



Facteurs de prédisposition à la greffe bactérienne sur l'endocarde

Pr Vincent LE MOING

Maladies infectieuses et tropicales

CHU de Montpellier



**Je n'ai pas de lien d'intérêt
pour cette présentation**

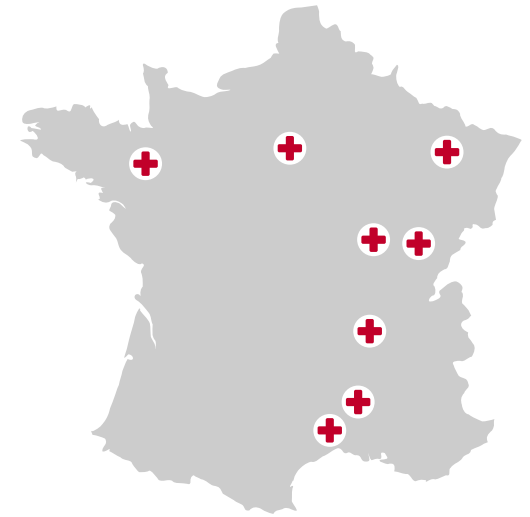
De quoi allons-nous parler ?

- **Physiopathologie:** quels facteurs de la bactérie ? et de l'endocardite? induisent la greffe de la première sur le second ?
- **Clinique:** peut-on se passer de l'échographie?
- Focus sur *Staphylococcus aureus*



Etude VIRSTA

- Cohorte observationnelle prospective
- 8 CHU français
- Avril 2009 – octobre 2011
- 2091 patients consécutifs
dont 2008 non admis pour EI
- Inclusion: 1^{ère} hémoculture positive à *S. aureus* (cas incidents)
- Exclusion: colonisation de cathéter sans bactériémie mineurs, adultes protégés, femmes enceintes



VIRSTA –

% d'EI en fonction du contexte

Setting of acquisition	Predisposing heart disease			Total
	Yes, prosthetic	Yes, native	No	
Community associated – IVDU	2/2 (100%)	1/3 (33.3%)	18/38 (47.4%)	21/43 (48.8%)
Community associated – non IVDU	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%)
Total	46/140 (32.9%)	69/350 (19.7%)	106/1518 (7%)	221/2008 (11%)

VIRSTA –

% d'EI en fonction du contexte

Setting of acquisition	Predisposing heart disease			Total
	Yes, prosthetic	Yes, native	No	
Community associated – IVDU	2/2 (100%)	1/3 (33.3%)	18/38 (47.4%)	21/43 (48.8%)
Community associated – non IVDU	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%)
Total	46/140 (32.9%)	69/350 (19.7%)	106/1518 (7%)	221/2008 (11%)

40% des EI surviennent en l'absence de prédisposition

VIRSTA –

% d’EI en fonction du contexte

Setting of acquisition	Predisposing heart disease			Total
	Yes, prosthetic	Yes, native	No	
Community associated – IVDU	2/2 (100%)	1/3 (33.3%)	18/38 (47.4%)	21/43 (48.8%)
Community associated – non IVDU	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%)
Total	46/140 (32.9%)	69/350 (19.7%)	106/1518 (7%)	221/2008 (11%)

Rarement 100% d’EI

Etude VIRSTA – Facteurs mesurés dans les 48 1^{ères} heures associés à l’EI Modèle réduit d’analyse multivariée (N=2008)

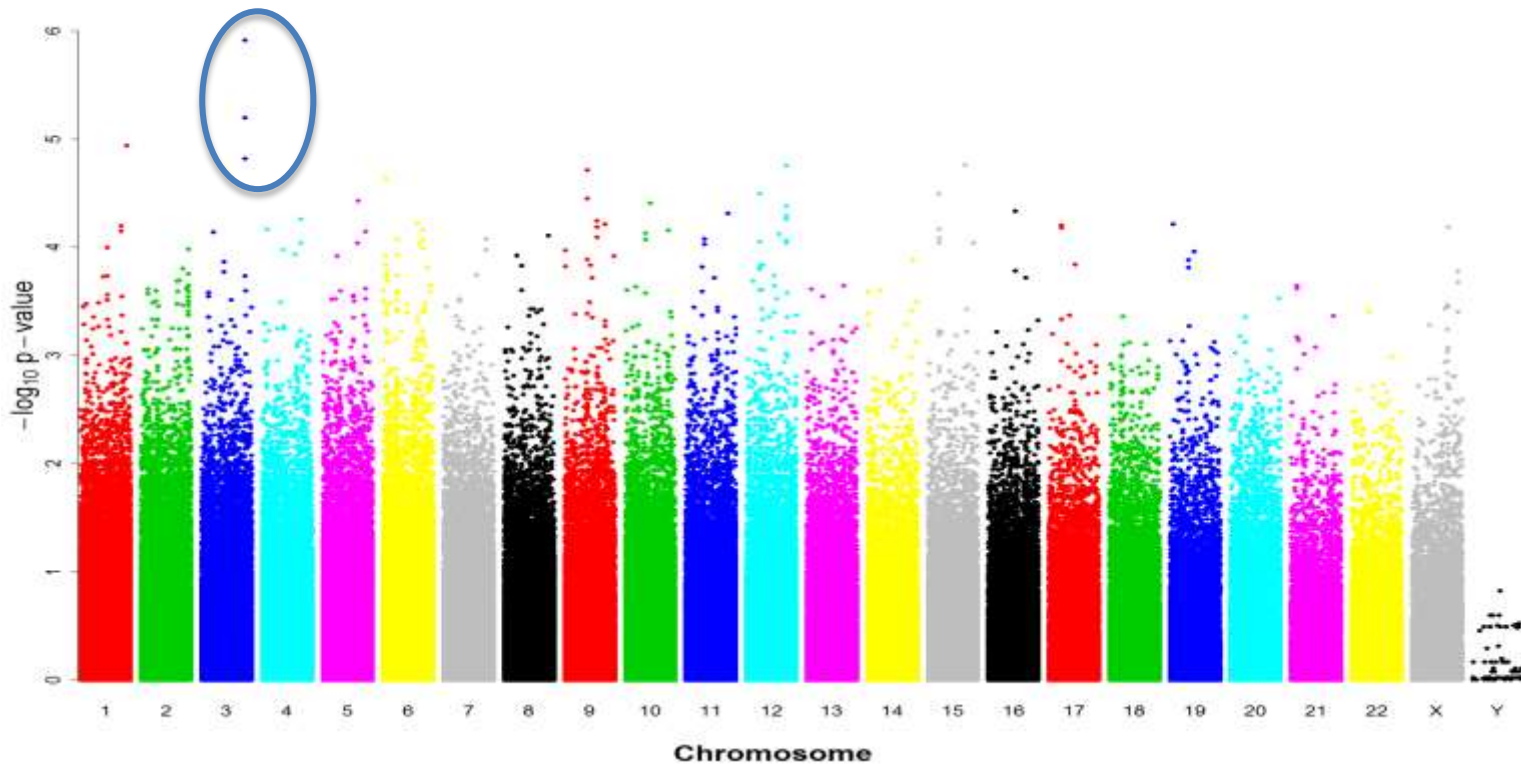
	Odds Ratio	(95% CI)	p-value
Central or peripheral emboli	11.0	(6.3 ; 19.1)	<0.0001
Meningitis	9.7	(3.2 ; 29.3)	<0.0001
Permanent intracardiac device or previous IE	7.3	(4.9 ; 10.8)	<0.0001
Native valvulopathy	3.6	(2.3 ; 5.6)	
IV drug user	5.4	(2.7 ; 10.9)	<0.0001
Prolonged bacteriemia	3.9	(2.7 ; 5.6)	<0.0001
Spondylodiscitis	3.1	(1.1 ; 8.5)	0.0297
Community or Non nosocomial HCR acquisition	2.6	(1.8 ; 3.7)	<0.0001
CRP > 190 mg/L	1.9	(1.3 ; 2.7)	0.0006
Severe sepsis or shock	1.8	(1.2 ; 2.6)	0.0016

Ce modèle n’explique que 37% de la variabilité

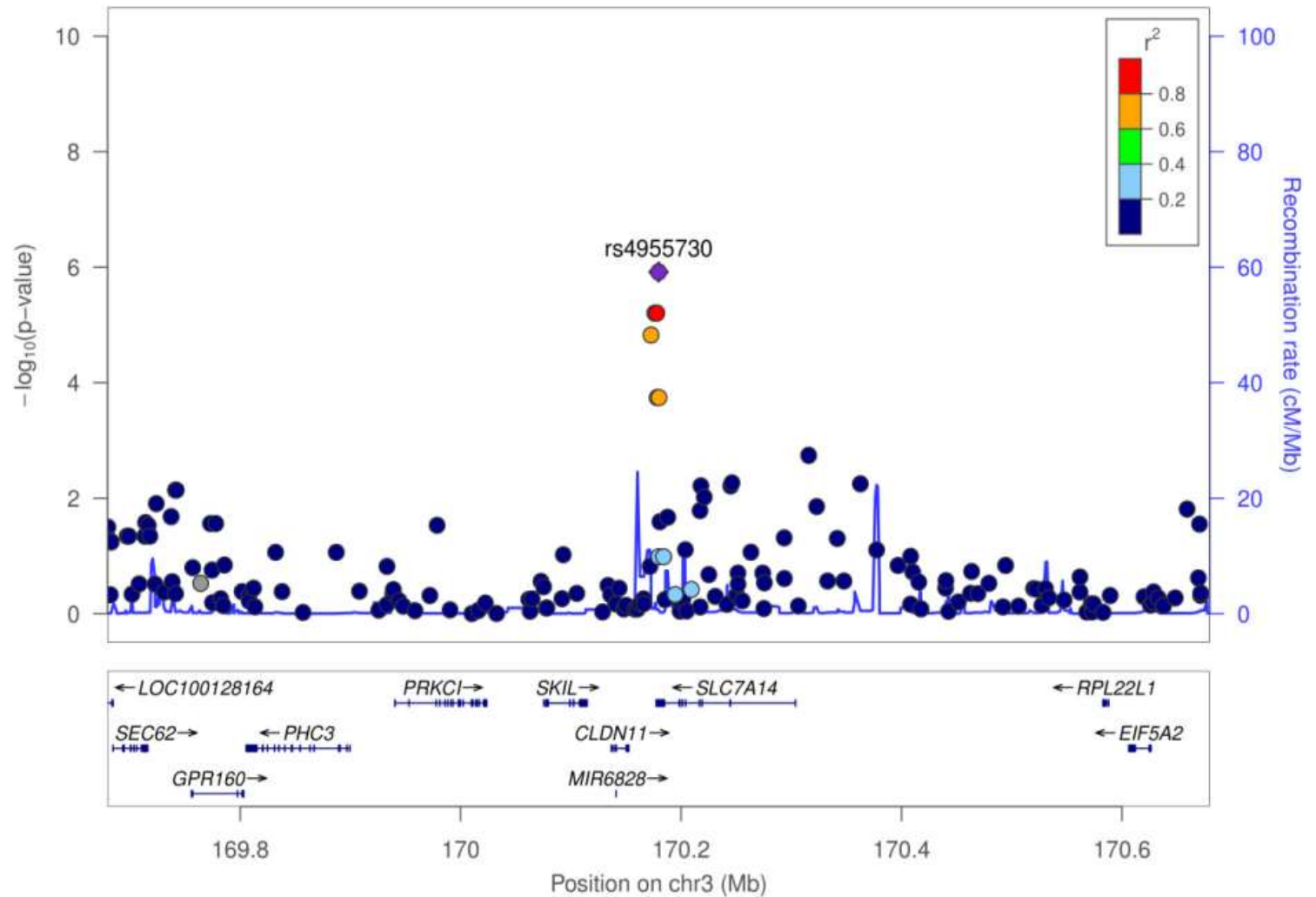
Est-ce l'hôte?

VIRSTA: étude cas-témoin nichée

Etude d'association pangénomique (GWAS)



4 loci proches situés sur le chromosome 3



4 loci proches situés sur le chromosome 3

VIRSTA- Etudes génétiques

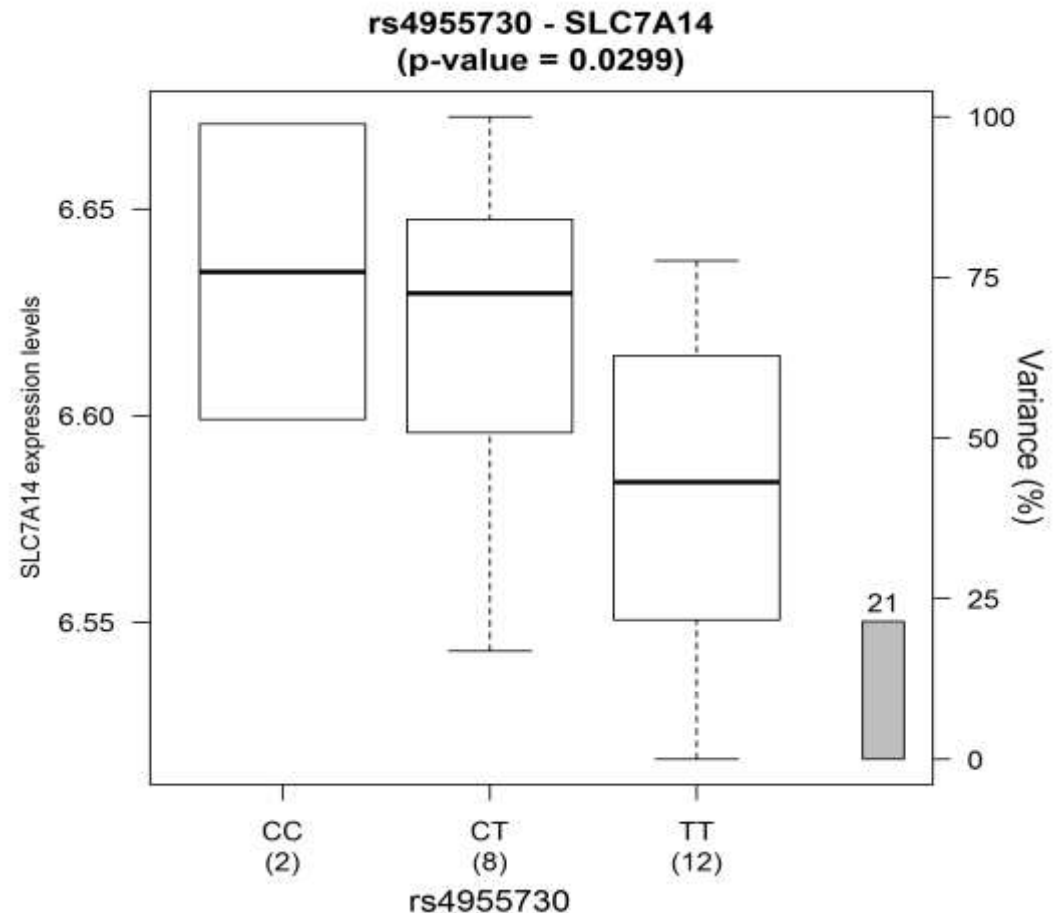
- Les allèles mineurs de ces 4 loci étaient associés à un risque plus faible d'EI (OR = 0.36; $p < 0.001$), suggérant un effet protecteur
- Ces loci sont situés à proximité du **gène SLC7A14**
- Deux études de réplication:
 - Résultats similaires en comparant les EI de VIRSTA à 486 patients de l'étude COFRASA atteints de rétrécissement aortique sans EI
 - Effet bien moindre dans la cohorte danoise DANSAB similaire à VIRSTA (OR = 0.84; $p = 0.46$)

SLC7A14 = le gène de l'EI ?

- Première suggestion d'un facteur génétique dans l'EI
- EI = maladie multifactorielle:
 - prédispositions génétiques éventuelles difficiles à mettre en évidence
 - la contribution génétique ne peut être que partielle
- Une réplication dans une cohorte indépendante génétiquement diverse est indispensable
- Le gène SLC7A14 (Solute Carrier Family 7, Member 14) code pour une protéine de transport glycosylée avec 14 domaines transmembranaires dont la fonction précise n'est pas connue
- Il est exprimé sur les fibroblastes, les astrocytes, et les **cellules endothéliales**

Niveau d'expression du gène SLC7A14 sur des valves aortiques humaines en fonction des allèles du SNP rs4955730

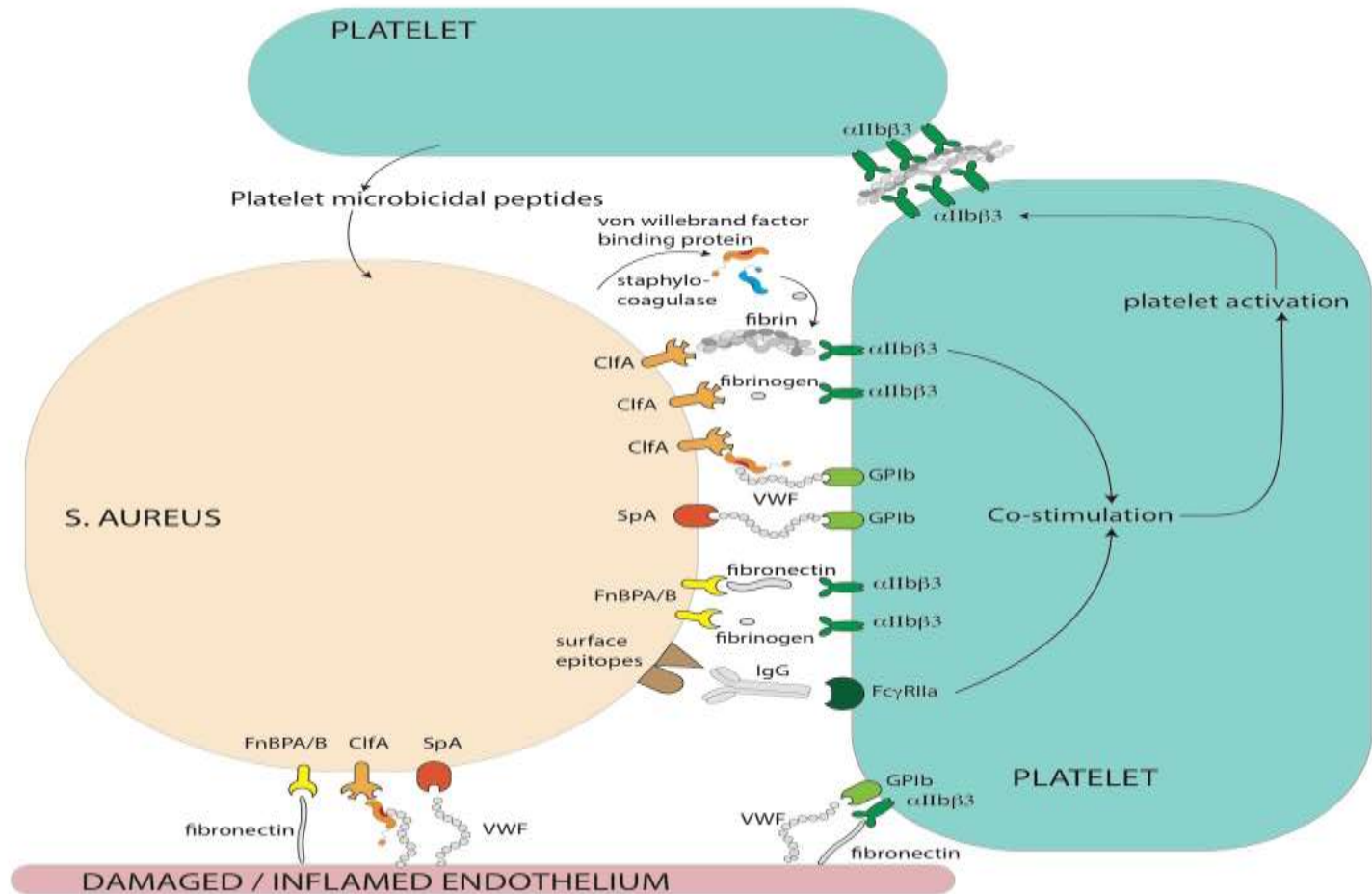
L'allèle mineur *rs4955730-C* pourrait protéger contre l'EI via une surexpression de la protéine SLC7A14 sur le tissu valvulaire



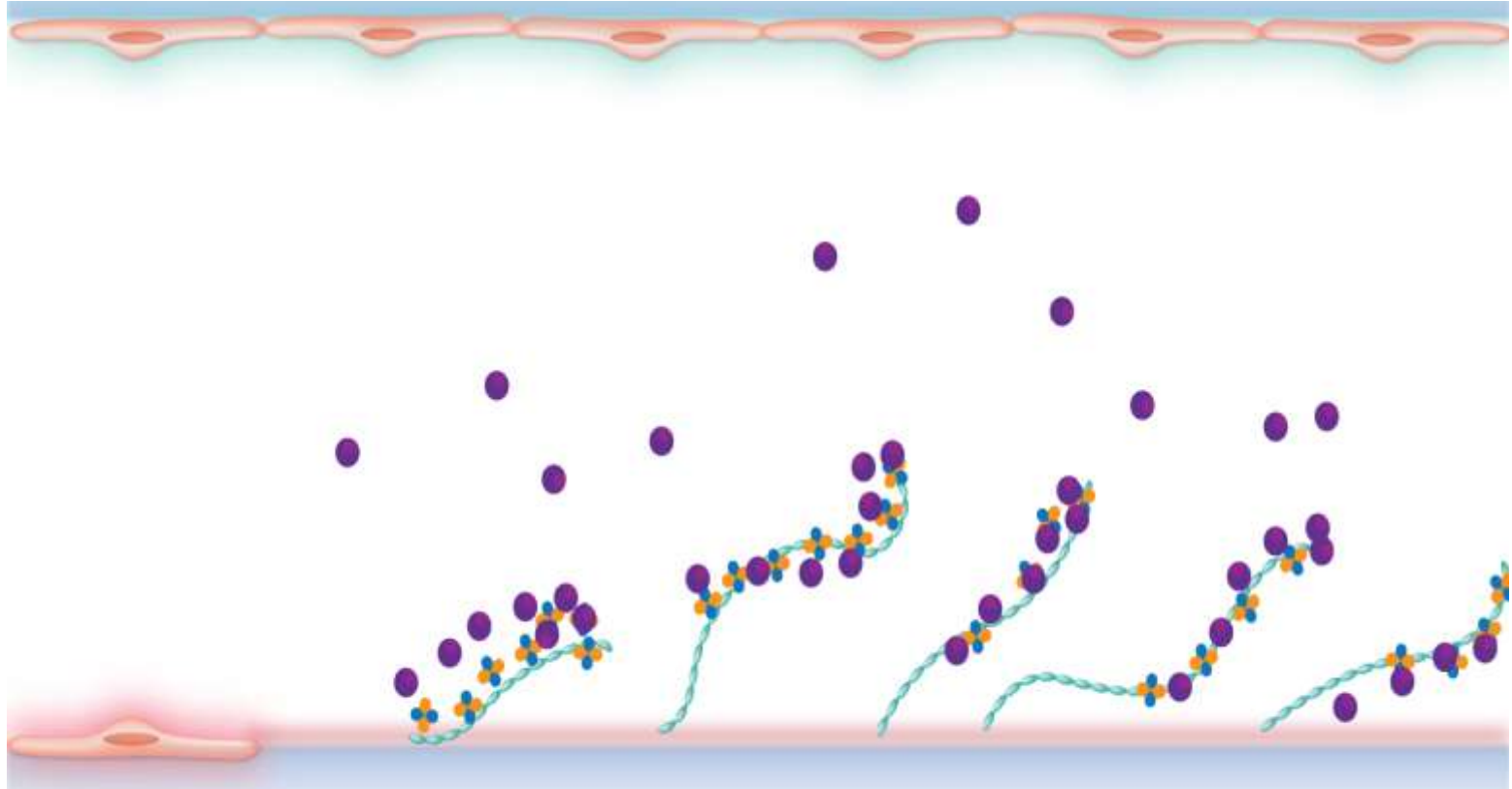
Est-ce la bactérie ?

- Facteurs bactériens favorisant l'EI :
 - adhésion au fibrinogène et à la fibronectine
 - adhésion aux plaquettes
 - adhésion au facteur Willebrand
 - production de biofilm chez *Enterococcus faecalis*
 - expression de superantigènes
 - production de staphylokinase
- Aucune association entre l'EI et des clones spécifiques ou des gènes de *S. aureus* n'a été mise en évidence de façon consensuelle jusqu'ici

Les synapses staphylocoque-plaquette et staphylocoque-endothélium



S. aureus et *Staph. lugdunensis* se lient sur l'endothélium via le facteur de Willebrand



Etude cas-témoin VIRSTA : phénotypes bactériens



Contents lists available at ScienceDirect

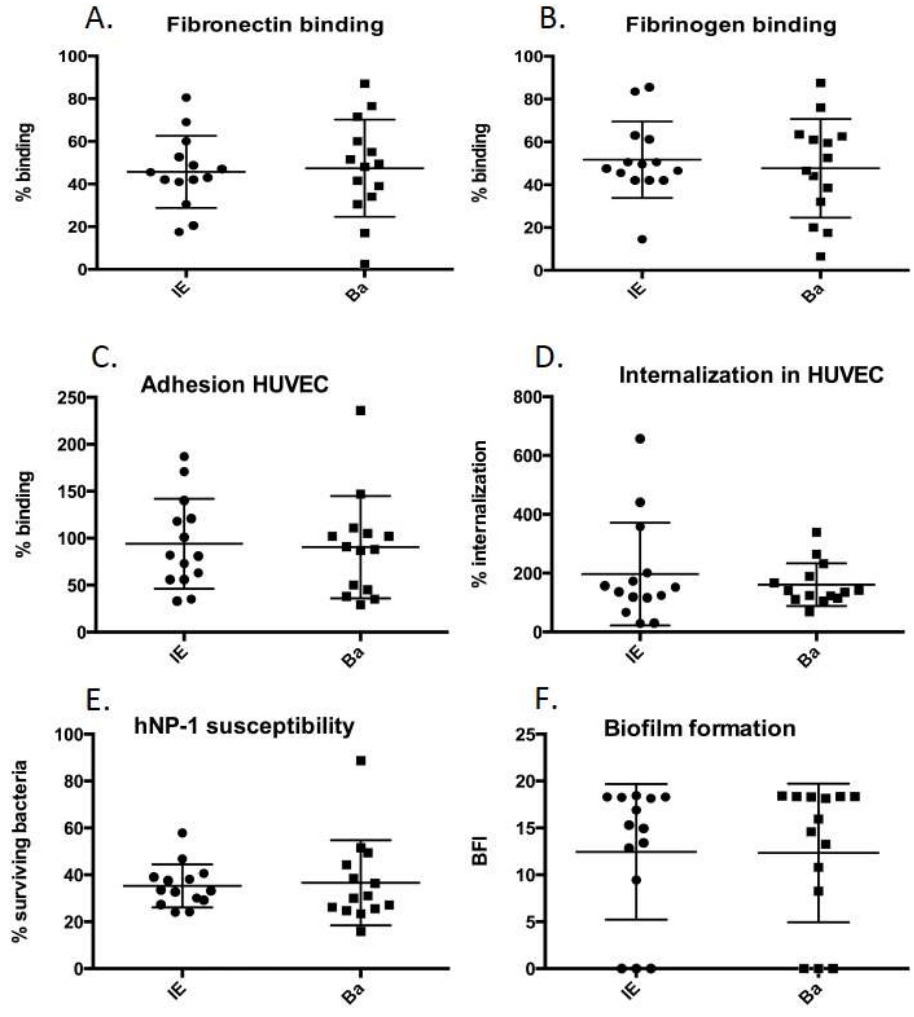
Infection, Genetics and Evolution

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/mbsgid

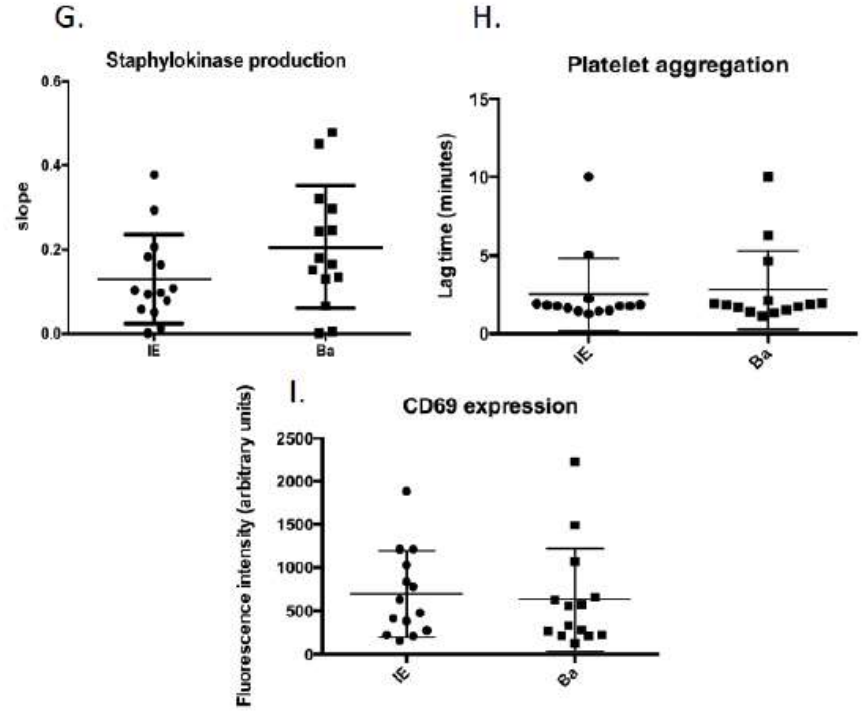


Staphylococcus aureus infective endocarditis versus bacteremia strains: Subtle genetic differences at stake

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



➔ Pas de différence significative
EI/Bactériémie



Etude cas-témoin VIRSTA– Génétique bactérienne (puces ADN)

Table 2

Distribution of clonal complexes (CC) in the two populations

Clonal complex (CC)	IE (%) n = 72	Bacteremia (%) n = 54	P ^a
CC5	13 (18.1)	12 (22.2)	0.65
CC8	7 (9.7)	4 (7.4)	0.76
CC15	11 (15.3)	2 (3.8)	0.04
CC30	5 (6.9)	7 (13)	0.36
CC45	10 (13.9)	5 (9.3)	0.58
CC398	6 (8.3)	2 (3.8)	0.46
Others ^b	18 (25)	22 (40.7)	0.08

Abbreviations: IE, infective endocarditis.

^a Statistical association was estimated using Fisher's exact test.

^b CC1, CC7, CC9, CC12, CC22, CC25, CC59, CC88, CC97, CC101, CC121, CC152, CC182, CC188.

Table 3Frequency of the genes detected by DNA microarray in *S. aureus* IE and bacteremia isolates.

Gene or allele	IE isolates (%) n = 72	Bacteremia isolates (%) n = 54	P-value ^d
<i>Adhesin encoding genes</i>			
<i>fnbA</i>	72 (100)	54 (100)	1.000
<i>fnbB</i>	65 (90.3)	46 (85.2)	0.416
<i>clfA</i>	72 (100)	54 (100)	1.000
<i>clfB</i>	72 (100)	54 (100)	1.000
<i>cna</i> ^(b)	32 (44.4)	26 (48.1)	0.718
<i>spa</i>	72 (100)	54 (100)	1.000
<i>sdrC</i>	72 (100)	53 (98.1)	0.432
<i>sdrD</i>	56 (77.8)	43 (79.6)	0.834
<i>bbp</i>	66 (91.7)	49 (90.7)	1.000
<i>ebpS</i>	72 (100)	54 (100)	1.000
<i>map/eap</i>	71 (98.6)	48 (88.9)	0.042
<i>Toxin encoding genes</i>			
<i>eta</i>	1 (1.4)	1 (1.9)	1.000
<i>eth</i>	0 (0)	1 (1.9)	0.433
<i>tstI</i>	7 (9.7)	8 (14.8)	0.416
<i>sea</i>	12 (16.7)	5 (9.3)	0.301
<i>seb</i>	6 (8.3)	8 (14.8)	0.272
<i>sec</i>	10 (13.9)	2 (3.7)	0.070
<i>sed</i>	7 (9.7)	5 (9.3)	1.000
<i>see</i>	0 (0)	0 (0)	1.000
<i>seg</i>	34 (47.2)	35 (64.8)	0.074
<i>seh</i>	2 (3.2)	4 (7.4)	0.400
<i>sei</i>	34 (47.2)	35 (64.8)	0.072
<i>sej</i>	7 (9.7)	5 (9.3)	1.000
<i>lukSF-PV</i>	0 (0)	4 (7.4)	0.031
<i>hla</i> ^(c)	71 (98.6)	49 (90.7)	1.000
<i>hlb</i> ^{1,2,3 (d)}	48 (66.7)	44 (81.5)	0.074
<i>func_hlb</i> ^(e,f)	9 (12.5)	9 (16.7)	0.601
<i>Other putative virulence factors encoding genes</i>			
<i>icaA</i>	72 (100)	54 (100)	1.000
<i>chp</i> ^(g)	46 (63.9)	32 (59.3)	0.453
<i>Regulation encoding genes</i>			
<i>agrI</i>	33 (45.8)	22 (40.7)	0.587
<i>agrII</i>	28 (38.9)	17 (31.5)	0.446
<i>agrIII</i>	8 (11.1)	11 (20.4)	0.213
<i>agrIV</i>	3 (4.2)	4 (7.4)	0.462

→ Pas d'association de l'EI avec

- des complexes clonaux spécifiques
- des gènes spécifiques

Modèle prédictif basé sur 8 marqueurs

Marker	<u>Weight</u>
<i>setC/selx</i>	1.000
<u><i>sea</i></u>	0.620
<u><i>seb</i></u>	-0.510
<i>hlb123</i>	-0.463
Q2YUB3	-0.460
<u><i>ermA</i></u>	0.442
<i>sec</i>	0.412
<i>sel</i>	0.412
Constant	-0.527

Ces marqueurs ne sont probablement causaux

- *résistance aux macrolides*
- *béta-hémolysine*
- *superantigènes jouent dans des sens opposés*

- *Déséquilibre de liaison ?*

Les souches de *S. aureus* avec un score > 0 sont assignées au groupe Ei

Peut-on se passer de l'échocardiographie en cas de bactériémie à CG+ responsable d'EI ?

- Devant une bactériémie à *S. aureus*, entérocoque, streptocoque non groupable, la réalisation d'une échocardiographie est le plus souvent nécessaire à la validation des critères de la Duke University
- Les indications et les modalités (ETT ? ETO ?) de cet examen ne sont toutefois pas consensuelles

Le score VIRSTA, estimation *a priori* du risque d'EI en cas de bactériémie à *S. aureus*

Variables mesurées à 48 heures

.632 Bootstrap procedure

β' Weight

Cerebral or peripheral emboli	2.37	5
Meningitis	2.31	5
Permanent intracardiac device or previous IE	2.02	4
Pre-existing native valve disease	1.29	3
Intravenous drug use	1.77	4
Persistent bacteremia	1.40	3
Vertebral osteomyelitis	1.15	2
Community or non nosocomial health care associated acquisition	0.96	2
Severe sepsis or shock	0.72	1
C-reactive protein >190 mg/L	0.65	1

Performances du score VIRSTA pour prédire l'existence d'une EI

Score	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Patients with IE with the corresponding value	Total Nb of patients with the corresponding value
0	99.29 (99.23 ;99.34)	18.48 (17.29 ;19.60)	13.14 (12.15 ; 14.20)	99.52 (99.49 ; 99.55)	1	331
1	97.16 (96.06 ;98.65)	32.20 (30.80. 33.51)	15.09 (13.93 ; 16.24)	98.92 (98.42 ; 99.47)	5	250
2	95.83 (94.31 ; 97.79)	44.18 (42.60 ;45.59)	17.55 (16.22 ;18.86)	98.83 (98.41 ; 99.40)	3	217
3	85.52 (82.25 ; 88.64)	61.92 (60.51 ; 63.32)	21.77 (20.04 ; 23.52)	97.18 (96.54 ; 97.81)	23	341
4						239
5						174
6						169
7						99
8						55
9						51
≥ 10	20.36 (17.02 ; 23.81)	99.44 (99.21 ; 99.65)	81.82 (75.00 ; 88.24)	90.99 (90.12 ; 91.79)	59	82

Score VIRSTA < 3

- VPN: 98,8%
- LR - = 0.2
- 40% de la population
- Probabilité d'EI : 1.1%

Performances du score VIRSTA pour prédire l'existence d'une EI

Score	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Patients with IE with the corresponding value	Total Nb of patients with the corresponding value
Score VIRSTA > 5						
• VPP: 44,6%						
• LR+ = 6						
• 19% de la population						
• Probabilité d'EI de 32%						
6	57.92 (53.90 ; 62.06)	91.10 (90.18 ; 92.02)	44.60 (40.92 ; 48.37)	94.60 (93.90 ; 95.26)	1	331
7	45.70 (41.51 ; 49.65)	95.13 (94.47 ; 95.84)	53.72 (49.14 ; 58.57)	93.41 (92.67 ; 94.10)	5	250
8	38.46 (34.55 ; 42.35)	97.31 (96.83 ; 97.80)	63.91 (58.38 ; 69.14)	92.75 (91.97 ; 93.45)	3	217
9	26.70 (23.18 ; 30.24)	98.71 (98.39 ; 99.04)	71.95 (65.42 ; 78.43)	91.59 (90.77 ; 92.38)	23	341
≥ 10	20.36 (17.02 ; 23.81)	99.44 (99.21 ; 99.65)	81.82 (75.00 ; 88.24)	90.99 (90.12 ; 91.79)	16	239
					18	174
					27	169
					27	99
					16	55
					26	51
					59	82

Stratification du risque d'EI pour guider la réalisation de l'échographie

Trois groupes de patients atteints de bactériémie à *S. aureus* pourraient être distingués:

- faible risque d'EI (**faible probabilité pré-test**) = pas d'ETT
- risque intermédiaire d'EI = ETT et ETO si anormale
- risque élevé d'EI (**probabilité pré-test élevée**) = ETO systématique

En fonction du score VIRSTA:

- faible risque d'EI =
Score VIRSTA < 3
- risque élevé d'EI =
Score VIRSTA > 5

Streptocoques non β -hémolytiques: Score HANDOC

Comparaison des EI certaines (Duke) aux patients avec EI exclue (ETO négative ou absence de rechute à M6 après un traitement court) dans deux cohortes de bactériémies à streptocoque

Acronyme	Variable	Cotation
Heart	Valve disease	+1
Aetiology	<i>S. bovis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. mutans</i>	+1
	<i>S. anginosus</i>	-1
Nb cultures	> 2 blood cultures +	+1
Duration	Symptoms \geq 7 jours	+1
Only one	Monomicrobial	+1
Communitary	Community-acquired	+1

Si score \geq 3 faire une échographie

Sunnerhagen T, Clin Infect Dis 2018

Streptocoques non β -hémolytiques: risque d'EI

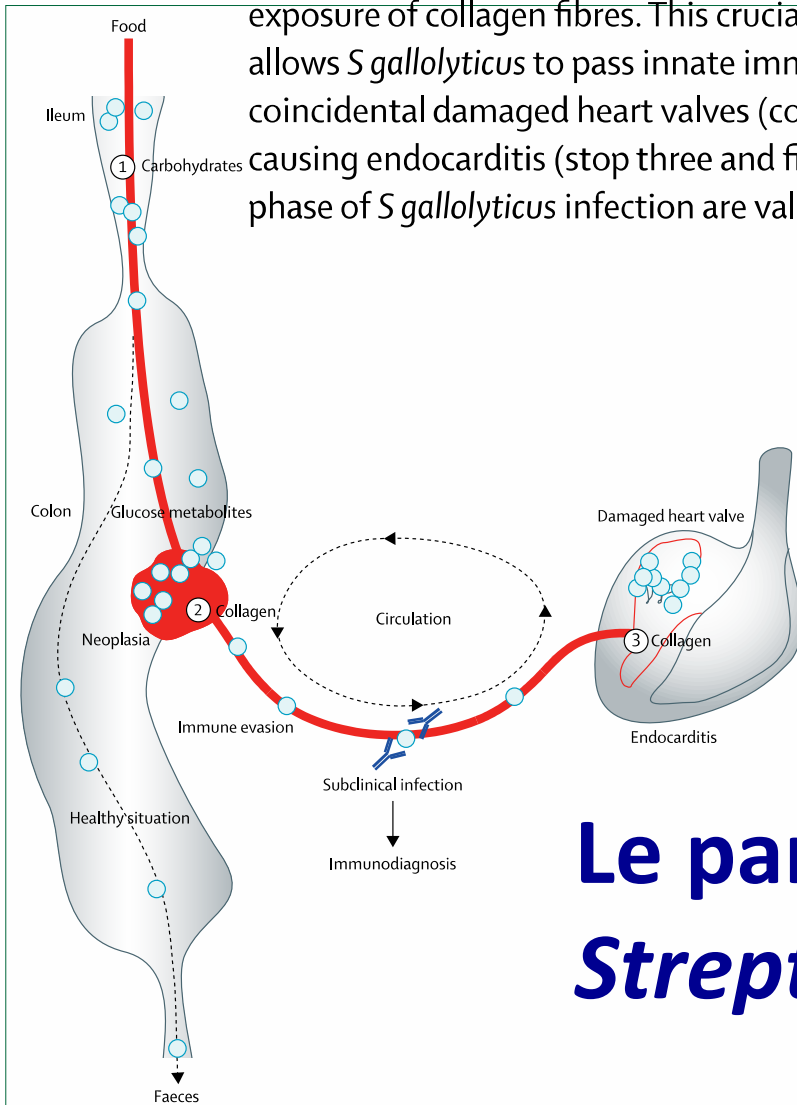
Espèce	N bactériémies évaluables	%EI
<i>S. mitis</i>	65	6%
<i>S. mutans</i>	8	50%
<i>S. sanguinis</i>	39	28%
<i>S. salivarius</i>	27	7%
<i>S. bovis</i>	16	31%
<i>S. anginosus</i>	64	0%
Autres	13	8%

⇒ **Faut-il préciser la liste des microorganismes typiques dans les critères de la Duke University ?**

(actuellement: *S. viridans*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*))

Figure: The three-stop itinerary of *S gallolyticus gallolyticus* endocarditis

S gallolyticus enters the human intestine via dietary factors and can survive in the carbohydrate-rich surroundings of the ileum (stop one). Upon passage into the nutrient-poor environment of a healthy colon, the bacterium is outcompeted by resident microbiota and exits through faecal excretion. However, colonic neoplasia provides a second *S gallolyticus* colonisation site because of altered nutrient availability (eg, glucose metabolites) and exposure of collagen fibres. This crucial second stop forms the transit into the circulation where its inert surface allows *S gallolyticus* to pass innate immune security. In a few susceptible patients with colorectal cancer and coincidental damaged heart valves (collagen deposition), the bacterium might eventually become noticeable by causing endocarditis (stop three and final destination). Consequently, serological assays that detect the stealth phase of *S gallolyticus* infection are valuable diagnostic devices for occult colonic malignancy.



Risque d'EI: 75% au moins

Le paradoxe de *Streptococcus gallolyticus*

Bolleij, Lancet Infect Dis 2013

Entérocoques: score NOVA

Pas d'échographie si score < 4

Table 4. Score for Assessing the Risk of Infective Endocarditis in Patients With Enterococcal Bloodstream Infections

Variable	Points	Odds Ratio (95% Confidence Interval)
Number of positive blood cultures (N)	5	9.9 (2.2–40.6)
Unknown origin of bacteremia (O)	4	7.7 (2.5–23.8)
Prior valve disease (V)	2	3.7 (1.6–8.7)
Auscultation of a heart murmur (A)	1	1.8 (.77–4.3)
Total	12	

Certaines variables sont communes avec les scores staphylococciques.

Possibilité d'un score global pour les CG+ ?

En bref

- La recherche de facteurs de prédisposition de l'EI autres que ceux déjà bien établis (valvulopathie, matériel, toxicomanie) est décevante
- L'approche diagnostique d'un patient atteint de bactériémie à risque d'EI pourrait être orientée par des scores clinico-biologiques
- La liste des streptocoques typiques d'EI des critères de Duke pourrait être précisée
 - *S. mutans* et *S. sanguinis* mais pas *S. mitis* ni *S. salivarius*
 - *S. gallolyticus* plutôt que *S. bovis*

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, Hephher Malela, Thierry May, Christine Selton-Suty. **Nîmes:** Nathalie Bedos, Jean-Philippe Lavigne, Catherine Lechiche, Albert Sotto. **Paris:** Xavier Duval, Emila Ilic Habensus, Bernard lung, 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, Sébastien Devillard, Sébastien Dufour, Marie-Line Erpelding, Laetitia Minary. Soline Siméon, Sarah Tubiana

Centre National de Référence des staphylocoques: Michèle Bès, Coralie Bouchiat, Jérôme Etienne, Karen Moreau, Anne Tristan, François Vandenesch.

Erasmus University Rotterdam: Alex Van Belkum, Willem Vanwamel

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec Emilie Lavoie-Charland, Yohann Bossé

Département de cardiologie GH Bichat Paris: David Messika-Zeitoun

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

Fundings: French ministry of Health, Inserm



**2E CONGRES
DES
INFECTIOLOGUES
EN OCCITANIE**

MONTPELLIER

**27 ET 28 SEPTEMBRE
2018**

renseignements et inscription :
catherine.lechiche@chu-nimes.fr ou v-le_moing@chu-montpellier.fr