



Quand rechercher une endocardite en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus* ?

Vincent Le Moing,
CHU de Montpellier
pour le groupe d'étude VIRSTA

Contexte

- *Staphylococcus aureus* est devenu le 1^{er} microorganisme responsable d'endocardite infectieuse (EI) dans les pays riches (Fowler JAMA 2005, Selton-Suty CID 2012)
- Les causes et les mécanismes de la greffe à l'endocarde en cas de bactériémie à *S. aureus* restent encore méconnus pour de nombreux patients
 - les facteurs cardiaques (valvulopathie, matériel) ou comportementaux (usage de drogues injectées) n'expliquent qu'une partie des EI à *S. aureus*
 - les données de génétique bactérienne sont contradictoires et probablement biaisées (Nienaber JID 2011; Tristan Plos One 2013)
 - pas de données de génétique de l'hôte
- Pas d'étude épidémiologique prospective de grande ampleur dans la littérature récente (Chang, Medicine 2003)

Objectifs de l'étude VIRSTA

Identifier les facteurs associés
à l'existence d'une EI
en cas de bactériémie à *S. aureus*

en intégrant les facteurs épidémio-cliniques,
la génétique de l'hôte
et celle de l'agent infectieux

Méthodes – L'étude VIRSTA

- Huit CHU: Besançon, Dijon, Lyon, Nancy, Nîmes, Montpellier, Bichat-Claude Bernard (Paris), Rennes
- Suivi prospectif de toutes les bactériémies à *S. aureus* (≥ 1 hémocultures positives) de l'adulte diagnostiquées entre avril 2009 et décembre 2011
 - colonisation de cathéter exclues
 - femmes enceintes et majeurs sous tutelle non inclus
- Données cliniques et thérapeutiques
- Incitation à la réalisation d'une échographie cardiaque, de préférence par voie transœsophagienne
- Classification de chaque cas par un comité local de validation en EI certaine, possible ou exclue selon la classification de Duke-Li
- Etude cas-témoin nichée: séquençage du génome entier de l'hôte et de l'agent infectieux

Analyses statistiques

- Sélection des patients n'ayant pas été transférés dans les centres participants pour la prise en charge d'une EI
- Etude des facteurs associés à l'existence d'une EI certaine
 - variables épidémio-cliniques mesurées lors du diagnostic de bactériémie
 - régression logistique multivariée

Population

- 2091 patients inclus dont 2008 non transférés pour EI
- Hommes: 65%, âge médian 70 ans (IQR: 58-81)
- Comorbidités:
 - Pronostic vital engagé 51%
 - Diabète sucré 28%
 - Hémodialyse 11%
 - Cancer 30%
 - Immunodépression 37%
- Prédisposition cardiaque connue
 - Prothèse valvulaire 8%
 - Autre valvulopathie 18%
 - Matériel endocavitaire 11%
(défibrillateur et PM)
- Usage de drogues injectées: 3%
- Prothèse articulaire: 8%

Bactériémies

Porte d'entrée présumée:

Non identifiée	20%
Usage de drogues injectées	2%
Abord vasculaire	28%
Chirurgie	15%
Peau	19%
Autres	16%

Lieu présumé de la contamination

Nosocomial	53%
Lié au soin non nosocomial	17%
Communautaire	27%
Indéterminé	3%

Méticillino-résistance 19%

Sepsis grave	25%
Choc septique	18%

Décès intra-hospitalier 26%

Endocardites

- 1200 patients (60%) ont eu une échographie cardiaque dont la moitié une ETO
- EI certaines: 221 (11%)
 - critères pathologiques: 24
 - critères cliniques: 197
 - 2 majeurs: 138
 - 1 majeur, 3 mineur: 57
 - 5 mineurs: 2
- Mortalité intra-hospitalière: 35% ($p = 0,003$ pour la comparaison avec les bactériémies sans EI)

Principales complications

Complications	% ensemble des patients n = 2091	% si EI n = 296	p
Sepsis grave	30	60	< 0.001
Choc septique	16	34	< 0.001
AVC	2	25	< 0.001
Abcès du cerveau	0	6	< 0.001
Méningite	1	5	< 0.001
Ostéoarthrite	16	22	0.009
Infection de prothèse articulaire	4	3	NS
Handicap à S12 chez les survivants	55	58	NS

Facteurs initiaux associés à l'EI

modèle multivarié final

Variable	Modalité	% EI	OR ajusté (IC 95%)
Diabète	oui	7,8	0,57 (0,4-0,8)
	non	12,3	1
Usage de drogue IV	oui	38,1	5,79 (3,1-10,7)
	non	10,1	1
Cardiopathie prédisposante	aucune	7,0	1
	prothèse valvulaire	32,9	9,95 (6,3-15,7)
	autre	19,7	4,38 (3,1-6,3)
Lieu présumé de la contamination	communautaire	20,5	3,92 (2,7-5,7)
	lié au soin	11,9	2,39 (1,5-3,7)
	nosocomial	6,4	1
Délai entre symptômes et 1 ^{ère} hémoculture	< 1 jour	7,8	1
	≥ 1 jour	14,4	1,49 (1,1-2,1)
C-réactive protéine	< 190 mg/l	7,6	1
	≥ 190 mg/l	15,2	2,19 (1,6-3,0)

Facteurs associés à l'EI (2)

- Ce modèle n'explique que 24% de la variabilité
- Autres facteurs étudiés non associés à l'EI: âge, sexe, score de MacCabe, immunodépression, sensibilité à la pénicilline et à la méticilline
- Autres facteurs associés à l'EI mais non inclus dans le modèle final:
 - porte d'entrée non identifiée (EI: 14,9%) ou fistule artério-veineuse (EI: 22,5%)
 - matériel endocavitaire (EI: 18,4%)
- Analyses de robustesse : résultats similaires
 - EI certaines vs EI exclues
 - Analyse restreinte aux sujets ayant eu une échographie (n = 1200 dont 11,8% d'EI certaines avec signes échographiques)
- Parmi les 723 patients ayant une bactériémie nosocomiale et aucun facteur prédisposant à l'EI, 23 (3,2%) ont eu un diagnostic d'EI

Analyses en cours

- Ajouter au modèle les facteurs évolutifs (complications précoces, durée de bactériémie, adéquation du traitement antibiotique) et tenter de construire un score permettant de guider la réalisation de l'échocardiographie
- Etudes génétiques de l'hôte et de l'agent infectieux

Discussion - Conclusions

- L'EI est une complication grave et, hormis les prédispositions cardiaques et comportementales bien connues, imprévisible des bactériémies à *S. aureus*
- Les sujets les moins à risque *a priori* (infection nosocomiale et absence de prédisposition) ont une proportion non négligeable d'EI (3%)
- Ces premiers résultats tentent à conforter la recommandation controversée qu'il faut rechercher une EI chez tout sujet atteint de bactériémie à *S. aureus*
 - ⇒ le diagnostic précoce pourrait améliorer le pronostic toujours grave de cette maladie
- Les bactériémies à *S. aureus* sont une complication grave des soins dont il faudrait améliorer la prévention
 - ⇒ place de la décontamination systématique des malades recevant des soins agressifs ?

Groupe d'étude VIRSTA



- **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 Iung, Catherine Leport, Pascale Longuet, Raymond Ruimy. **Rennes:** Eric Bellissant, Pierre-Yves Donnio, Fabienne Le Gac, Christian Michelet, Matthieu Revest, Pierre Tattevin, Elise Thebault.
- **Coordination et analyses statistiques:** 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.
- **Promoteur CHU de Montpellier:** Sandrine Barbas, Christine Delonca, Virginie Sussmuth, Anne Verchère.
- **Etude financée par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, France.**