la concentration critique de 2 mg/L au-delà de laquelle les souches sont considérées comme résistantes).

Le seuil de 0,125 mg/L est le seuil fixé pour orienter le traitement antibiotique pour les EI. Une CMI supérieure à 0,125 mg/L imposera l'ajout de gentamicine en plus de la β -lactamine. Dans notre étude aucune souche responsable d'EI à streptocoque du groupe *milleri* a eu un seuil supérieur à 0,125 mg/L. En revanche une souche de *S. anginosus* responsable de bactériémie a eu une CMI à 0,19 mg/L (Figure 19).

Le patient avec la souche de sensibilité intermédiaire à la pénicilline G (CMI = 0,38 mg/L) avait eu lors de la réalisation de l'antibiogramme lors de son hospitalisation, un diamètre de sensibilité autour du disque de pénicilline G à 18 mm, rendant le profil de la souche sensible à la pénicilline G.

Il est à noter que ces valeurs, tant pour la CMI que pour le diamètre, sont à la limite des seuils d'interprétation (souche sensible si CMI \leq 0,25 mg/L ou si diamètre \geq 18 mm). Ainsi, la classification de cette souche pour sa résistance à la pénicilline G en « sensible » ou « intermédiaire » semble hasardeuse. Néanmoins, la CMI pour la pénicilline G était supérieure à 0,125 mg/L, ce qui aurait nécessité l'adjonction de gentamicine dans le cadre d'un traitement d'EI. Cela ne pouvait être suspecté par le résultat du simple disque de pénicilline G prévu par l'antibiogramme standard et nécessitait de tester spécifiquement la CMI de la pénicilline G en E-test.

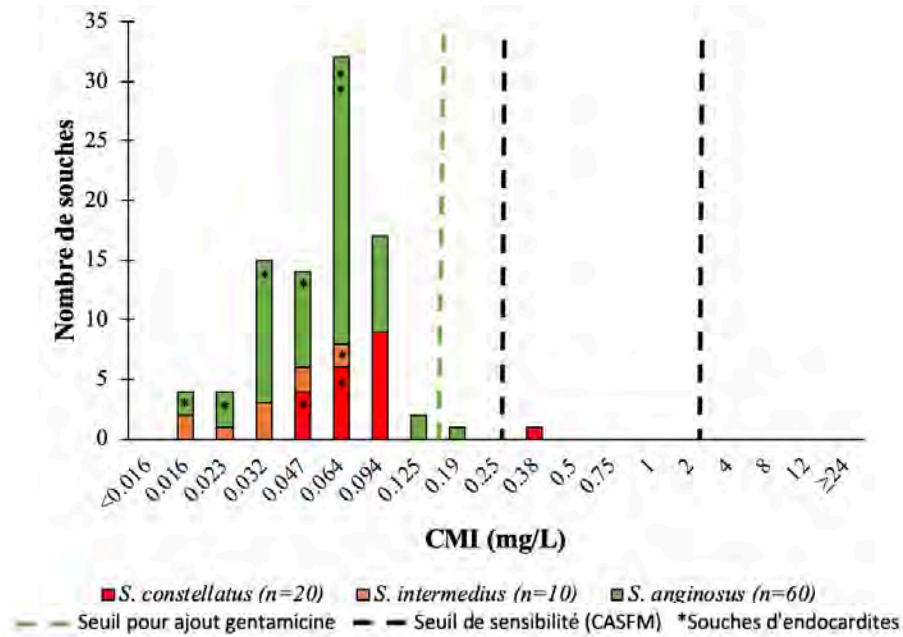


Figure 19 : Distribution des CMI de la pénicilline G pour les streptocoques du groupe milleri

Amoxicilline

Toutes les souches de streptocoques du groupe *milleri* se sont avérées sensibles à l'amoxicilline (CMI ≤ 0.5 mg/L), sauf une souche de *S. constellatus* qui est intermédiaire (CMI = 0,75 mg/L). Cette souche est la même que celle ayant une CMI intermédiaire à la pénicilline G (Figure 20).

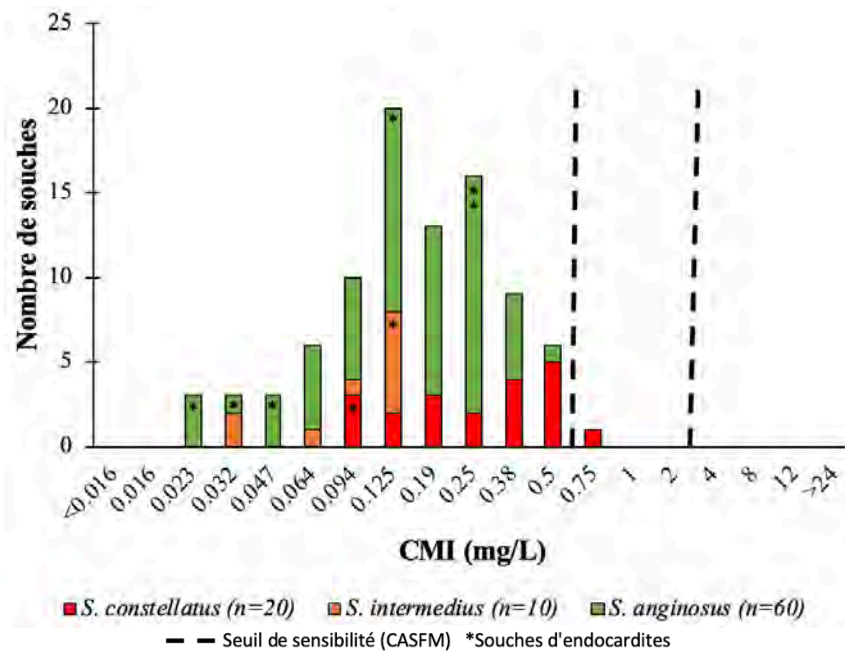


Figure 20 : Distribution des CMI de l'amoxicilline pour les streptocoques du groupe milleri

Ceftriaxone

Pour la ceftriaxone, la concentration critique est fixée à 0,5 mg/L. Pour cette molécule, deux souches sont résistantes. Pour la première, il s'agit de la même souche que précédemment (la souche de *S. constellatus* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline G et à l'amoxicilline). Elle est résistante à la ceftriaxone avec une CMI = 12 mg/L. La seconde souche résistante est une souche de *S. anginosus* isolée d'un patient avec une EI (CMI = 2 mg/L). Cette résistance est isolée. Le point commun de ces deux patients est qu'ils ont été traités antérieurement par des céphalosporines : l'un par du cefixime et l'autre par une céphalosporine de 3eme génération dont la molécule exacte n'a pas été retrouvée (Figure 21).

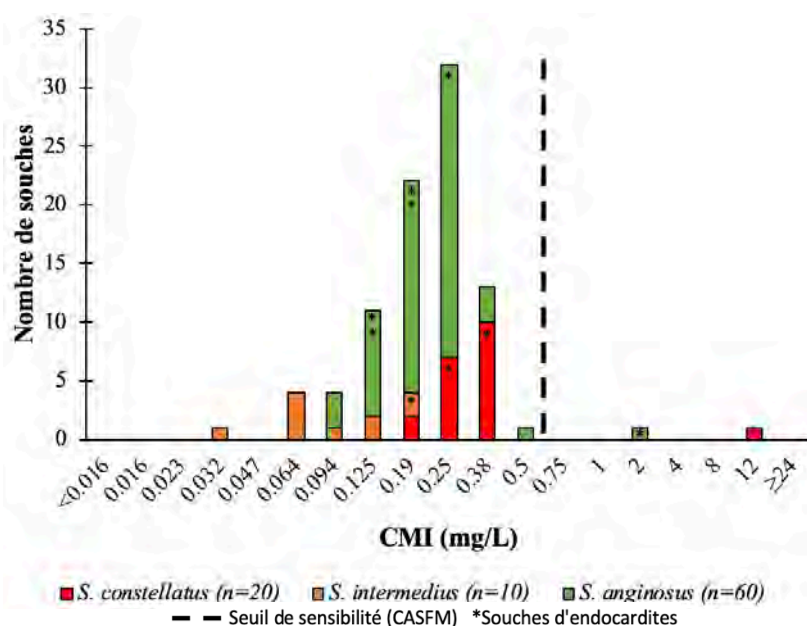


Figure 21 : Distribution des CMI de la ceftriaxone pour les streptocoques du groupe milleri

Au total, il existe de rare souches de *S. constellatus* et *S. anginosus* de sensibilité diminuée à l'une ou l'autre des trois β -lactamines testées (pénicilline G, amoxicilline et ceftriaxone). Pour *S. intermedius*, toutes les souches étaient sensibles. Pour cette dernière espèce, moins fréquente que *S. anginosus* et *S. constellatus*, nous avons étudié seulement 10 souches. De plus, étant donné que l'identification de l'espèce au sein du groupe des streptocoques du groupe *milleri* par le SM n'est pas certaine, il est difficile de tirer des conclusions au niveau de l'espèce. Ainsi, nous allons considérer tout le groupe des *milleri* pour conclure qu'il existe des résistances au sein de ces espèces.

La découverte de ces résistances aux β -lactamines entraîne des modifications de l'antibiothérapie, à l'exemple du patient Q, pour lequel il a été effectué un changement d'antibiotique en faveur de la teicoplanine.

Selon les recommandations émises par le CASFM [25], « la sensibilité aux céphalosporines des streptocoques autres se déduit de la sensibilité à la pénicilline G ».

Or, dans notre étude, deux souches avaient une résistance à la ceftriaxone :

_ Une souche de *S. anginosus* avait un antibiogramme avec un diamètre autour du disque de la pénicilline G à 28 mm, la classant « sensible » et avait la CMI de la ceftriaxone à 2 mg/L rendant la souche résistante.

_ Une souche de *S. constellatus* avait un diamètre de sensibilité à 18mm autour de la pénicilline G. Cette souche était intermédiaire pour l'amoxicilline (CMI = 0,75 mg/L) et résistante à la ceftriaxone (CMI = 12 mg/L).

Ainsi, nous pouvons conclure que le disque de la pénicilline G pour les streptocoques du groupe *milleri* n'est pas un moyen de dépistage fiable de la résistance des autres β -lactamines et ne peut ainsi pas prédire la sensibilité des autres β -lactamines. Il doit cependant être noté que ce phénomène de sensibilité diminuée est rare, puisqu'il ne concernait que 2/90 souches de notre étude.

DISCUSSION

S. aureus, les streptocoques oraux et les entérocoques sont les principales bactéries responsables des EI et ont largement été étudiées. D'autres bactéries peuvent néanmoins être responsables d'EI telles que *S. pyogenes*, *S. dysgalactiae*, *S. anginosus*, *S. constellatus* et *S. intermedius* mais les données de la littérature sont à ce jour, moins détaillées, notamment en termes de prise en charge thérapeutique. C'est pourquoi notre intérêt s'est porté sur les EI dues à ces streptocoques.

Dans notre étude réalisée au CHU de Toulouse entre 2014 et 2019, les pourcentages d'implication de chacune de ces bactéries dans les EI sont en accord avec les données des études françaises réalisées en 1991 [3], 1999 [4] et 2008 [1] qui ont été résumées dans le Précis de Bactériologie Clinique de 2018 [39].

En effet, le taux moyen d'EI aux streptocoques étudiés sur le total des EI sur les 5 années étudiées entre 2014 et 2019 au CHU varie entre 0,08 % et 0,92 % et le taux moyen dans les données bibliographiques françaises varie entre 0,15 % et 2,38 %. Dans notre étude et celle de la littérature, la principale bactérie impliquée parmi les 5 espèces que nous étudions est *S. anginosus*. Ensuite, *S. pyogenes* occupe la deuxième place dans notre étude, alors que dans la littérature, c'est *S. dysgalactiae* qui occupe cette place et *S. pyogenes* qui est en troisième place. Enfin, sont retrouvées *S. constellatus* et *S. intermedius* (Tableau 21).

Tableau 21 : Implication des cinq espèces de streptocoques dans les EI [39]

| Espèces bactériennes | 1991 (n=200) | 1999 (n=231) | 2008 (n=242) |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>S. dysgalactiae</i> | 0,5% | 2% | 2,5% |
| <i>S. pyogenes</i> | 1,5% | 1% | 1,5% |
| <i>S. anginosus</i> | 3,5% | 0,5% | 3,5% |
| <i>S. constellatus</i> | 0,5% | <0,5% | 0,5% |
| <i>S. intermedius</i> | 0 | 0,5% | 0 |

En 2014, pour les streptocoques du groupe *milleri*, les degrés d'implication de ces streptocoques dans les EI étaient toujours d'actualité. En effet, *S. anginosus* était la bactérie la plus impliquée dans les EI, suivi de *S. constellatus* et enfin *S. intermedius* [64]. Ces tendances de prévalences doivent tout de même être nuancées du fait que l'identification au niveau de l'espèce des streptocoques du groupe *milleri* n'est pas certaine par les techniques de routine (SM).

Les données sur les caractéristiques des EI à streptocoques β -hémolytiques (EIBHs) et du groupe milleri (EISm) sont limitées. Lefort *et al.* [74] ont comparé diverses endocardites ayant eu lieu en France sur 5 ans pour observer les différences entre les deux groupes d’EI (Tableau 22). Il est important de noter que dans l’étude de Lefort, les streptocoques β -hémolytiques comprennent les streptocoques du groupe A, B, C et G donc les comparaisons peuvent comporter un biais, d’autant plus que les EI à *Streptococcus agalactiae* (streptocoques B) sont majoritaires par rapport à nos streptocoques étudiés.

Tableau 22 : Épidémiologie de 85 endocardites à streptocoques β -hémolytiques (BHS) et streptocoques du groupe milleri (Sm) [74]

| Characteristic | BHS (n = 56) | Sm (n = 29) |
|-----------------------------------|-----------------|----------------|
| Men/women | 33/23 (59/41) | 18/11 (62/38) |
| Age, median (range), y | 59 (18-91) | 66 (37-97) |
| Underlying medical disease† | 26 (46) | 8 (28) |
| Diabetes mellitus | 6 (11)† | 4 (14) |
| Chronic alcoholism | 15 (27) | 4 (14) |
| Malignancy | 11 (20)‡ | 2 (7) |
| Cirrhosis | 5 (9)‡ | 1 (4)§ |
| Underlying heart disease† | 26 (48) | 20 (71)§ |
| Prosthetic valve | 10 (18) | 3 (11)§ |
| Native valvular disease | 13 (24) | 15 (54)§ |
| Previous infective endocarditis | 5 (9) | 2 (7)§ |
| Pacemaker | 1 (2) | 1 (4)§ |
| No known medical or heart disease | 13 (24) | 6 (21)§ |

| Characteristic | BHS (n = 56) | Sm (n = 29) |
|--|-----------------|----------------|
| Time to diagnosis, median (range), d† | 11.0 (0-90)‡ | 20.5 (2-90)§ |
| Fever (temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$) | 53 (95) | 24 (86) |
| New or modified murmur | 41 (75) | 21 (75) |
| Congestive heart failure | 18 (32) | 12 (43) |
| Extracardiac complications# | 31 (55) | 11 (39) |
| Arterial emboli | 13 (23) | 4 (14) |
| Brain | 5 (9) | 3 (11) |
| Other(s) | 11 (20) | 3 (11) |
| >1 Embolus | 7 (12) | 4 (14) |
| Meningitis | 6 (11) | 0 |
| Mycotic aneurysm | 4 (7) | 1 (4) |
| Other focal events | 19 (34) | 7 (25) |
| Septic arthritis or osteitis | 14 (25) | 4 (14) |
| Spleen or kidney abscess(es) | 4 (7) | 1 (4) |
| Central nervous system abscess(es) | 3 (5) | 0 |
| Endophthalmitis | 2 (4) | 2 (7) |
| Dermatitis or subcutaneous inflammation | 2 (4) | 0 |

Du point de vue épidémiologique, les hommes étaient majoritaires dans notre étude pour les streptocoques β -hémolytiques (32/60 soit 53,3 %) et pour les streptocoques du groupe milleri (63/90 soit 70 %). Les hommes sont également en nombre majoritaire dans l’étude de Lefort (59 et 62 %) dans chaque groupe de bactéries respectivement. Ces pourcentages sont proches des données épidémiologiques concernant les EI induites par toutes les bactéries confondues. En effet l’incidence des EI est plus élevée chez les hommes avec un *sex ratio* à 2 [5].

L'âge médian dans notre étude pour les streptocoques β -hémolytiques est de 63,5 ans et de 67 ans pour les streptocoques du groupe *milleri*. L'âge médian est proche pour les EI dans l'étude publiée (59 ans pour les EIBHs et 66 ans pour les EISm) ; d'autant plus que nos effectifs sont petits. Pour rappel, les EI, toutes espèces bactériennes confondues, touchent principalement les personnes entre 75 à 79 ans [5].

Au CHU de Toulouse ; 22 % des patients atteints d'EI dues aux streptocoques étudiés avaient une valve prothétique ce qui est proche des 15 % retrouvés dans les données bibliographiques [74].

Les terrains des patients étaient différents entre les deux groupes : les patients ayant eu une EIBHs souffraient plus de maladies sous-jacentes (cirrhose, diabète, alcoolisme...) et ceux ayant eu une EISm avaient plutôt des anomalies cardiaques (valves prothétiques, pacemaker, cardiopathies...). Les EIBHs semblent plus agressives que les EISm : le temps d'évolution de la maladie est plus court pour les EIBHs, le pourcentage de complications plus élevé (anévrismes, méningites, embolies artérielles...) et la mortalité est également supérieure dans le groupe des EIBHs (27%) que dans le groupe EISm (14%).

L'âge semble être associé à la mortalité contrairement au port de prothèse cardiaque qui n'est pas un facteur de risque de mortalité d'après cette étude [74].

Les symptômes majoritairement retrouvés chez les patients inclus dans notre étude au CHU de Toulouse sont la fièvre (44 %) et dans un second temps la présence d'un souffle cardiaque (5,5 %). Dans l'article de Lefort, avec un effectif d'EI plus grand, la fièvre et le souffle cardiaque sont les deux signes prédominants et sont retrouvés dans 90 % et 72 % des cas respectivement.

Dans la littérature [74], [75], les principales portes d'entrées retrouvées sont par ordre de fréquence : dentaire, ORL, gastro intestinale et génito-urinaire. Pour les streptocoques β -hémolytiques, il y a en plus la porte d'entrée cutanée [74], [75]. Pour comparer ces données à notre étude, étant donné le faible nombre d'EI à nos espèces bactériennes, nous avons étudié la porte d'entrée des 150 bactériémies incluses dans l'étude et la porte d'entrée majoritairement retrouvée est cutanée (47 et 56 % respectivement pour *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*) suivie de la porte d'entrée dentaire (10 % et 7 % respectivement) et digestive (3 % et 7 % respectivement). La porte d'entrée était majoritairement digestive chez les streptocoques du groupe *milleri* (19 %) et ensuite, dentaire (7 %) et cutanée (7 %).

Sur l'imagerie, aucune différence n'était visible au niveau des résultats échocardiographiques entre les deux grands groupes de bactéries. La valve mitrale était touchée dans la plupart des cas et dans chacun des groupes [74]. Dans certains *case reports* d'EI dues à streptocoques du groupe *milleri*, des abcès étaient présents chez les patients en plus de l'EI dans diverses localisations : cerveau [75], foie [77], rate [72]. Les souches de *S. constellatus* et *S. intermedius* étaient considérablement moins impliquées dans les EI par rapport aux souches de *S. anginosus* [64]. Dans cette étude, dans le cadre de l'identification d'espèces à des fins scientifiques, le séquençage moléculaire du gène *sodA* est majoritairement utilisé dans les systèmes d'identification automatisés. Dans notre étude, sur les 9 cas d'EI, nous avons retrouvé 6 cas d'EI à *S. anginosus*, 2 cas à *S. constellatus* et un seul à *S. intermedius*. Les tendances seraient donc les mêmes. Ces résultats doivent cependant être nuancés car une identification fiable au niveau de l'espèce au sein du groupe *milleri* nécessite selon une étude de Olson *et al.*, une combinaison de séquençages de l'ADN codant l'ARNr 16S et des gènes *cpn60* et *rpoB* [78].

Du fait de la faible prévalence de ces bactéries dans les EI, aucune recommandation actuelle n'existe pour le traitement des EI liées à *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae* ou aux streptocoques du groupe *milleri*. C'est à partir des recommandations pour les EI à streptocoques oraux ou digestifs, plus fréquemment responsables d'EI, que les traitements sont établis. Cette thèse a ainsi été réalisée afin d'étudier la sensibilité des streptocoques du groupe *milleri*, de *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae* aux β -lactamines, dans le contexte des EI et de proposer une prise en charge clinico-biologique générale lors d'EI dues à ces micro-organismes au CHU de Toulouse.

En 1984, Ramirez *et al.* [72] ont décrété que le traitement de choix de l'endocardite à *S. pyogenes* était la pénicilline à forte dose. Lorsque qu'il y avait une allergie, le traitement par des macrolides ou de la clindamycine était nécessaire. D'autres auteurs recommandaient un traitement initial combiné de la pénicilline G avec un aminoside [73].

Malgré l'absence de recommandations propres à ces micro-organismes dans les EI, tous les patients inclus dans notre étude ont été traités par une chimiothérapie anti-infectieuse. Leur durée de traitement était en moyenne de 45,5 jours pour les β -hémolytiques et plus courte pour les *milleri* (35 jours). Ces durées sont comparables à l'étude de Lefort [74] (

Tableau 23) : la durée de traitement a été en moyenne de 42 jours pour les EI à streptocoques β -hémolytiques et 50,5 jours dans les EI à streptocoques *milleri*. D'autres études montrent une durée moyenne de traitement de 42 jours [75]. Cette durée de traitement a été efficace pour une patiente avec une endocardite associée à une méningite à *S. pyogenes* [76].

Tableau 23 : Prise en charge et suivi de 85 patients atteint d'EI à streptocoques β -hémolytiques (BHS) et streptocoques du groupe *milleri* (Sm) [74]

| Characteristic | BHS (n = 56) | Sm (n = 29) |
|--|-----------------|----------------|
| Antibiotic treatment | 56 (100) | 29 (100) |
| Duration, median (range), d | 42.0 (3-120)† | 50.5 (21-120)‡ |
| Combination of antibiotics | 52 (93) | 28 (97) |
| Aminoglycoside included in the combination | 51 (98) | 27 (96) |
| Treatment including a β -lactam | 55 (98) | 28 (97) |
| Cardiac surgery | 36 (64) | 18 (62) |
| Surgery within the first month | 24 (67) | 8 (44) |
| Indication for surgery§ | | |
| Cardiac | 35 (97) | 17 (94) |
| Infectious | 16 (44) | 3 (17) |
| Embolic | 10 (28) | 3 (17) |
| Overall mortality | 15 (27) | 4 (14) |
| Mortality among surgical patients | 9 (25) | 3 (17) |
| Mortality among nonsurgical patients | 6 (32)¶ | 1 (9) |
| Mortality among patients with prosthesis | 3 (30) | 1 (33) |
| Time to death, median (range), d | 36 (3-1030) | 64 (37-210) |
| Mortality among patients ≥ 65 y | 9 (50)# | 4 (25)** |

Pour les taux de mortalité, 17 % des patients sont décédés en moyenne après les EI à *S. pyogenes*, *S. dysgalactiae* et streptocoques du groupe *milleri* au CHU de Toulouse et 22 % des patients dans la littérature (Tableau 23) [74]. La mortalité pendant le séjour hospitalier pour les EI tous micro-organismes confondus s'élève à un pourcentage de 20,6 % selon une étude française [79]. Le taux de mortalité des EI à *S. aureus* méticilline résistant (SARM) est quant à lui très important, allant de 50 % au niveau mondial [80] jusqu'à 61,9 % dans une étude espagnole [81].

Dans la littérature [74] portant uniquement sur des cas d'EI aux streptocoques β -hémolytiques et du groupe *milleri*, tous les isolats étaient sensibles à l'amoxicilline. Parmi nos souches, 100 % des souches β -hémolytiques étudiées étaient sensibles aux trois β -lactamines testées, tandis que pour les streptocoques du groupe *milleri*, une souche de *S. constellatus* était résistante aux trois β -lactamines testées et une souche de *S. anginosus* résistante seulement à la ceftriaxone.

Le patient avec la souche de *S. anginosus* résistante à la ceftriaxone avait une EI, tandis que le patient avec la souche de *S. constellatus* résistante aux β -lactamines avait une bactériémie sans EI. Pour ces deux patients, une antibiothérapie par céphalosporine de troisième génération (en injectable pour l'un et par voie orale pour l'autre) avait été utilisée au préalable. L'exposition préalable aux céphalosporines pourrait donc être un facteur de sélection de souches résistantes.

Les streptocoques β -hémolytiques et du groupe *milleri* sont réputés très sensibles aux β -lactamines malgré des rapports récents qui recensent une émergence de résistances en Asie, en Europe et en Amérique du Nord pour les streptocoques β -hémolytiques [58], [59].

Deux souches résistantes de *S. pyogenes* ont été étudiées par Vannice *et al.* [82] et ont révélé une mutation ponctuelle similaire au niveau de *pbp2x* qui serait impliqué dans la synthèse du peptidoglycane au cours de la division cellulaire et représenterait une protéine de liaison aux pénicillines (PLP) [83] entraînant une substitution T553K [82].

En ce qui concerne les streptocoques du groupe *milleri*, plusieurs études ont montré des résistances aux β -lactamines. Des souches avec des résistances à la pénicilline G ont été retrouvées avec des pourcentages allant de 1 % [69] à 3,1 % [66]. Un cas de méningite à *S. anginosus* chez un homme de 35 ans a révélé une résistance aux céphalosporines de 3^e génération de haut niveau (avec une CMI pour la céfotaxime supérieure à 256 mg/L) [84].

Des transferts de gènes (fragment d'ADN) seraient possibles entre les streptocoques oraux (*S. mutans* par exemple) et les streptocoques du groupe *milleri* [85] entraînant une affinité diminuée des PLP pour les pénicillines [86]. Il pourrait ainsi s'agir, comme pour les échanges entre les streptocoques oraux et *S. pneumoniae*, d'un mécanisme chromosomique non lié à la production d'une β -lactamase mais d'un transfert de gènes dans la cavité buccale entre les streptocoques y résidant. Ceci entraînant des recombinaisons de gènes codant pour les PLP (*pbp2x*, 2a, 2a...), impliqués dans la synthèse du peptidoglycane. Ce mécanisme conduit à la perte d'affinité d'une ou plusieurs PLP pour les β -lactamines avec une activité de chaque molécule plus ou moins affectée selon le type de PLP modifiée [87]. Selon les PLP altérées, en effet, les résistances seraient différentes : les PLP 1a, 2x, 2a et 2b ont été décrites dans la résistance à la pénicilline, tandis que les PLP 1a et 2x altérées seraient caractéristiques de la résistance aux céphalosporines [88]. Ces diminutions de sensibilité aux β -lactamines nécessitent une recherche plus approfondie et une confirmation sur les mécanismes de résistance [58].

Nous nous sommes posé la question dans ce travail de thèse de la nécessité de réaliser les CMI des trois β -lactamines au laboratoire du CHU de Toulouse en cas d'EI liées à ces cinq espèces de streptocoques et d'adjoindre de la gentamicine à la β -lactamine comme le préconise les recommandations lorsque la CMI de la pénicilline G est supérieure à 0,125 mg/L pour les EI à streptocoques oraux ou digestifs.

Pour les streptocoques β -hémolytiques, étant donné la grande sensibilité à toutes les β -lactamines dans les 9 cas d'EI et des bactériémies étudiées au CHU de Toulouse, la détermination des CMI de chaque β -lactamine au laboratoire pour les cas d'EI à ces streptocoques β -hémolytiques ne semble pas nécessaire. En ce qui concerne l'adjonction de gentamicine, nos résultats indiquent que

l'ajout de gentamicine potentiellement néphrotoxique ne serait pas nécessaire au CHU de Toulouse, puisque la CMI de la pénicilline G était toujours inférieure ou égale à 0,016 mg/L.

Pour les streptocoques du groupe *milleri*, notre étude a montré qu'il existe de rares souches de sensibilité diminuée pour une ou plusieurs β -lactamines. La détermination des CMI des trois β -lactamines au laboratoire semble donc importante en cas d'infections graves comme les EI. La découverte de cette résistance chez le patient avec l'EI a entraîné une modification de l'antibiothérapie instaurée. En effet, initialement sous β -lactamines, il a reçu après antibiogramme de la teicoplanine. Outre les deux souches résistantes retrouvées dans notre étude, une souche avait une CMI pour la pénicilline G sensible mais supérieure à 0,125 mg/L (0,19 mg/L), ce qui signifie que la gentamicine doit être associée (si l'on suit les recommandations [2] pour les streptocoques oraux ou digestifs). Au total, pour ce groupe de streptocoques, la détermination des CMI pour les trois familles de β -lactamines au laboratoire du CHU de Toulouse semble indispensable pour les EI afin d'adapter l'antibiothérapie.

Étant donné que pour les souches résistantes, les diamètres obtenus de pénicilline G classaient les souches comme sensibles à la molécule, la détermination du profil de sensibilité des autres β -lactamines comme le recommande le CASFM [25] par les disques de pénicilline ne semble pas suffisante dans les cas d'EI liées à des streptocoques du groupe *milleri*.

Notre travail comprend néanmoins certaines limites. Il s'agit d'une étude rétrospective. Ainsi certaines données clinique, d'imagerie et/ou thérapeutique n'ont pu être collectées. De plus, au laboratoire, certaines souches responsables d'EI n'ont pas été retrouvées (n = 6). Malgré l'élargissement de notre effectif à 150 patients bactériémiques au total, l'effectif étudié des cas d'EI est faible (18 cas seulement). Ceci est lié au fait que l'incidence de ces bactéries est faible dans la pathologie, comme nous l'avons décrit et que notre étude est monocentrique. Il serait donc intéressant de réaliser des études prospectives multicentriques sur plusieurs années afin d'évaluer l'évolution de la prévalence de ces souches bactériennes dans les EI et la prévalence des résistances aux β -lactamines.

CONCLUSION

Cette étude a permis d'avoir un aperçu de l'épidémiologie de la résistance aux β -lactamines des streptocoques du groupe *millieri*, *S. dysgalactiae* et *S. pyogenes* impliqués dans les EI et plus largement, les bactériémies au CHU de Toulouse. Ces souches sont rarement responsables d'EI, mais sont problématiques au niveau de la conduite à tenir thérapeutique, du fait du manque de données. Cette étude nous a également permis de proposer une conduite à tenir au laboratoire de Bactériologie pour la détermination de la sensibilité aux β -lactamines de ces streptocoques dans les cas d'EI dans une optique de coordination avec les infectiologues et cardiologues pour la mise en place du traitement.

Au vue des CMI basses obtenues pour l'ensemble des souches de streptocoques β -hémolytiques (*S. pyogenes* et *S. dysgalactiae*), les β -lactamines pourraient être utilisées sans vérification individuelle des CMI. L'adjonction de gentamicine ne serait également pas nécessaire étant donnée les faibles valeurs de CMI de la pénicilline G obtenues (inférieure à 0,125 mg/L) pour l'ensemble des souches testées. Éviter la gentamicine permettrait d'écartier les effets indésirables néphrotoxiques de cette molécule.

De rares souches de streptocoques du groupe *millieri* avec une sensibilité diminuée à chacune des trois β -lactamines (pénicilline G, amoxicilline, ceftriaxone) ont été détectées. De plus, certaines souches présentaient une CMI à la pénicilline G supérieure à 0,125 mg/L. Ainsi, la détermination des CMI des trois familles de β -lactamines au laboratoire semble nécessaire en cas de diagnostic d'EI à streptocoques du groupe *millieri* au CHU de Toulouse pour adapter l'antibiothérapie et guider l'ajout éventuel de gentamicine.

Étant donnée la présence de quelques souches avec des résistances aux β -lactamines parmi les streptocoques du groupe *millieri* de notre étude, il serait intéressant d'investiguer en séquençant ces souches afin d'étudier les mécanismes de résistances et de les comparer avec les données de la littérature, peu nombreuses à ce sujet.

ANNEXES

Annexe 1 : Recommandation de l'antibiothérapie pour les EI de ESC 2015 [2]

Table 16 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to oral streptococci and *Streptococcus bovis* group^a

| Antibiotic | Dosage and route | Duration (weeks) | Class ^b | Level ^c | Ref. ^d | Comments |
|--|--|------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--|
| Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci | | | | | | |
| Standard treatment: 4-week duration | | | | | | |
| Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f | 12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose | 4 | I | B | 6,8, 135–139 | Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE |
| | Paediatric doses:^g Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose | | | | | |
| | | | | | | |
| Standard treatment: 2-week duration | | | | | | |
| Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f | 12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose | 2 | I | B | 6,8, 127, 135–138 | Only recommended in patients with non-complicated NVE with normal renal function. Netilmicin is not available in all European countries. |
| | Paediatric doses:^g Penicillin G, amoxicillin, and ceftriaxone as above Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose or 3 equally divided doses | | | | | |
| combined with Gentamicin ^h or Netilmicin | 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 4–5 mg/kg/day i.v. in 1 dose | 2 | I | B | | |
| | | | | | | |
| In beta-lactam allergic patientsⁱ | | | | | | |
| Vancomycin ^l | 30 mg/kg/day i.v. in 2 doses Paediatric doses:^g Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 equally divided doses | 4 | I | C | | 6-week therapy recommended for patients with PVE |
| Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l)^k | | | | | | |
| Standard treatment | | | | | | |
| Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f | 24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose | 4 | I | B | 6,8, 135, 136 | 6-week therapy recommended for patients with PVE |
| | Paediatric doses:^g Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose | | | | | |
| combined with Gentamicin ^h | 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose | 2 | I | B | | |
| | | | | | | |
| In beta-lactam allergic patientsⁱ | | | | | | |
| Vancomycin ^l with Gentamicin ^k | 30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose Paediatric doses:^g As above | 4 | I | C | | 6-week therapy recommended for patients with PVE |
| | | 2 | I | C | | |

C_{min} = minimum concentration; IE = infective endocarditis; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenous; MIC = minimum inhibitory concentration; NVE = native valve endocarditis; PVE = prosthetic valve endocarditis; U = units.

^aRefer to text for other streptococcal species; ^bClass of recommendation; ^cLevel of evidence; ^dReference(s) supporting recommendations; ^eOr ampicillin, same dosages as amoxicillin; ^fPreferred for outpatient therapy; ^gPaediatric doses should not exceed adult doses; ^hRenal function and serum gentamicin concentrations should be monitored once a week. When given in a single daily dose, pre-dose (trough) concentrations should be < 1 mg/L and post-dose (peak; 1 hour after injection) serum concentrations should be ~10–12 mg/L.¹⁴⁸; ⁱPenicillin desensitization can be attempted in stable patients; ^jSerum vancomycin concentrations should achieve 10–15 mg/L at pre-dose (trough) level, although some experts recommend to increase the dose of vancomycin to 45–60 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 divided doses to reach serum trough vancomycin levels (C_{min}) of 15–20 mg/L as in staphylococcal endocarditis. However, vancomycin dose should not exceed 2 g/d unless serum levels are monitored and can be adjusted to obtain a peak plasma concentration of 30–45 µg/mL 1 hour after completion of the i.v. infusion of the antibiotic; ^kPatients with penicillin-resistant strains (MIC > 2 mg/L) should be treated as enterococcal endocarditis (see Table 18).

Table 17 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Staphylococcus* spp.

| Antibiotic | Dosage and route | Duration (weeks) | Class ¹ | Level ¹ | Ref. ² | Comments |
|--|---|---------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|--|
| Native valves | | | | | | |
| Methicillin-susceptible staphylococci | | | | | | |
| (Flu)cloxacillin or oxacillin | 12 g/day i.v. in 4–6 doses Paediatric doses: ⁵ 200–300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses | 4–6 | I | B | 6,8, 128, 135, 136, 158 | Gentamicin addition is not recommended because clinical benefit has not been demonstrated and there is increased renal toxicity |
| Alternative therapy* Cotrimoxazole ⁴ with Clindamycin | Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses) 1800mg/day i.v. in 3 doses Paediatric doses: ⁵ Sulfamethoxazole 60 mg/kg/day and Trimethoprim 12 mg/kg/day (i.v. in 2 doses) Clindamycin 40 mg/kg/day (i.v. in 3 doses) | 1 i.v. + 5 oral intake 1 | IIb IIb | C C | | *for <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Penicillin-allergic patients³ or methicillin-resistant staphylococci | | | | | | |
| Vancomycin ^{b, 3a} | 30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses Paediatric doses: ⁵ 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses | 4–6 | I | B | 6,8, 135, 136 | Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis |
| Alternative therapy**: Daptomycin ^{c,d} | 10 mg/kg/day i.v. once daily Paediatric doses: ⁵ 10 mg/kg/day i.v. once daily | 4–6 | IIa | C | | Daptomycin is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L |
| Alternative therapy* Cotrimoxazole ⁴ with Clindamycin | Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses) 1800mg/day IV in 3 doses | 1 i.v. + 5 oral intake 1 | IIb IIb | C C | | *for <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Prosthetic valves | | | | | | |
| Methicillin-susceptible staphylococci | | | | | | |
| (Flu)cloxacillin or oxacillin with Rifampin ⁶ and Gentamicin ^f | 12 g/day i.v. in 4–6 doses 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses Paediatric doses: ⁵ Oxacillin and (flu)cloxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses | ≥ 6 ≥ 6 2 | I I I | B B B | 6,8, 135, 136 | Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity |
| Penicillin-allergic patients³ and methicillin-resistant staphylococci | | | | | | |
| Vancomycin ^b with Rifampin ⁶ and Gentamicin ^f | 30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses Paediatric dosing: ⁵ As above | ≥ 6 ≥ 6 2 | I I I | B B B | 6,8, 135, 136 | Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis. Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity |

AUC = area under the curve; C_{min} = minimum concentration; IE = infective endocarditis; MIC = minimum inhibitory concentration; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-susceptible *S. aureus*; PVE = prosthetic valve endocarditis.
^aRenal function, serum Cotrimoxazole concentrations should be monitored once/week (twice/week in patients with renal failure); ^bSerum trough vancomycin levels (C_{min}) should be ≥ 20 mg/L. A vancomycin AUC/MIC > 400 is recommended for MRSA infections; ^cMonitor plasma CPK levels at least once a week. Some experts recommend adding cloxacillin (2 g/4 h i.v.) or fosfomycin (2 g/6 h i.v.) to daptomycin in order to increase activity and avoid the development of daptomycin resistance; ^dDaptomycin and fosfomycin are not available in some European countries; ^eRifampin is believed to play a special role in prosthetic device infection because it helps eradicate bacteria attached to foreign material.¹³⁷ The sole use of rifampin is associated with a high frequency of microbial resistance and is not recommended. Rifampin increases the hepatic metabolism of warfarin and other drugs; ^fRenal function and serum gentamicin concentrations should be monitored once/week (twice/week in patients with renal failure); ^gPaediatric doses should not exceed adult doses; ^hPenicillin desensitization can be attempted in stable patients; ¹Class of recommendation; ¹Level of evidence; ²Reference(s) supporting recommendations.
 ** No clinical benefit of adding rifampicin or gentamicin

Table 18 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Enterococcus* spp.

| Antibiotic | Dosage and route | Duration, weeks | Class ^a | Level ^b | Ref. ^c | Comments |
|---|---|------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|---|
| Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see ^{a,b,c}) | | | | | | |
| Amoxicillin* with Gentamicin ^d | 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose Paediatric doses: ^e Ampicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses | 4–6 2–6** | I I | B B | 6,8, 129, 135, 136, 186 | 6-week therapy recommended for patients with >3 months symptoms or PVE |
| Ampicillin with Ceftriaxone | 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses Paediatric doses: ^e Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/kg/12 h i.v. or i.m. | 6 6 | I I | B B | 183– 185 | This combination is active against <i>Enterococcus faecalis</i> strains with and without HLAR, being the combination of choice in patients with HLAR <i>E. faecalis</i> endocarditis. This combination is not active against <i>E. faecium</i> |
| Vancomycin ^f with Gentamicin ^d | 30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose Paediatric doses: ^e Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses. Gentamicin as above | 6 6 | I I | C C | | |

HLAR: high-level aminoglycoside resistance; IE: infective endocarditis; MIC: minimum inhibitory concentration; PBP: penicillin binding protein; PVE: prosthetic valve endocarditis.

*High-level resistance to gentamicin (MIC > 500 mg/L): if susceptible to streptomycin, replace gentamicin with streptomycin 15 mg/kg/day in two equally divided doses.

^bBeta-lactam resistance: (i) if due to beta-lactamase production, replace ampicillin with ampicillin–sulbactam or amoxicillin with amoxicillin–clavulanate; (ii) if due to PBPS alteration, use vancomycin-based regimens.

^cMultiresistance to aminoglycosides, beta-lactams and vancomycin: suggested alternatives are (i) daptomycin 10 mg/kg/day plus ampicillin 200 mg/kg/day i.v. in four to six doses; (ii) linezolid 2 × 600 mg/day i.v. or orally for ≥8 weeks (IIa, C) (monitor haematological toxicity); (iii) quinupristin–dalopristin 3 × 7.5 mg/kg/day for ≥8 weeks. Quinupristin–dalopristin is not active against *E. faecalis*; (iv) for other combinations (daptomycin plus ertapenem or ceftaroline), consult infectious diseases specialists.

^dMonitor serum levels of aminoglycosides and renal function as indicated in Table 16.

^ePaediatric doses should not exceed adult doses.

^fMonitor serum vancomycin concentrations as stated in Table 16.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

*Or ampicillin, same dosages as amoxicillin.

**Some experts recommend giving gentamicin for only 2 weeks (IIa, B).

Table 19 Antibiotic treatment of blood culture-negative infective endocarditis (adapted from Brouqui et al.¹⁹³)

| Pathogens | Proposed therapy ^a | Treatment outcome |
|--|---|---|
| <i>Brucella</i> spp. | Doxycycline (200 mg/24 h) plus cotrimoxazole (960 mg/12 h) plus rifampin (300–600/24 h) for ≥3–6 months ^b orally | Treatment success defined as an antibody titre <1:60. Some authors recommend adding gentamicin for the first 3 weeks. |
| <i>C. burnetii</i> (agent of Q fever) | Doxycycline (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquine (200–600 mg/24 h) ^c orally (>18 months of treatment) | Treatment success defined as anti-phase I IgG titre <1:200, and IgA and IgM titres <1:50. |
| <i>Bartonella</i> spp. ^d | Doxycycline 100 mg/12 h orally for 4 weeks plus gentamicin (3 mg/24 h) i.v. for 2 weeks | Treatment success expected in ≥90%. |
| <i>Legionella</i> spp. | Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or orally for ≥6 weeks or clarithromycin (500 mg/12 h) i.v. for 2 weeks, then orally for 4 weeks plus rifampin (300–1200 mg/24 h) | Optimal treatment unknown. |
| <i>Mycoplasma</i> spp. | Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or orally for ≥6 months ^e | Optimal treatment unknown. |
| <i>T. whipplei</i> (agent of Whipple's disease) ^f | Doxycycline (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquine (200–600 mg/24 h) ^c orally for ≥18 months | Long-term treatment, optimal duration unknown. |

ID = infectious disease; IE = infective endocarditis; Ig = immunoglobulin; i.v. = intravenous; U = units.

^aOwing to the lack of large series, the optimal duration of treatment of IE due to these pathogens is unknown. The presented durations are based on selected case reports. Consultation with an ID specialist is recommended.

^bAddition of streptomycin (15 mg/kg/24 h in 2 doses) for the first few weeks is optional.

^cDoxycycline plus hydroxychloroquine (with monitoring of serum hydroxychloroquine levels) is significantly superior to doxycycline.¹⁹⁴

^dSeveral therapeutic regimens have been reported, including aminopenicillins (ampicillin or amoxicillin, 12 g/24 h i.v.) or cephalosporins (ceftriaxone, 2 g/24 h i.v.) combined with aminoglycosides (gentamicin or netilmicin).¹⁹⁵ Dosages are as for streptococcal and enterococcal IE (Tables 16 and 18).^{196,197}

^eNewer fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin) are more potent than ciprofloxacin against intracellular pathogens such as *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., and *Chlamydia* spp.

^fTreatment of Whipple's IE remains highly empirical. In the case of central nervous system involvement, sulfadiazine 1.5 g/6 h orally must be added to doxycycline. An alternative therapy is ceftriaxone (2 g/24 h i.v.) for 2–4 weeks or penicillin G (2 million U/4 h) and streptomycin (1 g/24 h) i.v. for 2–4 weeks followed by cotrimoxazole (800 mg/12 h) orally. Trimethoprim is not active against *T. whipplei*. Successes have been reported with long-term therapy (>1 year).

Table 20 Proposed antibiotic regimens for initial empirical treatment of infective endocarditis in acute severely ill patients (before pathogen identification)^a

| Antibiotic | Dosage and route | Class ^b | Level ^c | Comments |
|---|--|--------------------|--------------------|--|
| Community-acquired native valves or late prosthetic valves (≥12 months post surgery) endocarditis | | | | |
| Ampicillin with (Flu)cloxacillin or oxacillin with Gentamicin ^d | 12 g/day i.v. in 4–6 doses 12 g/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose | IIa | C | Patients with BCNIE should be treated in consultation with an ID specialist. |
| Vancomycin ^d with Gentamicin ^d | 30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose | | | |
| Early PVE (<12 months post surgery) or nosocomial and non-nosocomial healthcare associated endocarditis | | | | |
| Vancomycin ^d with Gentamicin ^d with Rifampin | 30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses | IIb | C | Rifampin is only recommended for PVE and it should be started 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. In healthcare-associated native valve endocarditis, some experts recommend in settings with a prevalence of MRSA infections >5% the combination of cloxacillin plus vancomycin until they have the final <i>S. aureus</i> identification |

BCNIE = blood culture-negative infective endocarditis; ID = infectious disease; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenous; PVE = prosthetic valve endocarditis.

^aIf initial blood cultures are negative and there is no clinical response, consider BCNIE aetiology (see Section 7.10) and maybe surgery for molecular diagnosis and treatment, and extension of the antibiotic spectrum to blood culture-negative pathogens (doxycycline, quinolones) must be considered.

^bClass of recommendation.

^cLevel of evidence.

^dMonitoring of gentamicin or vancomycin dosages is as described in Tables 16 and 17.

Annexe 2 : Tableau des concentrations critiques et diamètres critiques pour les streptocoques β -hémolytiques issu du CASFM [25]

| Pénicillines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (μ g) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|---------------------|-----|-----------------------------|--------------------------|---------------------|-----|---|
| | S \leq | R > | ZIT | | S \geq | R < | ZIT | |
| La sensibilité aux β -lactamines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G, à l'exception de la pénicilline V pour les streptocoques du groupe B. | | | | | | | | |
| Pénicilline G | 0,25 ¹ | 0,25 ¹ | | 1 unité | 18 ^A | 18 | | 1/A. Les souches ayant des CMI au-dessus de la concentration critique supérieure sont très rares (streptocoques du groupe B). L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. |
| Ampicilline | Note ¹ | Note ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | 2/B. Les valeurs critiques ne s'appliquent qu'aux streptocoques du groupe A, C, ou G. |
| Amoxicilline | Note ¹ | Note ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Pipéracilline | Note ¹ | Note ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Pénicilline V | Note ^{1,2} | Note ^{1,2} | | | Note ^{A,B} | Note ^{A,B} | | |

| Céphalosporines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (μ g) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|-----|-----|-----------------------------|--------------------------|-----|-----|---|
| | S \leq | R > | ZIT | | S \geq | R < | ZIT | |
| La sensibilité aux céphalosporines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G. | | | | | | | | |

| Carbapénèmes | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (μ g) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--|---------------------------------|-----|-----|-----------------------------|--------------------------|-----|-----|---|
| | S \leq | R > | ZIT | | S \geq | R < | ZIT | |
| La sensibilité aux carbapénèmes des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G. | | | | | | | | |

| Fluoroquinolones | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (μ g) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------|-----|-----------------------------|--------------------------|---------------------|-----|---|
| | S \leq | R > | ZIT | | S \geq | R < | ZIT | |
| Norfloxacine (dépistage) | Note ^{1,2} | Note ^{1,2} | | 10 | 12 ^{B,C} | Note ^{B,C} | | A. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones peut se faire à l'aide de la norfloxacine. |
| Ciprofloxacine | - | - | | | - | - | | 1/B. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 μ g) est \geq 12 mm, ou la CMI de la norfloxacine \leq 16 mg/L, la souche peut être catégorisée sensible à la lévofloxacine et à la moxifloxacine. |
| Lévofloxacine | 0,001 2 | 2 | | 5 | 50 ^A 17 | 17 ^A | | 2/C. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 μ g) est inférieur à 12 mm ou si la CMI de la norfloxacine est supérieure à 16 mg/L, la sensibilité de la lévofloxacine et de la moxifloxacine doivent être mesurées. Si la lévofloxacine ou la moxifloxacine sont catégorisées sensibles, ces antibiotiques seront interprétés « sensibilité diminuée » avec la remarque « il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique ». Les concentrations critiques de la lévofloxacine sont valables à forte posologie uniquement. |
| Moxifloxacine | 0,5 | 0,5 | | 5 | 19 ^A | 19 ^A | | |
| Delafloxacine | 0,03 | 0,03 | | | | | | |

| Aminoglycosides | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (μ g) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--|---------------------------------|-------------------|-----|-----------------------------|--------------------------|-------------------|-----|--|
| | S \leq | R > | ZIT | | S \geq | R < | ZIT | |
| Les streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau (BNR) à tous les aminoglycosides qui n'empêche pas d'obtenir un effet synergique bactéricide entre un aminoglycoside et une pénicilline (ou un glycopeptide). L'acquisition d'une résistance de haut niveau (HNR) abolit cet effet synergique bactéricide. | | | | | | | | |
| Gentamicine Recherche d'un haut niveau de résistance | Note ¹ | Note ¹ | | 500 | Note ^A | Note ^A | | 1/A. Diamètre d'inhibition \geq 17 mm ou CMI \leq 250 mg/L : la souche est sauvage (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. Pour les autres aminoglycosides, le profil peut être différent. Diamètre d'inhibition < 17 mm ou CMI > 250 mg/L : la souche a acquis un haut niveau de résistance à la gentamicine, ainsi qu'à la kanamycine, tobramycine, dibécacine, amikacine, sisomicine et nétilmicine. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie. |
| Streptomycine Recherche d'un haut niveau de résistance | 512 ² | Note ² | | 300 | 19 ^B | Note ^B | | 2/B. Interprétation des résultats : Diamètre de la zone d'inhibition \geq 19 mm ou CMI \leq 512 mg/L : la souche est sauvage (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. Diamètre de la zone d'inhibition < 19 mm ou CMI > 512 mg/L : la souche a acquis un HNR à la streptomycine. La résistance n'est pas croisée aux autres aminoglycosides. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie. |

| Glycopeptides | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (μ g) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---------------|---------------------------------|--------------------|-----|-----------------------------|--------------------------|-------------------|-----|---|
| | S \leq | R > | ZIT | | S \geq | R < | ZIT | |
| Dalbavancine | 0,125 ¹ | 0,125 ¹ | | | Note ¹ | Note ^A | | 1/A. Mesurer les CMI. Pour déterminer la CMI par micro-dilution, le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration de 0,002%. |
| Oritavancine | 0,25 ¹ | 0,25 ¹ | | | Note ¹ | Note ¹ | | Les souches sensibles à la vancomycine peuvent être rendues sensibles à la dalbavancine et à l'oritavancine. |
| Teicoplanine | 2 | 2 | | 30 | 15 | 15 | | |
| Télavancine | EPI | EPI | | | EPI | EPI | | |
| Vancomycine | 2 | 2 | | 5 | 13 | 13 | | |

| Macrolides, lincosamides et streptogramines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|------------------|-----|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Erythromycine | 0,25 ¹ | 0,5 ¹ | | 15 | 21 ^A | 18 ^A | | 1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine. 2/B. La résistance à la tétracycline doit être vérifiée par un test en l'absence de CO ₂ . |
| Azithromycine | 0,25 ¹ | 0,5 ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Clarithromycine | 0,25 ¹ | 0,5 ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Roxithromycine | 0,5 ¹ | 1 ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Tétracycline | 0,25 ² | 0,5 ² | | 15 | 20 ^B | 17 ^B | | |
| Clindamycine ³ | 0,5 | 0,5 | | 2 | 17 ^C | 17 ^C | | 3/C. Devant une souche résistante à l'érythromycine et sensible à clindamycine ou lincomycine, rechercher le caractère inductible de cette résistance. Il est mis en évidence par une image d'antagonisme entre la clindamycine ou la lincomycine et l'érythromycine (D-test). Interprétation : • En l'absence d'induction, répondre «sensible» à spiramycine, lincomycine et clindamycine. • En présence d'induction, répondre «résistante» à spiramycine, lincomycine et clindamycine. |
| Lincomycine ³ | 2 | 8 | | 15 | 21 ^C | 17 ^C | | |
| Quinupristine-dalfopristine ⁴ | - | - | | | - | - | | 4. Interprétation valable pour quinupristine-dalfopristine. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. En l'absence de données concernant la réponse thérapeutique vis-à-vis des souches dont la CMI dépasse la valeur critique supérieure, elles doivent être considérées comme résistantes. |
| Pristinamycine | 1 ⁴ | 2 | | 15 | 22 | 19 | | |

| Tétracyclines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---------------|---------------------------------|-----------------------|-----|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-----|--|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Tétracycline | 1 ¹ | 2 ¹ | | 30 | 23 ^A | 20 ^A | | 1/A. Les souches sensibles à la tétracycline sont aussi sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Certaines souches résistantes à la tétracycline peuvent rester sensibles à la minocycline et/ou à la doxycycline. Si nécessaire, en cas de résistance à la tétracycline, déterminer la CMI de la doxycycline et/ou de la minocycline. 2/B. Pour déterminer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation. Il y a lieu de déterminer la CMI de la tigécycline pour toute souche dont le diamètre de la zone d'inhibition est inférieur à 19 mm. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. |
| Doxycycline | 1 ¹ | 2 ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Minocycline | 0,5 ¹ | 0,5 ¹ 4 | | 30 | 23 ^A | 23 ^A 26 | | |
| Tigécycline | 0,125 ² | 0,125 ² | | 15 | 19 ^B | 19 ^B | | |

| Divers | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|--------|-----|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Chloramphénicol | 8 | 8 | | 30 | 19 | 19 | | 1/A. Déterminer la CMI. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. |
| Daptomycine | 1 ¹ | 1 | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Acide fusidique | EP | EP | | | EP | EP | | 2/B. Les souches sensibles au linézolide sont sensibles au tédizolide. |
| Linézolide | 2 ² | 2 4 | | 10 | 19 ^B | 19 46 | | |
| Tédizolide | 0,5 | 0,5 | | 2 | 18 | 18 | | |
| Nitrofurantoin (Cystites) | 64 | 64 | | 100 | 15 | 15 | | |
| Rifampicine | 0,06 | 0,5 | | 5 | 21 | 15 | | |
| Triméthoprime (Cystites) | 2 | 2 | | 5 | EP | EP | | |
| Triméthoprime-sulfaméthoxazole ³ | 1 | 2 | | 1,25- 23,75 | 18 | 15 | | 3. Triméthoprime-sulfaméthoxazole dans un rapport 1:19. Les CMI critiques sont exprimées en concentration de triméthoprime. |

Annexe 3 : Tableau des concentrations critiques et diamètres critiques pour les streptocoques du groupe *milleri* (catégorie « streptocoques autres » issu du CASFM [25])

| Pénicillines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---------------------------|---------------------------------|------|-----|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----|--|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Pénicilline G (dépistage) | 0,25 | 2 | | 1 unité | 18 ^A | 12 ^A | | A. Un disque de pénicilline G chargé à 1 unité peut être utilisé pour le dépistage des souches de streptocoques alpha-hémolytiques de sensibilité diminuée. Les souches présentant un diamètre ≥ à 18 mm autour du disque de pénicilline 1 unité peuvent être rendues sensibles aux bêta-lactamines pour lesquelles des valeurs critiques sont proposées. Pour les souches présentant un diamètre < à 18 mm autour du disque de pénicilline 1 unité, si besoin, déterminer la CMI d'au moins une bêta-lactamine dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (ampicilline, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone). Les souches sensibles à la pénicilline G sont sensibles à l'ensemble des pénicillines. |
| Ampicilline | 0,5 | 2 | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Amoxicilline | 0,5 | 2 | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Pipéracilline | Note | Note | | | Note ^A | Note ^A | | |

| Céphalosporines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|-----|-----|-----------------------|--------------------------|-----|-----|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| La sensibilité aux céphalosporines des streptocoques autres se déduit de la sensibilité à la pénicilline G. | | | | | | | | |
| Céfazoline | 0,5 | 0,5 | | 30 | EP | EP | | |
| Céfépime | 0,5 | 0,5 | | 30 | 25 | 25 | | |
| Céfotaxime | 0,5 | 0,5 | | 5 | 23 | 23 | | |
| Ceftriaxone | 0,5 | 0,5 | | 30 | 27 | 27 | | |
| Céfuroxime iv | 0,5 | 0,5 | | 30 | 26 | 26 | | |

| Carbapénèmes | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--|---------------------------------|----------------|-----|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----|--|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| La sensibilité aux carbapénèmes des streptocoques autres se déduit de la sensibilité à la pénicilline G. | | | | | | | | |
| Ertapénème | 0,5 | 0,5 | | | Note ^A | Note ^A | | A. Un disque de pénicilline G chargé à 1 unité peut être utilisé pour le dépistage des souches de streptocoques alpha-hémolytiques de sensibilité diminuée. Cf. Note A sur les pénicillines. 1. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de relebactam est fixée à 4 mg/L. |
| Imipénème | 2 | 2 | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Imipénème - relebactam | 2 ¹ | 2 ¹ | | | | | | |
| Méropénème | 2 | 2 | | | Note ^A | Note ^A | | |

| Fluoroquinolones | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|------|-----|-----------------------|--------------------------|-----|-----|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Moxifloxacine | 0,5 | 0,5 | | 5 | 19 | 19 | | |
| Delafloxacine, groupe <i>S. anginosus</i> | 0,03 | 0,03 | | | - | - | | |

| Aminosides | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--|---------------------------------|-------------------|-----|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Les streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau (BNR) à tous les aminosides qui n'empêche pas d'obtenir un effet synergique bactéricide entre un aminoside et une pénicilline (ou un glycopeptide). L'acquisition d'une résistance de haut niveau (HNR) abolit cet effet synergique bactéricide. | | | | | | | | |
| Gentamicine (Recherche d'un haut niveau de résistance) | Note ¹ | Note ¹ | | 500 | Note ^A | Note ^A | | 1/A. Diamètre d'inhibition ≥17 mm ou CMI ≤ 250 mg/L : la souche est sauvage (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. Pour les autres aminosides, le profil peut être différent. Diamètre d'inhibition < 17 mm ou CMI > 250 mg/L : la souche a acquis un haut niveau de résistance à la gentamicine, ainsi qu'à la kanamycine, tobramycine, dibécacine, amikacine, sisomicine et nétilmicine. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie. 2/B. Interprétation des résultats : Diamètre de la zone d'inhibition ≥19 mm ou CMI ≤ 512 mg/L : la souche est sauvage (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. Diamètre de la zone d'inhibition <19 mm ou CMI > 512 mg/L : la souche a acquis un haut niveau de résistance à la streptomycine. Cette résistance n'est pas croisée aux autres aminosides. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie. |
| Streptomycine (Recherche d'un haut niveau de résistance) | Note ² | Note ² | | 300 | Note ^B | Note ^B | | |

| Glycopeptides | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--|---------------------------------|--------------------|-----|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Dalbavancine <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i> | 0,125 ¹ | 0,125 ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | 1/A. Mesurer la CMI. Pour déterminer la CMI par micro-dilution, le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration de 0,002%. |
| Oritavancine <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i> | 0,25 ¹ | 0,25 ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | Les souches sensibles à vancomycine sont sensibles à la dalbavancine et à l'oritavancine. |
| Teicoplanine | 2 ¹ | 2 ¹ | | 30 | 16 ^A | 16 ^A | | Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. |
| Télavancine | EPI | EPI | | | EPI | EPI | | |
| Vancomycine | 2 ¹ | 2 ¹ | | 5 | 15 ^A | 15 ^A | | |

| Macrolides, lincosamides et streptogramines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|-------------------|-----|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Erythromycine | 0,25 ¹ | 0,5 ¹ | | 15 | 22 ^A | 19 ^A | | 1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine. |
| Azithromycine | Note ¹ | Note ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | 2/B. La résistance à la téilithromycine doit être vérifiée par un test en l'absence de CO ₂ . |
| Clarithromycine | Note ¹ | Note ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Roxithromycine | Note ¹ | Note ¹ | | | Note ^A | Note ^A | | |
| Téilithromycine | 0,25 ² | 0,5 ² | | 15 | 23 ^B | 20 ^B | | |
| Clindamycine³ | 0,5 | 0,5 | | 2 | 19 ^C | 19 ^C | | 3/C. Devant une souche résistante à l'érythromycine et sensible à clindamycine ou lincomycine, rechercher le caractère inductible de cette résistance. Il est mis en évidence sur l'antibiogramme par une image d'antagonisme entre la clindamycine ou la lincomycine et l'érythromycine (D-test). Interprétation : • En l'absence d'induction, répondre « sensible » à spiramycine, lincomycine et clindamycine. • En présence d'induction, répondre « résistante » à spiramycine, lincomycine et clindamycine. |
| Lincomycine³ | 2 | 8 | | 15 | 21 ^C | 17 ^C | | |

| Macrolides, lincosamides et streptogramines (suite) | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---|---------------------------------|-----|-----|-----------------------|--------------------------|-----|-----|--|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Pristinamycine⁴ | 1 | 2 | | 15 | 22 | 19 | | 4. Interprétation valable pour quinupristine-dalfopristine. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. |

| Tétracyclines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|---------------------------------|---------------------------------|-------|-----|-----------------------|--------------------------|-----|-----|--|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Tétracycline¹ | 1 | 2 | | 30 | 23 | 21 | | 1. Les souches sensibles à la tétracycline sont aussi sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Les souches résistantes à la tétracycline sont parfois sensibles à la minocycline. Déterminer la sensibilité à la minocycline des souches résistantes à la tétracycline si nécessaire. |
| Doxycycline | - | - | | | - | - | | |
| Minocycline | 0,5 | 1 | | | - | - | | |
| Eravacycline | 0,125 | 0,125 | | 20 | 17 | 17 | | |
| Tigécycline | EPI | EPI | | | EPI | EPI | | |

| Divers | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--|---------------------------------|------|-----|-----------------------|--------------------------|-----|-----|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| Chloramphénicol¹ | 8 | 8 | | 30 | 23 | 23 | | 1. Interprétation valable pour le thiamphénicol. |
| Linézolide | 2 | 4 | | 10 | 22 | 19 | | A- Mesurer la CMI: |
| Tédizolide <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i> | 0,25 | 0,25 | | 2 | 18 | 18 | | |
| Nitrofurantoïne (cystites) | 64 | 64 | | 100 | 15 | 15 | | |
| Rifampicine | 0,06 | 0,5 | | 5 | 22 | 17 | | |
| Triméthoprime (cystites) | 2 | 2 | | 5 | EP | EP | | |
| Triméthoprime-sulfaméthoxazole² | 1 | 2 | | 1,25-23,75 | 19 | 16 | | 2. Triméthoprime-sulfaméthoxazole dans un rapport 1:19. Les CMI critiques sont exprimées en concentration de triméthoprime. |

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Selton-Suty *et al.*, « Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, n° 9, p. 1230-1239, mai 2012.
- [2] G. Habib *et al.*, « 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. », *Eur Heart J*, vol. 36, n° 44, p. 3075-3128, nov. 2015.
- [3] F. Delahaye *et al.*, « Characteristics of infective endocarditis in France in 1991: A 1-year survey », *Eur Heart J*, vol. 16, n° 3, p. 394-401, mars 1995.
- [4] B. Hoen *et al.*, « Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France », *JAMA*, vol. 288, n° 1, p. 75-81, juill. 2002.
- [5] B. Hoen et X. Duval, « Infective Endocarditis », avr. 2013. .
- [6] V. Hoerr *et al.*, « *S. aureus* endocarditis: Clinical aspects and experimental approaches », *International Journal of Medical Microbiology*, vol. 308, n° 6, p. 640-652, août 2018.
- [7] N. Lerolle, C. Schwebel, et Collège national des enseignants de réanimation médicale, *Réanimation, urgences et défaillances viscérales aiguës*. 2015.
- [8] J. Grosjean, D. Clavé, M. Archambaud, et C. Pasquier, *Bactériologie et virologie pratique*. 2017.
- [9] E. Pilly, C. Chirouze, O. Épaulard, R. Le Berre, et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), *Maladies infectieuses et tropicales*. 2019.
- [10] F. Delahaye et G. De Gevigney, « Infective endocarditis and specific situations: Right heart, valve prosthesis, cardiac implantable electronic device », *Presse Med*, vol. 48, n° 5, p. 549-555, mai 2019.
- [11] B. Iung, « Endocardite infectieuse. Épidémiologie, physiopathologie et anatomopathologie », *La Presse Médicale*, vol. 48, n° 5, p. 513-521, mai 2019.
- [12] R. Isnard, D. Lacroix, Collège national des enseignants de cardiologie (France), et Société française de cardiologie, *Cardiologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2015.
- [13] N. Khalid, E. Shlofmitz, et S. A. Ahmad, « Aortic Valve Endocarditis », *StatPearls*, févr. 2021.
- [14] A. Wang, J. G. Gaca, et V. H. Chu, « Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review », *JAMA*, vol. 320, n° 1, p. 72-83, juill. 2018.
- [15] V. H. Chu *et al.*, « Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis - a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study », *Heart*, vol. 95, n° 7, p. 570-576, avr. 2009.
- [16] K. Werdan *et al.*, « Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states », *Nat Rev Cardiol*, vol. 11, n° 1, p. 35-50, janv. 2014.
- [17] H. S. Yew et D. R. Murdoch, « Global Trends in Infective Endocarditis Epidemiology », *Current Infectious Disease Reports*, vol. 14, n° 4, p. 367-372, août 2012.
- [18] E. Mylonakis et S. B. Calderwood, « Infective Endocarditis in Adults », *N Engl J Med*, vol. 345, n° 18, p. 1318-1330, nov. 2001.
- [19] N. F. Benatta, D. D. Batouche, S. Benouaz, et M. A. Djazouli, « Endocardite infectieuse : expérience du service de cardiologie de l'établissement hospitalo-universitaire Oran », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 68, n° 2, p. 94-97, avr. 2019.
- [20] Y. Takayama, R. Okamoto, et K. Sunakawa, « Definite Infective Endocarditis: Clinical and Microbiological Features of 155 Episodes in One Japanese University Hospital », *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 109, n° 11, p. 788-799, nov. 2010.
- [21] V. Logan et C. M. Otto, « Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management », *Curr Cardiol Rep*, vol. 20, n° 10, p. 86, août 2018.

- [22] P. Moreillon et Y.-A. Que, « Infective endocarditis », *The Lancet*, vol. 363, n° 9403, p. 139-149, janv. 2004.
- [23] L. Mouthon, T. Hanslik, J.-F. Viallard, et Collège national des enseignants de médecine interne (France), *Médecine interne*, Société nationale française de médecine interne. 2019.
- [24] Société française de microbiologie, *Référentiel en microbiologie médicale*. 2018.
- [25] « CASFM / EUCAST V1.2 Octobre 2020 », *Société Française de Microbiologie*, oct. 2020.
- [26] R. M. Liesman, B. S. Pritt, J. J. Maleszewski, et R. Patel, « Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis », *J Clin Microbiol*, vol. 55, n° 9, p. 2599-2608, sept. 2017.
- [27] L. Baddour, W. Wilson, A. Bayer, V. Fowler, et I. Tleyjeh, « Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications », vol. 132, n° 1435-1486, sept. 2015.
- [28] J. L. Trouillet et J. Chastre, « Endocardites: nouveautés, pièges et controverses », *Réanimation*, vol. 22, n° S2, p. 456-472, janv. 2013.
- [29] S. Edouard, C. Nabet, H. Lepidi, P.-E. Fournier, et D. Raoult, « Bartonella, a Common Cause of Endocarditis: a Report on 106 Cases and Review », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 53, n° 3, p. 824-829, mars 2015.
- [30] P.-E. Fournier *et al.*, « Comprehensive Diagnostic Strategy for Blood Culture-Negative Endocarditis: A Prospective Study of 819 New Cases », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 51, n° 2, p. 131-140, juill. 2010.
- [31] A. Renvoisé, F. Brossier, W. Sougakoff, V. Jarlier, et A. Aubry, « Broad-range PCR: past, present, or future of bacteriology? », *Med Mal Infect*, vol. 43, n° 8, p. 322-330, août 2013.
- [32] A. Evangelista et M. T. Gonzalez-Alujas, « Echocardiography in infective endocarditis », *Heart*, vol. 90, n° 6, p. 614-617, juin 2004.
- [33] D. T. Durack, A. S. Lukes, D. K. Bright, et D. E. Service, « New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings », *The American Journal of Medicine*, vol. 96, n° 3, p. 200-209, mars 1994.
- [34] J. S. Li *et al.*, « Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, n° 4, p. 633-638, avr. 2000.
- [35] M. N. Pizzi *et al.*, « 18F-FDG-PET/CT angiography in the diagnosis of infective endocarditis and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material », *Int. J. Cardiol.*, vol. 248, p. 396-402, déc. 2017.
- [36] B. Hoen, M. Elfarra, O. Huttin, F. Goehringer, C. Venner, et C. Selton-Suty, « Traitement de l'endocardite infectieuse », *La Presse Médicale*, vol. 48, n° 5, p. 539-548, mai 2019.
- [37] K. Iversen *et al.*, « Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis », *New England Journal of Medicine*, vol. 380, n° 5, p. 415-424, janv. 2019.
- [38] T. J. Cahill *et al.*, « Challenges in Infective Endocarditis », *J Am Coll Cardiol*, vol. 69, n° 3, p. 325-344, janv. 2017.
- [39] J. Freney, P. Riegel, G. Lina, et J. Freney, *Précis de bactériologie clinique*. 2019.
- [40] R. Lancefield, « Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine », 1933.
- [41] N. Blondiaux, O. Gaillot, et R.-J. Courcol, « Identification bactérienne par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF : évaluation au CHU de Lille », *Pathologie Biologie*, vol. 58, n° 1, p. 55-57, févr. 2010.
- [42] Ph. Bidet et S. Bonacorsi, « Facteurs de pathogénicité de *Streptococcus pyogenes* », *Archives de Pédiatrie*, vol. 21, p. S54-S61, nov. 2014.
- [43] R. Gergova *et al.*, « Relation between emm types and virulence gene profiles among Bulgarian *Streptococcus pyogenes* clinical isolates », *Infect Dis (Lond)*, vol. 51, n° 9, p. 668-675, sept. 2019.
- [44] M. R. Wessels, « Capsular polysaccharide of group A *Streptococcus* », *Microbiol*

Spectr, vol. 7, n° 1, janv. 2019.

- [45] M. J. Walker *et al.*, « Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A *Streptococcus* », *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 27, n° 2, p. 264-301, avr. 2014.
- [46] J. Loubinoux, L. Mihaila-Amrouche, et A. Bouvet, « Facteurs de virulence et marqueurs épidémiologiques de *Streptococcus pyogenes* », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 34, p. S17-S18, juin 2004.
- [47] T. Sumitomo, « *Streptococcus pyogenes* translocates across an epithelial barrier. », *Nihon Saikingaku Zasshi*, vol. 72, n° 3, p. 213-218, janv. 2017.
- [48] J. T. Buchanan *et al.*, « DNase Expression Allows the Pathogen Group A *Streptococcus* to Escape Killing in Neutrophil Extracellular Traps », *Current Biology*, vol. 16, n° 4, p. 396-400, févr. 2006.
- [49] A. Matysik et K. A. Kline, « *Streptococcus pyogenes* Capsule Promotes Microcolony-Independent Biofilm Formation », *J Bacteriol*, vol. 201, n° 18, sept. 2019.
- [50] J. M. Hughes, M. E. Wilson, C. M. Brandt, et B. Spellerberg, « Human Infections Due to *Streptococcus dysgalactiae* Subspecies *equisimilis* », *Clin Infect Dis*, vol. 49, n° 5, p. 766-772, sept. 2009.
- [51] P. Vandamme, B. Pot, E. Falsen, K. Kersters, et L. A. Devriese, « Taxonomic study of lancefield streptococcal groups C, G, and L *Streptococcus dysgalactiae* and proposal of *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* subsp. nov », *Int J Syst Bacteriol*, vol. 46, n° 3, p. 774-781, juill. 1996.
- [52] V. V. Vieira *et al.*, « Genetic relationships among the different phenotypes of *Streptococcus dysgalactiae* strains », *Int J Syst Bacteriol*, vol. 48 Pt 4, p. 1231-1243, oct. 1998.
- [53] A. Efstratiou, « Pyogenic streptococci of Lancefield groups C and G as pathogens in man », *Journal of Applied Microbiology*, vol. 26:72S-9S., oct. 1997.
- [54] A. Efstratiou, « Outbreaks of human infection caused by pyogenic streptococci of Lancefield groups C and G », *J Med Microbiol*, vol. 29, n° 3, p. 207-219, juill. 1989.
- [55] S. Rantala, « *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia: an emerging infection », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 33, n° 8, p. 1303-1310, août 2014.
- [56] L. A. Devriese, J. Hommez, R. Kilpper-Balz, et K.-H. Schleifer, « *Streptococcus canis* sp. nov.: A Species of Group G Streptococci from Animals », *International Journal of Systematic Bacteriology*, vol. 36, n° 3, p. 422-425, juill. 1986.
- [57] C. S. Jensen, C. Dam-Nielsen, et M. Arpi, « Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry identification of large colony beta-hemolytic streptococci containing Lancefield groups A, C, and G », *Infect Dis (Lond)*, vol. 47, n° 8, p. 575-579, août 2015.
- [58] D. Yu, Y. Zheng, et Y. Yang, « Is There Emergence of β -Lactam Antibiotic-Resistant *Streptococcus pyogenes* in China? », *Infect Drug Resist*, vol. 13, p. 2323-2327, juill. 2020.
- [59] D. J. Biedenbach, M. A. Toleman, T. R. Walsh, et R. N. Jones, « Characterization of fluoroquinolone-resistant β -hemolytic *Streptococcus* spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: Report from the sentry Antimicrobial Surveillance Program (1997–2004) », *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 55, n° 2, p. 119-127, juin 2006.
- [60] C. Silva-Costa, A. Friães, M. Ramirez, et J. Melo-Cristino, « Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* : prevalence and treatment strategies », *Expert Review of Anti-infective Therapy*, vol. 13, n° 5, p. 615-628, mai 2015.
- [61] R. Facklam, « What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes », *Clin Microbiol Rev*, vol. 15, n° 4, p. 613-630, oct. 2002.
- [62] J. Gosling, « Occurrence and Pathogenicity of the *Streptococcus milleri* Group », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 10, n° 2, p. 257-285, mars 1988.
- [63] K. L. Ruoff, « *Streptococcus anginosus* ("*Streptococcus milleri*"): the unrecognized

- pathogen », *Clin Microbiol Rev*, vol. 1, n° 1, p. 102-108, janv. 1988.
- [64] D. Asam et B. Spellerberg, « Molecular pathogenicity of *Streptococcus anginosus* », *Molecular Oral Microbiology*, vol. 29, n° 4, p. 145-155, août 2014.
- [65] M. D. P. Willcox, « Potential pathogenic properties of members of the *Streptococcus milleri* group in relation to the production of endocarditis and abscesses », vol. 43, n° 405-410, déc. 1995.
- [66] C. Bantar, L. Fernandez Canigia, S. Relloso, A. Lanza, H. Bianchini, et J. Smayevsky, « Species belonging to the “*Streptococcus milleri*” group : antimicrobial susceptibility and comparative prevalence in significant clinical specimens », *J Clin Microbiol*, vol. 34, n° 8, p. 2020-2022, août 1996.
- [67] K. Obszańska *et al.*, « *Streptococcus anginosus (milleri)* Group Strains Isolated in Poland (1996-2012) and their Antibiotic Resistance Patterns », *Pol J Microbiol*, vol. 65, n° 1, p. 33-41, déc. 2015.
- [68] M. Tuohy et J. A. Washington, « Antimicrobial susceptibility of *viridans* group streptococci », *Diagn Microbiol Infect Dis*, vol. 29, n° 4, p. 277-280, déc. 1997.
- [69] T. Fazili *et al.*, « *Streptococcus anginosus* Group Bacterial Infections », *Am J Med Sci*, vol. 354, n° 3, p. 257-261, sept. 2017.
- [70] M. E. Grinwis, C. D. Sibley, M. D. Parkins, C. S. Eshaghurshan, H. R. Rabin, et M. G. Surette, « Macrolide and Clindamycin Resistance in *Streptococcus milleri* Group Isolates from the Airways of Cystic Fibrosis Patients », *AAC*, vol. 54, n° 7, p. 2823-2829, juill. 2010.
- [71] N. Yamamoto, J. Fujita, F. Higa, M. Tateyama, I. Nakasone, et N. Yamane, « Susceptibility of several macrolides and a ketolide against clinically isolated *Streptococcus milleri* group », *Int J Antimicrob Agents*, vol. 27, n° 3, p. 253-255, mars 2006.
- [72] C. A. Ramirez, D. J. McCulley, et M. D. Chicago, « Group A beta-hemolytic streptococcus endocarditis », *American Heart Journal*, vol. 108, n° 5, p. 4, nov. 1984.
- [73] C. Vartian, P. Lerner, D. Shlaes, et K. Gopalakrishna, « Infections Due to Lancefield Group G Streptococci », *Medicine*, vol. 6475-88, mars 1985.
- [74] A. Lefort *et al.*, « Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France », *Arch Intern Med*, vol. 162, n° 21, p. 2450-2456, nov. 2002.
- [75] C.-W. Cheng, C.-M. Feng, et C. S. Chua, « Invasive pyogenic infection and infective endocarditis due to *Streptococcus anginosus*: A case report », *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, n° 48, p. e18156, nov. 2019.
- [76] K. Inoue, A. Hagiwara, A. Kimura, et N. Ohmagari, « A complication of meningitis and infective endocarditis due to *Streptococcus pyogenes* », *BMJ Case Rep*, vol. 2017, juill. 2017.
- [77] Y.-H. Wong, P.-J. Huang, F.-L. Chen, et W.-S. Lee, « *Streptococcus constellatus* septicemia complicating endocarditis and liver abscess associated with gastric adenocarcinoma », *J Microbiol Immunol Infect*, vol. 52, n° 6, p. 1002-1003, déc. 2019.
- [78] A. B. Olson *et al.*, « Phylogenetic relationship and virulence inference of *Streptococcus Anginosus* Group: curated annotation and whole-genome comparative analysis support distinct species designation », *BMC Genomics*, vol. 14, n° 1, p. 895, déc. 2013.
- [79] S. Sunder *et al.*, « Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011 », *PLoS One*, vol. 14, n° 10, oct. 2019.
- [80] Y. Guo, G. Song, M. Sun, J. Wang, et Y. Wang, « Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus* », *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 10, mars 2020.
- [81] Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife, Spain *et al.*, « Evolution of antimicrobial resistance and mortality in *Staphylococcus aureus* endocarditis during 15 years in a university hospital », *Rev Esp Quimioter*, janv. 2021.

- [82] K. S. Vannice *et al.*, « *Streptococcus pyogenes* pbp2x Mutation Confers Reduced Susceptibility to β -Lactam Antibiotics », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 71, n° 1, p. 201-204, juin 2020.
- [83] C. Morlot, « Etude structurale de PBP3 et localisation des six “Penicillin-Binding Proteins” de *Streptococcus pneumoniae* : implication dans la croissance et la division bactérienne. », p. 237, nov. 2003.
- [84] M. Rachidi, A. Lamrani, F. Ihibane, N. Tassi, et N. Soraa, « Méningite à *Streptococcus anginosus* présentant une résistance de haut niveau aux céphalosporines de 3 e génération », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 47, n° 4, p. 290-292, juin 2017.
- [85] H. K. Kuramitsu et V. Trapa, « Genetic Exchange Between Oral Streptococci During Mixed Growth », *Microbiology*, vol. 130, n° 10, p. 2497-2500, oct. 1984.
- [86] J. P. Quinn, C. A. DiVincenzo, D. A. Lucks, R. L. Luskin, K. L. Shatzer, et S. A. Lerner, « Serious infections due to penicillin-resistant strains of viridans streptococci with altered penicillin-binding proteins », *J Infect Dis*, vol. 157, n° 4, p. 764-769, avr. 1988.
- [87] E. Varon et L. Gutmann, « Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques », *Revue Médicale Suisse*, vol. 0. 23719, 2004.
- [88] D. S. Hodes, T. E. Sudol, G. V. Doern, M. Pfaller, et A. A. Brueggeman, « Relative Sensitivities of *Streptococcus pneumoniae* Strains to Penicillin and Ceftriaxone », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 39, n° 12, p. 4597-4597, déc. 2001.

INTERET DES CMI β -LACTAMINES DANS LES ENDOCARDITES INFECTIEUSES DUES A *STREPTOCOCCUS PYOGENES*, *STREPTOCOCCUS DYSGALACTIAE* ET AUX STREPTOCOQUES DU GROUPE *MILLERI*

Présentée et soutenue publiquement par : ALCOUFFE Orancie

Directeur de thèse : MASSIP Clémence, MCU-PH, Bactériologie générale

RESUME

Streptococcus pyogenes, *Streptococcus dysgalactiae* et les streptocoques du groupe *milleri* sont des causes rares d'endocardites infectieuses (EI). En l'absence de recommandations spécifiques pour ces streptocoques réputés très sensibles aux β -lactamines, l'objectif de ce travail est de proposer une conduite à tenir au laboratoire du CHU de Toulouse quant à la nécessité de déterminer spécifiquement les CMI de trois β -lactamines pour guider l'antibiothérapie. Au total, 150 souches des streptocoques d'intérêt ont été étudiées : des souches responsables d'EI et de bactériémies isolées au CHU de Toulouse entre 2014 et 2019. Pour les streptocoques β -hémolytiques au CHU de Toulouse, la détermination systématique des CMI des β -lactamines ne semble pas indispensable, vu la grande sensibilité des souches testées. Pour les streptocoques du groupe *milleri*, elle semble nécessaire devant l'existence de résistances aléatoires aux β -lactamines parfois non détectables par un antibiogramme standard.

INTEREST OF β -LACTAMS MICs IN INFECTIOUS ENDOCARDITIS DUE TO *STREPTOCOCCUS PYOGENES*, *STREPTOCOCCUS DYSGALACTIAE*, AND « *STREPTOCOCCUS MILLERI* » GROUP

Streptococcus pyogenes, *Streptococcus dysgalactiae* and strains of *Streptococcus milleri* group are rarely responsible for infective endocarditis (IE). In the absence of specific recommendations for these streptococci, which are known to be very sensitive to β -lactams, the aim of this study was to propose a procedure in the laboratory of Toulouse University Hospital regarding the need to specifically determine the MICs of three β -lactams to guide antibiotic treatment. 150 strains of streptococci of interest were studied: strains responsible for IE and bacteraemia at the Toulouse University Hospital between 2014 and 2019. For β -hemolytic streptococci at the Toulouse University Hospital, β -lactams MICs determination does not seem compulsory given the high sensitivity of the tested strains. As regards strains of *Streptococcus milleri* group, this determination seems necessary because of random resistances to β -lactams, sometimes undetectable by a standard antibiotic susceptibility testing.

Mots-clés : Endocardites, Streptocoques β -hémolytiques, Streptocoques du groupe *milleri*, β -lactamines, CMI

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'études spécialisées de Biologie Médicale

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Bactériologie CHU de Toulouse Purpan
Institut Fédératif de Biologie (IFB) 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 Toulouse
