





# Existe-t-il encore des endocardites infectieuses non documentées microbiologiquement ?

S. Siméon, A. Galy, PL. Woerther, V. Fihman, S. Gallien, W.  
Vindrios, A. Fiore, R. Huguet, P. Lim, R. Lepeule

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Siméon Soline

**Titre :** Existe-t-il encore des EI non documentées microbiologiquement ?

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

# INTRODUCTION

- Endocardite infectieuse (EI) : pathologie rare, incidence globale entre 34 à 80 cas par million d'hab dans les pays occidentaux
- Mortalité (hospitalière ou à M3) élevée : 15 à 25 % (pays occidentaux)
- 5 à 10 % EI non documentée microbiologiquement en Occident
- Ce pourcentage est-il encore valable avec les nouvelles méthodes de diagnostic microbiologique ?

Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, *et al.* Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis 2012;54:1230-9.

Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. JAMA 2017;317:1652- 60.

Holland *et al.* Infective endocarditis. Nat Rev Dis Primers. ; 2: 16059.

# MATERIELS ET METHODES

- Etude observationnelle monocentrique prospective d'août 2015 à novembre 2019
- Population d'étude : adulte de > 18 ans ayant une EI certaine ou possible
- PEC standardisée et multidisciplinaire des EI (via SOS Endocardite) : bilans clinique, biologique, microbiologique, échocardiographique, morphologique (scanners cardiaque et TAP, TEP scanner)
- Méthodes microbiologiques : hémocultures automate BACT/Alert 3D, culture standard, sérologies bactériennes, biologie moléculaire (PCR *S. aureus*, séquençage Sanger ARNr 16S, métagénomique shotgun)
- Analyse descriptive (Logiciel Stata v. 17)

# MATERIELS ET METHODES

- **SOS Endocardite :**
- ✓ **Standardisation de la prise en charge clinique, biologique, morphologique / Prise en charge diagnostique multidisciplinaire**
- ✓ **Chaque dossier discuté en RCP (cardiologues, infectiologues, microbiologistes, chirurgiens cardiaques, radiologues, médecine nucléaire, pharmaciens et pharmacologie clinique)**
- ✓ **Classification selon Critères modifiés de Duke**
- ✓ **Prise en charge médico-chirurgicale**
- ✓ **Suivi : M1, M3, M6, M12 fin de traitement anti-infectieux**

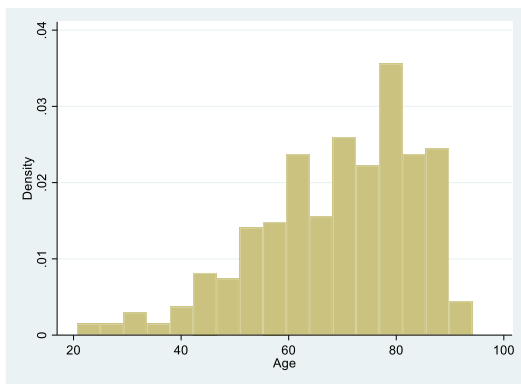


AP-HP.  
Hôpitaux universitaires  
Henri-Mondor

Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-8.

# RESULTATS

- 312 cas d'EI chez 296 patients
- $\geq 2$  épisodes EI : 16 (5 %)
- 70 % d'hommes
- Âge moyen de 69 ans



Variables	Cas d'endocardite infectieuse (n=312) N (%) ou Moy (SD)
<b>Données socio-démographiques</b>	
Sexe masculin	217 (69,5)
Age	69 $\pm$ 14,7
<b>Terrain cardiovasculaire</b>	
Cardiopathie ischémique	73 (23)
Cardiopathie valvulaire	60 (19)
Prothèse valvulaire	98 (31)
Pacemaker	65 (21)
DAI	26 (8)
HTA	193 (62)
Diabète	99 (32)
IMC (Kg /m <sup>2</sup> )	26 $\pm$ 5,7
Antécédent d'EI	30 (10)
<b>Autres comorbidités</b>	
Insuffisance rénale	68 (22)
Dialyse	9 (3)
Insuffisance hépatique	12 (4)
BPCO	25 (8)
Toxicomanie IV	2 (0,6)
Néoplasie	73 (23)
Traitements immunosuppresseurs	21 (7)
VIH	1 (0,3)
<b>Antibiothérapie préalable</b>	
Antibiothérapie dans les 14 j	59 (19)

# RESULTATS

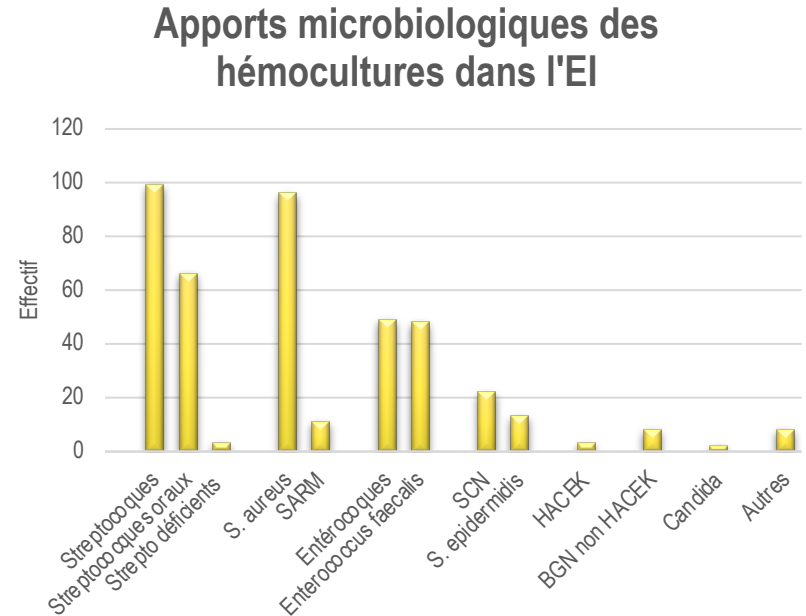
## Présentations cliniques des EI

- EI certaine : 276 (88 %)
- EI du cœur gauche : 246 (79 %)
- EI sur valve native : 178 (57 %)
- EI sur valve prothétique (mécanique ou biologique) : 93 (30%)
- Infection sur sondes de DAI/PM : 58 (19 %)
- Choc septique : 41 (13 %)
- Maladie embolique : 70 %

Variables	Endocardites infectieuses (n=312) N (%), Médiane (Q1-Q3)
<b>Caractéristiques des Endocardites infectieuses (EI)</b>	
EI certaine	276 (88)
EI possible	36 (12)
EI du cœur gauche	246 (79)
EI du cœur droit	14 (5)
EI sur valve native	178 (57)
EI sur valve prothétique	93 (30)
EI sur sonde de PM/DAI	58 (19)
<b>Présentations cliniques</b>	
Fièvre	250 (80)
Choc septique	41 (13)
Emboles cérébrales	92 (29)
Emboles (poumon, rate, rein)	92 (29,5)
Spondylodiscite associée	26 (8)
Porte d'entrée identifiée	261 (84)
<b>Biologie</b>	
Globules blancs	10,3 (7,4 – 13,8)
CRP	91 (45 – 170)
<b>Echocardiographie</b>	
ETO	284 (91)
Végétations (ETT/ETO)	250 (80)

# DONNES MICROBIOLOGIQUES

- Hémocultures positives : 289 (93%)
- Streptocoques : 99 (32 %)
- Streptocoques déficients : 3 (1 %)
- *Staphylococcus aureus* : 98 (31 %) et 3,5 % de SARM
- Entérocoques : 49 (16 %)
- HACEK : 3 (1 %)
- BGN non HACEK : 8 (2,6 %)
- El polymicrobienne : 5 (1,6 %)



Documentation microbiologique des hémocultures



# EI à hémocultures négatives : pensez sérologie bactérienne

- 23 (7 %) cas d'EI à hémocultures négatives (EI certaines : 12 ; EI possibles : 11)
- 8 /23 ont reçu une antibiothérapie avant réalisation de toute hémoculture
- 15 /23 ont eu une prise en charge chirurgicale
- 19 des 23 cas d'EI à hémoc nég documentés microbiologiquement :
- Sérologies bactériennes : 9 cas
  - *Bartonella henselae* : 7
  - *Coxiella burnetii* : 2
- Germes intracellulaires = 3 % des EI

# Apport de la culture standard

- Culture standard : 7 cas
- → Culture pièce opératoire : 5 (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus caprae*, *Corynebacterium jeikeium* X2, *Citrobacter koseri*, *Staphylococcus pasteurii*)
- → Culture embole osseux : 2 (*Cutibacterium acnes*, *Streptobacillus moniliformis*)

# Apport de la biologie moléculaire

- Biologie moléculaire sur prélèvements per opératoires négatives : 5 cas
- ✓ ARNr 16S sur prélèvements per op : 4 (*Corynebacterium jeikeium*, *Streptococcus grpe bovis*, *Bartonella sp*, *Streptococcus gallolyticus*)
- ✓ Métagénomique : *Bartonella hensellae* en quantité intermédiaire (ARNr 16S négative)

# EI non documentées microbiologiquement

- 5 cas sur 312 (1,6 %) restés sans documentation microbiologique
- 4 /5 ont eu une antibiothérapie avant réalisation hémoculture
- 2 /5 (EI certaine) avec PEC chirurgicale (succès thérapeutique à 1 an) :
  - Cas 1 : culture per op nég, PCR CEPHEID sur végétation : pas de *S. aureus*, ARNr 16S sur végétation nég, Métagénomique sur végétation négative pour bactérie, virus, champignon.
  - Cas 2 : culture valve nég, GenExpert Staphylocoque sur valve nég, ARNr 16S sur valve nég, Métagénomique non réalisée.
- Aucun décès (0/5) à M3
- 2 (sans PEC chirurgicale) décédés dans l'année.

# PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION

- **Prise en charge médico-chirurgicale dans 195 cas (62,5 %)**
- **Durée moyenne d'hospitalisation : 24 j**
- **Evènements indésirables fréquents IRA multifactorielle (sepsis, surdosage en Bêtalactamines, aminosides, PDC, ...)**
- **Mortalité : 19 % à M3 et 27 % à M12.**

Variables	N (%), Moy (écart-type), Médiane (extrêmes)
<b>Prise en charge</b>	
Traitement chirurgical	195 (62,5)
Durée d'hospit en Réanimation (j)	4 (1 – 58 )
Durée d'hospitalisation (j)	23,5 ± 18
<b>Complications</b>	
Insuffisance rénale aiguë	139 (45)
<b>Mortalité</b>	
Décès à S12	59 (19)
Décès à 1 an	84 (27)

# DISCUSSION

- **< 2 % d'EI non documentées microbiologiquement**
- **Culture standard ou biologie moléculaire sur prélèvements per op permettent de diagnostiquer microbiologiquement les EI décapitées**
- **Ne pas oublier la sérologie bact dans le bilan initial (bact intracellulaires)**
- **Panel microbiologique large : PCRs spécifiques (PCR Staphylocoque) et universelle (ARNr 16 S, ARNr 18s), métagénomique shotgun**
- **Métagénomique shotgun : nouvel outil diagnostique qui semble > ARNr 16 S selon certaines études.**

Rodriguez C., et al. Pathogen identification by shotgun metagenomics of patients with necrotizing soft-tissue infections. *Br J Dermatol.* 2020 Jul; 183:105-113.

Lamoureux C., et al. Prospective comparaison between shotgun metagenomics and Sanger sequencing of the 16 S Rrna gene for the etiological diagnosis of infections. *En cours de soumission.*

# CONCLUSION

- **PEC pluridisciplinaire + Intervention systématique de l'infectiologue + outils microbiologiques = documentation microbiologique de près de 100 % des EI**
- **Bactéries du groupe HACEK, Streptocoques déficients et champignons isolés dans les flacons d'hémocultures en moins de 5 jours**
- **Endocardite infectieuse : pathologie à létalité élevée**
- **D'où poursuivre les études fondamentales sur la physiopathologie des EI.**

Ransom E., *et al.* Evaluation of Optimal Blood Culture Incubation Time To Maximize Clinically Relevant Results from a Contemporary Blood Culture Instrument and Media System. J Clin Microbiol 59:e02459-20.

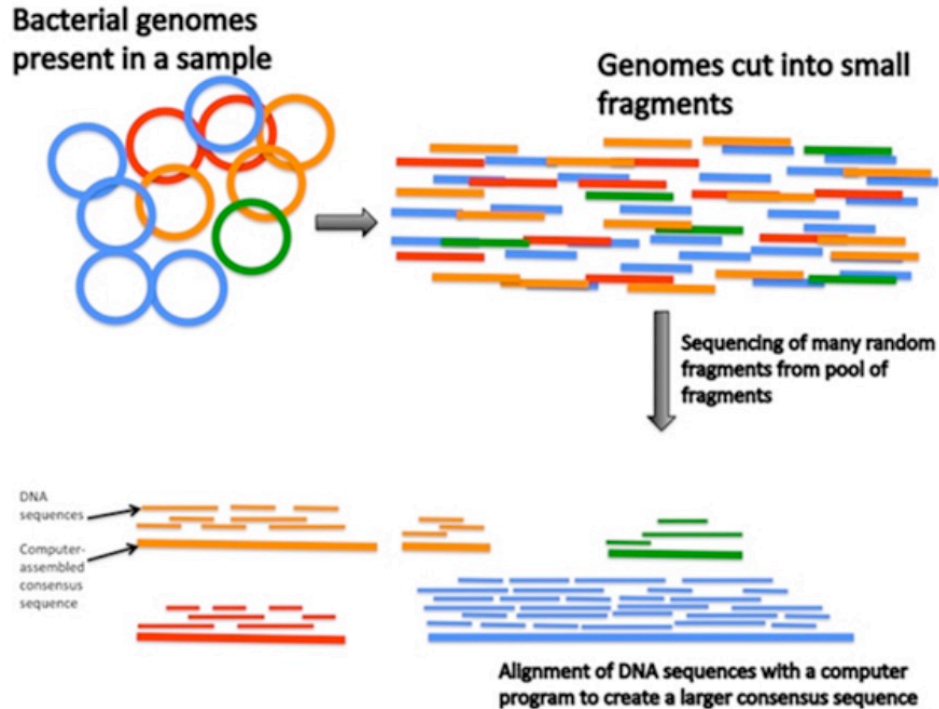
# Remerciements

- **Docteur LEPEULE**
- **ARC/TEC ayant alimenté la base de données**
- **Membres de SOS Endocardite**
- **Biologistes**

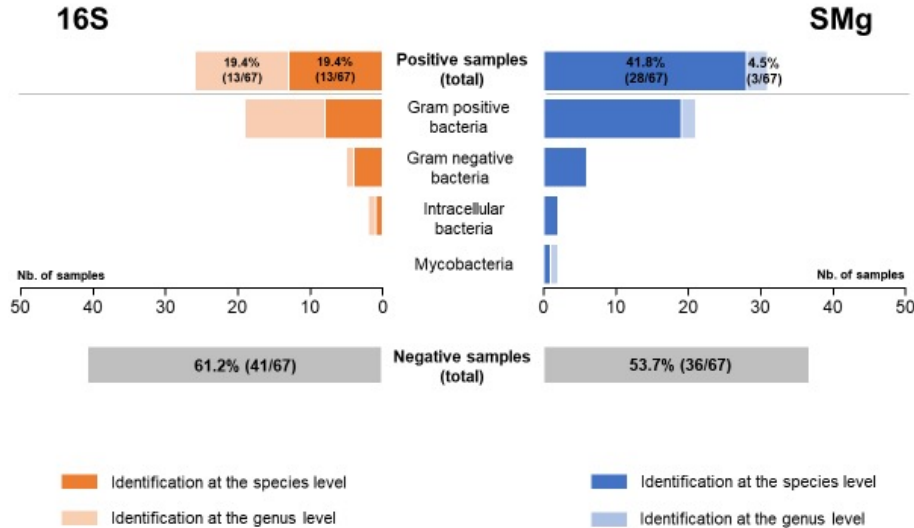


# MERCI DE VOTRE ATTENTION

# Qu'est-ce que la Métagénomique (image Dr PL Woerther)

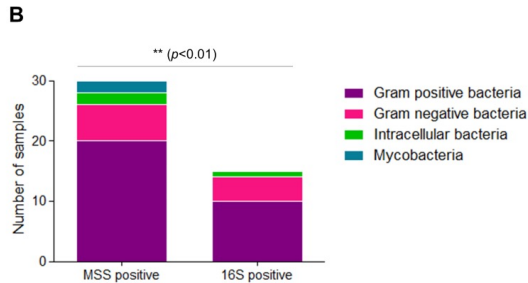
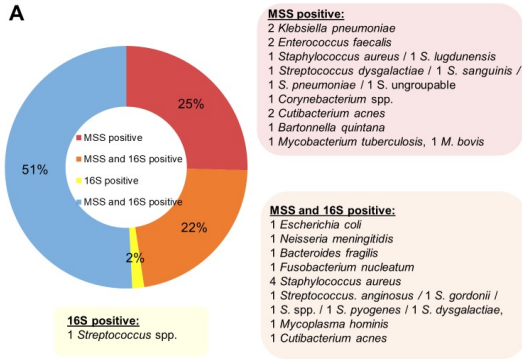


# Comparaison ARNr 16S et Métagénomique (1)



Lamoureux C., *et al.* Prospective comparaison between shotgun metagenomics and Sanger sequencing of the 16 S Rrna gene for the etiological diagnosis of infections. *En cours de soumission.*

# Comparaison ARNr 16S et Métagénomique (2)



Lamoureux C., *et al.* Prospective comparison between shotgun metagenomics and Sanger sequencing of the 16 S *Rrna* gene for the etiological diagnosis of infections. *En cours de soumission.*