

# Organisation et financement de la recherche DESC Maladies infectieuses

Exemple d'une recherche thématique: les endocardites

**Pr. Xavier Duval**  
Bichat Claude Bernard Paris





Présidents: Catherine Leport, Bruno Hoen, Xavier Duval

# Endocardite

- Vieille maladie
- Polymorphe
- De prise en charge difficile
- Amélioration de son pronostic depuis Abie et chirurgie (CEC)
- Peu ou pas d'essais randomisés

# Endocardite

- **Comment la prévenir ?**
- **Comment se développe-t-elle ?**
- **Comment améliorer son diagnostic ?**
- **Comment améliorer son pronostic ?**
  - Place de la chirurgie ?
  - Gestion des complications ?
  - Amélioration de l'ABie ?
  - Autres traitements: antiplaquettaire ...
- **Quel est son impact à long terme ?**

# Phase indispensable de description épidémiologique de la maladie

- N'est pas une maladie à DO
- Registre ?
- Pas de déclaration simple via laboratoires de bactériologie ou anapath (Epibac ..)
- Etude épidémiologique
  - PMSI ?
  - Réseau d'hôpitaux ?

# Comparison of IE characteristics between pts hospitalised in non surgical hospitals or referred to a surgical hospital

- Referral bias - 1999 French population-based epidemiological survey

	IE managed in non surgical hospital (n=131)	IE referred to surgical hospital (n=135)	p value
Men	67 %	79%	0.03
Nb of comorbidities	1.05	0.85	0.001
NYHA IV	18%	43%	<0.001
Vegetation size	12 mm	15 mm	0.006
Intra cardiac abscess	7%	20%	0.002
Aortic location of IE	32%	43%	0.02
Long term mortality (5y)	42%	27%	0.01

# Phase indispensable de description épidémiologique de la maladie

- N'est pas une maladie à DO
- Registre ?
- Pas de déclaration simple via laboratoires de bactériologie ou anapath (Epibac ..)
- Etude épidémiologique
  - PMSI
  - Réseau d'hôpitaux
  - **Etude en population reposant sur la bonne volonté des médecins -> courte**

# Etude épidémiologique en population

- **Recueil exhaustif des cas sur un bassin de population pendant une période de temps limitée**
  - 8 régions françaises déclarent pendant 1 an tous les cas d'EI
  - Sollicitation médecins (infectiologues, internistes, cardiologues), chirurgiens, microbiologistes, anapath, échographistes..
  - Doublons
  - Cas incertains



# Etude épidémiologique en population

- Période de rodage, et récupération des cas de fin d'année: durée réelle de **16 mois**
- Validation de l'ensemble des cas par des experts (classification en cas certain, possible, exclu)
- Exclusion des cas n'habitant pas dans les régions.....



## Region coordinators

### **Franche-Comté**

Y. BENARD  
S. CHOCRON  
C. CHIROUZE  
B. HOEN  
P. PLESIAT

### **Ille et Vilaine**

I. ABOULIATIM  
C. de Place  
P. TATTEVIN  
M. REVEST  
P.Y DONNIO

### **Lorraine**

F. ALLA  
J.P CARTEAUX  
T. DOCO-LECOMPTE  
C. LION  
C. SUTY-SELTON

### **Marne**

BAEHREL  
JAUSSAUD  
P.NAZEYROLLAS  
C.STRADY  
V. VERNET

### **Paris-IdF**

E. CAMBEAU  
X. DUVAL  
B. IUNG  
P. NATAF

### **Rhône-Alpes**

C. CHIDIAC  
M. CELARD  
F. DELAHAYE  
J.F. OBADIA  
F. VANDENESCH

### **Languedoc- Roussillon**

H. AUMAÎTRE  
JM. FRAPPIER  
V. LE MOING  
E. OZIOL  
A. SOTTO  
BC. SPORTOUCH

### **CNR**

#### **CNR Strepto:**

A. BOUVET  
C. POYART

#### **CNR Staph:**

F. VANDENESCH  
M. CELARD

Many thanks to clinical  
investigators and research  
assistants

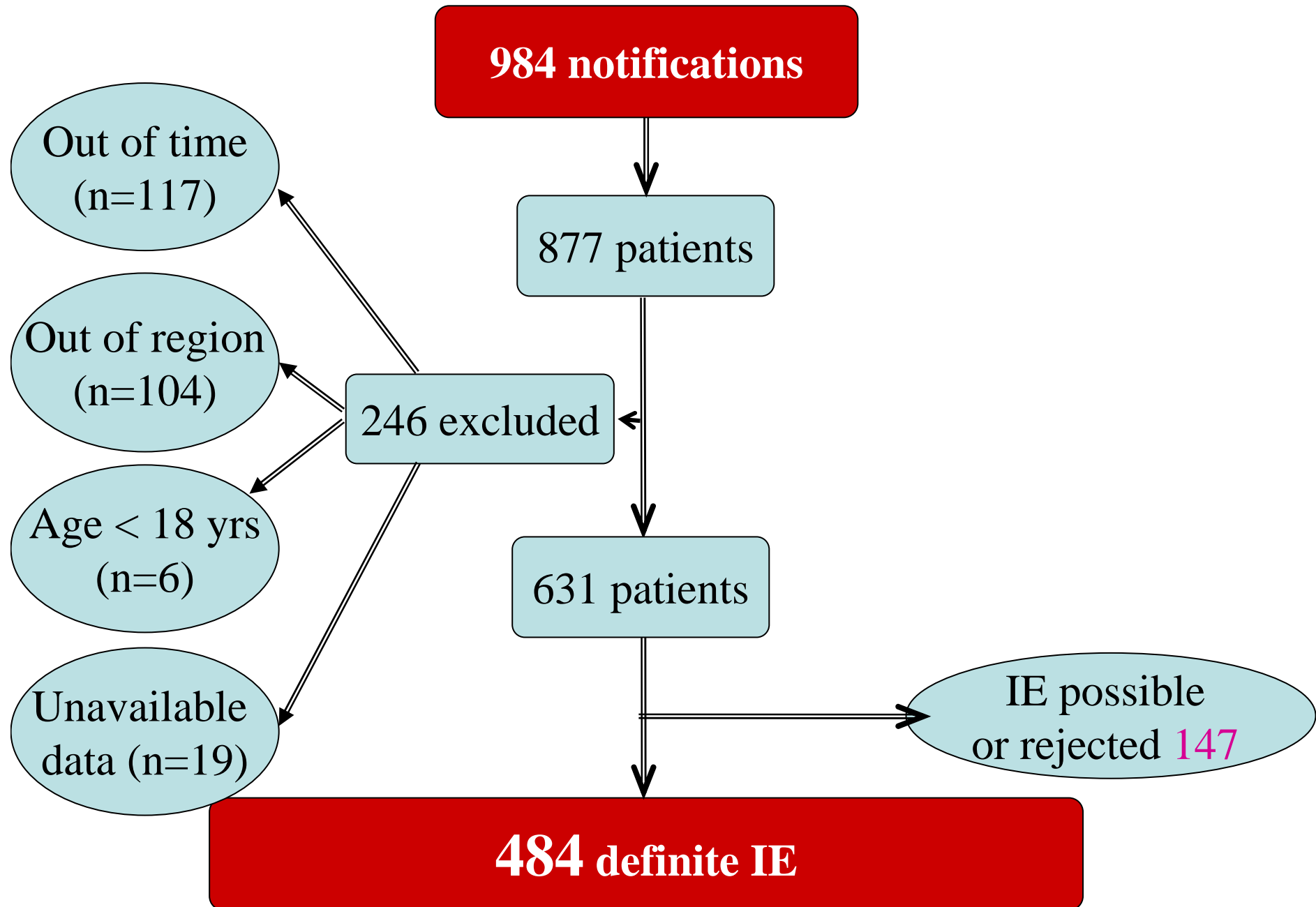
Supporting scientific  
societies

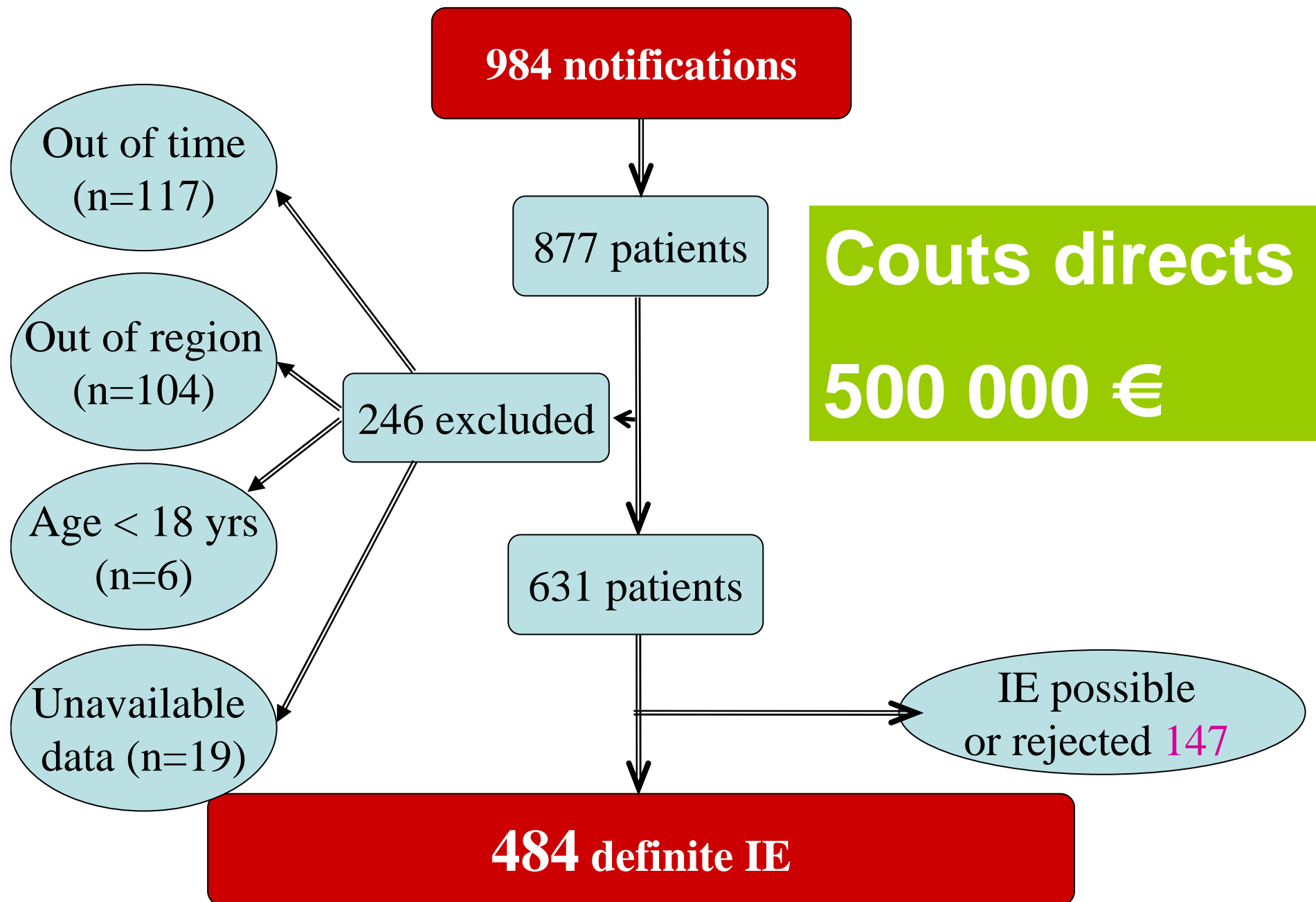
SPILF CMIT SFC  
SNFMI SFCTCV  
SRLF SFG

SFAR

Funding

PHRC 2007, CHU de  
Besançon  
SFC, Novartis



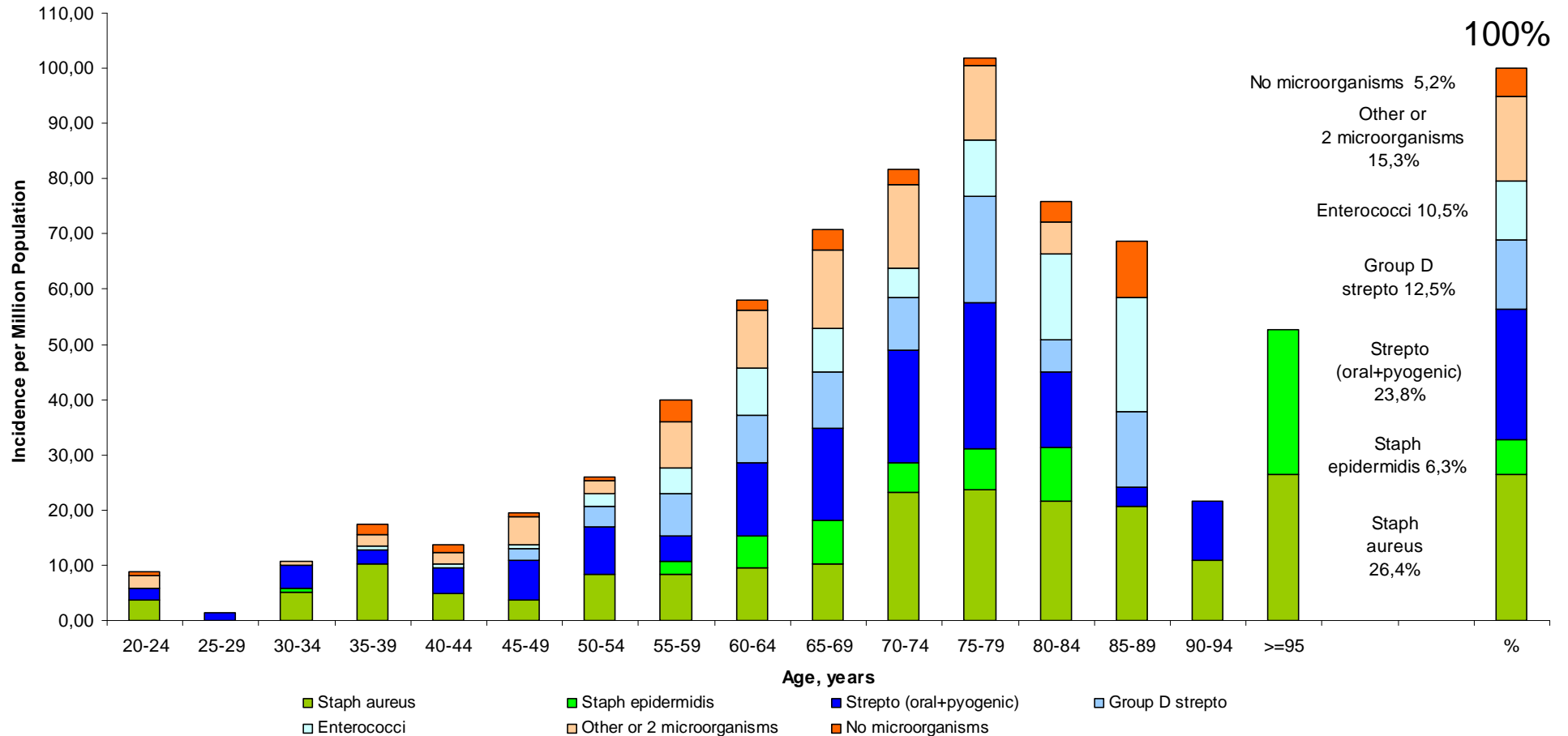


# Etude épidémiologique en population

- **Fournit**

- taux d'incidence: **30 cas / million/an**
- taux de mortalité: **20%**
- une description fine de la maladie
- de nombreuses analyses possibles
  - Types de population
  - Types de microorganisme
  - Types de symptômes
  - Déterminants d'évènements (décès, chir ...)
  - Suivi des recommandations

# Incidence of infective endocarditis by age and by microorganism



Selton Suty C, CID 2012; 54:1230-1239; Duval X, JACC 2012 ;59:1968-76  
 Hoen B – Duval X N Eng J Med 2013;368:1425-33

# Distribution of microorganisms

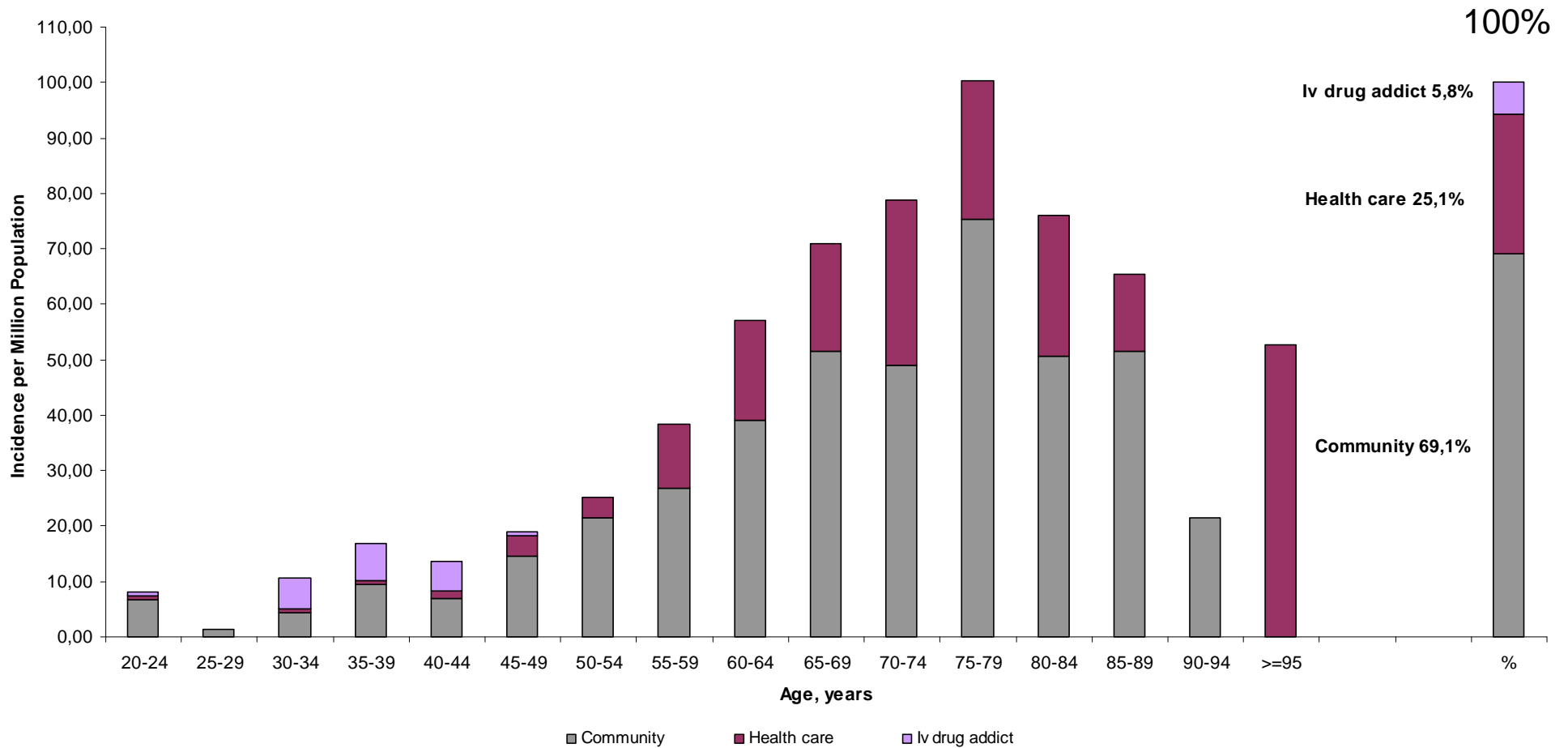
Microorganisms	Native valves	Prosthetic V.	Total n (%)
<b><i>Streptococcaceae</i></b>	<b>163 (48%)</b>	<b>41 (42%)</b>	<b>204 (47%)</b>
Oral streptococci	70 (21%)	12 (12%)	82 (19%)
Group D streptococci	44 (13%)	10 (10%)	54 (12%)
Pyogenic streptococci	16 (5%)	2 (2%)	18 (4%)
Enterococci	28 (8%)	16 (17%)	44 (10%)
Other <i>Streptococcaceae</i>	5 (1%)	1 (1%)	6 (1%)
<b><i>Staphylococcaceae</i></b>			<b>151 (35%)</b>
<b>Other microorganisms</b>			<b>32 (7%)</b>
<b>≥ 2 microorganisms</b>			<b>19 (4%)</b>
<b>No microorganism</b>			<b>30 (7%)</b>

# Distribution of microorganisms

Microorganisms	Native valves	Prosthetic V.	Total n (%)
<b><i>Streptococcaceae</i></b>	<b>163 (48%)</b>	<b>41 (42%)</b>	<b>204 (47%)</b>
Oral streptococci			82 (19%)
Group D streptococci			54 (12%)
Pyogenic streptococci			18 (4%)
Enterococci			44 (10%)
Other <i>Streptococcaceae</i>			6 (1%)
<b><i>Staphylococcaceae</i></b>	<b>122 (36%)</b>	<b>29 (30%)</b>	<b>151 (35%)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	91 (27%)	19 (20%)	110 (25%)
<b>Other microorganisms</b>	<b>20 (6%)</b>	<b>12 (12%)</b>	<b>32 (7%)</b>
<b>≥ 2 microorganisms</b>	<b>17 (5%)</b>	<b>2 (2%)</b>	<b>19 (4%)</b>
<b>No microorganism</b>	<b>17 (5%)</b>	<b>13 (13%)</b>	<b>30 (7%)</b>

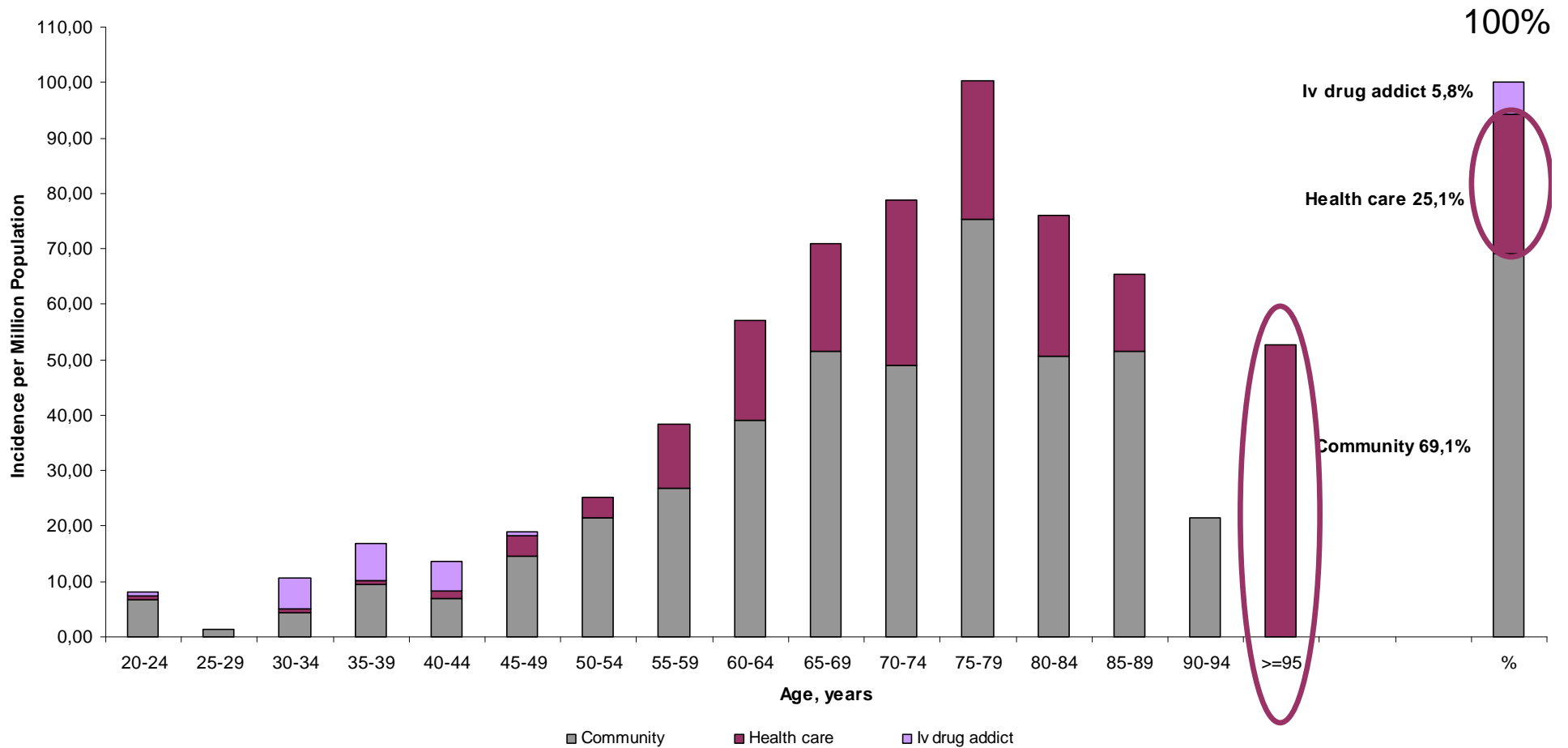


# Incidence of infective endocarditis, by age and by mode of acquisition



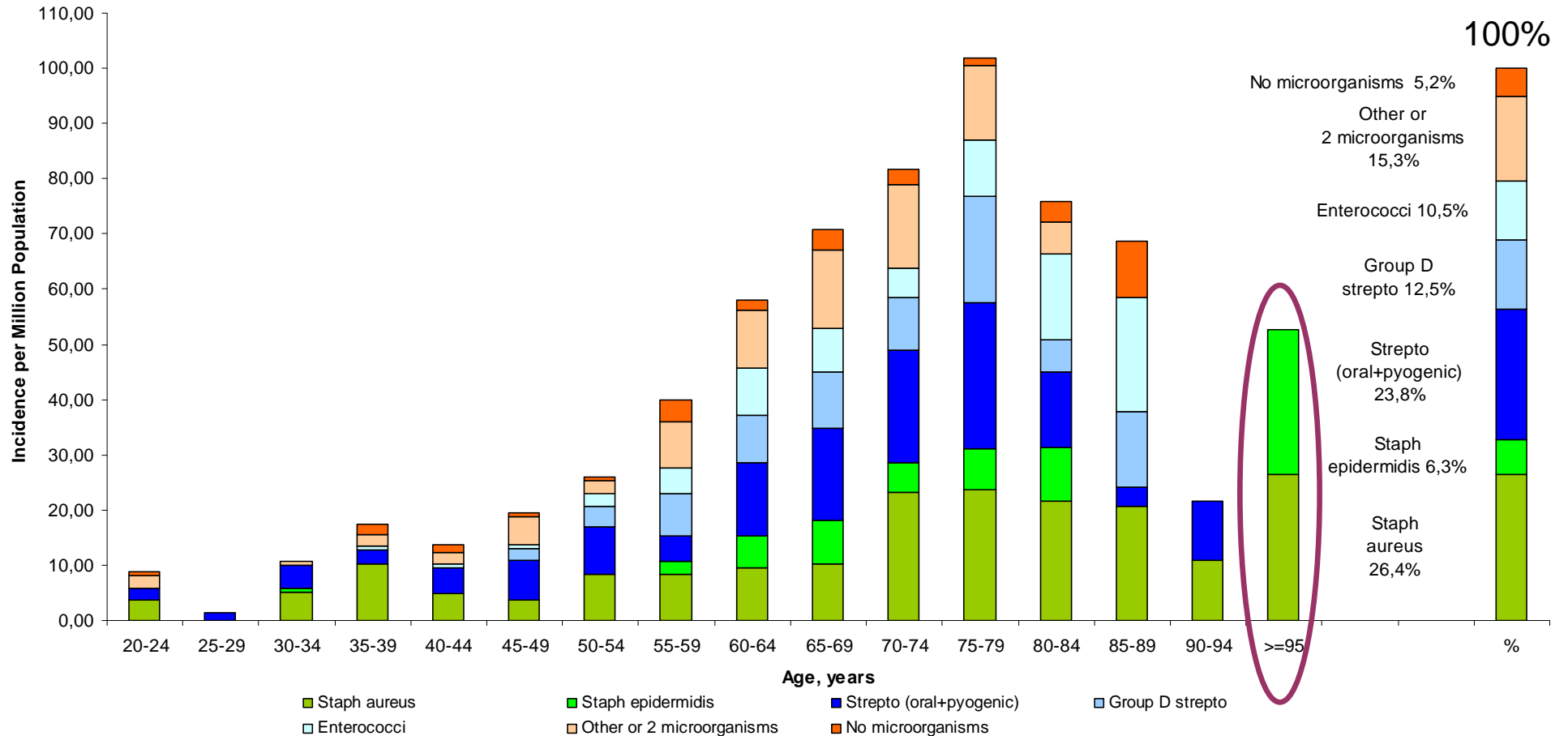
**Selton Suty C, CID 2012; 54:1230-1239; Duval X, JACC 2012 ;59:1968-76**

# Incidence of infective endocarditis, by age and by mode of acquisition



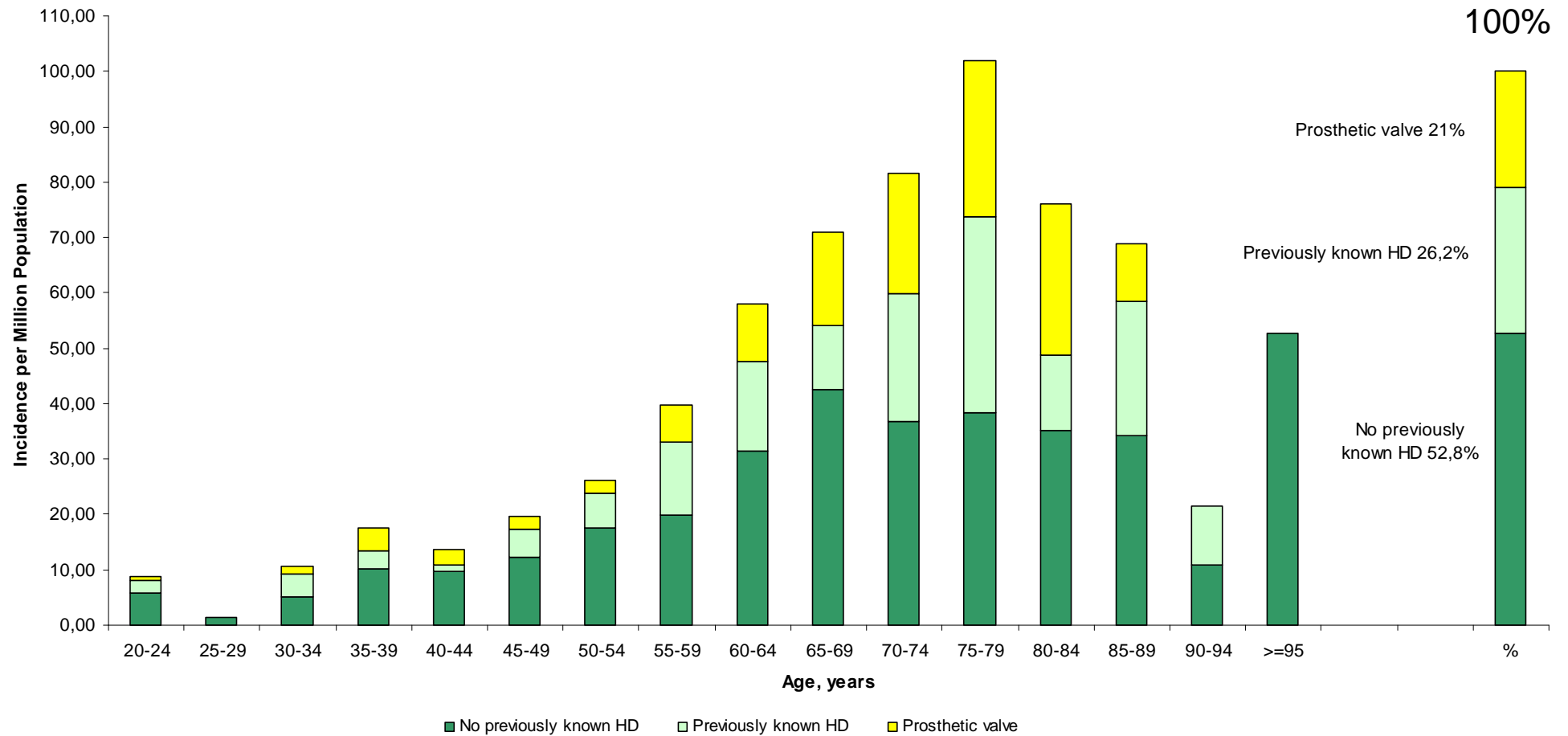
**Selton Suty C, CID 2012; 54:1230-1239; Duval X, JACC 2012 ;59:1968-76**

# Incidence of infective endocarditis by age and by microorganism



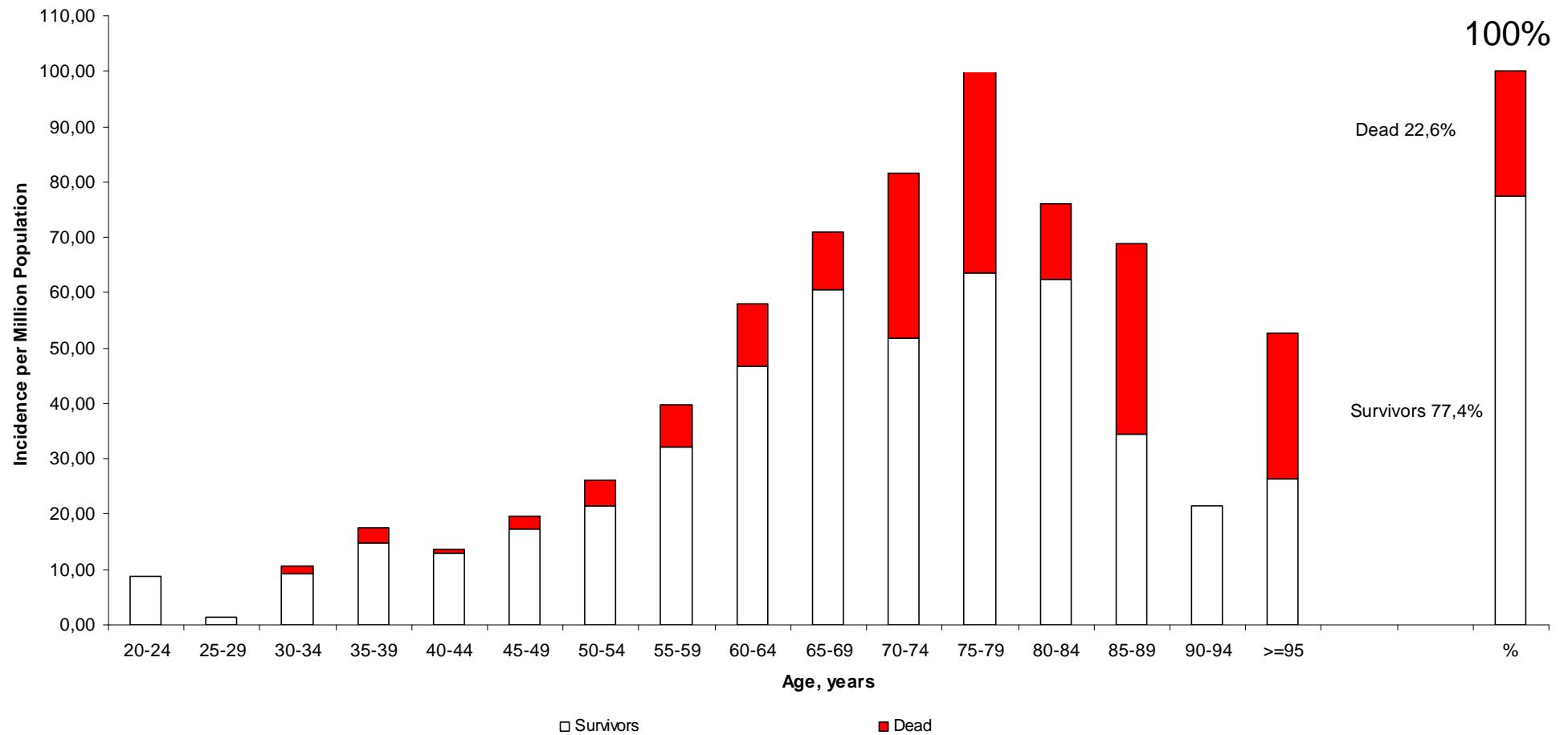
Selton Suty C, CID 2012; 54:1230-1239; Duval X, JACC 2012 ;59:1968-76

# Incidence of infective endocarditis by age and by underlying HD



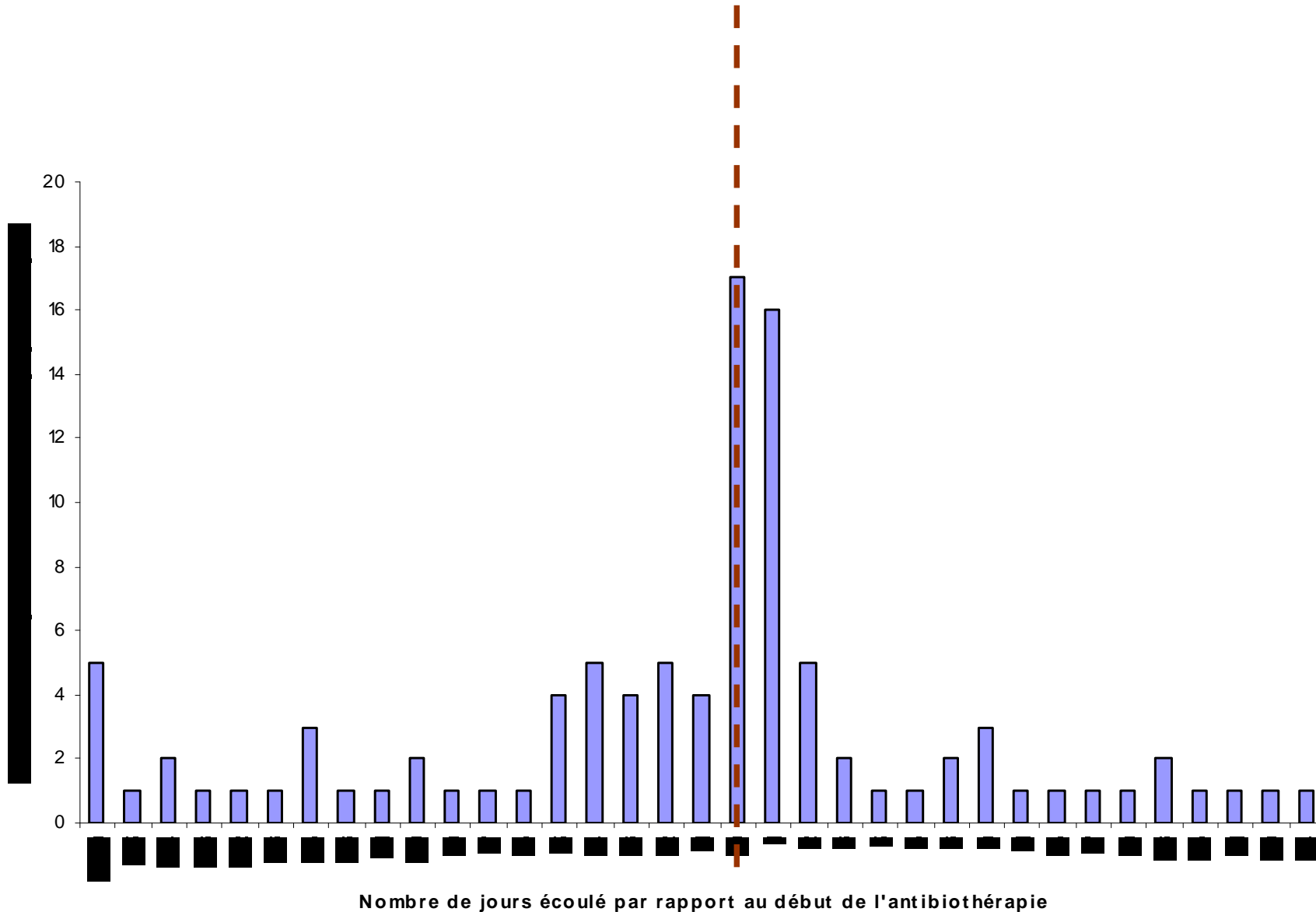
Selton Suty C, CID 2012; 54:1230-1239; Duval X, JACC 2012 ;59:1968-76

# Incidence of infective endocarditis by age and by vital status



**Selton Suty C, CID 2012; 54:1230-1239; Duval X, JACC 2012 ;59:1968-76**

# Complications neurologiques



Selton Suty C, CID 2012; 54:1230-1239; Duval X, JACC 2012 ;59:1968-76

# Endocardite

- **Comment la prévenir ?**
  - **Comment se développe-t-elle ?**
- **Comment améliorer son diagnostic ?**
  - **Comment améliorer son pronostic ?**
    - Place de la chirurgie ?
    - Amélioration de l'ABie ?
    - Autres traitements: antiplaquettaire ...
    - Gestion des complications ?
  - **Quel est son impact à long terme ?**

# Prophylaxie-Physio path

- Mesure de l'efficacité de la prophylaxie
  - Mesure directe : RCT
    - Effectifs à déterminer (% de cas dans bras sans AB vs AB) ?
  - Mesure indirecte
    - Description épidémio: échec de la prophy / cas évitable
    - Evaluer le risque de faire une endocardite
  - Mesure indirecte
    - EI trends
    - VS respects des reco
    - EI SNIRAM
- Comprendre la physiopathologie de l'EI à point de départ dentaire (bactériémie spontanée)
- EI Staph aureus



# Mesure indirecte Prophylaxie EI

**Table 1. Estimated number of known predisposing cardiac conditions (PCCs) among French adults (age, 25–84 years) and of annual at-risk dental procedures among subjects with PCCs.**

Characteristic	Adults	At-risk dental procedures per year		
		Total	Protected procedures <sup>a</sup>	Unprotected procedures <sup>b</sup>
Total				
No. (%) of patients or yearly procedures	1,287,296	2,746,384	1,042,189 (38)	1,704,195 (62)
95% CI	999,196–1,575,396	2,304,094–3,188,674	748,978–1,335,399	1,373,064–2,035,327

<sup>a</sup> Protected procedures were defined as invasive procedures in which antibiotic prophylaxis was administered.

<sup>b</sup> Unprotected procedures were defined as invasive procedure in which antibiotic prophylaxis was not administered.

**7 EI**  
**soit 1/150.000**

**37 EI**  
**soit 1/46.000**

**559 EI certaines Enquête  
épidémiologique**

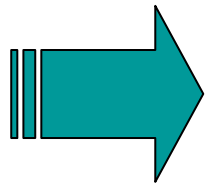
**2805 pts cohortes Paqid Canevas**

**RRR=82%**

# Estimated Risk of Endocarditis in Adults with Predisposing Cardiac Conditions Undergoing Dental Procedures With or Without Antibiotic Prophylaxis

Xavier Duval,<sup>1</sup> F. Alla,<sup>2</sup> B. Hoen,<sup>3</sup> F. Danielou,<sup>2</sup> S. Larrieu,<sup>4</sup> F. Delahaye,<sup>5</sup> C. Leport,<sup>1</sup> and S. Briançon<sup>2</sup>  
Clinical Infectious Diseases 2006;42:e102-7

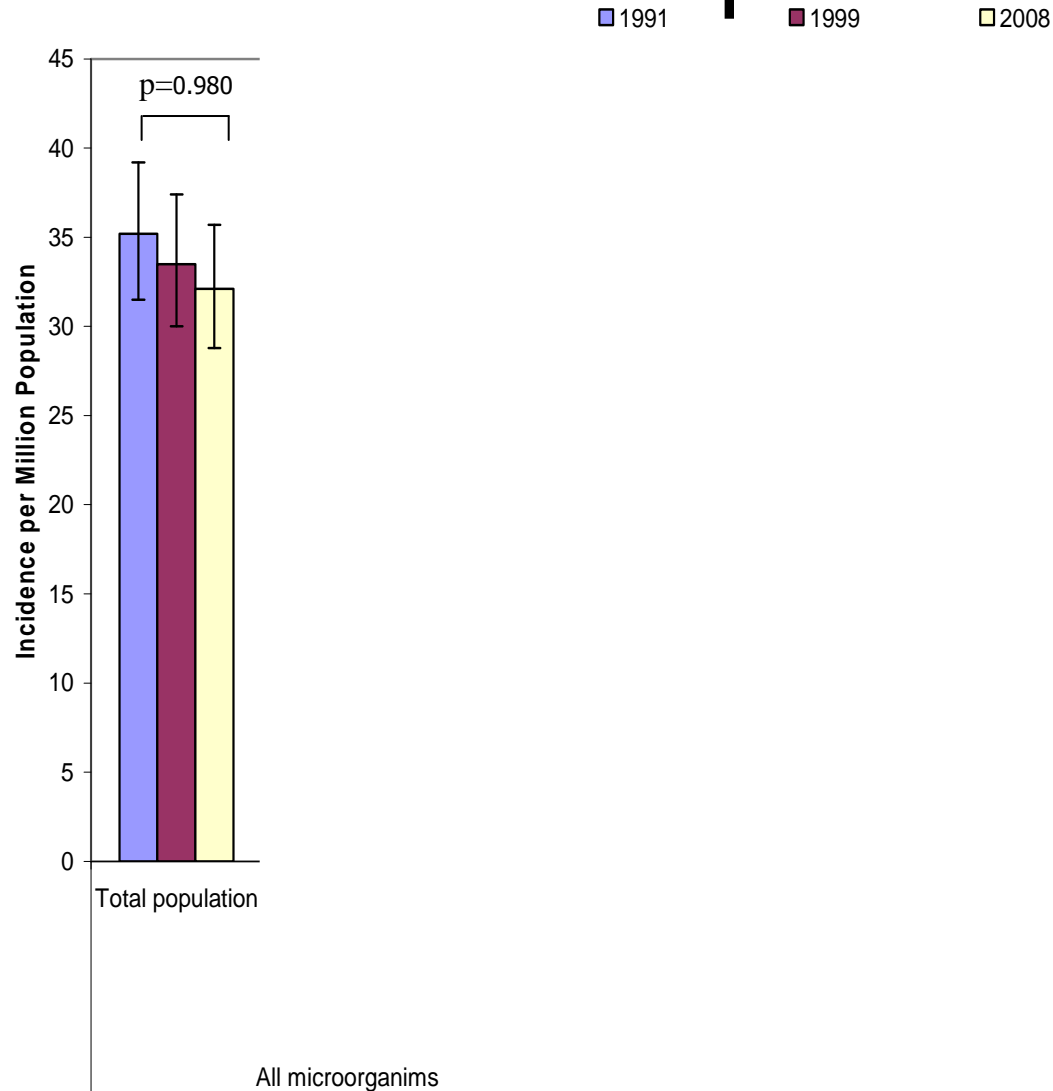
**Results.** After standardization, extrapolation of results to the age-equivalent general population (39 millions subjects) indicated the following: first, 3.3% (95% confidence interval [CI], 2.6%–4%) of the subjects had PCC, 2.7 million (95% CI, 2.3–3.2 million) of whom had undergone at least 1 at-risk dental procedures within the survey year, and the procedures were unprotected in 62% of cases; second, 37 (95% CI, 18–68; 2.7%) of the 1370 annual IE cases in France were possibly related to unprotected procedures. Thus, the risks of developing IE were estimated to be 1 in 46,000 for unprotected procedures (1 in 10,700 and 1 in 54,300 for subjects with prosthetic and native valve PCC, respectively) and 1 in 150,000 for protected procedures.



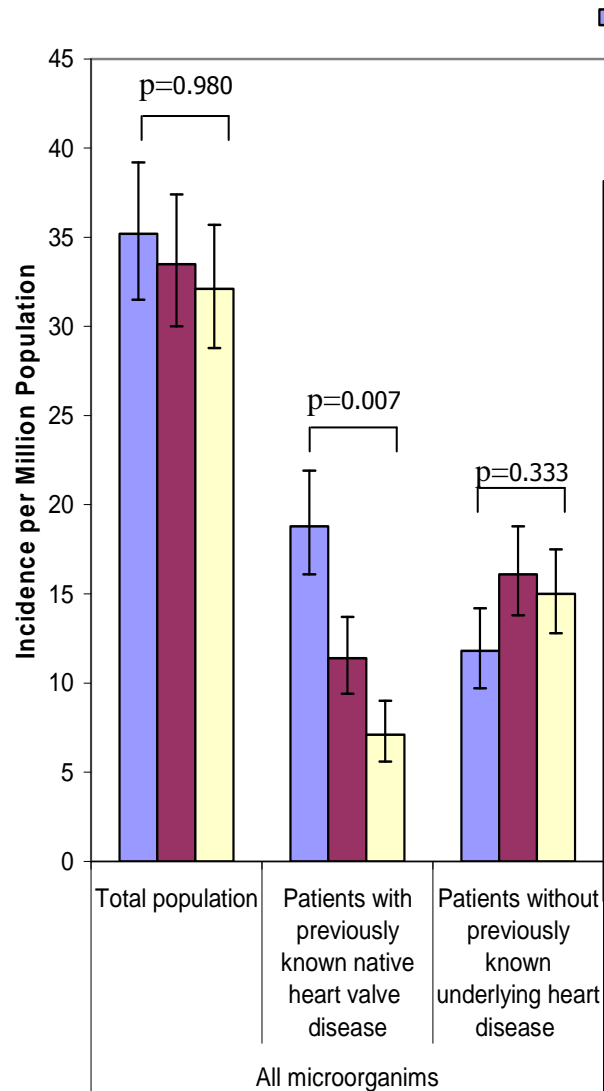
**Au maximum 1 procédure à risque sur 10 700 réalisées SANS Antibioprophylaxie serait à l'origine d'UNE endocardite**

**Si la prophylaxie est efficace,  
l'arrêter devrait conduire à  
une augmentation de  
l'incidence de l'endocardite**

# Impact of guideline modifications on IE epidemiology

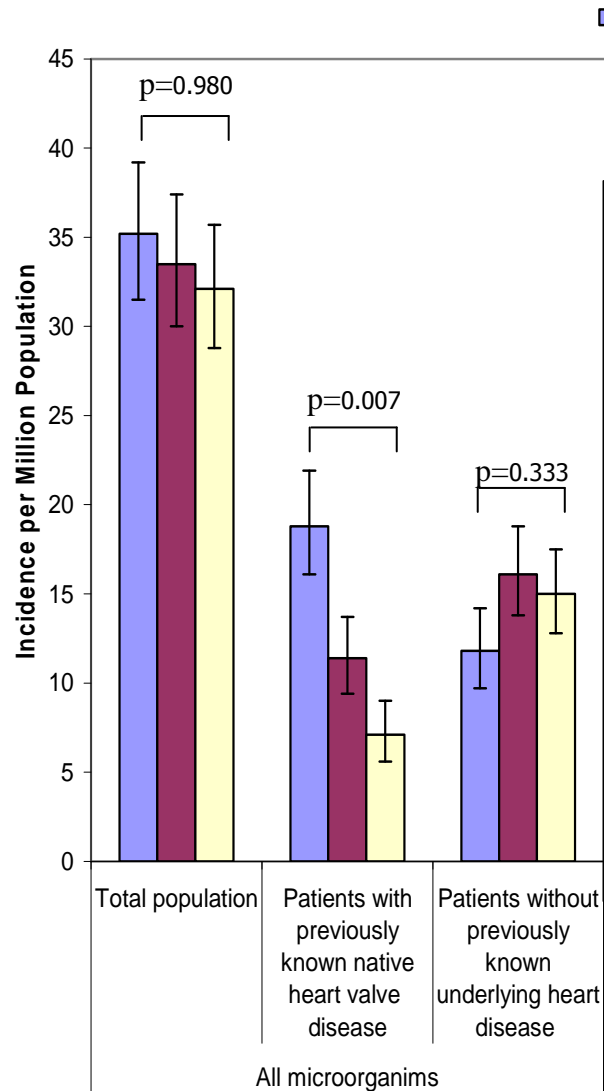


# Impact of guideline modifications on IE epidemiology



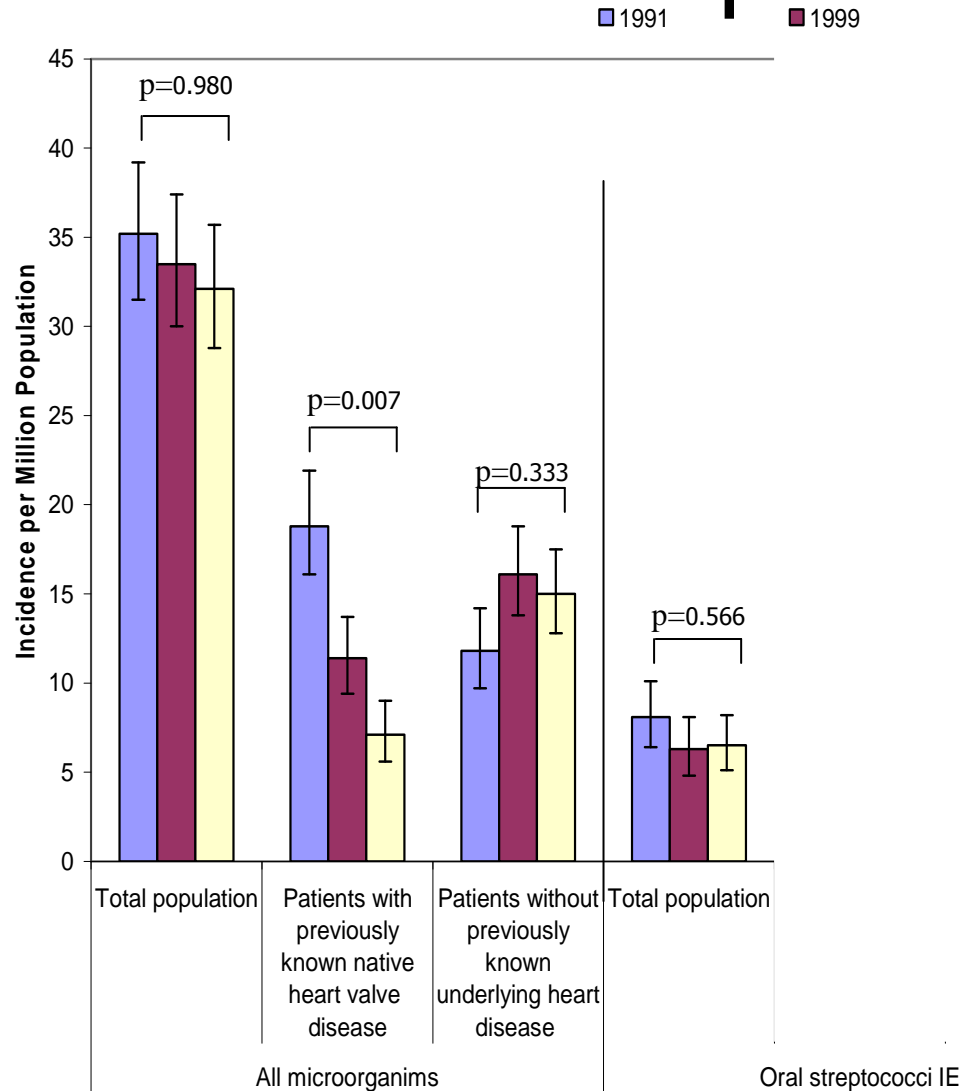
Duval X, JACC 2012 ;59:1968-76

# Impact of guideline modifications on IE epidemiology

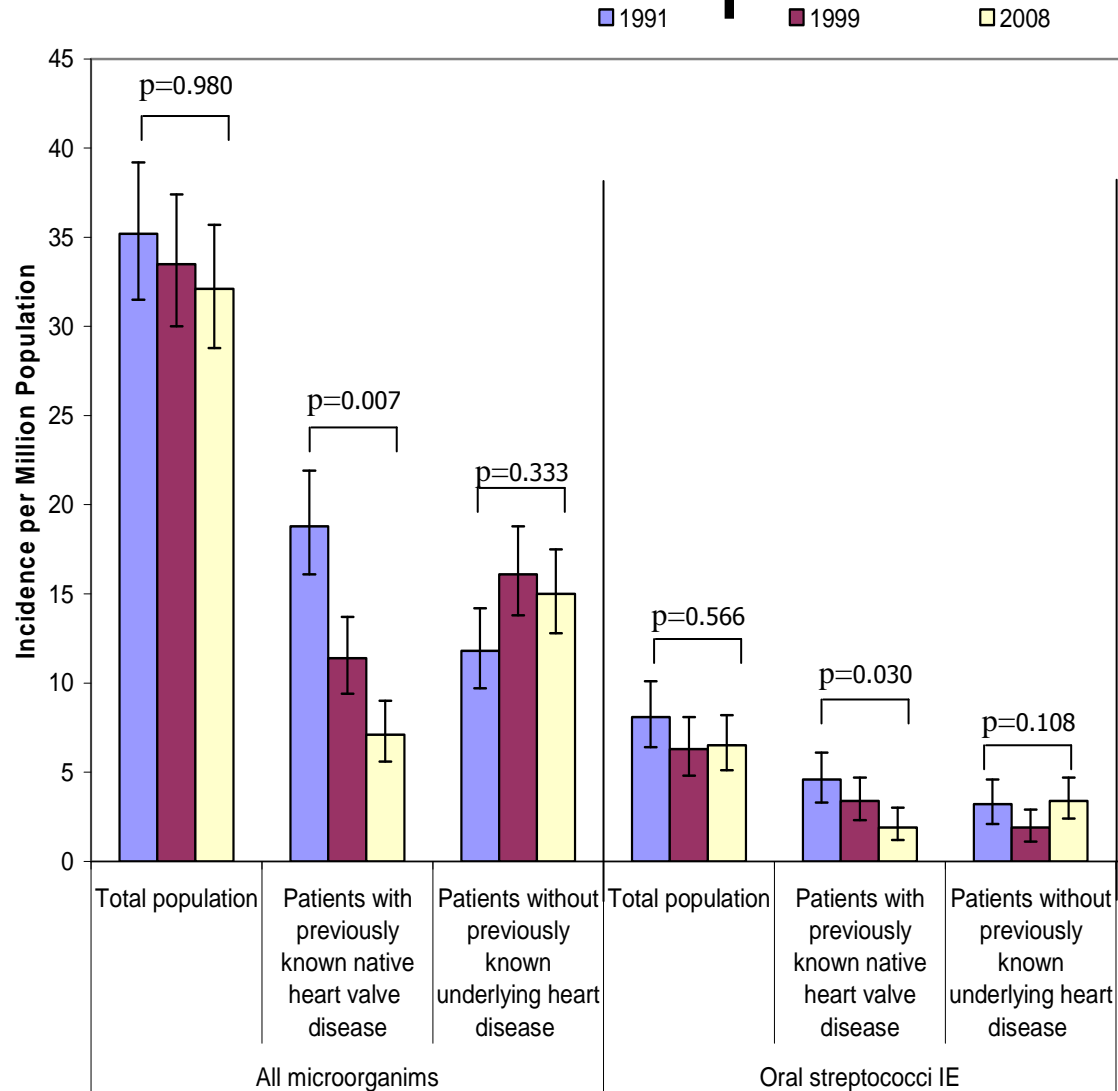


**Pas  
d'augmentation  
de l'incidence de  
l'endocardite**

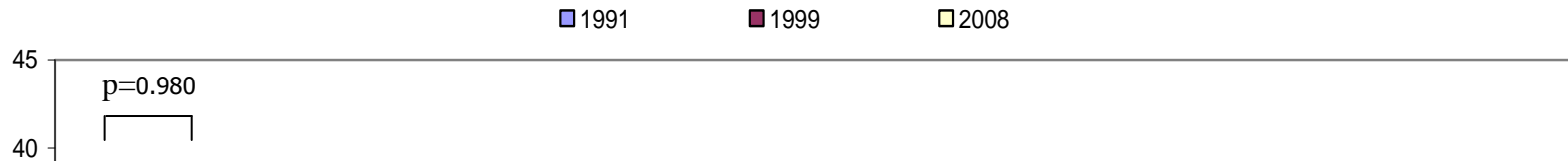
# Impact of guideline modifications on IE epidemiology



# Impact of guideline modifications on IE epidemiology








**L'incidence des endocardites à streptocoques d'origine orale n'a pas augmentée depuis les modifications des recommandations françaises de 2002**

heart valve disease underlying heart disease  
All microorganisms

heart valve disease underlying heart disease  
Oral streptococci IE

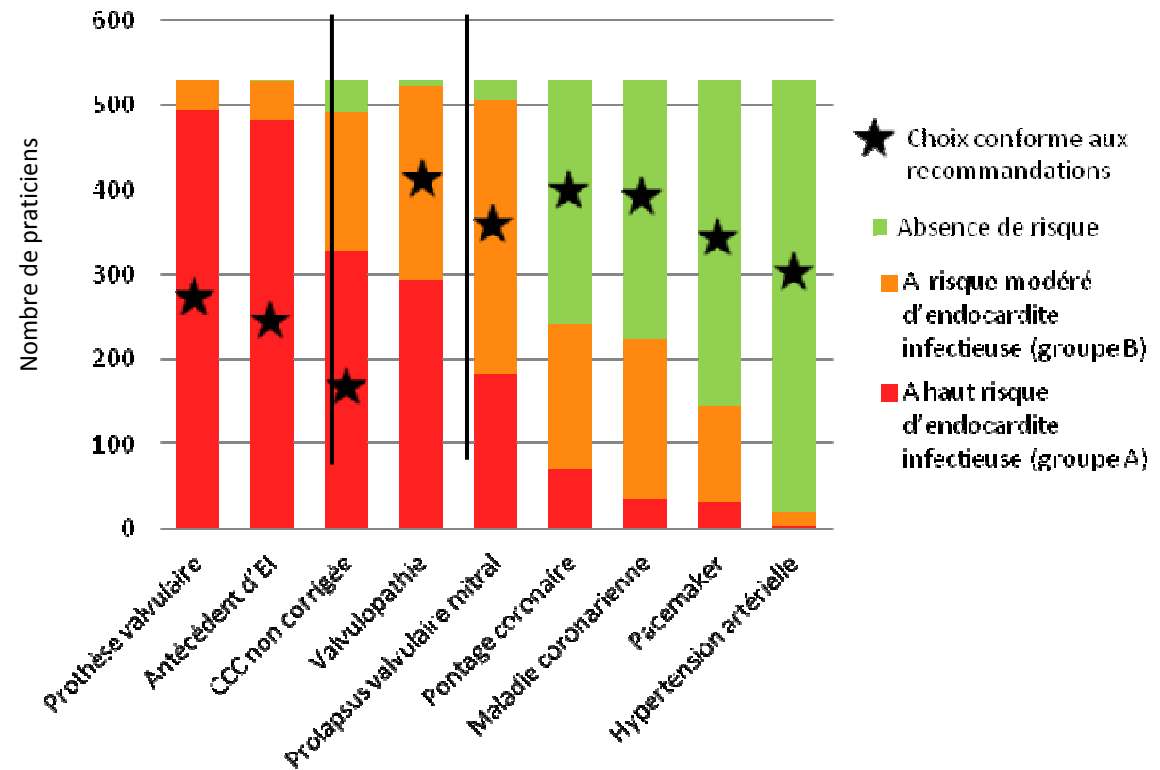
heart valve disease underlying heart disease  
Staphylococcus aureus IE

# Prophylaxie-Physio path

- Mesure de l'efficacité de la prophylaxie
    - Mesure directe : RCT
      - Effectifs à déterminer (% de cas dans bras sans AB vs AB) ?
    - Mesure indirecte
      - Description épidémio: échec de la prophy / cas évitable
      - Evaluer le risque de faire une endocardite
    - Mesure indirecte
      - EI trends
      - VS respects des reco 
      - EI SNIRAM
- Enquête des pratiques UFSBD
- Comprendre la physiopathologie de l'EI à point de départ dentaire (bactériémie spontanée)
  - EI Staph aureus

# Résultats

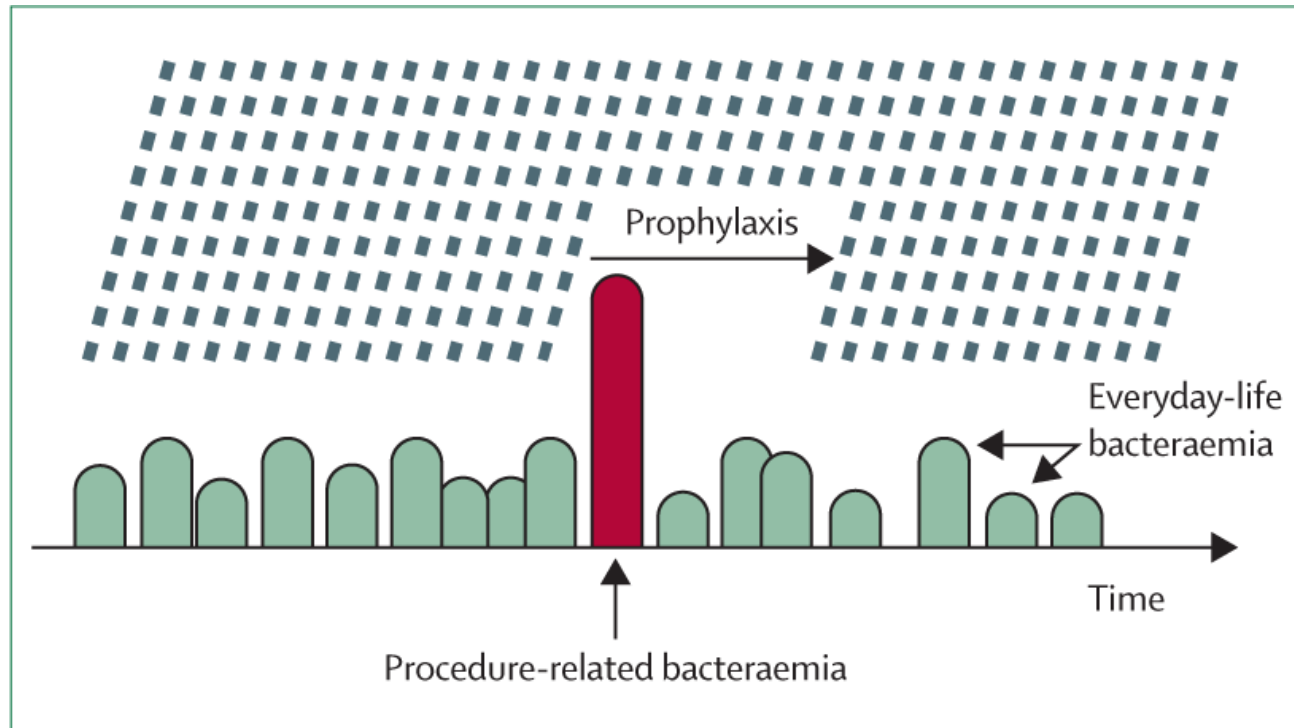
## Connaissances des pathologies cardiaques à risque d'EI



# Prophylaxie-Physio path

- Mesure de l'efficacité de la prophylaxie
  - Mesure directe : RCT
    - Effectifs à déterminer (% de cas dans bras sans AB vs AB) ?
  - Mesure indirecte
    - Description épidémio: échec de la prophy / cas évitable
    - Evaluer le risque de faire une endocardite
  - Mesure indirecte
    - EI trends
    - VS respects des reco
    - EI SNIRAM
- Comprendre la physiopathologie de l'EI à point de départ dentaire (bactériémie spontanée)
- EI Staph aureus

# Concept de bactériémie cumulée



*Figure 1: Current concept of the limited role of antibiotic prophylaxis against everyday versus procedures related bacteraemia*

Adapted from P. Moreillon

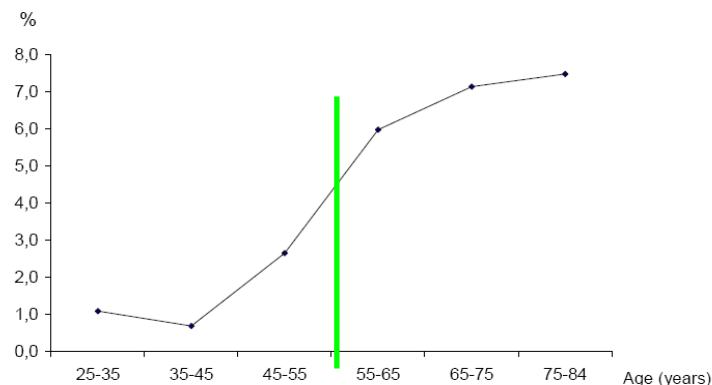
# Nb valvulopathies « à risque » connues

- Enquête téléphonique France
  - 2805 individus 18-75 ans
  - Cardiopathies à risque d'EI préalablement connues
  - Questionnaire standardisé validé
  - Extrapolation résultats pop. Française (standardisation)

Valvulopathies natives à risque d'EI : **1 058 726 pts**

Prothèses mécaniques ou plasties: **228 570 pts**

⇒ **3.3% pop. Française**



# Etude EI-DENT

- Hygiène et états bucco-dentaires des patients atteints d'endocardite infectieuse (EI) à streptocoques oraux : étude cas-témoins: EIDENT
- Pr Xavier Duval - Pr Bruno Hoen CO-INv P



# Etude EI-DENT

## Etude cas/témoin

- **Objectif Principal**

Mettre en évidence le lien entre l'état et l'hygiène bucco-dentaires des patients et le développement d'une EI à streptocoques oraux

- **Objectifs Secondaires**

- Décrire l'état bucco dentaire des patients avec EI
- Décrire l'hygiène bucco dentaire des patients ayant une EI d'origine buccale



# Hypothèses et retombées attendues

- Hypothèse
  - Certains facteurs comme l'hygiène ou l'état bucco dentaires pourraient conduire certains patients à développer une EI
- Retombées attendues
  - Ciblage des recommandations d'antibioprophylaxie dans les gestes dentaires invasifs

# Type et population d'étude

Étude cas témoin, recrutement prospectif, appariement sur l'âge et le sexe

- **Cas** : critères d'inclusion
  - Âge > 18 ans
  - EI certaine selon la classification de Duke
  - Au moins 2 Hc positives à un streptocoque oral
  - (S. sanguinis, S. mitis, S. oralis, S. salivarius, S. mutans, S. parasanguinis, ou S. gordonii)

# Type et population d'étude

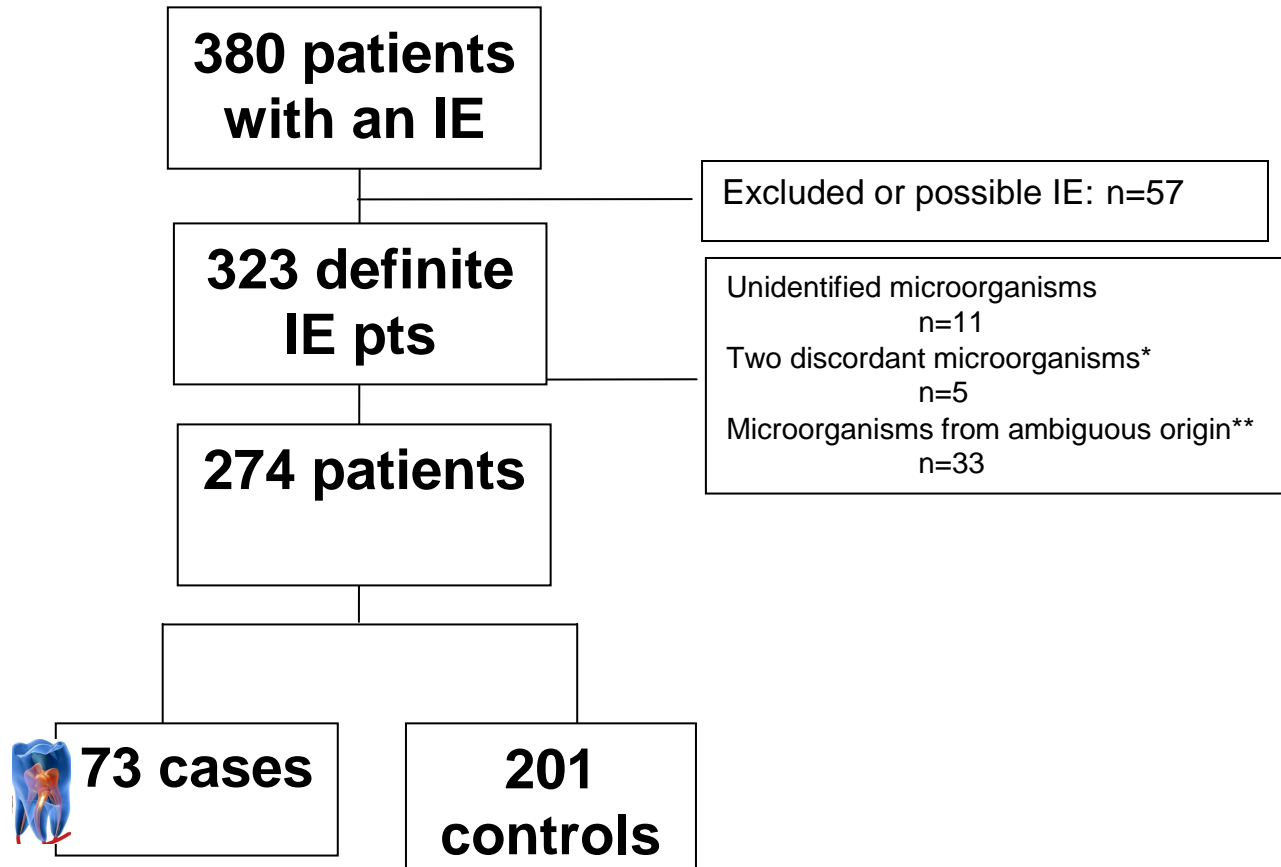
- **Témoins** : critères d'inclusion
  - Âge > 18 ans
  - EI certaine selon la classification de Duke
  - Au moins 2 Hc positives à un germe d'origine non bucco dentaire
- **NSN=450**
  - 1 cas (150pts) pour 2 témoins (300 pts)
  - Mauvaise hygiène bucco-dentaire chez 50% des témoins
  - $1-\beta=0.9$  et  $\alpha=0.05$

# Données recueillies

- ◌ **Mesure de l'hygiène bucco-dentaire**
  - Rempli par le patient pendant son séjour hospitalier
  - Autoquestionnaire; OHIS
- ◌ **Mesure de l'état dentaire et parodontal**
  - Renseigné par le chirurgien dentiste/stomatologue référent de chaque centre
  - Indices validés CAO (dents) et GPI (parodonte)

**Coûts 200 000 euros**

# Results



# Multivariate analysis

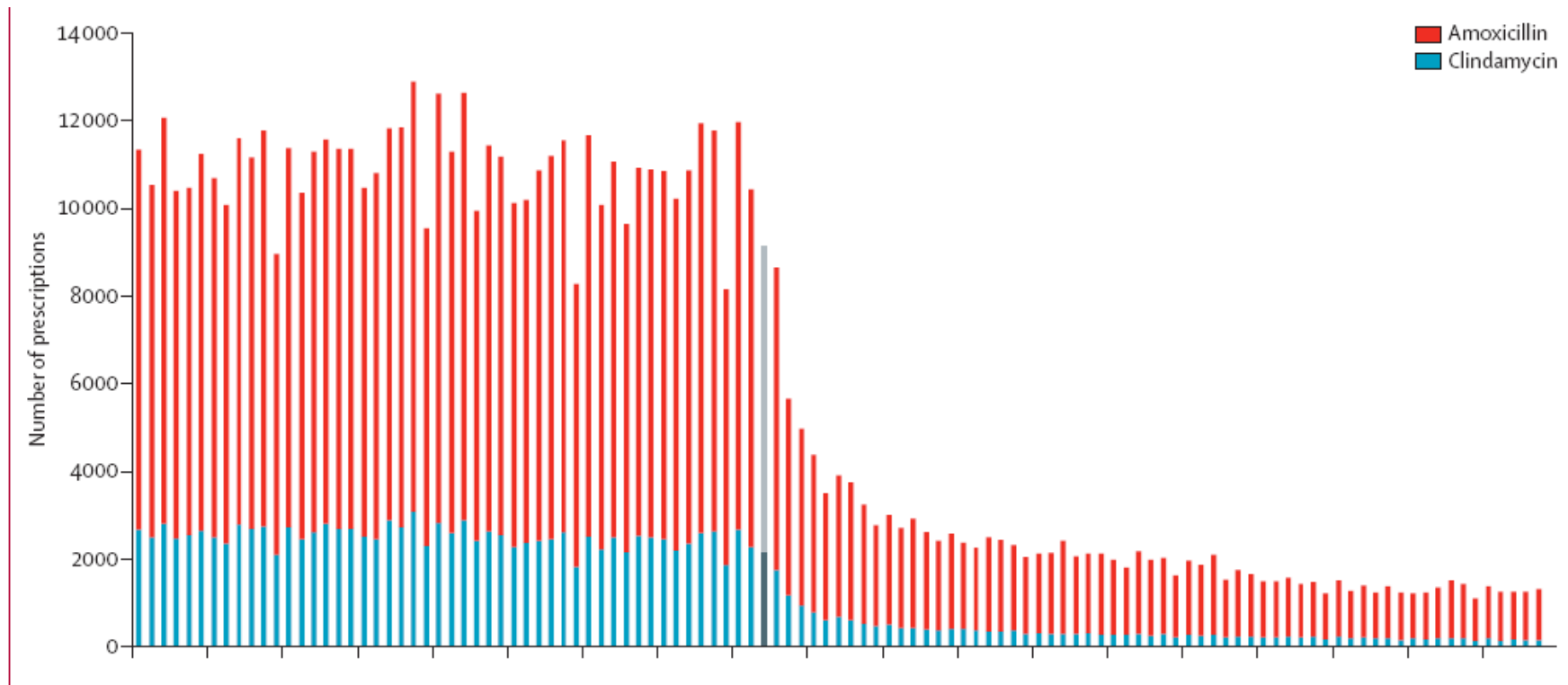
## Factor associated with oral streptococci IE

		OR	95% CI	p
Age < 65 years		2.50	(1.25-5.00)	0.0095
Female		2.25	(1.05-4.80)	0.0366
Native valve diseases		2.43	(1.17-5.05)	0.0411
Pulpal necrosis		3.36	(0.61- 9.69)	NS
No interdental manipulations				
and tooth brushing after meals		1		0.0005
Without tooth brushing after meals		5.29	(2.00- 14.02)	
Interdental manipulations				
and tooth brushing after meals		3.60	(1.35-9.57)	
Without tooth brushing after meals		6.40	(2.17-18.85)	
Dental invasive procedures within the 3 preceding months		3.49	(1.26-9.69)	0.0166

# Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis

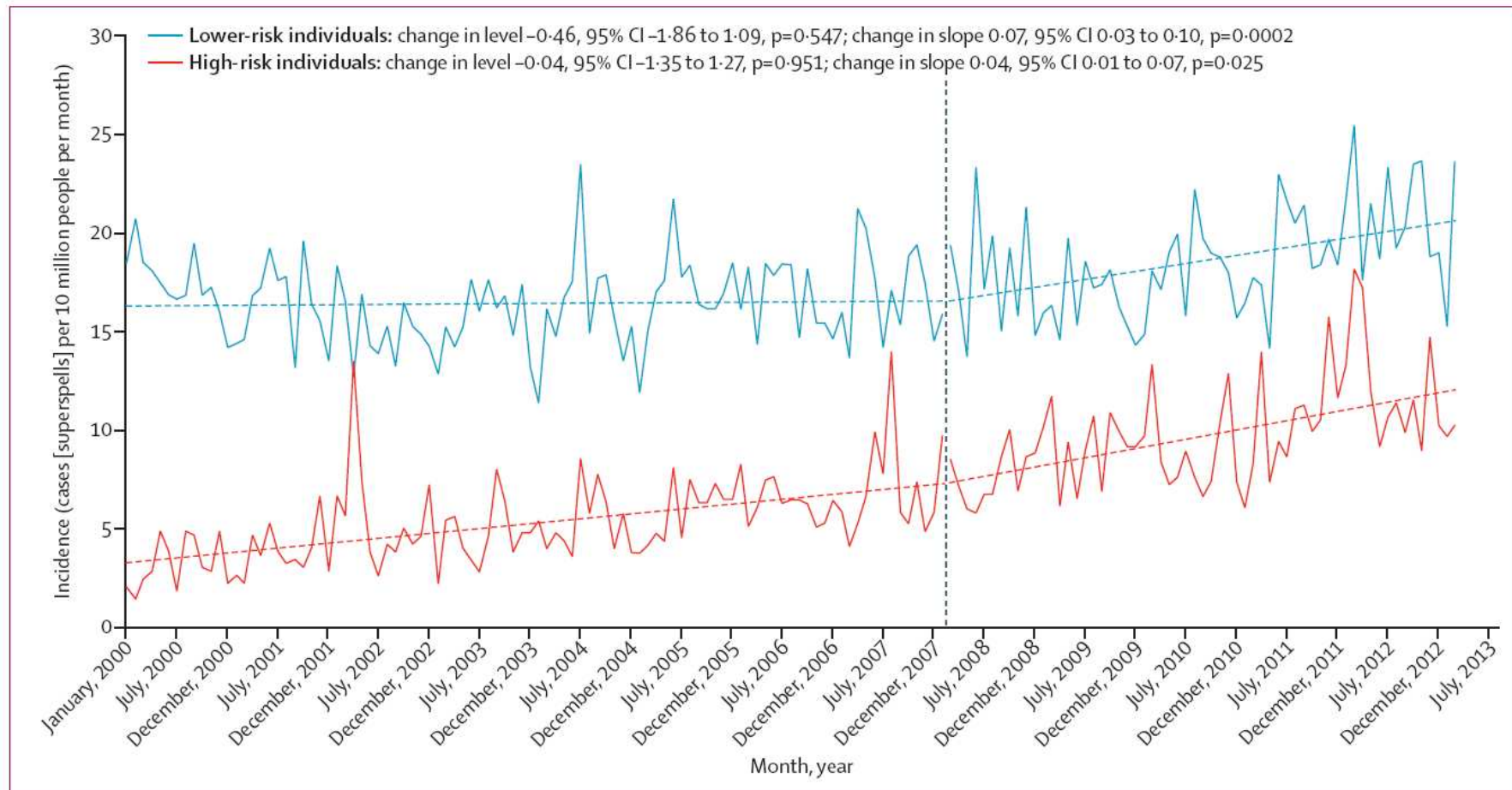
*Mark J Dayer, Simon Jones, Bernard Prendergast, Larry M Baddour, Peter B Lockhart, Martin H Thornhill*

**Interpretation** Although our data do not establish a causal association, prescriptions of antibiotic prophylaxis have fallen substantially and the incidence of infective endocarditis has increased significantly in England since introduction of the 2008 NICE guidelines.



**90% reduction in Antibiotic Prophylaxis after 2008**

Lancet 2014 on line 18 nov 2014

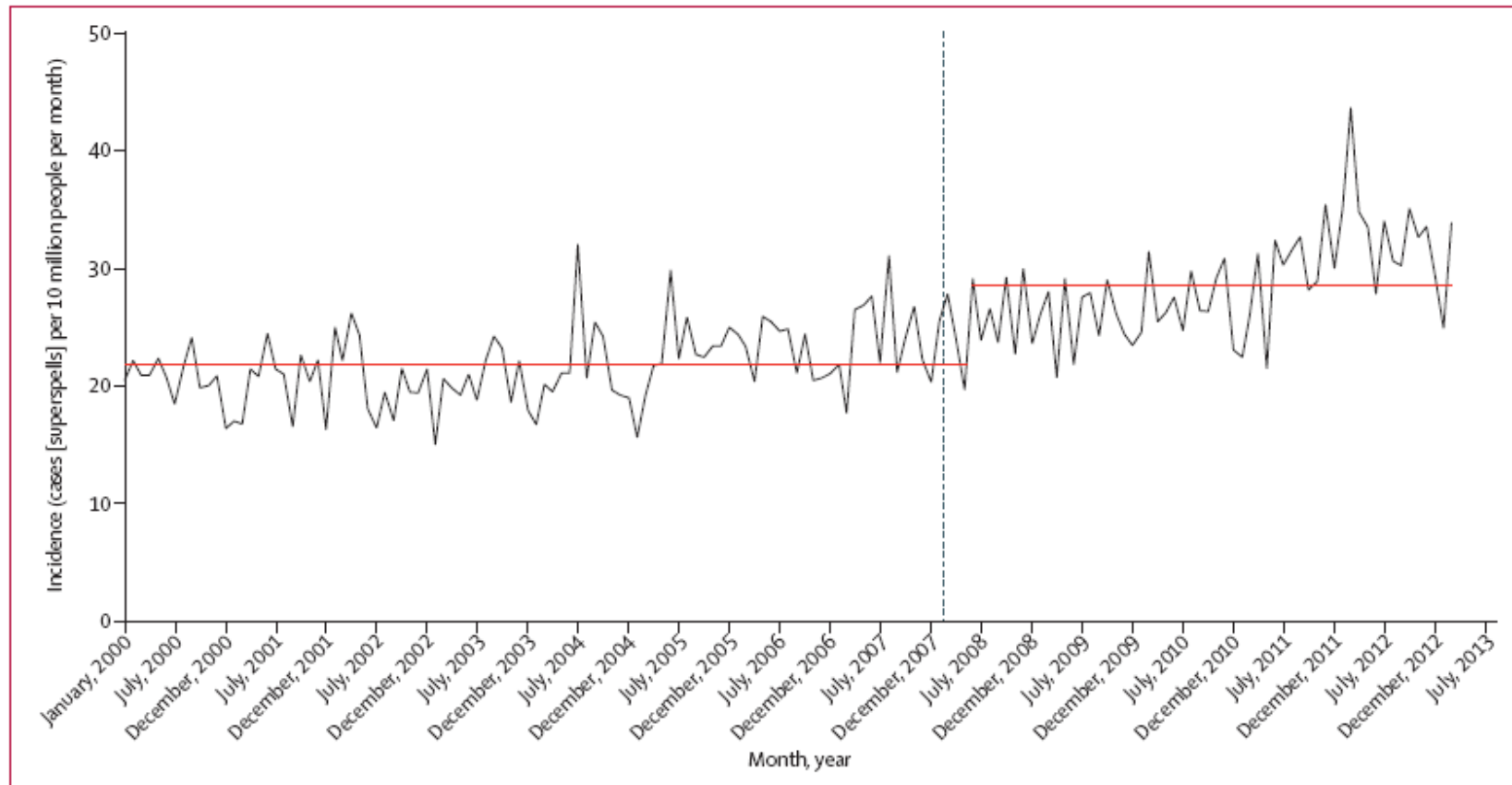


**Figure 3: Incidence of infective endocarditis, by risk group**

The figure shows the number of cases of infective endocarditis (superspells) recorded each month in individuals at high risk of developing infective endocarditis (solid red line) and those at lower risk (solid blue line). Data are corrected for change in the size of the total English population (not for change in the size of the high-risk or lower-risk groups). The vertical dashed line indicates March, 2008, the month in which cessation of antibiotic prophylaxis for infective endocarditis was recommended by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).<sup>13</sup> The trend lines for high-risk (dashed red line) and lower-risk (dashed blue line) individuals before and after introduction of the NICE guidelines are also shown.

**Evidence that the upward trend in IE cases had changed  
35 additional IE cases each month**





**Figure 5: Change-point analysis for incidence of infective endocarditis**

The solid black line shows the population-corrected number of cases of infective endocarditis. The vertical dashed black line indicates March, 2008, the month in which cessation of antibiotic prophylaxis for infective endocarditis was recommended by the National Institute for Health and Clinical Excellence.<sup>13</sup> The red lines show the result of change-point analysis, indicating that the change occurred in June, 2008.

Different models provide good fits... there is no statistical reason to select one of them...

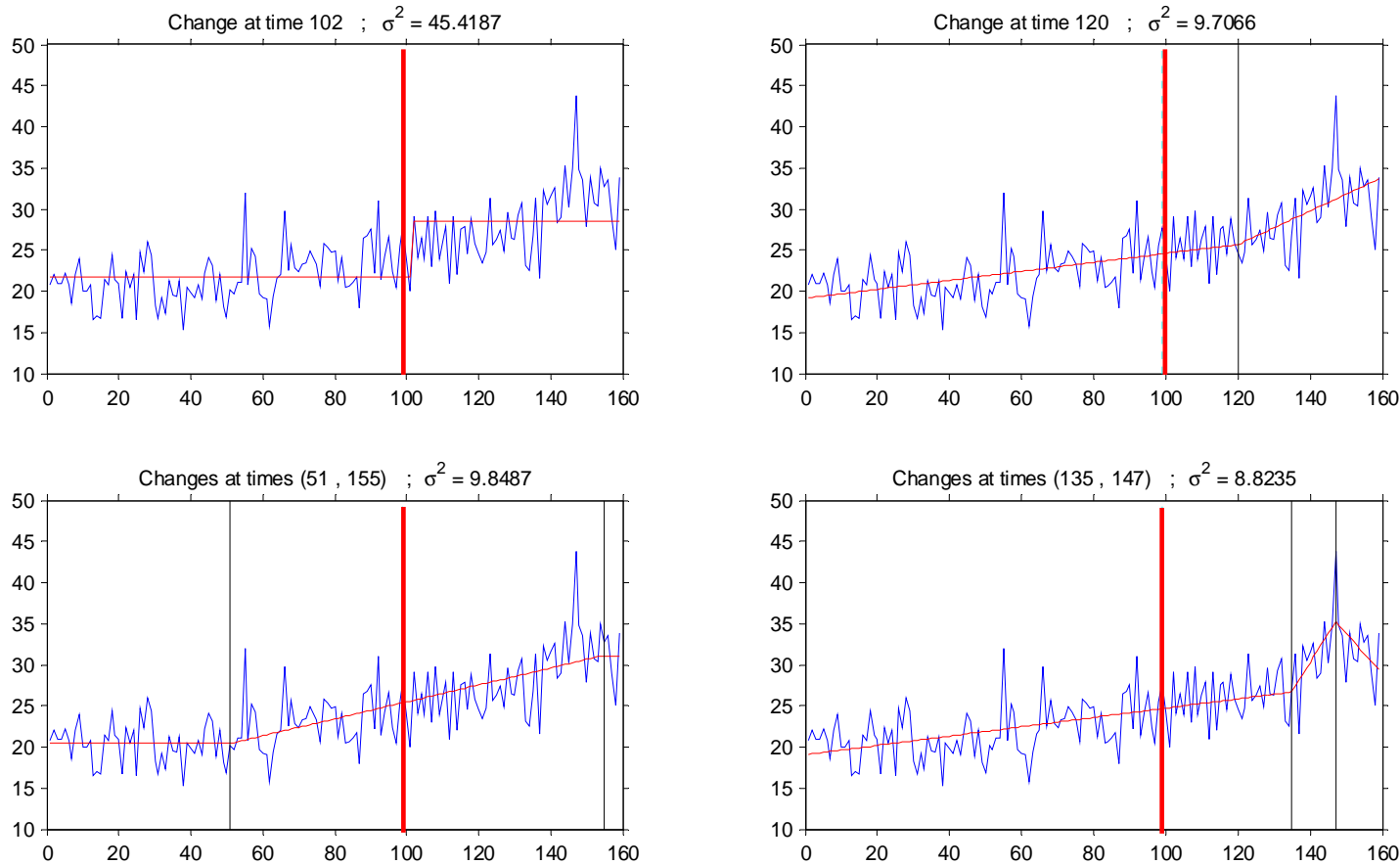


Figure 4: (a) piecewise constant model (we obtain the result of the paper, Fig 5), (b) change in the slope (the “best” fit is obtained for  $T=120$ , but there is a great uncertainty, see Fig. 3), (c) constant – slope – constant (d) two changes of the slope

*\*Bernard Lung, Sarah Tubiana,  
François Alla, Marc Lavielle*

THELANCET-D-14-08144

S0140-6736(14)62121-8

Embargo: November 18, 2014—16:45 (GMT)

# Prophylaxis for infective endocarditis: let's end the debate

*\*Xavier Duval, Bruno Hoen*

We strongly suggest that experts stop elaborating guidelines for infective endocarditis prophylaxis and urgently join forces to mount an international collaboration to do the appropriate clinical trials that are needed to answer this important question.

**How to assess the  
efficacy of antibiotic  
prophylaxis of IE  
in humans?**

# Observational (case-control) studies

- 4 large case-control studies performed
- Results not consistent
- Overall not in favor of Abpro efficacy
- Residual (unavoidable) biases will remain matter of concern

# Randomized clinical (individual-based) trial

- Gold standard for evaluation of a medical intervention
- No trial conducted so far for Abpro of IE
- No such trial likely to be conducted in the future
  - Too many patients to be enrolled (> 100 000)
  - By far too much expensive
  - Unsolved medical-legal and ethical issues, even in the UK
  - May not be feasible even if money was not an issue
    - Dentists' adherence
    - Patients' adherence
    - Endpoint definition

**Could Health Registry be a solution  
to address this question ?**

**Could Health Registry be a solution  
to address this question ?**

**Case-crossover study**



# Case-crossover study in the SNIIRAM data base

## *Case-only design*

- Auto-adjustment on time independent confusion factors

## *Available data*

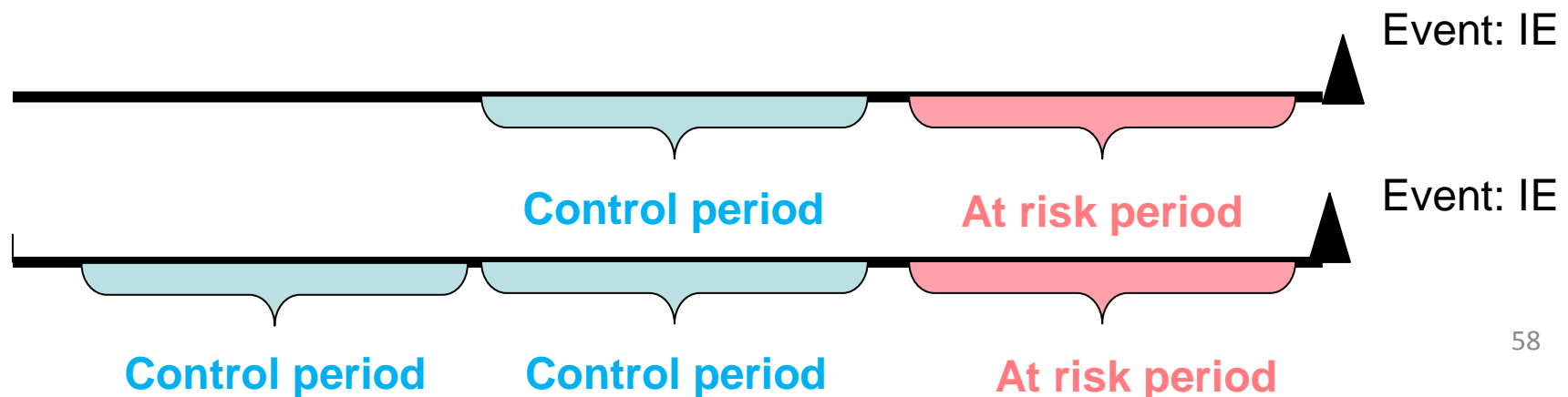
- *Population: IE High-risk cardiac conditions: prosthetic valves*
- *Cases: infective endocarditis (PMSI codes)*
- *Exposition: Invasive dental procedures during a dental visit*
- *Prophylaxis: antibiotic given by the pharmacist within the 3 weeks before the dental visit*

# Case-crossover

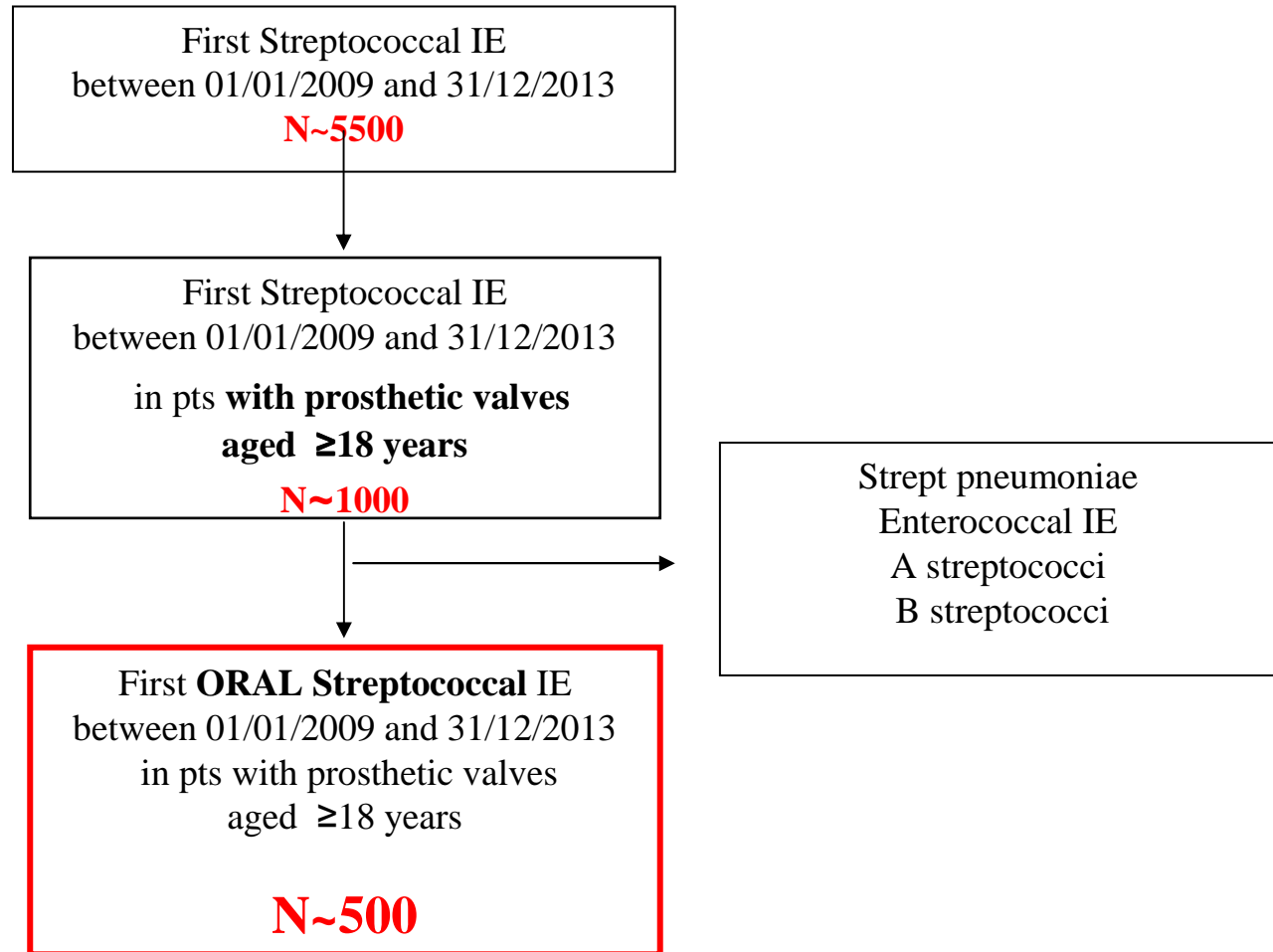
**At risk period** : period immediately preceding the event of interest (IE)

**Control period**: preceding periods

- 1 or several control periods ; random sampling of the control periods
- same length
- with or without wash-out periods according the type of the exposition
- **Paired analysis** : case is its own control
- Sensitivity analysis : **modification of the period length**



# Streptococcal IE in SNIIRAM



Abpro coverage rate in patients having invasive dental procedure ~ 45%<sup>59</sup>

**Results are pending .....**

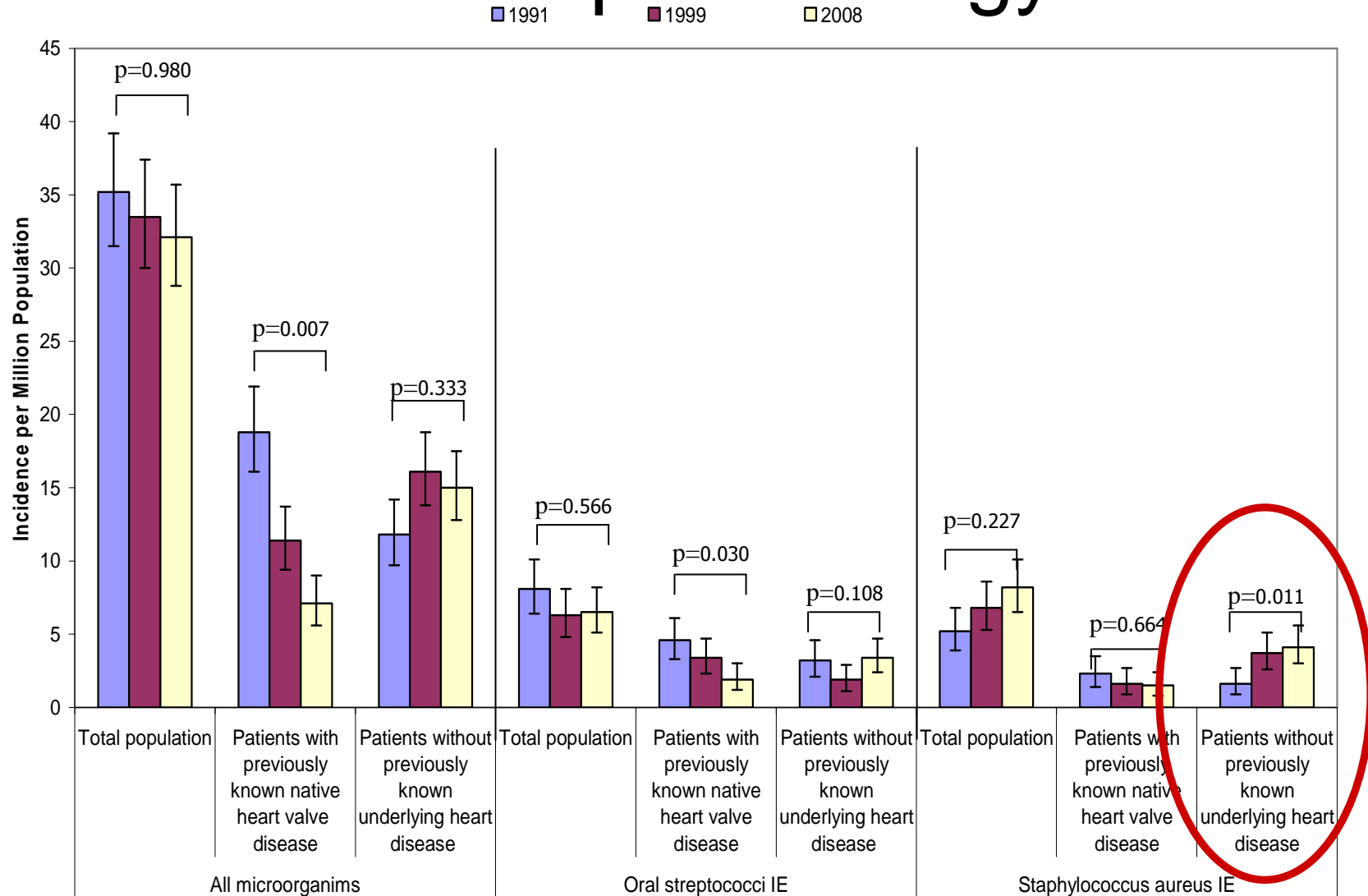
**Could Health Registry be a solution  
to address this question ?**

**Registry-based randomized trial**

# Prophylaxie-Physio path

- Mesure de l'efficacité de la prophylaxie
    - Mesure directe : RCT
      - Effectifs à déterminer (% de cas dans bras sans AB vs AB) ?
    - Mesure indirecte
      - Description épidémio: échec de la prophy / cas évitable
      - Evaluer le risque de faire une endocardite
    - Mesure indirecte
      - EI trends
      - VS respects des reco
      - EI SNIRAM
  - Comprendre la physiopathologie de l'EI à point de départ dentaire (bactériémie spontanée)
- EI Staph aureus

# Impact of guideline modifications on IE epidemiology



# **VIRSTA**

**Facteurs associés à une localisation à l'endocardite au cours des bactériémies à *Staphylococcus aureus* : étude de cohorte prospective, nationale, multicentrique.**

**Investigateur principal : Pr V. LE MOING**

**Co investigateur Pr Xavier Duval**



# VIRSTA

Etude épidémiologique: étude de cohorte multicentrique prospective avec étude cas-témoin nichée dans la cohorte.

## Objectif principal :

- Mettre en évidence les facteurs démographiques, cliniques et liés à la prise en charge médicale associés à une localisation à l'endocardie en cas de bactériémie à *S. aureus*.
- **Méthodes** : Etude de cohorte prospective multicentrique nationale.
- Durée d'inclusion : 2 ans dans l'optique d'observer au moins **2400** cas de bactériémies et au moins **100** cas d'EI à *S. aureus*.

# VIRSTA

## Objectifs secondaires :

- Analyser les facteurs pronostiques des bactériémies et EI à *S. aureus* en terme de séquelles et rechutes à 12 semaines et survie à 5 ans.

Dans une étude cas-témoin nichée: EI à *S. aureus* et témoins atteints de bactériémie à *S. aureus* sans EI appariés sur l'âge, le sexe et le caractère lié aux soins ou non de la bactériémie:

- Etudier les **facteurs de virulence** de la souche de **S. aureus** responsable de l'infection associés à une localisation à l'endocardie en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus*
- Etudier les **facteurs génétiques de l'hôte** associés à une localisation à l'endocardie en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus*.

**Bactériémie à Staph. aureus  
(≥1 hémoculture en périphérie)**

Echographie cardiaque  
systématique (ETT ± ETO)  
Analyse présentation et suivi

Endocardite  
certaine Duke  
N=100

Endocardite  
possible Duke

Endocardite  
Exclue  
N=2400

Cas

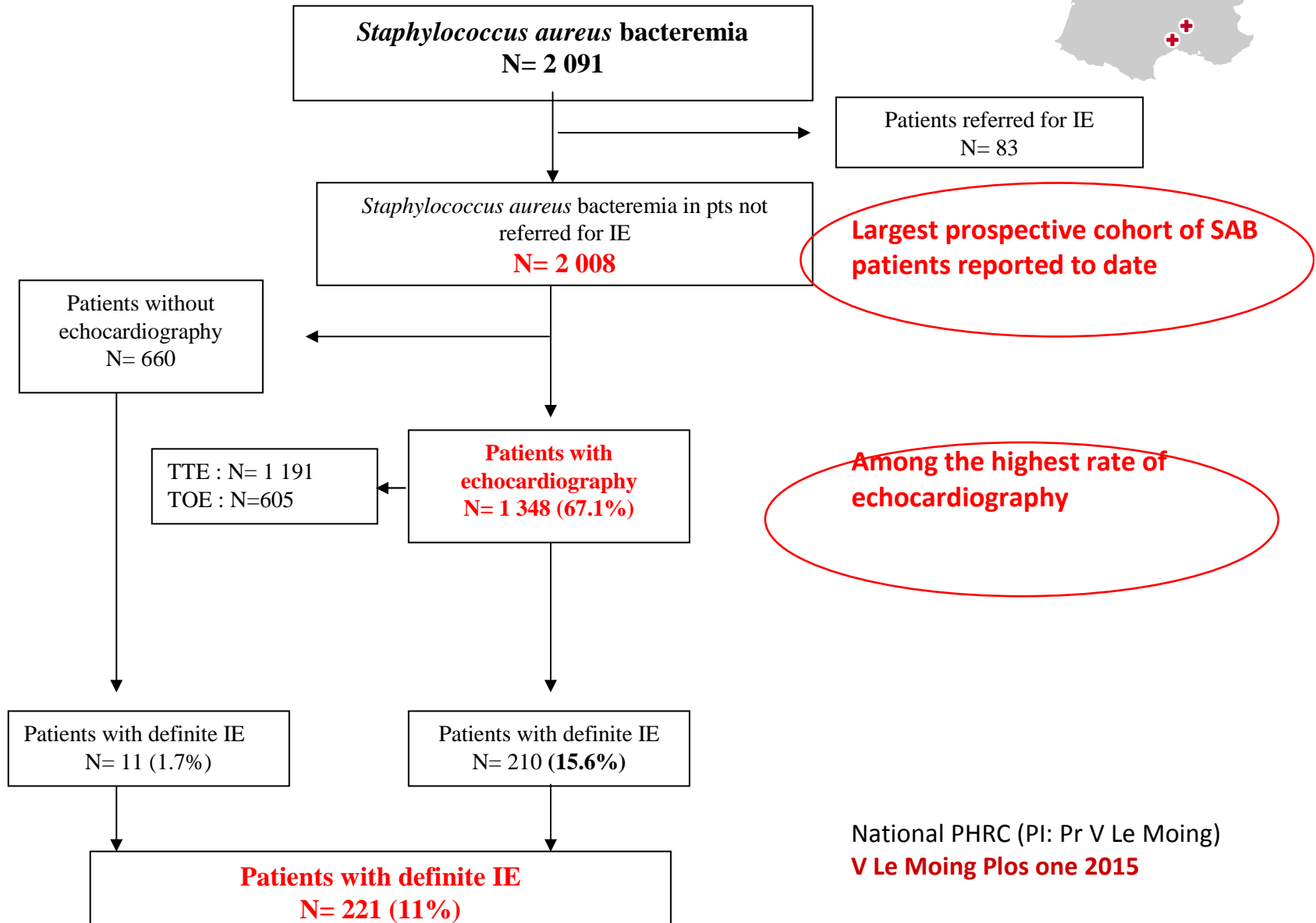
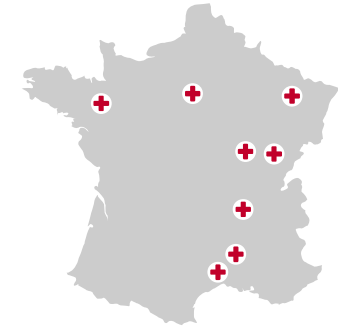
Témoins

Sous groupe apparié  
âge et sexe 1/1

Prélèvement génétique salivaire + étude  
facteurs de virulence du Staph

Suivi 12 semaines par contact téléphonique  
Statut vital à 5 ans

# VIRSTA study results



# *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Endocarditis - A Prospective Cohort Study

Vincent Le Moing<sup>1\*</sup>, François Alla<sup>2</sup>, Thanh Doco-Lecompte<sup>3<sup>¶</sup></sup>, François Delahaye<sup>4</sup>, Lionel Piroth<sup>5</sup>, Catherine Chirouze<sup>6</sup>, Pierre Tattevin<sup>7</sup>, Jean-Philippe Lavigne<sup>8</sup>, Marie-Line Erpelding<sup>2</sup>, Bruno Hoen<sup>9</sup>, François Vandenesch<sup>10</sup>, Xavier Duval<sup>11</sup>, VIRSTA study group<sup>¶</sup>

Table 5. Rate of IE according to predisposing heart disease and setting of acquisition.

Setting of acquisition	Predisposing heart disease			Total
	Yes, prosthetic	Yes, native	No	
Community associated—intravenous drug use	2/2 (100%)	1/3 (33.3%)	18/38 (47.4%)	21/43 (48.8%)
Community associated—non intravenous drug use	20/30 (66.7%)	31/80 (38.8%)	35/369 (9.5%)	86/479 (18.0%)
Non-nosocomial healthcare associated	6/13 (46.2%)	15/66 (22.7%)	21/274 (7.7%)	42/353 (11.9%)
Nosocomial	18/94 (19.1%)	20/191 (10.5%)	31/790 (3.9%)	69/1075 (6.4%)
Unknown	0/1 (0%)	2/10 (20%)	1/47 (2.1%)	3/58 (5.2%)
<b>Total</b>	<b>46/140 (32.9%)</b>	<b>69/350 (19.7%)</b>	<b>106/1518 (7%)</b>	<b>221/2008 (11%)</b>

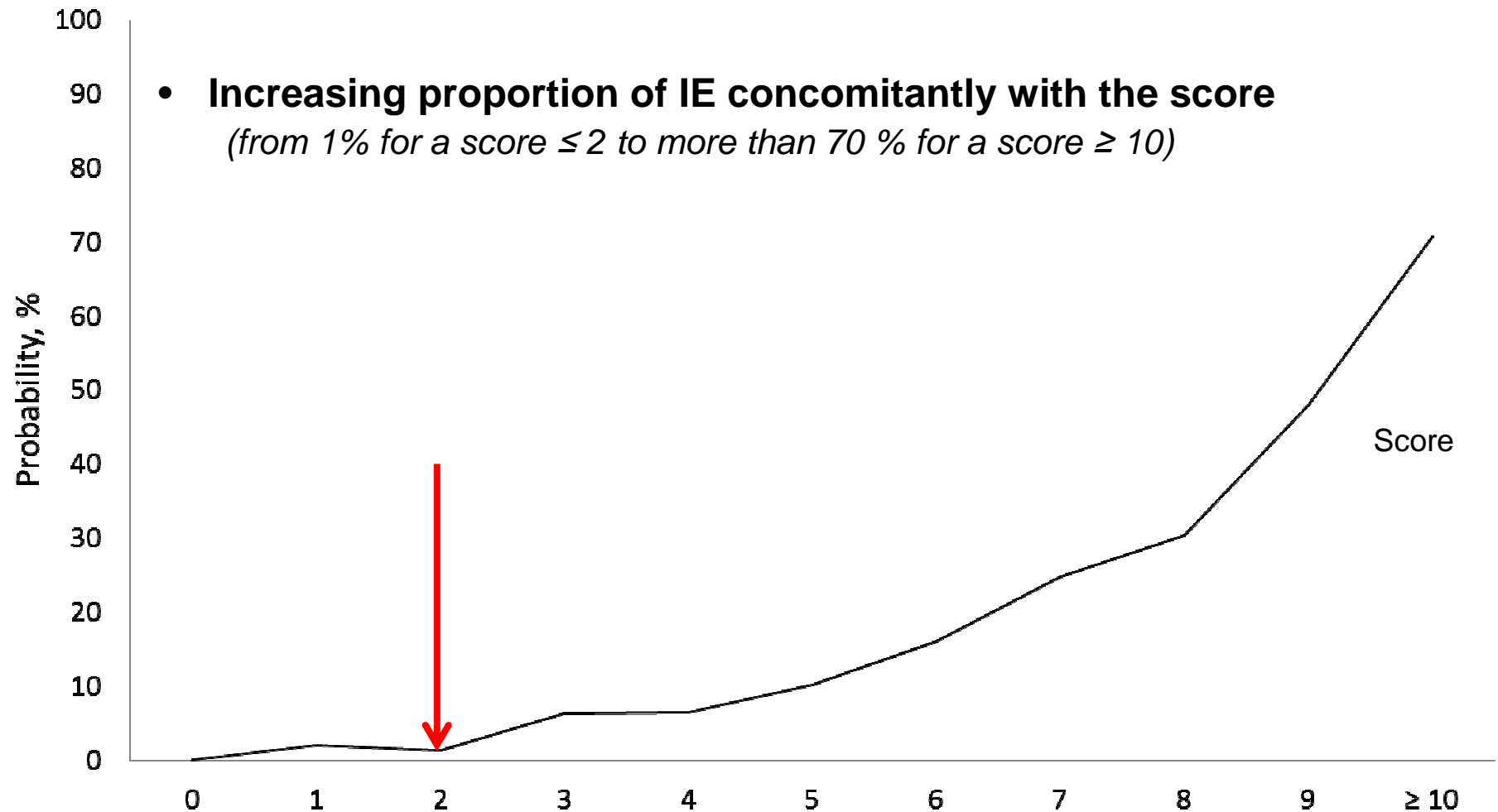
# VIRSTA study results

Predictive factors included :

- Background characteristics
- Initial SAB presentation
- Early extracardiac events (within the first 48 hours of *S. aureus* bacteremia diagnosis)

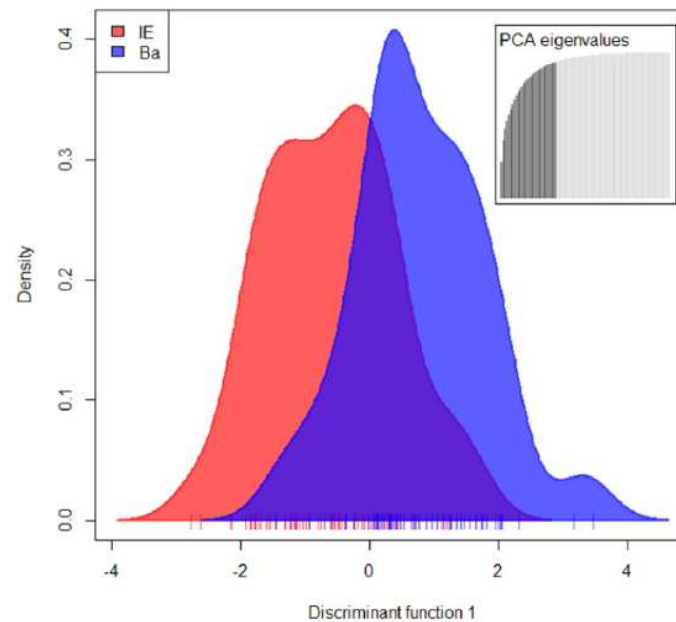
Predictive factors	Weight
Cerebral or peripheral emboli*	5
Meningitis*	5
Permanent intracardiac device or previous IE	4
Intravenous drug use	4
Pre-existing native valve disease	3
Persistent bacteremia*	3
Vertebral osteomyelitis*	2
Community or Non-nosocomial Health care associated acquisition	2
Severe sepsis or shock*	1
C-reactive protein > 190 mg/L	1

# Association between score and IE probability in 2,008 patients with *Staphylococcus aureus* b



## *Staphylococcus aureus* infective endocarditis versus bacteremia strains: Subtle genetic differences at stake

Coralie Bouchiat<sup>a,b,c</sup>, Karen Moreau<sup>b</sup>, Sébastien Devillard<sup>d</sup>, Jean-Philippe Rasigade<sup>b,c</sup>, Amandine Mosnier<sup>b</sup>, Tom Geissmann<sup>b</sup>, Michèle Bes<sup>a,b,c</sup>, Anne Tristan<sup>a,b,c</sup>, Gérard Lina<sup>b,c</sup>, Frédéric Laurent<sup>b,c</sup>, Lionel Piroth<sup>e</sup>, Nejla Aissa<sup>f</sup>, Xavier Duval<sup>g</sup>, Vincent Le Moing<sup>h</sup>, François Vandenesch<sup>a,b,c,\*</sup>, the French VIRSTA Study Group



**Fig. 2.** Distribution of VIRSTA isolates according to their individual DF scores. IE (red) and bacteremia (blue) isolates are plotted according to their DF scores (X-axis); the density of isolates with the same DF score is represented on the Y-axis.



# VIRSTA

## Etude génétique de l'hôte

- Polymorphismes de **Gènes candidats**:
  - Réponse immune:  
Récepteur du glucocorticoïde, facteur H du complément, défensine, C-réactive protéine, TLR-2
  - Fibrinof ormation/composant valvulaire: fibrinogène, fibronectine, fibrilline-1, collagène de type III
- Sur **Génome complet**:
  - Analyser plusieurs dizaines de milliers de mutations ponctuelles

# Endocardite

- **Comment la prévenir ?**
- **Comprendre se développe-t-elle ?**
- **Comment améliorer son diagnostic ?**
- **Comment améliorer son pronostic ?**
  - Place de la chirurgie ?
  - Gestion des complications ?
  - Amélioration de l'ABie ?
  - Autres traitements: antiplaquettaire ...
- **Quel est son impact à long terme ?**

# Amélioration du pronostic

## Place de la chirurgie

- Efficacité chirurgie

- Mesure directe : RCT

- Effectifs à déterminer (% de cas dans bras sans AB vs AB) ?

- Mesure indirecte

- Méthodologie statistique complexe

- Analyse des résultats discordants

- Suivi des recommandations (Reco versus pratique)

- Renseigner les raisons de non chirurgie

Evolutivité de la question: résultats NEJM

Type de valve

Coronarographie

EI stentless

# Impact de la chirurgie à la phase aigue de l'endocardite sur le pronostic des patients

- **Résultats discordants**
  - Pas d'essai randomisé ....
  - Populations différentes ?
  - Méthodologies d'analyse différentes des séries observationnelles ?
- **Le bénéfice dépend de l'indication**

# Impact de la chirurgie à la phase aiguë de l'endocardite sur le pronostic des patients

**Table 7.** Relationship between early valve surgery and death rate, according to statistical methods in the 5 previous studies

	Vikram <sup>8</sup> 2003	Wang <sup>9</sup> 2005	Cabell <sup>6</sup> 2005	Aksoy <sup>5</sup> 2007	Tleyjeh <sup>7</sup> 2007
<b>Population</b>	Complicated <sup>a</sup>				
<b>definition</b>	left-sided native valve IE	prosthetic valve IE	native valve IE	All IE	left-sided IE
<b>Follow-up duration</b>	6 months	Inhospital	Inhospital	5 years	6 months
<b>N° of patients</b>	513	367	1516	426	546
<b>Modelling</b>	Cox model	Logistic regression	Logistic regression	Cox model	Cox model
<b>Surgery coding</b>	Binary variable	Binary variable	Binary variable	Binary variable	Partitioned time-dependent covariate Short-term <sup>c</sup> Mid-term <sup>d</sup>
<b>Adjusted death rate</b>					
<b>HR or OR (95%CI) of early valve surgery</b>	0.40 (0.18-0.91)	0.56 (0.23-1.36)	NS <sup>b</sup>	0.27 (0.13-0.55)	6.21 (2.72-14.18)    0.92 (0.48-1.76)

559 Et certaines - Enquête épidémiologique  
5 ans de suivi

Bannay E et al. Eur Heart J 2011;32:203-2015

# Impact de la chirurgie à la phase aiguë de l'endocardite sur le pronostic des patients

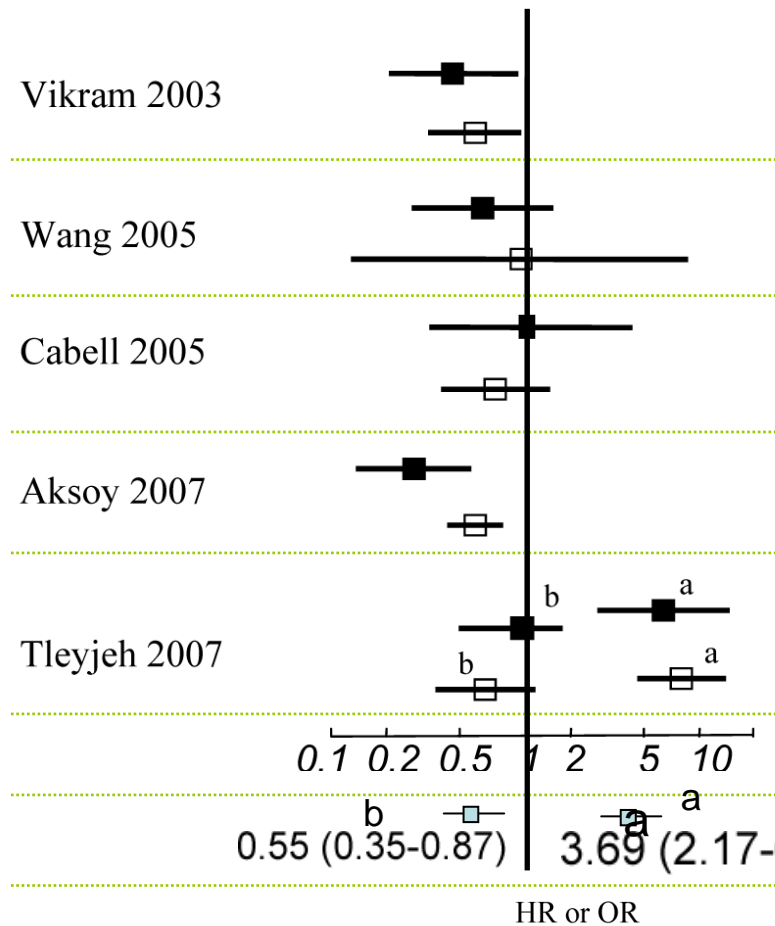
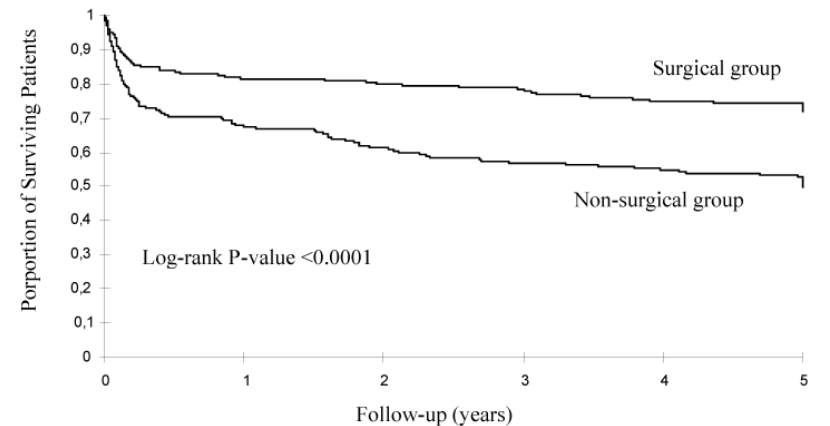


Figure 3. Relationship between early valve surgery and death –

a: suivi 6 mois

b: suivi 5 ans



No. at risk

Surgical group	0	168	164	157	150	134
Non-surgical group	449	131	118	109	104	92

Figure 2. Overall 5-year survival according to treatment group (Kaplan-Meier curves)

■ Résultats de l'étude

□

Critères d'inclusion appliqués à la database EI France 1999

■

Résultats enquête France 1999

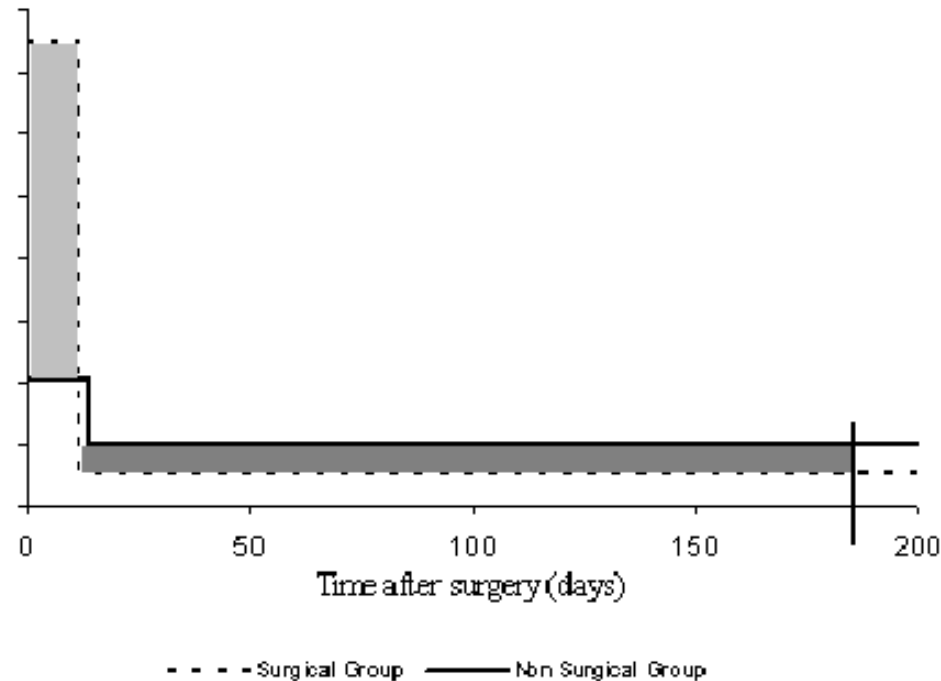
559 EI certaines - Enquête épidémiologique  
5 ans de suivi

Bannay E et al. Eur Heart J 2011;32:203-2015

# Impact de la chirurgie à la phase aiguë de l'endocardite sur le pronostic des patients

## Equity point : 180 jours

Death Hazard Function



Bannay E et al. Eur Heart J 2011;32:203-2015

# Endocardite infectieuse

Décrire les pratiques

Comparer l'adéquation des pratiques aux recommandations



# Comparer l'adéquation de ces pratiques aux recommandations

- **Pratique (Valves natives)**
  - **46 %** de chirurgie
- **Théorie**
  - **73%** d'indications théoriques (ESC 2009)
  
- **Non concordance: 32%**

Comparer l'adéquation de ces pratiques aux recommandations

**Non concordance: 32%**

**SUR opérés 3%**  
Causes emboliques

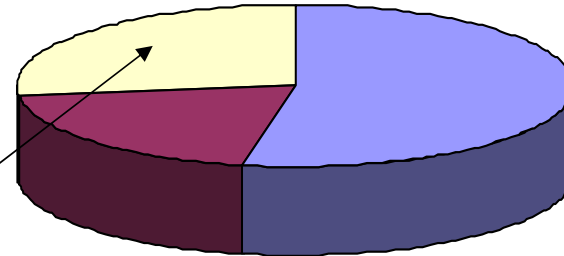
**« SOUS » opérés  
29%**

# Comparer l'adéquation de ces pratiques aux recommandations

**Non concordance: 32%**

**SUR opérés 3%**  
Causes emboliques

**« SOUS » opérés  
29%**



## Motifs de non chirurgie:

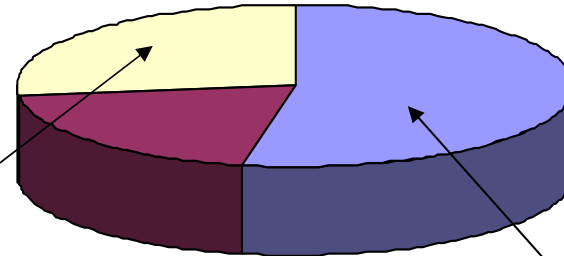
Etat général	63%
Etat neurologique	17%
Décès patient	24%

# Comparer l'adéquation de ces pratiques aux recommandations

**Non concordance: 32%**

**SUR opérés 3%**  
Causes emboliques

**« SOUS » opérés  
29%**



## Motifs de non chirurgie:

Etat général:	63%
Etat neurologique:	17%
Décès patient:	24%

## Indication Non reconnue 53%

Indications embolique	41%
infectieuse	30%
hémodynamique	65%

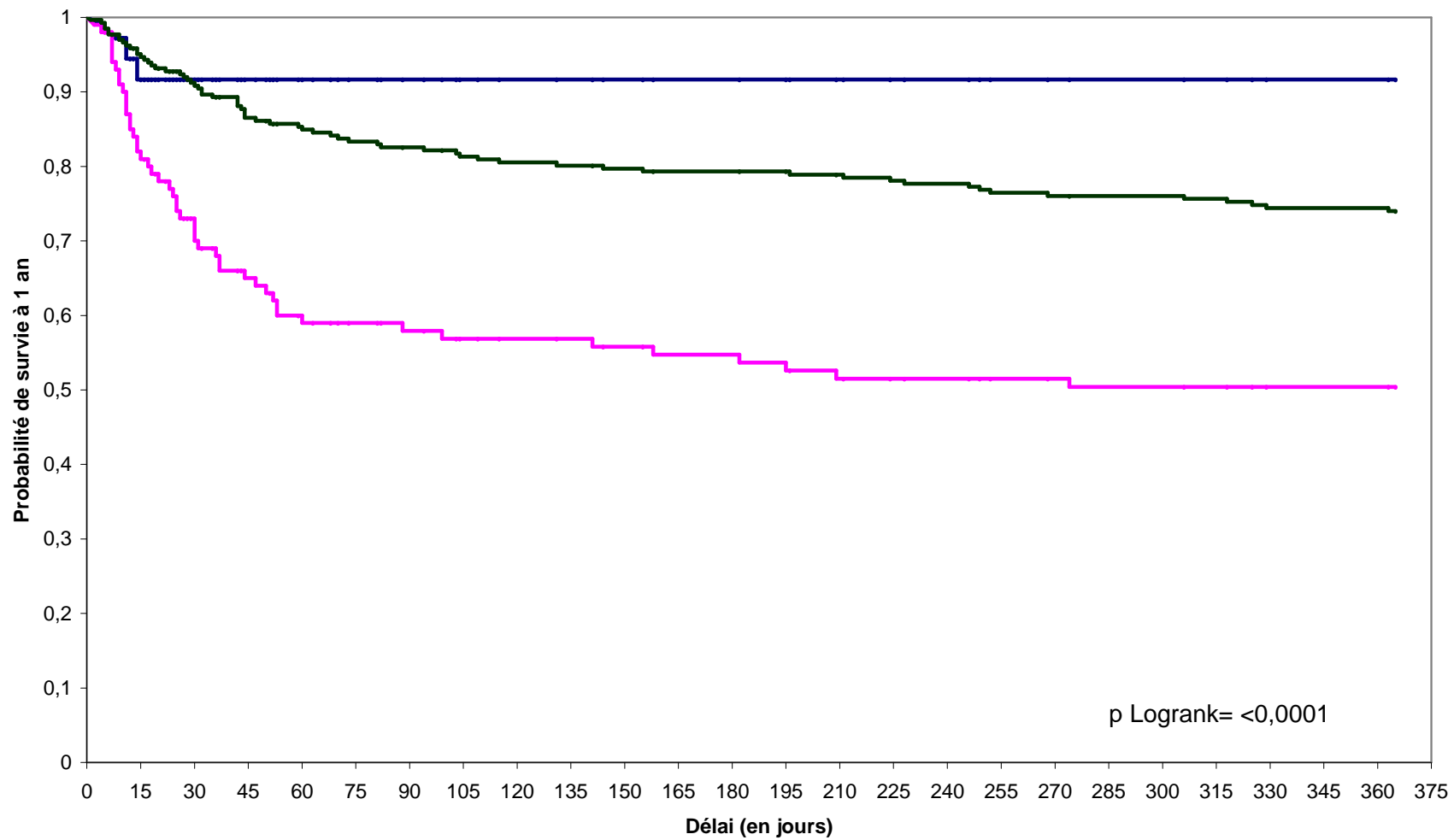


# Endocardite

- **Comment la prévenir ?**
- **Comprendre se développe-t-elle ?**
- **Comment améliorer son diagnostic ?**
- **Comment améliorer son pronostic ?**
  - Place de la chirurgie ?
  - Gestion des complications ?
  - Amélioration de l'ABie ?
  - Autres traitements: antiplaquettaire ...
- **Quel est son impact à long terme ?**

# Gestion des complications

- Complications neurologiques
  - Description épidémiologique
  - Imagerie
    - IMAGE
    - Cas controle
  - Déterminants des complications neuro
    - Clinique
    - Biomarqueurs
  - Complications neuro symptomatiques (Tiphaine)
  - Pascale Augustin
  - Evolution à long terme / impact sur le pronostic



— Complication cérébrale asymptomatique — Complication cérébrale symptomatique — Pas de complication cérébrale

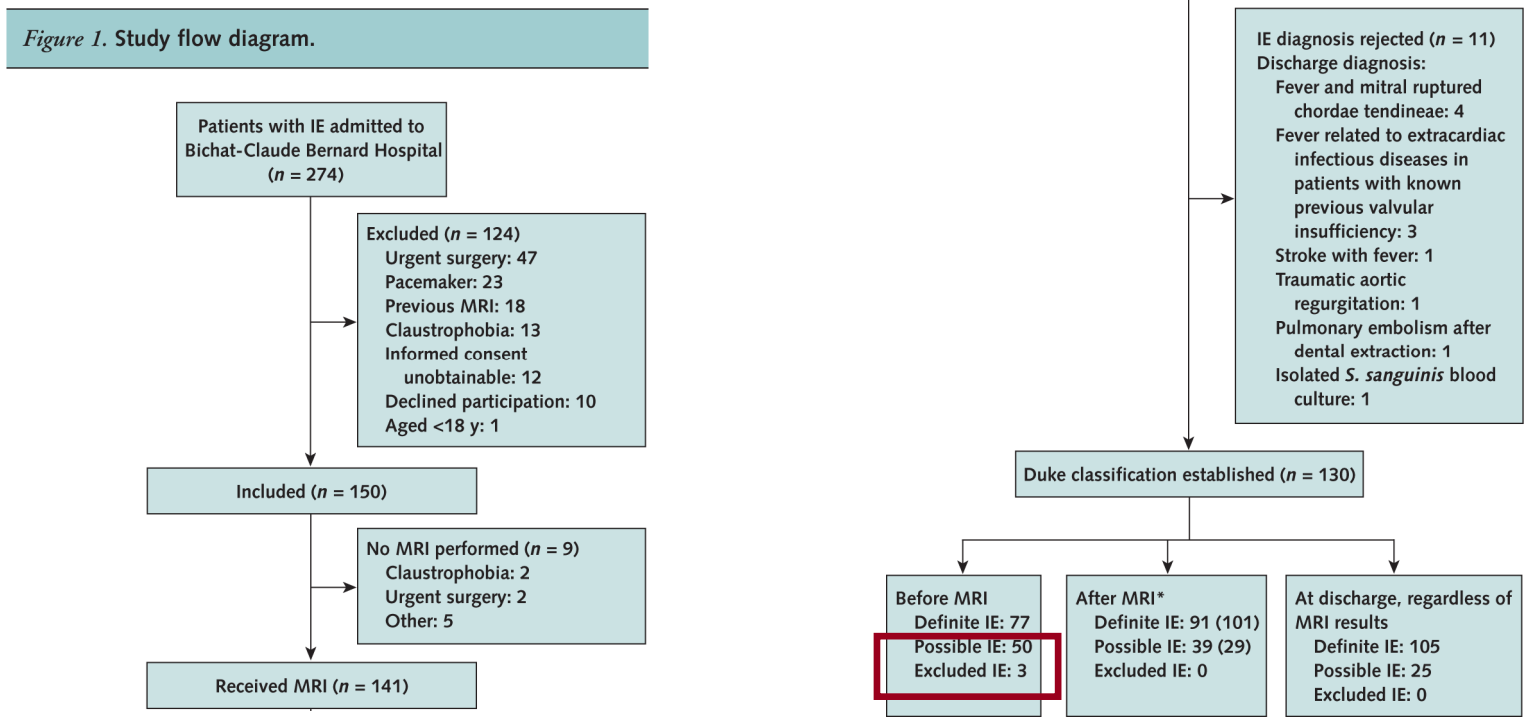


# **Imagerie extra cardiaque en préopératoire et complications neurologiques**

- **Réaliser le bilan d'extension de l'EI**
- **Évaluer le risque embolique**
- **Évaluer le risque opératoire**
- **Évaluer le pronostic de l'EI**

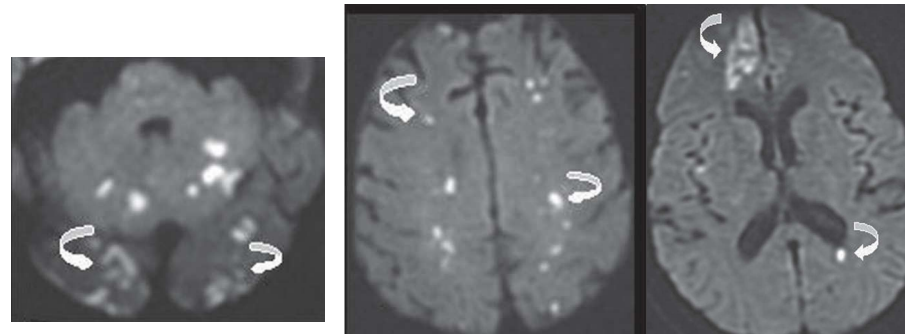
# Imagerie extra cardiaque en préopératoire et complications neurologiques

- Aider au diagnostic de l'EI
  - Cas difficiles avec absence de végétation ou hémoculture nég
  - Imagerie systématique: IRM upgrade le diagnostic **dans 32%**



# Imagerie extra cardiaque en préopératoire et complications neurologiques

- Évaluer le risque embolique
  - ATCD embolique



*Table 2. Cerebral Lesions Observed on Early Systematic Cerebral Magnetic Resonance Imaging in Patients With Infective Endocarditis*

Lesion Characteristic	All Patients (n = 130), n (%)	Patients With Neurologic Symptoms (n = 16), n (%)	Patients Without Neurologic Symptoms (n = 114), n (%)
≥1 lesion	106 (82)	16 (100)	90 (79)
>1 lesion	86 (66)	13 (81)	73 (64)
Ischemic lesion	68 (52)	14 (88)	54 (47)
Large systematized ischemic lesion*	33 (25)	9 (56)	24 (21)
Small ischemic lesion	60 (46)	14 (88)	46 (40)
Hemorrhagic lesion	79 (61)	10 (63)	69 (61)
Intraparenchymal hemorrhagic lesion	10 (8)	3 (19)	7 (6)
Microhemorrhage	74 (58)	7 (44)	67 (59)
Subarachnoidal hemorrhage	11 (8)	2 (13)	9 (8)
Unruptured aneurysm	10 (8)	1 (6)	9 (8)
Cerebral abscess	8 (6)	1 (6)	7 (6)

# Imagerie extra cardiaque en préopératoire et complications neurologiques

- Évaluer le risque embolique
  - ATCD embolique
  - Taille de la végétation

Lesion Characteristic	All Patients (n = 130), n (%)
Ischemic lesion	68 (52)
Large systematized ischemic lesion*	33 (25)
Small ischemic lesion	60 (46)

## Determinants of small and large ischemic lesions

	OR	IC 95%	p
Vegetation length	1.1 per mm	1.0-1.2	p=0.004
Non coagulase-negative IE	11.5	1.2-109.0	p=0.03

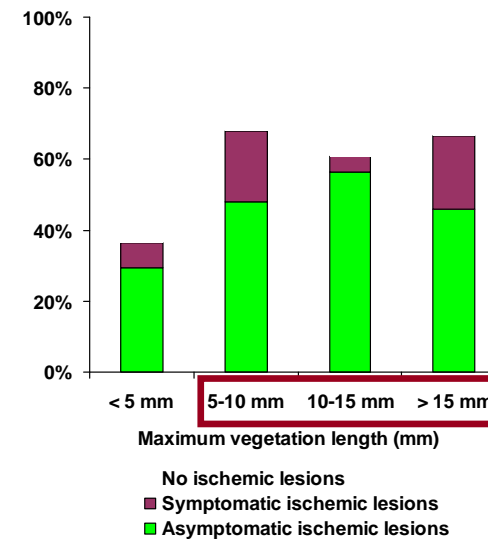
# Imagerie extra cardiaque en préopératoire et complications neurologiques

- Évaluer le risque embolique
  - ATCD embolique
  - Taille de la végétation

Lesion Characteristic	All Patients (n = 130), n (%)
Ischemic lesion	68 (52)
Large systematized ischemic lesion*	33 (25)
Small ischemic lesion	60 (46)

## Determinants of small and large ischemic lesions

	OR	IC 95%	p
Vegetation length	1.1 per mm	1.0-1.2	p=0.004
Non coagulase-negative IE	11.5	1.2-109.0	p=0.03



# Imagerie extra cardiaque en préopératoire et complications neurologiques

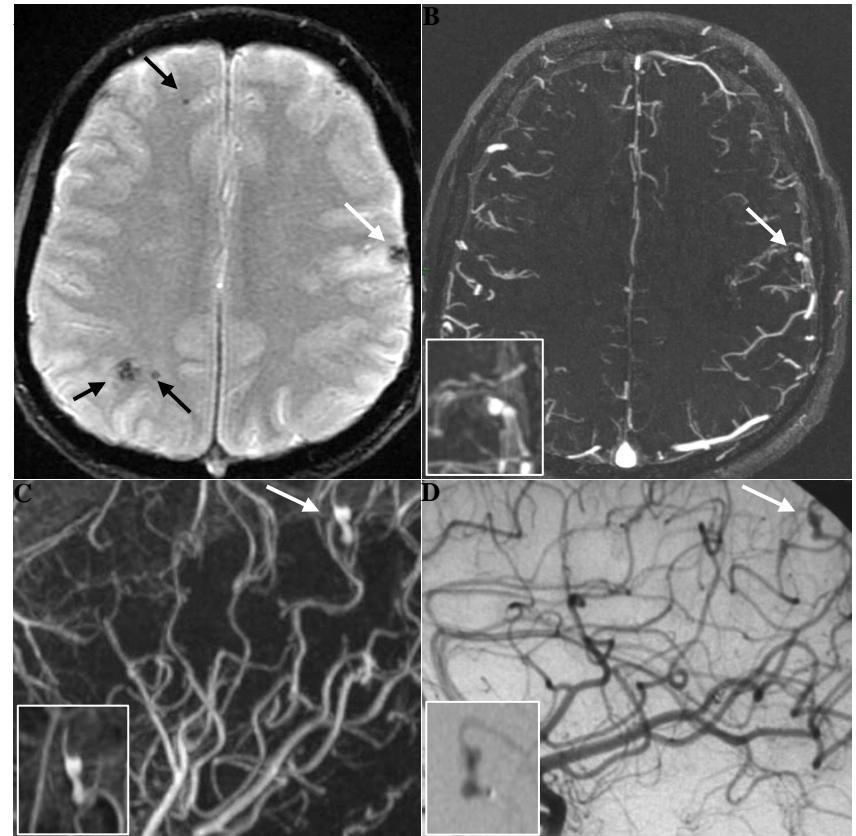
- **Evaluer le risque opératoire**
  - Détecter hémorragies intracérébrales pauci-symptomatiques
  - Risque hémorragique post chirurgical (microbleed) ?

# Microsaignements

## Contexte

Microsaignements (MS):

- décrits en IRM T2 EG chez les patients cérébro-vasculaires, FDR (HTA)
- biomarqueur de microangiopathie
- descriptions isolées dans l'endocardite



[Klein, lung et al Neurology 2007]

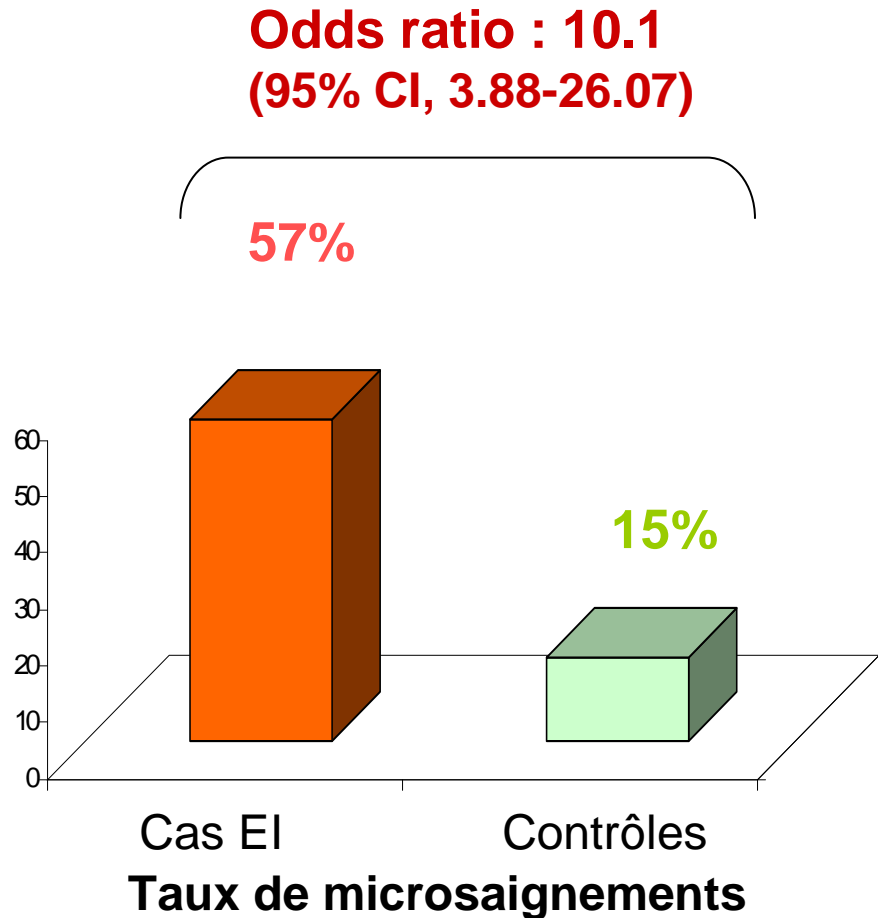
## Objectif de l'étude

Prévalence et association entre MS et EI

# Résultats

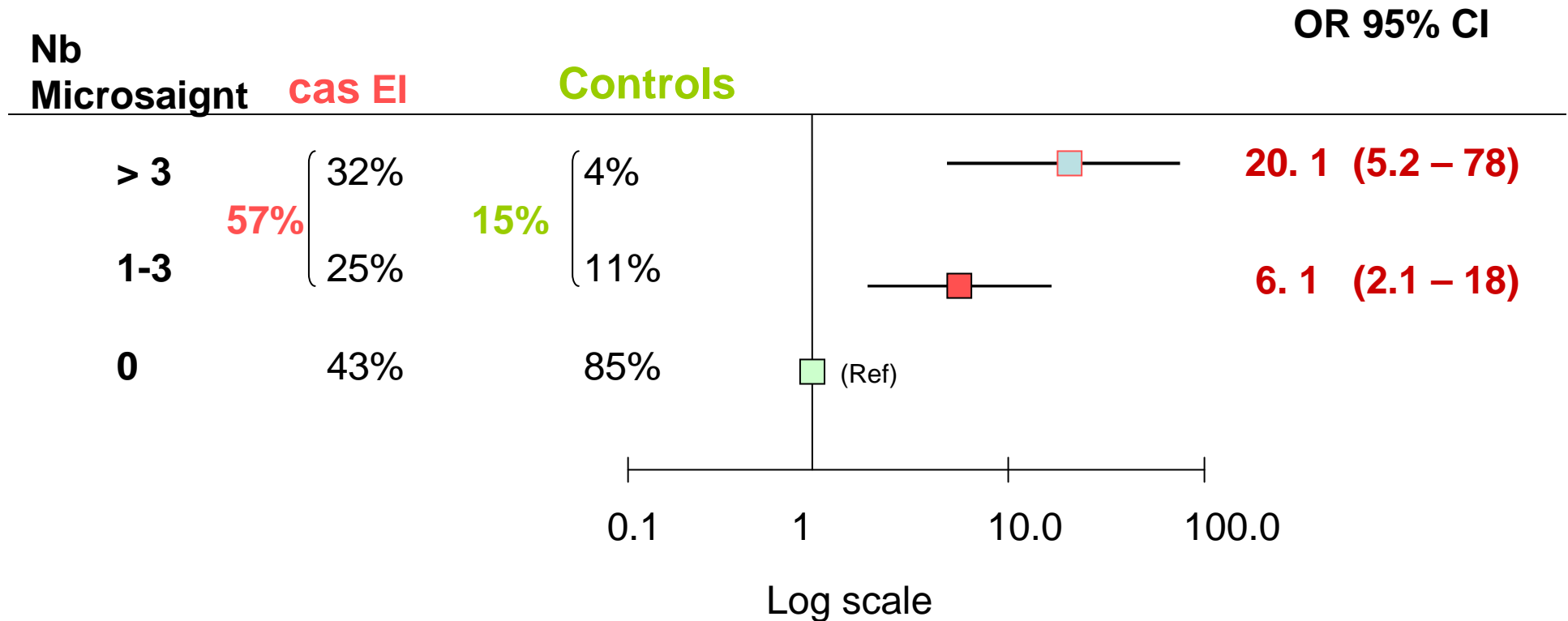
✓ Concordance interobservateur sur la présence de MS : 0.70 à 0.91 selon les régions cérébrales

✓ Prévalence des MS supérieure dans l'endocardite





# Résultats



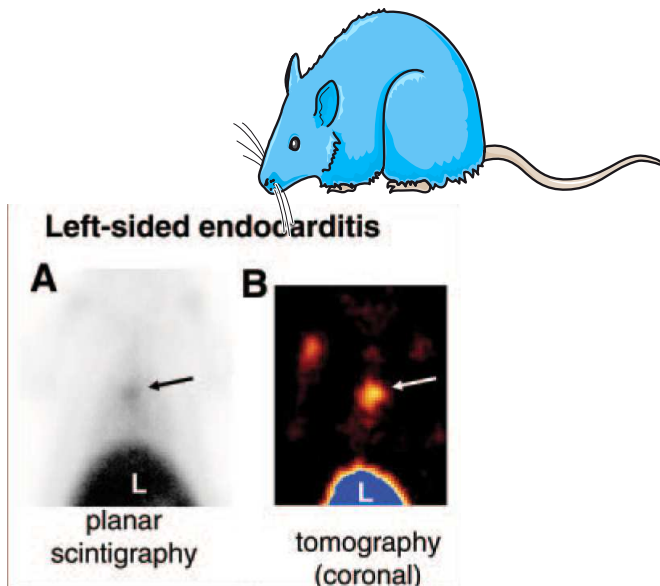
OR augmente avec le nb de MS

# Endocardite

- **Comment la prévenir ?**
- **Comprendre se développe-t-elle ?**
- **Comment améliorer son diagnostic ?**
- **Comment améliorer son pronostic ?**
  - Place de la chirurgie ?
  - Gestion des complications ?
  - Amélioration de l'ABie ?
  - Autres traitements: antiplaquettaire ...
- **Quel est son impact à long terme ?**

# Diagnostic maladie et des complications

Inserm U 698: JB Michel



## Protocole ANEXINNE 5

Annexine A5: ligand endogène de la PS d'affinité nanomolaire.

Cette glycoprotéine de 56 kDa couplée au 99mTechnétium (99mTc), peut être utilisée *in vivo* pour détecter l'expression de la PS dans l'apoptose ou l'activation plaquettaire.

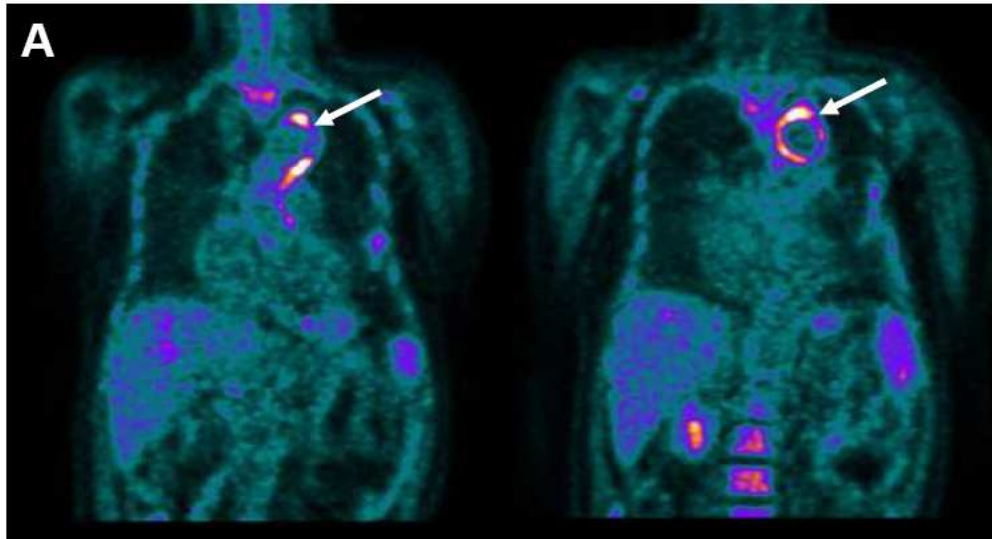
### Protocole de preuve de concept:

Sensibilité spécificité de l'annexine 5 à détecter la végétation d'EI et les embolies périphériques

Promoteur Inserm

**Coûts 190 000 euros**

# Diagnostic maladie et des complications

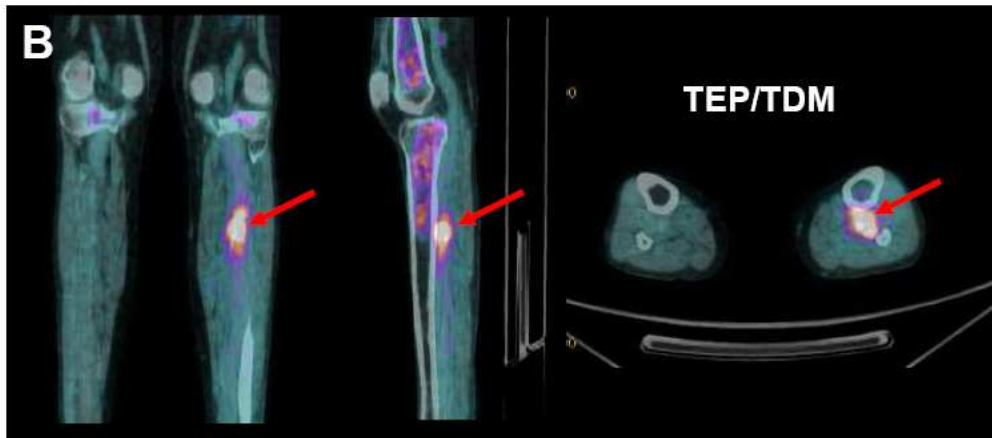


## Protocole TEPVENDO

Impact diagnostique du TEP Imagerie  
par TEP au 18FDG à la phase aiguë  
de l'endocardite infectieuse  
PHRC 2014

Coûts 280 000 euros

Inclusions en cours



# Endocardite

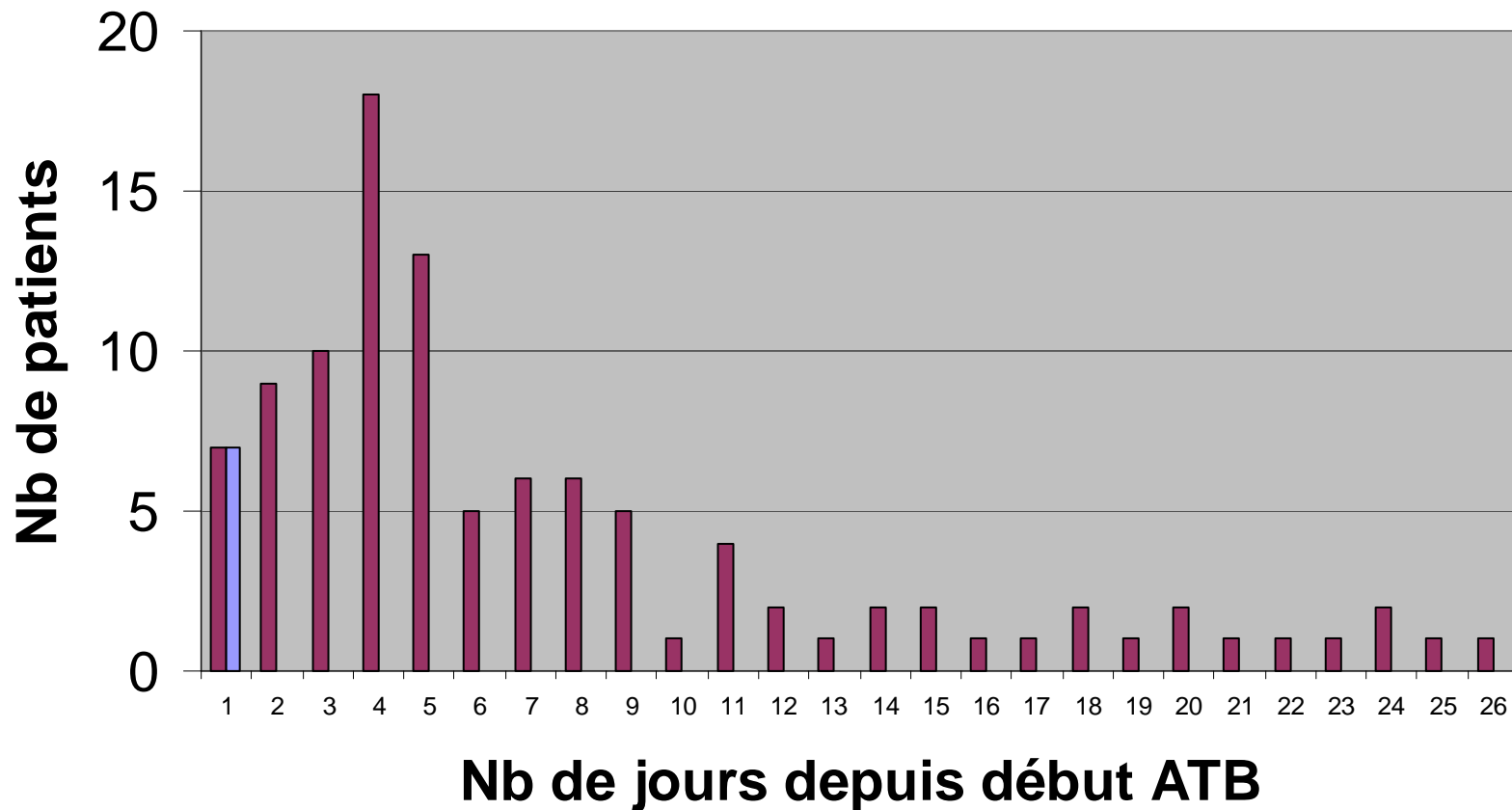
- **Comment la prévenir ?**
- **Comprendre se développe-t-elle ?**
- **Comment améliorer son diagnostic ?**
- **Comment améliorer son pronostic ?**
  - Place de la chirurgie ?
  - Gestion des complications ?
  - Amélioration de l'ABie ?
  - Autres traitements: antiplaquettaire ...
- **Quel est son impact à long terme ?**

# IMAGE

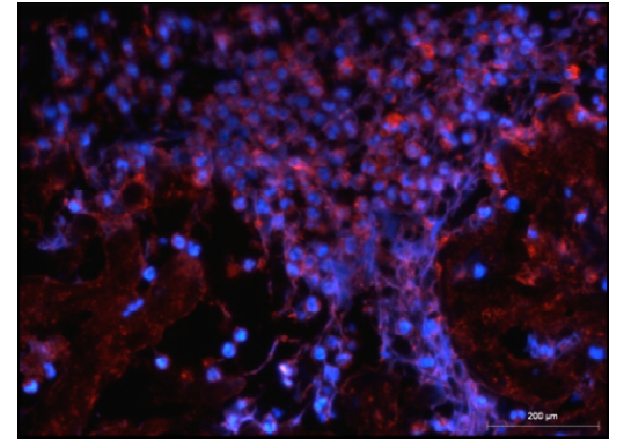
## Sérothèque/plasmathèque

105 patients avec au moins un prélèvements

70% des prélèvements avant J7

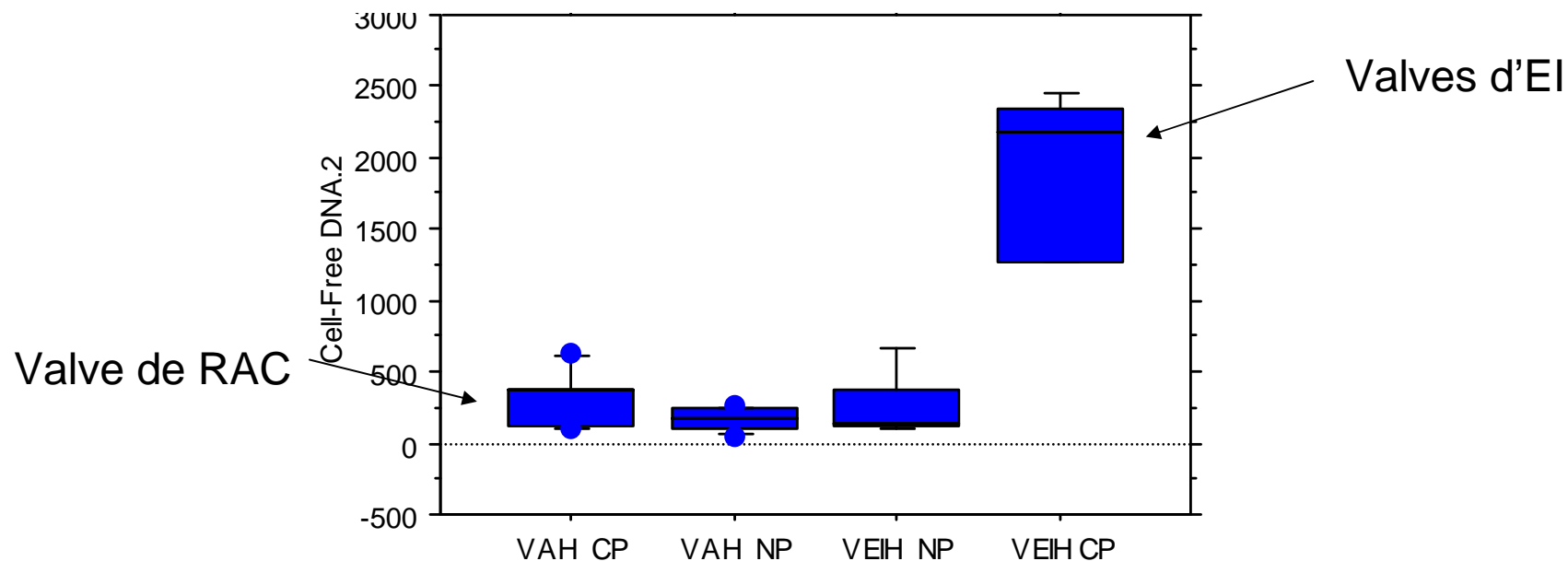


# Sérothèque



- Valves d'EI humaines
- Très important infiltrat neutrophilaire associé à la présence de bactéries
- Milieux conditionnés: forte concentrations d'ADN libre, probablement issu de « l'expulsion » de l'ADN des neutrophiles au cours de la formation des NETs (Neutrophil Extracellular Traps)

# Projets NETS



*Dosage de l'ADN libre dans les milieux conditionnés de valves aortiques humaines (issues de rétrécissement aortique calcifié, utilisées comme « contrôle négatif ») et valves endocarditiques. VAH = Valve Aortique Humaine, VEIH = Valve Endocarditique Infectée Humaine. CP = partie coupable (Calcifiée ou avec végétation). NP = Partie non-coupable (zones adjacentes aux calcifications pour le RAC et à la végétation pour l'endocardite).*



# **Biomarqueurs diagnostic**

- **NET, MMP9... facteurs pronostiques**
  - **Facteur diagnostic**
    - **Population adaptée**
    - **Patients avec suspicion haute d'EI**
- (PRE-IMAGE)**
- Niveau de certitude sur critère de Duke**
- Appel téléphonique à M3**

# Endocardite

- **Comment la prévenir ?**
- **Comprendre se développe-t-elle ?**
- **Comment améliorer son diagnostic ?**
- **Comment améliorer son pronostic ?**
  - Place de la chirurgie ?
  - Gestion des complications ?
  - Amélioration de l'ABie ?
  - Autres traitements: antiplaquettaire ...
- **Quel est son impact à long terme ?**

**Ampicilline + Gentamicine versus  
Ampicilline + Ceftriaxone pour le  
traitement des Endocardites à  
Entérocoque (Etude 'AGACEE')**

**Pierre Tattevin, Xavier Duval, François Alla,  
Vincent Le Moing, Thanh Doco-Lecompte, Bruno Hoen**

**Partenaires : AEPEI, GERICCO**

# L'étude RODEO

'Relais Oral Dans les Endocardites à staphylocoques multi-sensibles'

## Objectifs

- *"Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un relais PO par rapport un traitement parentéral classique complet dans les EI à staphylocoques multi-sensibles"*

## Design

- Multicentrique, national (France)
- Randomisé 1:1, sans insu, non-infériorité
- Dépôt PHRC (résultats en attente)

*L. Bernard, C. Pulcini, P. Tattevin PHRC*

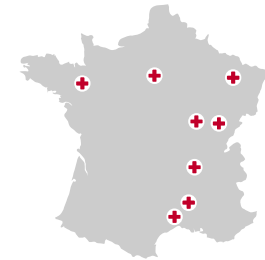
# Endocardite

- **Comment la prévenir ?**
- **Comprendre se développe-t-elle ?**
- **Comment améliorer son diagnostic ?**
- **Comment améliorer son pronostic ?**
  - Place de la chirurgie ?
  - Gestion des complications ?
  - Amélioration de l'ABie ?
  - Autres traitements: antiplaquettaire ...
- **Quel est son impact à long terme ?**

# Conclusions

- Partenariat
- Un groupe de pilotage uni
- Savoir partager
- Rebondir

# Virsta study group



**Clinical centres:** **Besançon:** Catherine Chirouze, Elodie Curlier, Cécile Descottes-Genon, Bruno Hoen, Isabelle Patry, Lucie Vettoretti. **Dijon:** Pascal Chavanet, Jean-Christophe Eicher, Marie-Christine Greusard, Catherine Neuwirth, André Péchinot, Lionel Piroth. **Lyon:** Marie Célard, Catherine Cornu, François Delahaye, Malika Hadid, Pascale Rausch. **Montpellier:** Audrey Coma, Florence Galtier, Philippe Géraud, Hélène Jean-Pierre, Vincent Le Moing, Catherine Sportouch, Jacques Reynes. **Nancy:** Nejla Aissa, Thanh Doco-Lecompte, François Goehringer, Nathalie Keil, Lorraine Letranchant, Hopher Malela, Thierry May, Christine Selton-Suty. **Nîmes:** Nathalie Bedos, Jean-Philippe Lavigne, Catherine Lechiche, Albert Sotto. **Paris:** Xavier Duval, Emila Ilic Habensus, Bernard Jung, Catherine Leport, Pascale Longuet, Raymond Ruimy. **Rennes:** Eric Bellissant, Pierre-Yves Donnio, Fabienne Le Gac, Christian Michelet, Matthieu Revest, Pierre Tattevin, Elise Thebault.

**Coordination and statistical analyses:** François Alla, Pierre Braquet, Marie-Line Erpelding, Laetitia Minary.

**Centre National de Référence des staphylocoques:** Michèle Bès, Jérôme Etienne, Anne Tristan, François Vandenesch.

**Erasmus University Rotterdam:** Alex Van Belkum, Willem Vanwamel.

**Sponsor CHU de Montpellier:** Sandrine Barbas, Christine Delonca, Virginie Sussmuth, Anne Verchère.

**Fundings:** French ministry of Health, Inserm

# AEPEI EI dents - Study group

- **Clinical centres:**

**Besançon:** Catherine Chirouze, Elodie Curlier, Cécile Descottes-Genon, Bruno Hoen, Isabelle Patry, Lucie Vettoretti. E. Euvrad, C. Meyer; **Nancy:** Nejla Aissa, Thanh Doco-Lecompte, François Goehringer, Nathalie Keil, Lorraine Letranchant, Hephher Malela, Thierry May, Christine Selton-Suty. A Westphal. **Paris:** François Bricaire, Xavier Duval, Emila Ilic Habensus, Bernard lung, Catherine Leport, Daniel Thomas ; F Chastre, M Wolff. MP. Bretheaux, N. Benyounes, S. Broda, C. Fargou, S. Millot, C. Messeka, S. Imbert; **Reims:** C Strady, P Nazeyrollas, G. Bourgeois ; **Rennes :** Pierre-Yves Donnio, Fabienne Le Gac, Christian Michelet, Matthieu Revest, Pierre Tattevin, Elise Thebault.

- **Coordination and statistical analyses:**

François Alla, Marie-Line Erpelding; Vanessa Moby, Nelly Agrinier, Aurélie Bannay

- **Fundings:**

FFC, AEPEI, Inserm