



« Bactériémies : quand faut-il faire une échographie cardiaque ? »

Pr Xavier Duval
Hôpital Bichat Claude Bernard
Paris France

XXVIIème congrès national de la société tunisienne de pathologies infectieuses
Tunis, 4-5 mai 2017

Conflits d'intérêt

- Absents

Bactériémie

- Culture d'un **microorganisme** dans le sang chez un individu présentant des signes cliniques d'infection.
- **Morbidité et mortalité importante dans le monde**
 - Incidence: 80-190 cas pour 100 000 par an
 - 10^{ème} cause de décès aux USA (2002)
- **Complicquée / non complicquée**
 - ≠ localisations profondes (endocardites)
 - ≠ recommandations de traitement, durée de traitement
 - ≠ pronostiques

FREQUENT

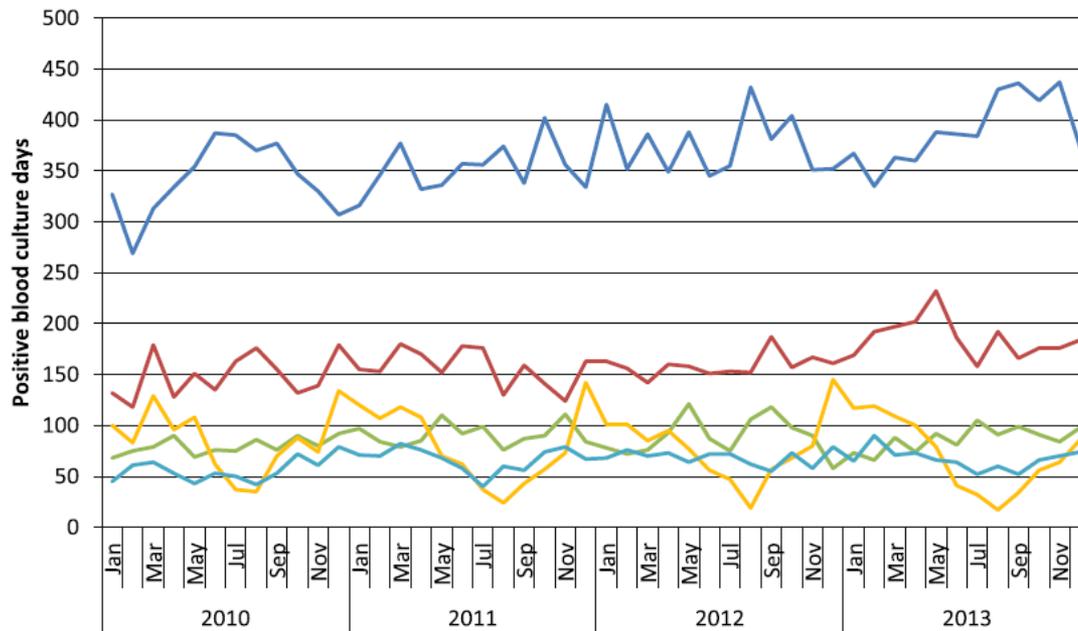


Etiologies microbiennes des bactériémies

- Etiologies les plus fréquentes (Laupland, CMI 2013)

- *Escherichia coli*:

35/100,000/an



— *Escherichia coli* — *Staphylococcus aureus* — *Klebsiella pneun*
— *Streptococcus pneumoniae* — *Enterococcus faecium* (Denmark)

Clin Microbiol Infect 2014; ■: 1.e1–1.e9

Etiologies microbiennes des bactériémies

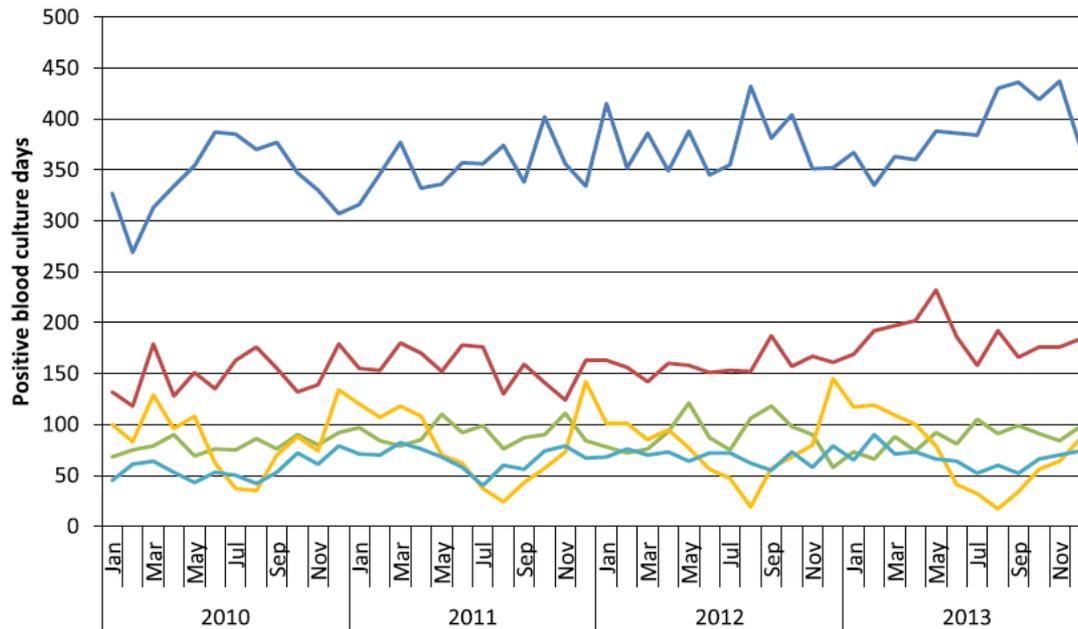
- Etiologies les plus fréquentes (Laupland, CMI 2013)

- *Escherichia coli*:

35/100,000/an

- *Staphylococcus aureus*:

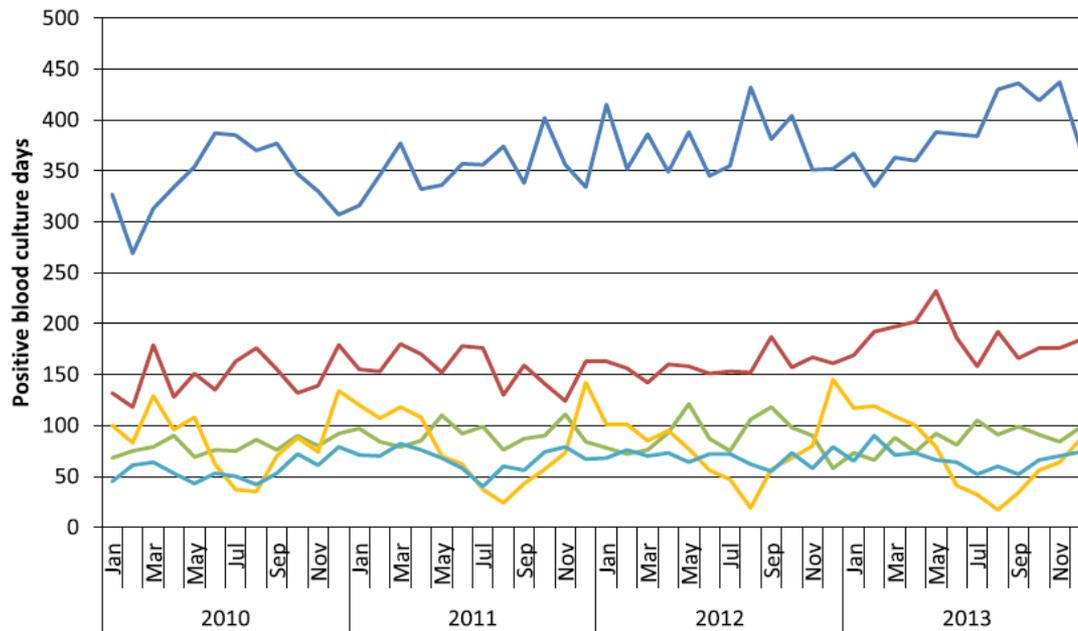
25/100,000/an



Etiologies microbiennes des bactériémies

- Etiologies les plus fréquentes (Laupland, CMI 2013)

- *Escherichia coli*: 35/100,000/an
- *Staphylococcus aureus*: 25/100,000/an
- *Streptococcus pneumoniae*: 10/100,000/an

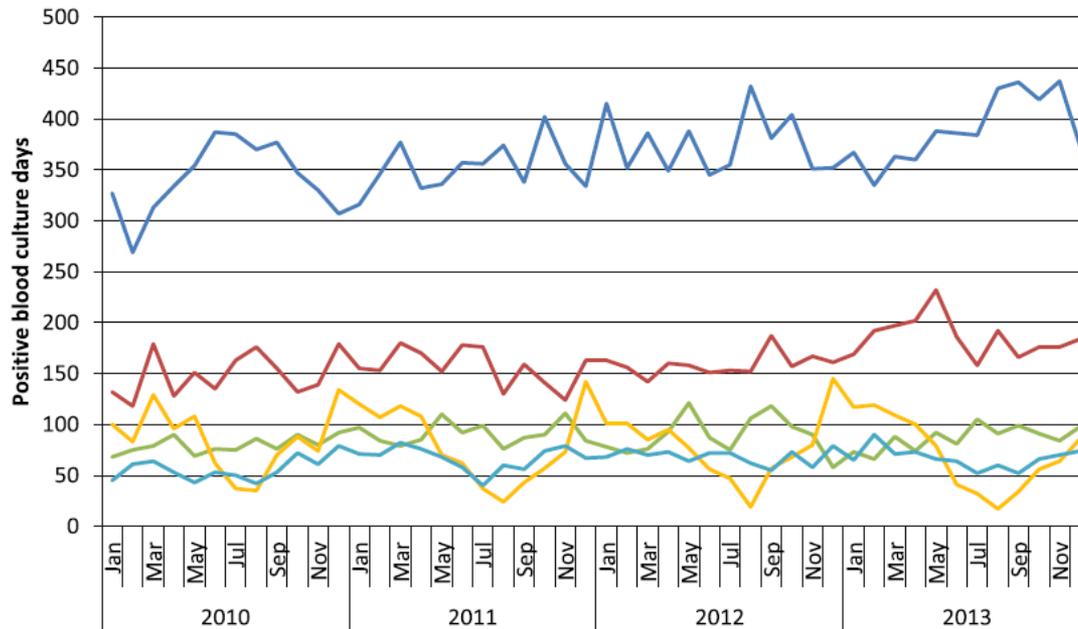


— *Escherichia coli* — *Staphylococcus aureus* — *Klebsiella pneumoniae*
— *Streptococcus pneumoniae* — *Enterococcus faecium* (Denmark)

Etiologies microbiennes des bactériémies

- Etiologies les plus fréquentes (Laupland, CMI 2013)

- *Escherichia coli*: 35/100,000/an
- *Staphylococcus aureus*: 25/100,000/an
- *Streptococcus pneumoniae*: 10/100,000/an
- *Enterococcus faecium*: 5/100,000/an

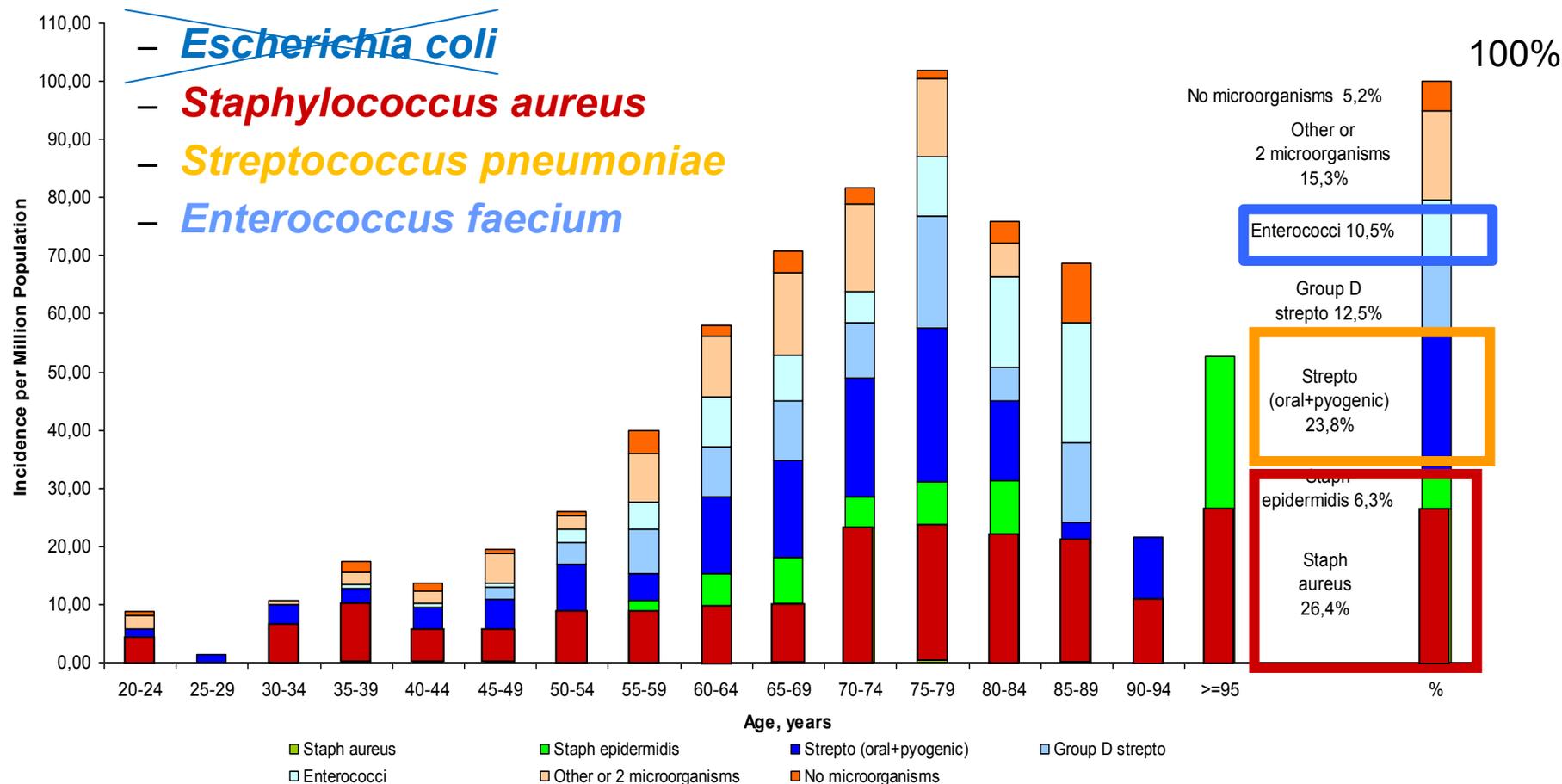


— *Escherichia coli* — *Staphylococcus aureus* — *Klebsiella pneun*
— *Streptococcus pneumoniae* — *Enterococcus faecium* (Denmark)

Incidence de l'endocardite infectieuse par âge et par microorganismes

- *Escherichia coli*:
- *Staphylococcus aureus*:
- *Streptococcus pneumoniae*:
- *Enterococcus faecium*

Incidence de l'endocardite infectieuse par âge et par microorganismes



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

Risque d'endocardite infectieuse et bactériémie

Endocardite Infectieuse (EI) / bactériémie

Bactériémie	Risque d ' EI
<i>E. coli</i>	Rare
<i>S. aureus</i> (Del Rio, CID, 2009)	5-17% Letalité:30-40%
Enterococci (Bouza, CID, 2015)	3-10% Letalité:38%
Streptococci	
<i>S. pyogenes/pneumocoque</i>	Rare
<i>S. viridans</i>	≈ 13%
<i>S. bovis</i>	?

Echocardiographie chez quels patients bactériémiques ?

- 1) *Pour quel degré de suspicion ?*
- 2) *Echographie trans thoracique ou trans oesophagienne ?*

Comment répondre ?

Méthodologie

- Base de données de patients bactériémiques
- Echocardiographie réalisée chez tous
- Suivi d'au moins 12 semaines

Comment répondre ?

Méthodologie

- Base de données de patients bactériémiques
- Echocardiographie réalisée chez tous
- Suivi d'au moins 12 semaines

- Identification des facteurs associés à l'EI par modèle de régression logistique
- Poids accordé selon le coefficient de régression

Comment répondre ?

Méthodologie

- Base de données de patients bactériémiques
- Echocardiographie réalisée chez tous
- Suivi d'au moins 12 semaines

- Identification des facteurs associés à l'EI par modèle de régression logistique
- Poids accordé selon le coefficient de régression
- **Validation du score:**
 - Validation externe sur base de données différentes
 - Validation interne par méthodes de Bootstrap.

Problèmes méthodologiques

- Les **endocardites** sont retenues comme **certaines** sur la base de la classification de **Duke modifiée** qui utilise des **critères majeurs et mineurs**.
- A l'exception des EI prouvées histologiquement, les **critères mineurs et majeurs sont automatiquement associés au diagnostic** (tautologie) dans le modèle statistique et donc inclus dans le score.
- Des analyses de sensibilité sont impératives pour affirmer l'absence de tautologie.

**Quelles sont les recommandations
actuelles ?**

ESC guidelines for IE diagnosis

Echocardiography

2009

In patient with *S. aureus* bacteraemia, routine echocardiography is justified in view of the frequency of IE in this setting and of the virulence of this organism, and its devastating effects once intracardiac infection is established.^{13,72}

ESC guidelines for IE diagnosis Echocardiography 2015

« In patients with *S. aureus* bacteraemia, echocardiography is justified in view of the frequency of IE in this setting, the virulence of this organism and its devastating effects once intracardiac infection is established.^{66,67} | »

ESC guidelines for IE diagnosis

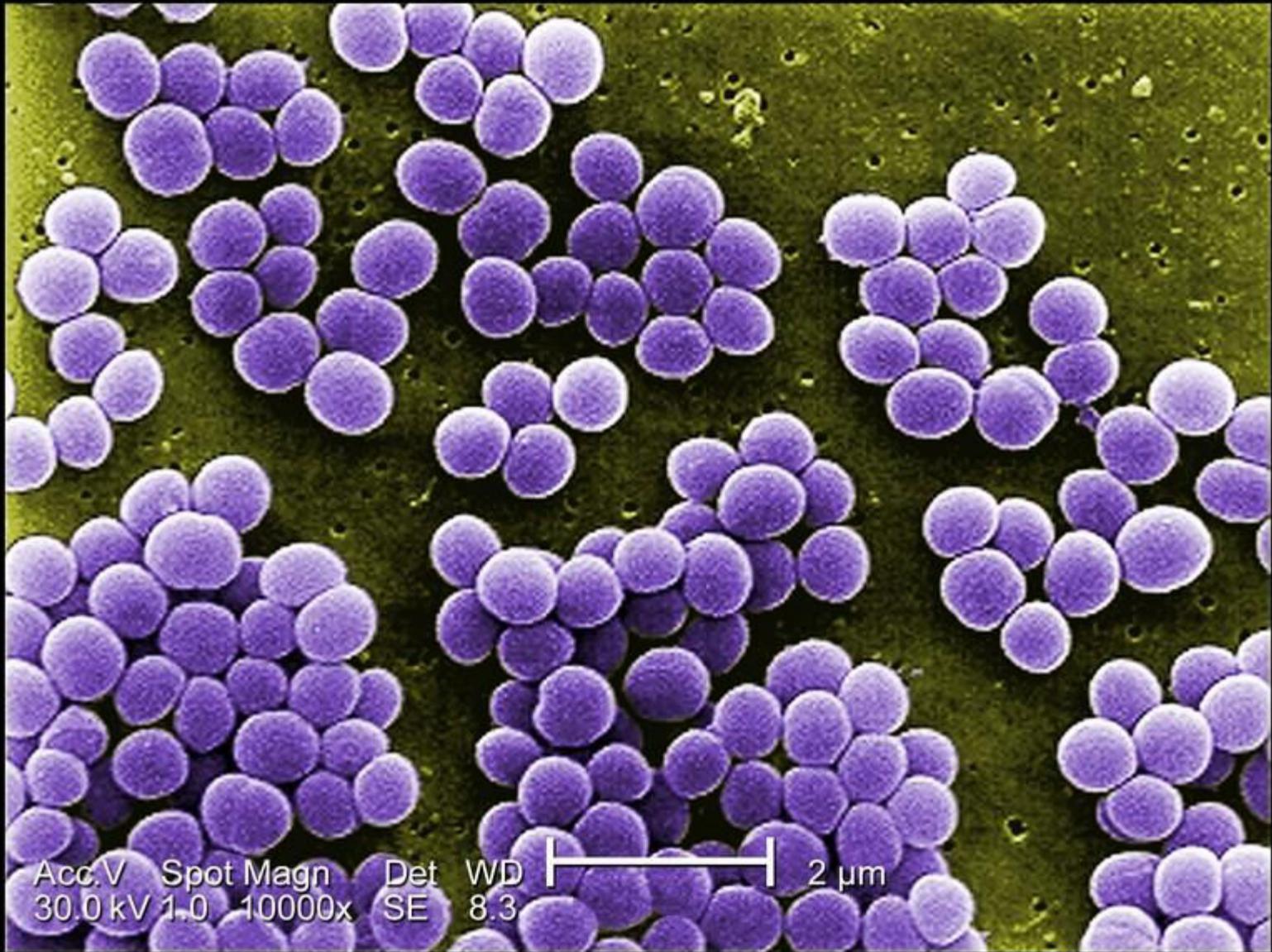
Echocardiography

2015

In patients with *S. aureus* bacteraemia, echocardiography is justified in view of the frequency of IE in this setting, the virulence of this organism and its devastating effects once intracardiac infection is established.^{66,67} In these patients, TTE or TOE should be considered according to individual patient risk factors and the mode of acquisition of *S. aureus* bacteraemia.^{66,67}

Recommendation Iia

Facteurs de risque individuels



Staphylococcus aureus

Facteurs de risque (S. aureus)

- Utilisation de **critères** pour guider l'échocardiographie

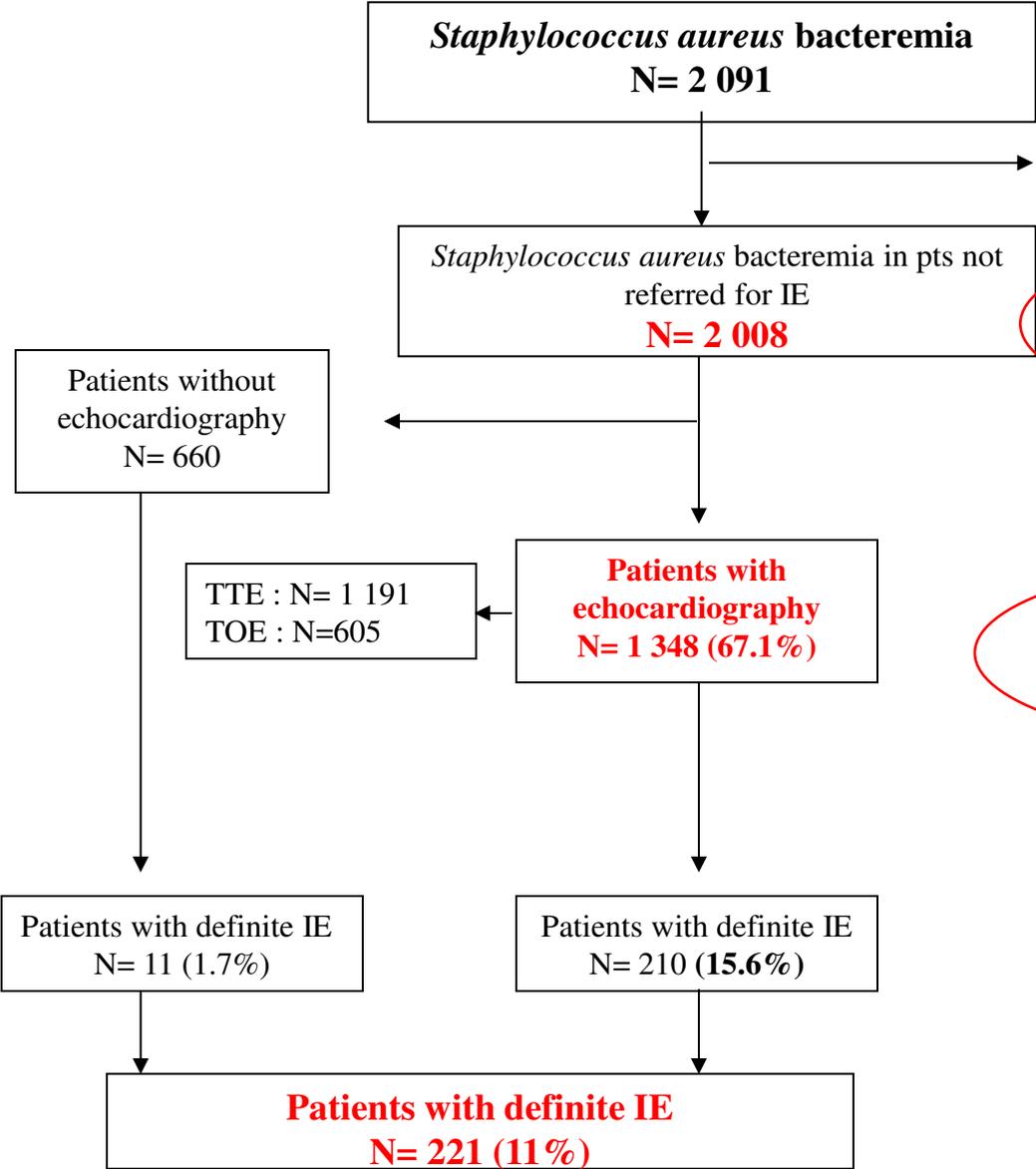
Etude	Population bactériémie	Résultats	Forces	Faiblesses
Kaasch, CID, 2011	Nosocomiale	ETO inutile pour BSA Avec 0 critères (matériel intracardiaque, bactériémie > 4 j, hémodialysés, infection rachis ou non vertébrale)	2 études des cohortes (Allemagne, USA) Echantillon important Performance du score élevé (VPN) dans les 2 cohortes	Faible taux d'échocardiographie Sélection des variables ? Pas d'exclusion de la tautologie

Facteurs de risque (S. aureus)

- Utilisation de **critères** pour guider l'échocardiographie

Etude	Population bactériémie	Résultats	Forces	Faiblesses
Kaasch, CID, 2011	Nosocomiale	TEE inutile pour BSA Avec 0 critères (matériel intracardiaque, bactériémie > 4 j, hémodialysés, infection rachis ou non vertébrale)	2 études des cohortes (Allemagne, USA) Echantillon important Performance du score élevé (VPN) dans les 2 cohortes	Faible taux d'échocardiographie
Khatib, Medicine, 2013	Associée aux soins ou communautaire	ETO inutile si BSA non compliquée (bactériémie < 3j, absence de matériel intracardiaque, rechute)	Performance du score élevé	Faible taux d'échocardiographie Rechute à 100 jours Pas d'exclusion de la tautologie

Etude VIRSTA



Largest prospective cohort of SAB patients reported to date

Among the highest rate of echocardiography

PHRC National (PI: Pr V Le Moing)

V Le Moing Plos 2016

Etude VIRSTA

Facteurs prédictifs inclus:

- **Caractéristiques de terrain**

Facteurs prédictifs	Poids
Cerebral or peripheral emboli*	<u>5</u>
Meningitis*	<u>5</u>
Permanent intracardiac device or previous IE	<u>4</u>
Intravenous drug use	<u>4</u>
Pre-existing native valve disease	<u>3</u>
Persistent bacteremia*	<u>3</u>

Etude VIRSTA

Facteurs prédictifs inclus:

- **Caractéristiques de terrain**

Facteurs prédictifs	Poids
Cerebral or peripheral emboli*	<u>5</u>
Meningitis*	<u>5</u>
Matériel intra cardiaque ou ATCD d'EI	<u>4</u>
Toxicomanie intra veineuse	<u>4</u>
Valvulopathie préexistante	<u>3</u>
Persistent bacteremia*	<u>3</u>

Etude VIRSTA

Facteurs prédictifs inclus:

- **Caractéristiques de terrain**
- **Présentation Initiale BSA**

Facteurs prédictifs	Poids
Cerebral or peripheral emboli*	<u>5</u>
Meningitis*	<u>5</u>
Matériel intra cardiaque ou ATCD d'EI	<u>4</u>
Toxicomanie intra veineuse	<u>4</u>
Valvulopathie préexistante	<u>3</u>
Persistent bacteremia*	<u>3</u>

Etude VIRSTA

Facteurs prédictifs inclus:

- **Caractéristiques de terrain**
- **Présentation Initiale BSA**

Facteurs prédictifs	Poids
Cerebral or peripheral emboli*	5
Meningitis*	5
Matériel intra cardiaque ou ATCD d'EI	4
Toxicomanie intra veineuse	4
Valvulopathie préexistante	3
Persistent bacteremia*	3
Acquisition communautaire ou Non-nosocomiale	2
C-reactive proteine > 190 mg/L	1

Etude VIRSTA

Facteurs prédictifs inclus:

- **Caractéristiques de terrain**
- **Présentation Initiale BSA**
- **Evènements extra cardiaques précoces (dans les 48H du diagnostique de BSA)**

Facteurs prédictifs	Poids
Cerebral or peripheral emboli*	5
Meningitis*	5
Matériel intra cardiaque ou ATCD d'EI	4
Toxicomanie intra veineuse	4
Valvulopathie préexistante	3
Persistent bacteremia*	3
Acquisition communautaire ou Non-nosocomiale	2
C-reactive proteine > 190 mg/L	1

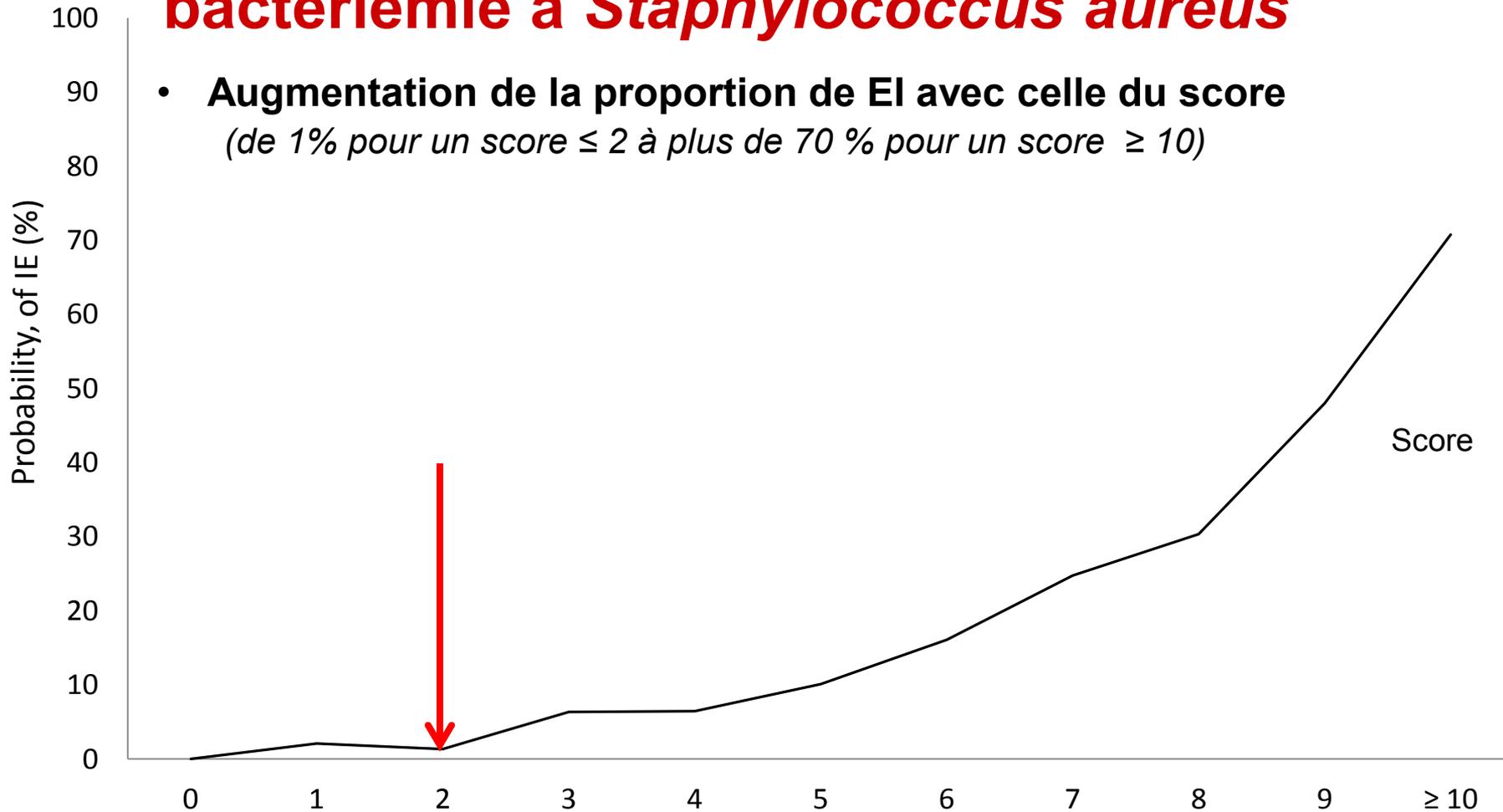
Etude VIRSTA

Facteurs prédictifs inclus:

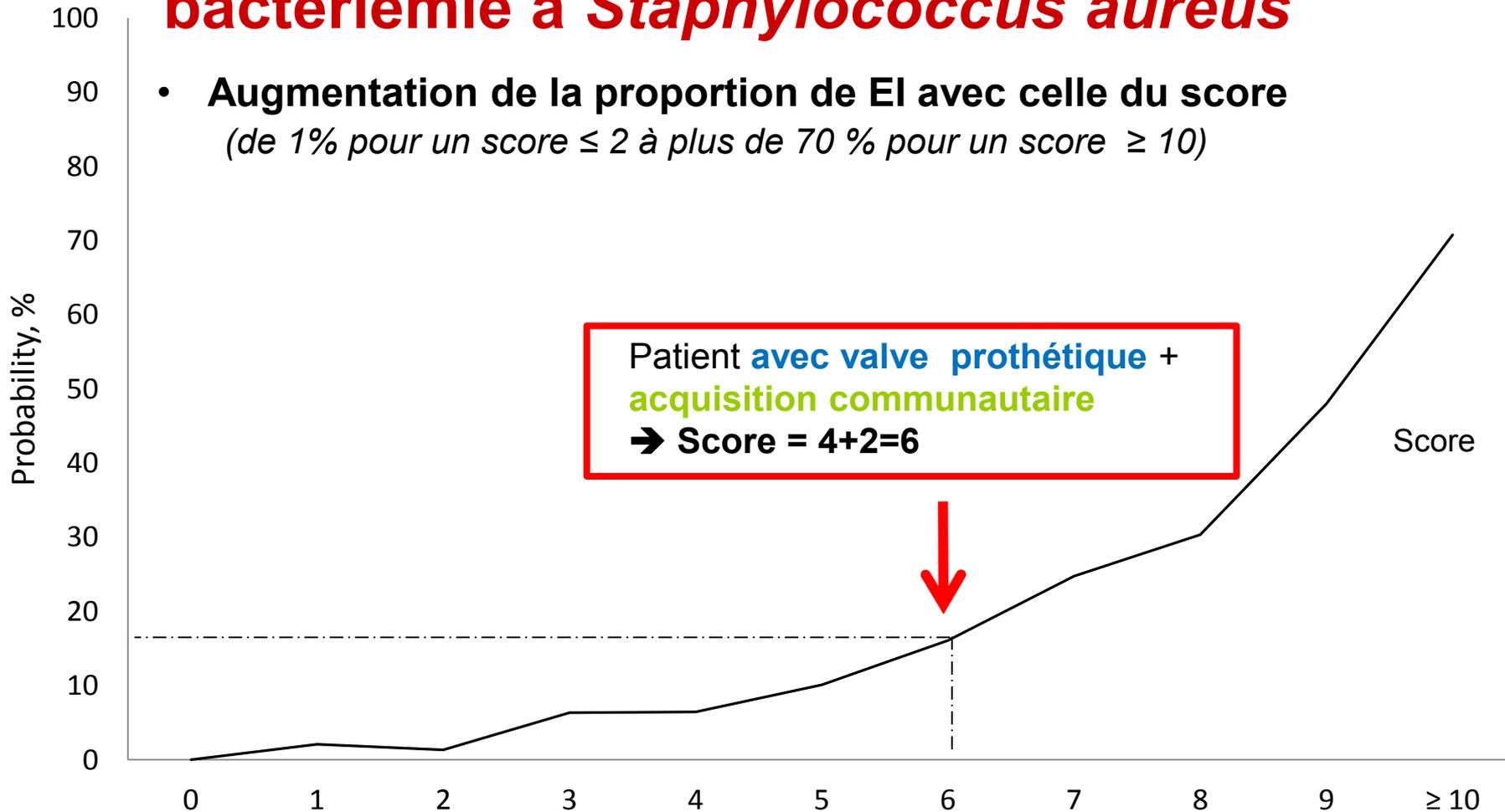
- **Caractéristiques de terrain**
- **Présentation Initiale BSA**
- **Evènements extra cardiaques précoces (dans les 48H du diagnostique de BSA)**

Facteurs prédictifs	Poids
Emboles cérébraux ou périphériques	<u>5</u>
Méningite	<u>5</u>
Matériel intra cardiaque ou ATCD d'EI	<u>4</u>
Toxicomanie intra veineuse	<u>4</u>
Valvulopathie préexistante	<u>3</u>
Bactériémie persistante	<u>3</u>
Ostéomyélite vertébrale	2
Acquisition communautaire ou Non-nosocomiale	2
Sepsis sévère or choc*	1
C-reactive proteine > 190 mg/L	1

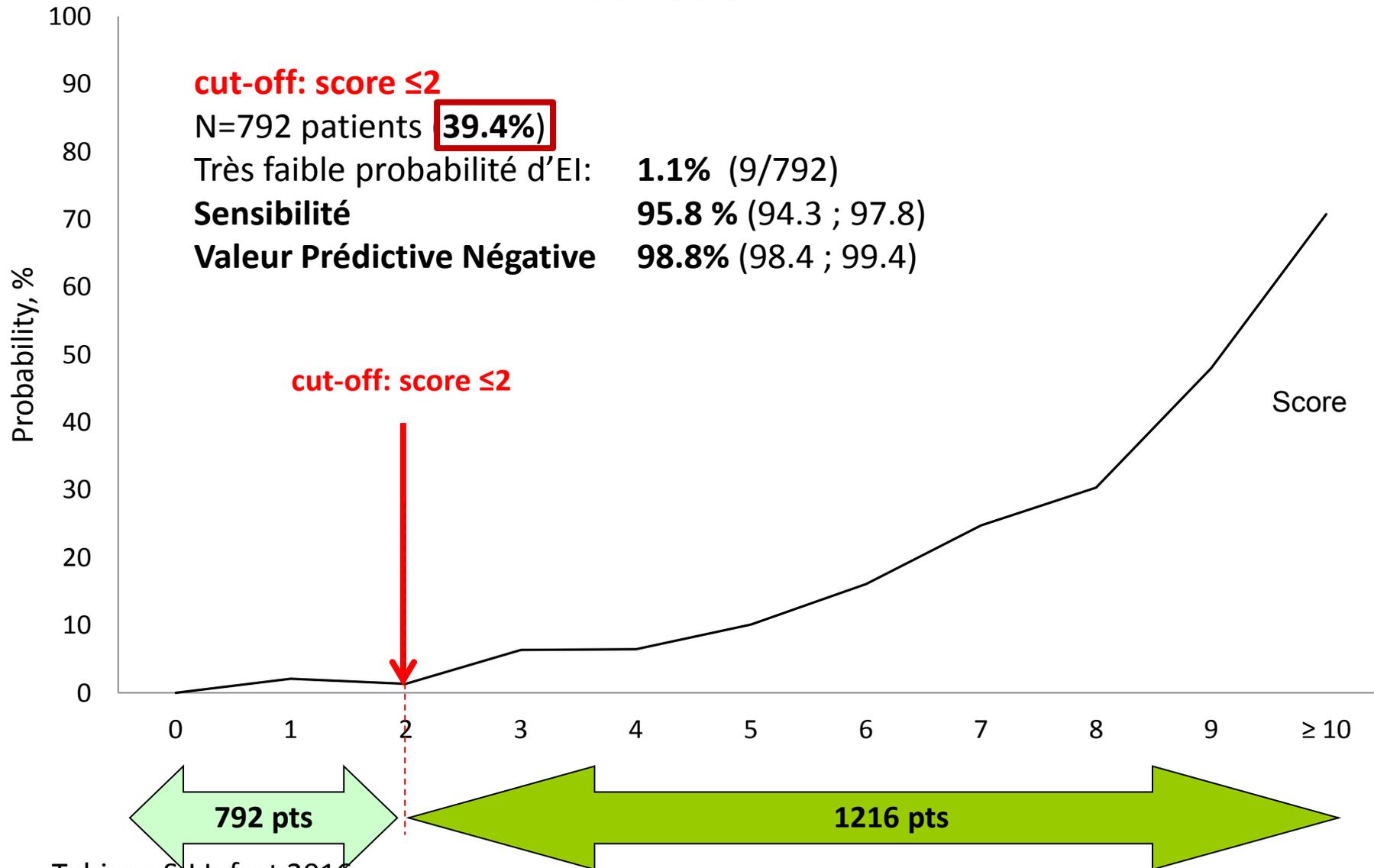
Association entre la valeur du score et la probabilité d'EI chez les 2 008 patients avec bactériémie à *Staphylococcus aureus*



Association entre la valeur du score et la probabilité d'EI chez les 2,008 patients avec bactériémie à *Staphylococcus aureus*



Association entre la valeur du score et la probabilité d'EI chez les 2,008 patients avec bactériémie à *Staphylococcus aureus*



Etude VIRSTA

Facteurs prédictifs inclus:

- **Caractéristiques de terrain**
- **Présentation Initiale BSA**
- **Evènements extra cardiaques précoces (dans les 48H du diagnostique de BSA)**

Facteurs prédictifs	Poids
Emboles cérébraux ou périphériques	<u>5</u>
Méningite	<u>5</u>
Matériel intra cardiaque ou ATCD d'EI	<u>4</u>
Toxicomanie intra veineuse	<u>4</u>
Valvulopathie préexistante	<u>3</u>
Bactériémie persistante	<u>3</u>
Ostéomyélite vertébrale	2
Acquisition communautaire ou Non-nosocomiale	2
Sepsis sévère or choc*	1
C-reactive proteine > 190 mg/L	1

Score VIRSTA vs Duke

Facteurs prédictifs inclus:

- Critères Majeurs de Duke criteria
- Critères Mineurs de Duke

Facteurs prédictifs	Poids
Emboles cérébraux ou périphériques	5
Méningite	5
Matériel intra cardiaque ou ATCD d'EI	4
Toxicomanie intra veineuse	4
Valvulopathie préexistante	3
Bactériémie persistante	3
Ostéomyélites vertébrale	2
Acquisition communautaire ou Non-nosocomiale	2
Sepsis sévère or choc*	1
C-reactive proteine > 190 mg/L	1

36

Facteurs de risque (S.aureus)

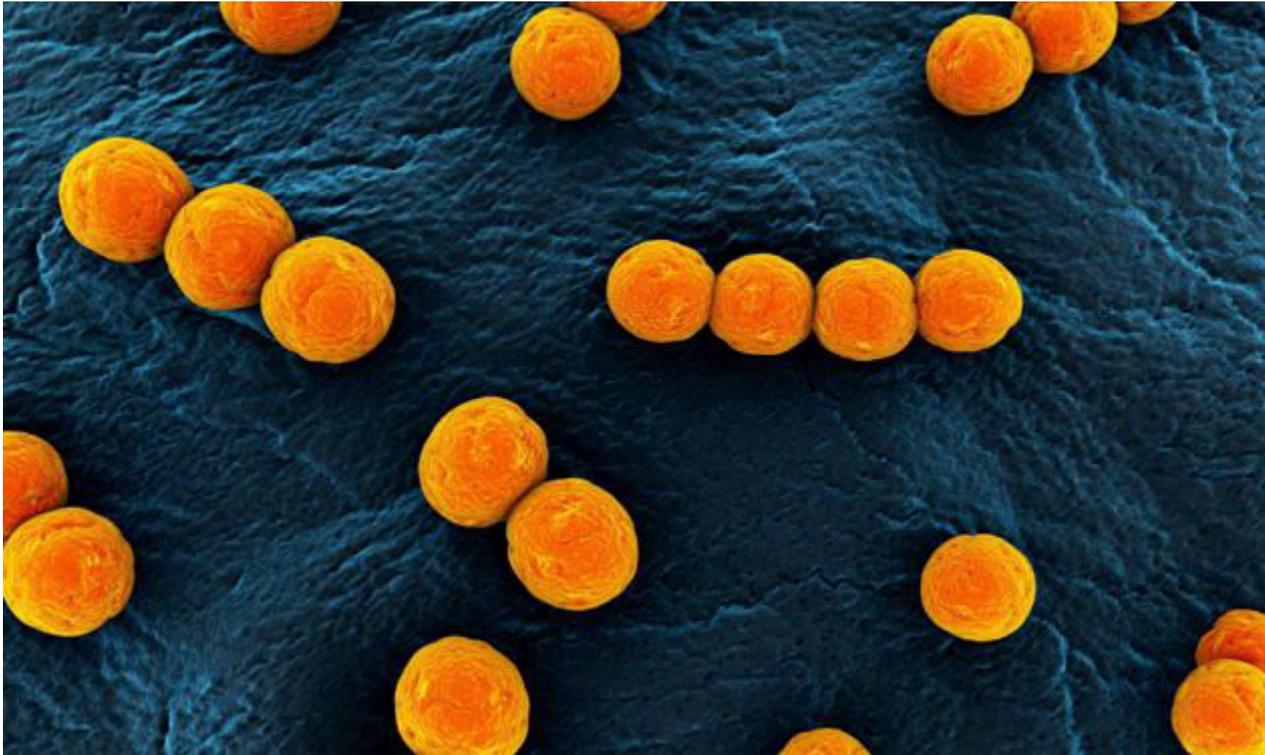
- Utilisation de **critères** pour guider l'échocardiographie

Etude	Population bactériémie	Résultats	Forces	Faiblesses
Showler et al. JACC Img, 2015	Tous les pts	ETO inutile pour BSA SAUF SI - ETT Indéterminée/ positive - Toxicomanie intraveineuse - Pathologie cardiaque à haut risque - Acquisition communautaire	Rétrospective	Faible taux d'écho (54%) Pas de suivi Pas d'exclusion de la tautologie

Facteurs de risque (S.aureus)

- Utilisation de **critères** pour guider l'échocardiographie

Etude	Population bactériémie	Résultats	Forces	Faiblesses
Showler et al. JACC Img, 2015	All pts	ETO inutile pour BSA SAUF SI - ETT Indéterminée/ positive - Toxicomanie intraveineuse - Pathologie cardiaque à haut risque - Acquisition communautaire	Retrospective	Faible taux d'écho (54%) Pas de suivi
Palraj et al. CID 2015		ETO inutile pour BSA SAUF SI - Matériel intra cardiaque - Acquisition communautaire - Bactériémie \geq 72 h	Rétrospective	67.1% d'écho Pas de suivi Pas d'exclusion de la tautologie



Enterocoque

Facteurs de risque

Bactériémie Entérocoque

- Utilisation de **critères** pour guider l'échocardiographie

Etude	Population bactériémie	Résultats	Forces	Faiblesses
Bouza, CID, 2015	Tous les pts	Un NOVA score <4 points très faible risque d'EI ETO inutile	Effectif important Validation interne	Taux d'échographie Inconnu Pas d'exclusion de la tautologie

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	

NOVA score validation externe

- Janvier 2010 à décembre 2013: **n=647**

Bactériémie *Enterococcus faecalis*

- Patients avec échocardiographie: **n=246 (38%)**
- Patients avec endocardite **n= 78 (31%)**
- **76 des 78** patients avec EI ont une NOVA score > 4
 - Sensibilité 97%, Spécificité 23%
 - VPN 95%, VPP 38%

Conclusion

- **ETO n'est pas indispensable chez tous les patients**
- **Dépend du jugement clinique + microorganisme / patient**

Conclusion

- ETO n'est pas indispensable chez tous les patients
- Dépend du jugement clinique + microorganisme / patient

Bactériémie	Recommandations	Score proposé / Etudes
<i>E. coli</i>	Pas de recommandation	<i>Pas d'étude spécifique</i> <i>Bactériémie persistante chez un sujet âgé ?</i> <i>Matériel intra cardiaque, ATCD d'EI ?</i>

Conclusion

- ETO n'est pas indispensable chez tous les patients
- Dépend du jugement clinique + microorganisme / patient

Bactériémie	Recommandations	Score proposé / Etudes
<i>E. coli</i>	Pas de recommandation	<i>Pas d'étude spécifique</i> <i>Bactériémie persistante chez un sujet âgé ?</i> <i>Matériel intra cardiaque, ATCD d'EI ?</i>
<i>S. aureus</i>	Oui ETT systématique	ETO si : Matériel intra cardiaque, ATCD d'EI Valvulopathie native Toxicomanie intraveineuse Bactériémie persistante Emboles cérébraux ou méningite dans les 48 premières h Ou VIRSTA score >2

Conclusion

- ETO n'est pas indispensable chez tous les patients
- Dépend du jugement clinique + microorganisme / patient

Bactériémie	Recommandations	Score proposé / Etudes
<i>E. coli</i>	Pas de recommandation	<i>Pas d'étude spécifique</i> <i>Bactériémie persistante chez un sujet âgé ?</i> <i>Matériel intra cardiaque, ATCD d'EI ?</i>
<i>S. aureus</i>	Oui ETT systématique	ETO si : Matériel intra cardiaque, ATCD d'EI Valvulopathie native Toxicomanie intraveineuse Bactériémie persistante Emboles cérébraux ou méningite dans les 48 premières h Ou VIRSTA score >2
Enterocoque	Pas de recommandation ETT systématique	ETO si: Bactériémie persistante Origine inconnue Ou si NOVA score >4

Conclusion

- ETO n'est pas indispensable chez tous les patients
- Dépend du jugement clinique + microorganisme / patient

Bactériémie	Recommandations	Score proposé / Etudes
<i>E. coli</i>	Pas de recommandation	<i>Pas d'étude spécifique</i> <i>Bactériémie persistante chez un sujet âgé ?</i> <i>Matériel intra cardiaque, ATCD d'EI ?</i>
<i>S. aureus</i>	Oui ETT systématique	ETO si : Matériel intra cardiaque, ATCD d'EI Valvulopathie native Toxicomanie intraveineuse Bactériémie persistante Emboles cérébraux ou méningite dans les 48 premières h Ou VIRSTA score >2
Enterocoque	Pas de recommandation ETT systématique	ETO si: Bactériémie persistante Origine inconnue Ou si NOVA score >4
Streptocoque	Pas de recommandation	<i>Pas d'étude spécifique</i> <i>Systématique pour S. viridans S.bovis ?</i> <i>Matériel intra cardiaque, ATCD d'EI</i>

Perspectives

- **Introduction dans le score**
 - du temps de positivité des hémocultures
 - de facteurs de virulence de *S. aureus*
 - de la génétique de l'hôte (polymorphisme du gène de la clodine)

Remerciements

- Dr Sarah Tubiana
- Mme Marie Line Erpelding
- Pr Vincent Le Moing
- Pr François Vandenesch
- Pr Bruno Hoen
- Pr François Alla
- Pr François Delahaye
- Dr Christine Selton-Suty
- Pr Pierre Tattevin
- Pr Lionel Piroth
- Pr Catherine Chirouze

Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Bharath Raj Palraj,¹ Larry M. Baddour,^{1,2} Erik P. Hess,³ James M. Steckelberg,¹ Walter R. Wilson,¹ Brian D. Lahr,⁴ and M. Rizwan Sohail^{1,2}

Table 3. Test Performance Characteristics of Two Independent Infective Endocarditis Risk Prediction Models

Risk Score	Sensitivity (%)	Specificity (%)	False-Positive Rate (%)	False-Negative Rate (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
Day 1 Score \geq						
High Risk 5	9.4	99.5	0.5	90.6	72.7	88.5
↑ 4 ^a	21.2	95.6	4.4	78.8	40.9	89.4
3	35.3	92.4	7.6	64.7	40.0	90.9
2 ^b	64.7	70.2	29.8	35.3	23.7	93.3
↓ 1	95.3	18.4	81.6	4.7	14.3	96.5
Low Risk 0	100	0.0	100	0.0	12.5	...
Day 5 Score \geq						
High Risk 7	7.2	99.7	0.3	92.8	75.0	88.2
↑ 6	19.3	97.9	2.1	80.7	57.1	89.4
5	30.1	96.7	3.3	69.9	56.8	90.6
4	54.2	83.1	16.9	45.8	31.5	92.7
3 ^b	86.7	59.2	40.8	13.3	23.4	96.9
2 ^c	94.0	41.1	58.9	6.0	18.6	97.9
↓ 1	98.8	11.4	88.6	1.2	13.8	98.5
Low Risk 0	100	0.0	100	0.0	12.5	...

^a A stringent day 1 score ≥ 4 for screening would have resulted in 44 patients tested, in whom 18 (positive predictive value [PPV] 40.9%) had endocarditis (567 of the 634 not tested did not have endocarditis negative predictive value [NPV] 89.4%), leaving 67 endocarditis cases that would not have been tested.

^b Cutpoint from receiver-operating characteristic curve analysis that jointly optimizes sensitivity and specificity.

^c A conservative day 5 score ≥ 2 for screening would have resulted in 419 patients tested, in whom 78 (PPV 18.6%) had endocarditis (238 of the 243 not tested did not have endocarditis [NPV 97.7%]), leaving only 5 endocarditis cases that would have been missed.

Table 4. Key Studies Evaluating the Role of Transesophageal Echocardiography in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Study	Study Period	Study Design	No. of Patients	Study Findings/Conclusion	IE (%)	Comments
Joseph et al [25]	2006–2011	Retrospective study of all cases of SAB	306	Patients with underlying prosthetic intracardiac material were higher risk of IE; authors concluded the cardiac imaging should be prioritized to high-risk patients	10.1	Of 668 eligible patients with SAB, only 82 (12.7%) underwent TEE
Khatib and Sharma [24]	2002–2009	Included patients from 3 previous prospective observational studies (2002–2003, 2005–2006, 2008–2009)	379	Authors concluded that TEE is dispensable in patients with uncomplicated SAB	7.3	498 of 877 eligible patients (57%) did not undergo echocardiography (TTE or TEE) and were excluded; of 877 eligible patients with SAB, only 177 (20%) underwent TEE
Inceni et al [7]	1998–2006	Retrospective study of all adult patients who were hospitalized with SAB and underwent TEE	144	46% of IE patients were not suspected to have IE based on clinical findings alone; authors concluded that TEE is indicated in all patients with SAB as clinical findings are not sensitive	29	83% of eligible patients underwent TEE and were included in the study
Rasmussen et al [28]	2009–2010	Prospective observational study of SAB patients	244	Noted high rates of IE; clinical symptoms and findings were noted to be insensitive and nonspecific; authors concluded that echocardiography should always be considered in early evaluation of patients with SAB	22	Limited by selection bias; 92 eligible patients (27%) did not undergo echocardiography (TTE or TEE) and were excluded; 62% of study patients underwent TEE
Kaasch et al [23]	1994–2009	Post hoc analysis of 2 prospective SAB cohorts (INSTINCT and SABG)	736 nosocomial	TEE may not be required in a subset of low-risk nosocomial SAB patients identified by using a simple criteria set	4.3 (INSTINCT) 9.3 (SABG)	Only 18.5% of INSTINCT and 27.6% of SABG cohorts underwent TEE; included only nosocomial SAB
Van Hal et al [29]	1996–2000	Retrospective study of patients who underwent both TTE and TEE	125	TEE may not be required in a subgroup of low-risk SAB patients if TTE is normal and there are no embolic signs	18	Of 808 eligible patients with SAB, 641 (79%) had no TEE and were excluded; limited by sampling bias; excluded patients with prosthetic valves, annuloplasty rings, implantable cardioverter defibrillator, or permanent pacemaker
Abraham et al [15]	1999–2002	Retrospective review of SAB cases who were referred for either TTE or TEE	104	Noted high rates of endocarditis; SAB patients should be aggressively evaluated for endocarditis	31.7	Limited by referral bias as only patients with high pretest clinical probability were likely referred for echocardiography
Fowler et al [8]	1994–1996	Prospective study of SAB patients who underwent both TTE and TEE	103	Only 7% of patients had clinical evidence of IE; sensitivity of TTE was only 32%; TEE had 100% sensitivity as none met Duke criteria for definite IE without positive TEE; authors concluded that TEE should be considered in early evaluation of patients with SAB	25.2	Only 59% of eligible patients with SAB underwent both TTE and TEE; limited by sampling bias as physicians tended to refer patients with higher likelihood of IE for TEE

Abbreviations: IE, infective endocarditis; INSTINCT, invasive *Staphylococcus aureus* infection cohort; SAB, *Staphylococcus aureus* bacteremia; SABG, *Staphylococcus aureus* bacteremia group; TEE, transesophageal echocardiogram; TTE, transthoracic echocardiogram.

