

COLLEGE DE MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE
ET DES MALADIES INFECTIEUSES

Endocardite infectieuse à hémocultures négatives

Dr Emna Elleuch

Service des maladies infectieuses – CHU Hedi Chaker Sfax

27/02/2013

Cas clinique

- o Mme R.S âgée de 48 ans
- o Sans antécédents particuliers
- o Depuis 4 semaines: fièvre intermittente (38 – 38,5 °C) , arthro-myalgies , anorexie et asthénie
- o Traitement depuis 3 jours:
amoxicilline 3 g/j et paracétamol: 3 g/j
- o Sans amélioration

Cas clinique

Examen :

- o Etat général altéré
- o T°: 38,2 °C
- o TA : 120/70 mmHg; pouls: 80 batt/mn
- o AC: souffle systolique au foyer mitral
- o AP: normale
- o SMG : 2 TDD
- o Le reste est normal

Cas clinique

- VS: 90 mm H1
- CRP: 70 mg/l
- NFS : GB: 4500/mm³
Hb: 10g/dl VGM 85 TCMH 25
plq: 160000/mm³
- ASAT/ALAT: 56/80 UI/l
- Urée: 5 mmol/l creat : 85 μmol/l

Sur quels arguments suspectez vous le diagnostic d'EI?

- o Fièvre prolongée
- o Altération de l'état général
- o Arthro-myalgies
- o Souffle cardiaque
- o SMG
- o Syndrome inflammatoire biologique

Quels examens complémentaires demandez vous en premier lieu pour confirmer le diagnostic?

- o HC
- o ETT
- o échographie abdominale
- o HLM, protéinurie de 24 h
- o FR, CIC

Quel est le nombre et les conditions de réalisation des HC ?

- o 3 paires (1 aérobie et 1 anaérobie) en 24 h
- o Si possible à 1 h d'intervalle
- o Après arrêt de toute antibiothérapie depuis au moins 3 jours
- o Pas obligatoirement au moment des clochers thermiques et des frissons (bactériémie constante)
- o Quantité suffisante de sang: 10 ml par flacon
- o Prévenir le laboratoire pour une culture prolongée +++

Cas clinique

Vous avez pratiqué:

- o 3 paires d'**HC** le premier jour et vous avez refait 3 autres paires après 3 jours d'arrêt de l'amoxicilline: négatives
- o **Echographie cardiaque**: une végétation de 7 mm de grand axe sur la grande valve mitrale
- o **Échographie abdominale**: SMG
- o **FR et CIC**: négatifs
- o **Pu**: +
- o **HLM**: H: 200000/ml

Est-ce que vous retenir le diagnostic d'endocardite avec certitude ?

Table II Modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis (adapted from Li et al.⁹⁴)

MAJOR CRITERIA

Blood cultures positive for IE:

- Typical microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures:
Viridans streptococci, *Streptococcus bovis*, HACEK group, *Staphylococcus aureus*; or
Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus;
- or
- Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:
At least two positive blood cultures of blood samples drawn > 12 h apart; or
All of three or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last sample
drawn at least 1 h apart)
- or
- Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or phase I IgG antibody titer > 1 : 800

Evidence of endocardial involvement

- Echocardiography positive for IE
Vegetation Abscess - New partial dehiscence of prosthetic valve
- New valvular regurgitation

MINOR CRITERIA

- Predisposition: predisposing heart condition, injection drug use
- Fever: temperature > 38°C
- Vascular phenomena: major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial haemorrhages, conjunctival haemorrhages, Janeway lesions
- Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, rheumatoid factor
- Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion or serological evidence of active infection with organism consistent with IE

Quel traitement antibiotique proposez vous à ce stade?

Traitement empirique d'une EI probable sans documentation microbiologique

Table 17 Proposed antibiotic regimens for initial empirical treatment of infective endocarditis. (before or without pathogen identification)

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence	Comments
Native valves				
Ampicillin-Sulbactam, or Amoxicillin-Clavulanate, with Gentamicin ^a	12 g/day i.v. in 4 doses 12 g/day i.v. in 4 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses.	4–6 4–6 4–6	IIb C IIb C	Patients with blood-culture negative IE should be treated in consultation with an infectious disease specialist.
Vancomycin ^b with Gentamicin ^a with Ciprofloxacin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses. 1000 mg/day orally in 2 doses or 800 mg/day i.v. in 2 doses	4–6 4–6 4–6	IIb C	For patients unable to tolerate β -lactams. Ciprofloxacin is not uniformly active on <i>Bartonella</i> spp. Addition of doxycycline (see Table 16) is an option if <i>Bartonella</i> spp. is likely.

Cas clinique

- o À 72 h de traitement par amoxicilline-acide clavulanique et gentamycine :
- Persistance de la fièvre
- Les HC sont toujours négatives

Quelles sont les étiologies des EI à HC négatives ?

- o Traitement ATB préalable
- o Bactéries à croissance difficile: HACEK, les streptocoques déficients , *brucella* , *bartonella*
- o Les micro-organismes non cultivables sur milieu usuel: *coxiella burnetii*, *legionella*, *chlamydia*, *mycoplasma*
- o Les micro-organismes non cultivables: *Tropheryma whipplei*
- o Les agents fongiques: *candida* , *aspergillus*

Quels autres examens complémentaires demandez vous pour améliorer le diagnostic étiologique ?

- Refaire 3 **hémocultures** en diversifiant les milieux et les techniques pour favoriser la croissance des micro organismes exigeants:

- Système de lyse-centrifugation:

- Libérer les micro organismes intra cellulaires
 - Les concentrer
 - Les ensemer sur des milieux plus performants
- ➔ Levures, champignons, B à croissance difficile
(Bartonella, coxiella)

- Milieux contenant des résines absorbantes:

neutralisation des antibiotiques

➔ En cas d'antibiothérapie préalable

o Sérologies bactériennes et fongiques:

- *Coxiella burnetii*
- *Bartonella*
- *Chlamydia* (*pneumoniae*, *psittaci*, *trachomatis*)
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella*
- *Brucella*
- *Candida* et *aspergillus*

o Antigenémie

Candida et *aspergillus*

o PCR universelle (ARN 16s) et/ou PCR spécifique

o Examens réalisables sur valve cardiaque en cas de chirurgie:

- ex direct (Coloration spéciale: Gram , Gimenez ...)
- Culture
- PCR (*coxiella, bartonella, tropheryma whipplei*)
- Etude anatomopathologique

Cas clinique

- o Vous avez réalisé des sérologies dont le résultat est le suivant:
 - *Chlamydiae, Mycoplasma, Légionella, Bartonella et Brucella*: négatives
 - *Coxiella burnetii*:

Cas clinique

o Phase I:

IgM: 1/400

IgG: 1/1600

IgA: 1/400

o Phase II:

IgM : 1/100

IgG: 1/50

Interprétez ce résultat

Infection chronique à *coxiella burnetii*

IgG \geq 1/800

IgA \geq 1/200

Table II Modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis (adapted from Li et al.⁹⁴)

MAJOR CRITERIA

Blood cultures positive for IE:

- Typical microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures:
Viridans streptococci, *Streptococcus bovis*, HACEK group, *Staphylococcus aureus*; or
Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus;
- or
- Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:
At least two positive blood cultures of blood samples drawn > 12 h apart; or
All of three or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart)
- or
- Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or phase I IgG antibody titer > 1 : 800

Evidence of endocardial involvement

- Echocardiography positive for IE
Vegetation Abscess - New partial dehiscence of prosthetic valve
- New valvular regurgitation

MINOR CRITERIA

- Predisposition: predisposing heart condition, injection drug use
- Fever: temperature > 38°C
- Vascular phenomena: major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial haemorrhages, conjunctival haemorrhages, Janeway lesions
- Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, rheumatoid factor
- Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion or serological evidence of active infection with organism consistent with IE

Diagnostic retenu: EI à *coxiella burnetii*

- o EI à *coxiella* = 3-5 % des EI
- o Endocardite = 5-11 % des cas de FQ chronique
- o La forme la plus sévère et souvent mortelle de FQ chronique(25-60% en l'absence de traitement)
- o Sexe masculin > féminin
- o Patients à risque:
 - Valvulopathie (90%)
 - Anomalie vasculaire
 - Immunodépression
 - Femmes enceintes

EI à *coxiella burnetii*

o Tableau:

- AEG, frissons, sueurs nocturnes
- SIB, discrète cytolyse hépatique
- Fièvre et végétations: manquent fréquemment
- En cas de diagnostic tardif: signes de dysfonction valvulaire, IC, HMG, SMG, purpura, hippocratisme digital
- Atteinte rénale (Hu): 50%

EI à *coxiella burnetii*

o Diagnostic :

- Sérologie +++
- PCR +++
- Mise en évidence de la bactérie par IHC sur valves

EI à *Bartonella*

- 3 % des EI
- *Bartonella henselae* → la maladie des griffes du chat
- *Bartonella quintana* → fièvre des tranchées
- Une des causes les plus fréquentes d'EI à HC négatives avec la FQ
- Facteur de risque: valvulopathie et contact avec les chats
- Végétation de grande taille
- Dg sérologique

EI à *Brucella*

- o 1-4 % des EI
- o Fréquence de l'atteinte endocarditique: 2 ‰
- o Principale cause de mortalité au cours de la brucellose
- o Echographie: lésions valvulaires mutilantes et abcès myocardiques
- o Valve Aortique +++
- o Tableau révélateur surtout d'IC gauche
- o Dg: HC, séro-diagnostic de wright, culture de valve

EI aux bactéries du groupe HACEK

- o 3 % des EI
- o *Haemophilus*, *actinobacillus*
actinomycetemcomitans, *cardiobacterium*,
Eikenella, *Kingella*
- o BGN de l'oropharynx
- o Végétations visibles 60-85 % des cas
- o Culture très lente (30 j)
- o PCR universelle +++

EI à *Tropheryma whipplei*

- o BGP
- o Une 20 ène de cas dans la littérature
- o Évolution sur plusieurs mois: souvent arthralgie et arthrite
- o Fièvre inconstante
- o Petite végétation
- o Dg: PCR sur valve

EI fongiques

- o 1-5 % des EI
- o *Candida*: 53 % des cas
 - Aspergillus*: 24% des cas
 - Histoplasma*: 6 % des cas
- o FDR: valvulopathie, ID, toxicomanie, ATB prolongée, procédures invasives(chirurgie cardiaque, alimentation parentérale)
- o Végétations de grandes tailles et friables
- o Dg: HC, sérologies,

Quel traitement antibiotique proposez vous ?

- o Doxycycline 200 mg/j (VO) x 12 mois
- o Doxycycline 200 mg/j (VO) + hydroxychloroquine 200-600 mg/j (VO) x 12 mois
- o Doxycycline 200 mg/j (VO) + hydroxychloroquine 200-600 mg/j (VO) x 18 mois à 3 ans
- o Doxycycline 200 mg/j (VO) + rifampicine 600mg/j (VO) x 18mois

Table 16 Antibiotic treatment of blood culture-negative infective endocarditis

Pathogens	Proposed therapy ^a	Treatment outcome
<i>Brucella</i> spp.	Doxycycline (200 mg/24h) plus Cotrimoxazole (960 mg/12h) plus Rifampin (300–600 mg/24h) for ≥ 3 months ^b orally	Treatment success defined as an antibody titre <1:60
<i>Coxiella burnetii</i> (agent of Q fever)	Doxycycline (200 mg/24h) plus Hydroxychloroquine (200–600 mg/24h) ^c orally or Doxycycline (200 mg/24h) plus Quinolone (Ofloxacin, 400 mg/24h) orally (> 18 months treatment)	Treatment success defined as anti-phase I IgG titre <1:200, and IgA and IgM titres <1:50
<i>Bartonella</i> spp.	Ceftriaxone (2 g/24h) or Ampicillin (or Amoxicillin) (12 g/24h) i.v. or Doxycycline (200 mg/24h) orally for 6 weeks plus Gentamicin (3 mg/24h) or Netilmicin intravenously (for 3 weeks) ^d	Treatment success expected in $\geq 90\%$
<i>Legionella</i> spp.	Erythromycin (3 g/24h) i.v. for 2 weeks, then orally for 4 weeks, plus Rifampin (300–1200 mg/24h) or Ciprofloxacin (1.5 g/24h) orally for 6 weeks	Optimal treatment unknown. Because of high susceptibility, quinolones should probably be included.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Newer fluoroquinolones ^e (> 6 months treatment)	Optimal treatment unknown
<i>Tropheryma whippelii</i> ^f (agent of Whipple's disease)	Cotrimoxazole Penicillin G (1.2 MU/24h) and Streptomycin (1 g/24h) i.v. for 2 weeks, then Cotrimoxazole orally for 1 year or Doxycycline (200 mg/24h) plus Hydroxychloroquine (200–600 mg/24h) ^c orally for ≥ 18 months	Long-term treatment, optimal duration unknown.

Comment assurez vous le suivi de votre patiente ?

o Suivi clinique :

- Courbe de T°
- Chercher les complications: examen abdominal, neurologique, cardiovasculaire (AC quotidienne, signes d'IC*, ECG/j)
- Examen ophtalmologique/6 mois

o Suivi échographique

Évolution des lésions et retentissement

Puis /6 mois

- o Imagerie en cas de suspicion de complications (échographie, TDM)

Comment assurez vous le suivi de votre patiente ?

o Suivi biologique:

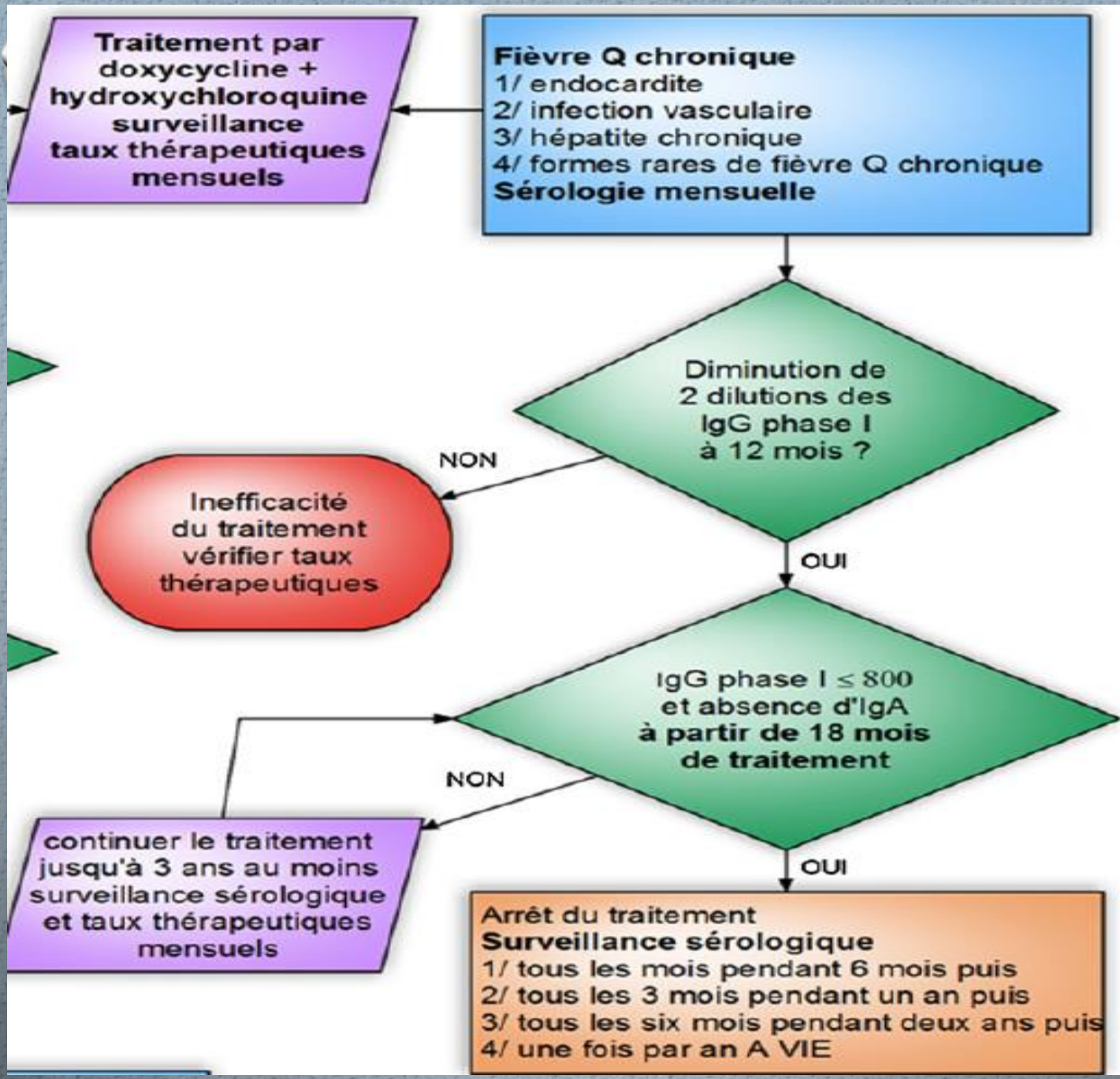
- Paramètres inflammatoires
- Bilan hépatique
- Suivi sérologique

Sérologie/ mois x 6 mois puis

/ 3 mois x 12 mois

/ 6 mois x 24 mois

/ an à vie



**Traitement par
doxycycline +
hydroxychloroquine
surveillance
taux thérapeutiques
mensuels**

Fièvre Q chronique
1/ endocardite
2/ infection vasculaire
3/ hépatite chronique
4/ formes rares de fièvre Q chronique
Sérologie mensuelle

**Diminution de
2 dilutions des
IgG phase I
à 12 mois ?**

Inefficacité
du traitement
vérifier taux
thérapeutiques

NON

OUI

**IgG phase I ≤ 800
et absence d'IgA
à partir de 18 mois
de traitement**

NON

OUI

**continuer le traitement
jusqu'à 3 ans au moins
surveillance sérologique
et taux thérapeutiques
mensuels**

Arrêt du traitement
Surveillance sérologique
1/ tous les mois pendant 6 mois puis
2/ tous les 3 mois pendant un an puis
3/ tous les six mois pendant deux ans puis
4/ une fois par an A VIE

Sur quel(s) critère(s) peut-on affirmer la guérison de cette EI?

- o Pas de critères formels de guérison
- o Seule **l'absence de rechute** qui permet de confirmer la guérison