

Endocardites fongiques

Isabelle Accoceberry
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
Hôpital Saint André
CHU Bordeaux



L'endocardite
dans tous
ses états

- ❑ **Endocardites fongiques rares**
 - **1-6 % EI dont 10% EI sur valves prothétiques**
 - Âge médian 44 ans
 - Prédominance masculine (sex-ratio : 2,0 et 2,2)

- ❑ **Fungal Endocarditis: Evidence in the World Literature, 1965–1995** Ellis ME et al., CID 2001, 32:50-62

Fungal Endocarditis, 1995–2000

Pierrotti LC et al., Chest 2002, 122:302-310

270 cas et 152 cas (critères de définition de Duke)

- ❑ Cas rapportés ou petites séries
-



□ Agents fongiques isolés

■ **Candida spp. 52% - 63%**

□ **Candida albicans 46%**

□ **Candida non albicans 54%**

C. parapsilosis (17%) C. glabrata C. tropicalis C. krusei

C. lusitaniae C. kefyr C. zeylanoides C. guilliermondii

C. pelliculosa

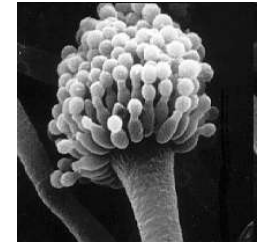
Augmentation du ratio C. non albicans / C. albicans

■ autres levures plus rarement isolées 5-7%

□ *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*,
Blastoschizomyces capitatus, *Trichosporon* spp. (*T. cutaneum*,
T. inkin), *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula* spp.

Lévurémies CHU Bordeaux 2005-2008

	n (%)				
	2005	2006	2007	2008	2005-2008
C. albicans	31 (51,7)	36 (50,7)	31 (36,9)	35 (47,9)	133 (46,2)
C. parapsilosis	10 (16,7)	12 (16,9)	15 (17,9)	12 (16,4)	49 (17,0)
C. glabrata	8 (13,3)	7 (9,9)	15 (17,9)	10 (13,7)	40 (13,9)
C. tropicalis	2 (3,3)	3 (4,2)	8 (9,5)	7 (9,6)	20 (6,9)
C. krusei	2 (3,3)	3 (4,2)	2 (2,4)	2 (2,7)	9 (3,1)
<i>C. lusitanae</i>	3 (5,0)		1 (1,2)	4 (5,5)	8 (2,8)
<i>C. kefyr</i>	2 (3,3)	1 (1,4)	2 (2,4)	1 (1,4)	6 (2,1)
<i>C. dubliniensis</i>	1	1			2
<i>C. guilliermondii</i>			1		1
<i>C. inconspicua</i>	1				1
Cryptococcus neoformans		4 (5,6)	4 (4,8)	1 (1,4)	9 (3,1)
Saccharomyces cerevisiae		2 (2,8)	1 (1,2)		3 (1,0)
Blastoschizomyces capitatum				1 (1,4)	1
Trichosporon asahii			1		1
Rhodotorula spp.		1			1
Malassezia spp.			1		1
Pichia ohmeri			1		1
Total	60 (100)	71 (100)	84 (100)	73 (100)	288 (100)



□ Agents fongiques isolés

■ **Aspergillus spp. 18- 25%**

□ **A. fumigatus 38 à 54%**

□ *A. flavus* *A. nidulans* *A. niger* *A. terreus*

Ratio *Aspergillus* spp. / *Candida* spp. stable

■ **autres filamenteux plus rarement isolés 7à 10%**

□ *Fusarium* spp. (*F. solani*, *F. dimerum*), *Mucor* spp.

Scedosporium spp. (*S. brevicaulis*, *S. prolificans*), *Acremonium* spp.

Paecilomyces spp., *Penicillium* spp. (*P. marneffe*, *P. chrysogenum*)

Scopulariopsis brevicaulis, *Exophiala dermatitidis* ...

■ Pas d'identification 6-7% cas

- **Anomalies valvulaires 60%** (dépôts fibrino-plaquettaires)
 - **Antécédents de chirurgie valvulaire 50%**
 - Fongiques : 9,6% EI précoces sur prothèses
4,3% EI tardives sur prothèses
 - **Baddley *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008, 27(7):519-29**
33 EI à *Candida* spp. vs 2716 EI non fongiques
Prothèses valvulaires et pontage coronarien < 60J (p<0.005)
 - Antécédent d'endocardite bactérienne
 - Séquelles de rhumatisme articulaire aigu
 - Maladie cardiaque non rhumatismale
 - Prolapsus valvulaire mitral
 - Sondes pacemaker et défibrillateur 5%
-

Autres facteurs de risque

Candida spp. (autres levures)



❑ **Toxicomanie IV** (4 à 13%)

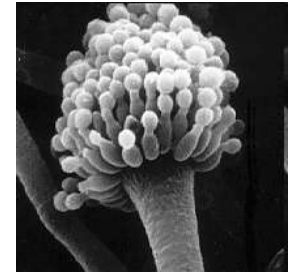
C. parapsilosis 52% *C. albicans* 15%

❑ **Facteurs de risque de candidémies** (2,7 FDR par patient)

- Cathéters intraveineux centraux prolongés
 - Chirurgie abdominale ou cardiaque récente (< 2 mois)
 - Antibiothérapie large spectre préalable (prolongée)
C. albicans C. glabrata 75%
 - Nutrition parentérale
C. parapsilosis
 - Diabète, cancer, hémodialyse, immunodépression ...
 - [alcoolisme chronique]
-

Autres facteurs de risque

Aspergillus spp. (autres filamenteux)



- ❑ **Antécédent de chirurgie 74%**
 - [valvulaire 48%]
 - Cardiaque autre 20%, non cardiaque 32 %
 - ❑ **40% Transplantation organe solide**
Fongiques (*A. fumigatus*) ⇒ 28% des EI phase précoce (30J)
agressivité locorégionale - invasion de l'endocarde non valvulaire
- ❑ Cancer, ABPA, corticothérapie, traitements immunosuppresseurs, cytolytiques, hémopathies, allogreffe moelle osseuse, toxicomanie IV ...
- ❑ Pédiatrie : maladie cardiaque congénitale

McCormack and Pollard, *Aspergillus* endocarditis 2003-2009, Med Mycol. 2011, 49:S30-S34

- ❑ **Les plus fréquents**
 - Fièvre
 - Modification ou apparition d'un souffle de régurgitation
 - Emboles périphériques
 - Signes neurologiques focaux ou diffus
 - Insuffisance cardiaque
 - Dyspnée (emboles septiques pulmonaires)

- ❑ **Signes périphériques inhabituels** (tache de Roth, purpura, faux panaris d'Osler, splénomégalie)
 - Fond œil (localisations oculaires emboliques)

- ❑ **Lésions cutanées** (papules, pustules ou nodules) évocatrices

Ellis et al., 261/270 (97%) patients : ≥ 1 des symptômes les plus fréquents
Diagnostic EI fongique évoqué chez 18% patients
EI bactérienne subaiguë évoqué chez 48% patients

Echographie cardiaque

- ❑ Outil diagnostique
- ❑ Sensibilité échographie trans-oesophagienne > 90%
- ❑ **Végétations chez 80% patients**
 - ❑ **volumineuses friables et nécrotiques 50%**
> 15 mm de diamètre (20 à 40 mm)
 - ❑ mobiles 19,3%

	<i>Candida spp.</i>	<i>Aspergillus spp</i>
Valve aortique	50-60%	40-45%
Valve mitrale	25-30%	40-50%
Valve tricuspide	4-10%	15%
mixte	0-10%	6%-20%

- ❑ Fréquence plus élevée des embolies périphériques 45-65%
 - > 75% EI à *Aspergillus* spp.
 - ❑ embolies des gros troncs artériels (caractéristique)
 - ❑ caractère multiple des embolies
 - ❑ cerveau (Ellis *et al.*, 38,5% pts avec signes neurologiques focaux, 20% avec signes non focaux) ; membres inférieurs ; poumons
- ❑ Fréquence plus élevée d'anévrismes mycotiques
- ❑ Abscès valvulaires, insuffisance cardiaque congestive, sepsis

Revue Ellis *et al.*, 270 EI fongiques

Complications similaires levures vs filamenteux

EI valves natives vs EI valves prothétiques

Hémocultures

- Sensibilité 54% (faible)
 - ❑ Hémocultures pour fongiques
 - diagnostic fortement suspecté et hémocultures négatives
 - milieu **Mycosis IC/F, Bactec** (3 HEMOC, 10 mL)
 - *Isolator* (lyse-centrifugation) champignons filamenteux
 - sensibilité \Rightarrow 75% séries plus récentes
 - ❑ Positivité significativement plus élevée
 - El à levures 81,2%
 - El à champignons filamenteux 30%
 - Négatives dans 98% El à *Aspergillus* spp.
-

Histologie et culture de tissus

❑ Valves cardiaques ou embolies des grosses artères

Outils diagnostiques majeurs

	histologie	culture
végétations	Sens 95%	Sens 73%
embolies	Sens 63%	

❑ Prélèvements **autres sites** contributifs

humeur vitrée ou peau (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) ;
ulcérations muqueuses (*H. capsulatum*) ; lésions pulmonaires
(toxico IV) ; foie ou moelle osseuse (immunodéprimé, notamment
neutropénique)

Histologie (examen direct)

Colorations spécifiques : PAS, Gomori Grocott

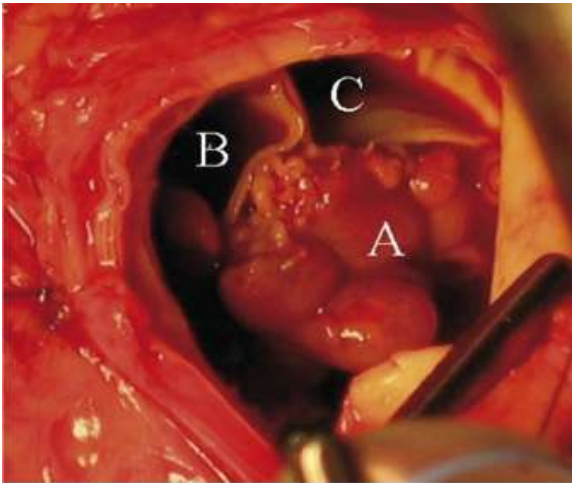
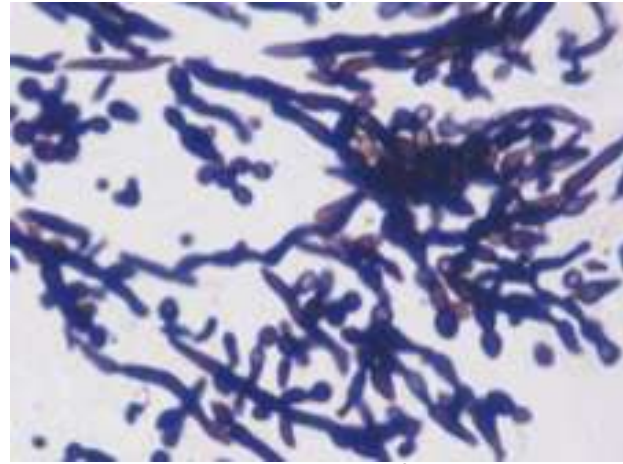
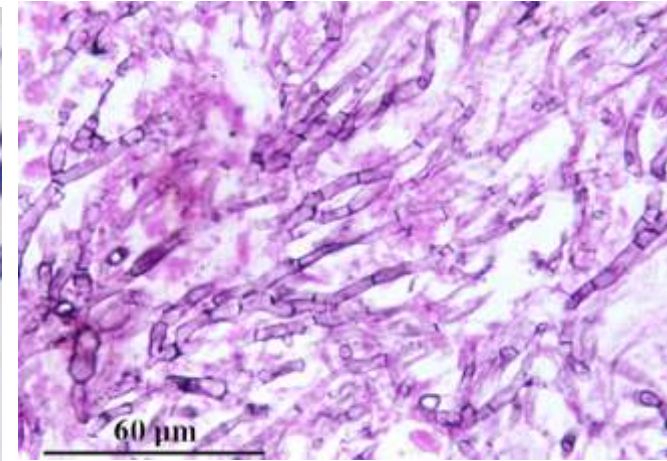


Fig. 1. Intraoperative view of aortic root. (A) Main vegetation in correspondence of left coronary leaflet. (B) Right coronary leaflet. (C) Non-coronary leaflet. Lusini M et al., EJCTS 2008, 34:456
EVP *C. albicans*



Levures et pseudofilaments
(*Candida albicans*)



Filaments septés 2 à 5 µm
ramifications 45° (type *Aspergillus*)

Mise en culture



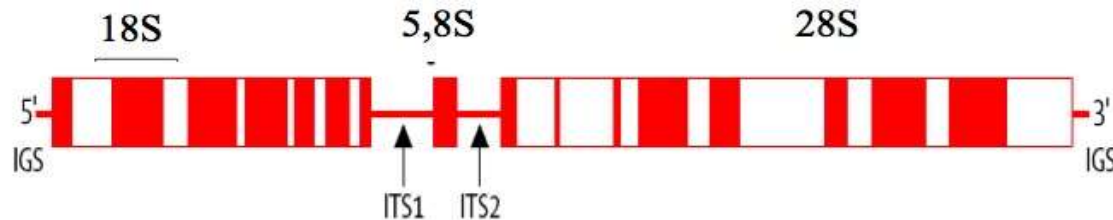
Isolement et Identification espèce

mycologie
spectrométrie de masse



Antifongogramme

Détection de l'ADN fongique



Cibles gènes de l'ARNr

- ❑ PCR multiplex en temps réel (< 24H)
PCR panfongique et séquençage nucléotidique des amplicons
- ❑ Pas de standardisation, peu de données
PCR sang pas équivalence ou supériorité par rapport culture
PCR valve +++ sensibilité 90% -100%

Boland JM et al., mycoses 2010, 54:354-360

Marqueurs sériques

- ❑ 2005-2007, 18 patients EI *Candida* spp., 68 sérums
Sendid B et al., Etude MYCENDO, M-1073 ICAAC 2010
 - mannane/anti-mannane (Platelia®) ⇒ 80% sérums ⇒ 15 patients
 - (1,3)- β -D-glucane (Fungitell®) ⇒ 91% sérums ⇒ 17 patients
 - Cinétique de suivi (complémentarité des 2 tests)

 - ❑ EI *Aspergillus* spp.
 - Sérologie systématique
 - galactomannane circulant (Platelia®), hétérogénéité des résultats selon les patients

 - ❑ Suivi patients ? décroissance de l'AG mananne corrélée au contrôle d'une EI à *Candida* Venditti M, CID 1992, 14:422-26
-

- ❑ **Taux de mortalité globale > 50%**
 - > 80% EI à champignon filamenteux
 - 40-60% EI à levures

 - ❑ Plusieurs facteurs :
 - Retard diagnostique fréquent
 - Fréquence élevée de complications emboliques
 - Difficulté de stérilisation des végétations
 - Terrain sous-jacent (sujets immunodéprimés ou co-morbidités, soumis à des procédures invasives et/ou porteurs prothèses valvulaires)
 - Traitement : pas d'études thérapeutiques prospective de grande échelle, peu de recommandations documentées
-

Traitement d'attaque



Candida spp.

Recommandations IDSA et ESCMID 2009

Candida infection of the cardiovascular system

Durée ?

Endocarditis

LFAmB 3–5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or AmB-d 0.6–1 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or an echinocandin^b (B-III)

Step-down therapy to fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily for susceptible organism in stable patient with negative blood culture results (B-III)

^b For patients with endocarditis and other cardiovascular infections, higher daily doses of an echinocandin may be appropriate (e.g., caspofungin 50–150 mg/day, micafungin 100–150 mg/day, or anidulafungin 100–200 mg/day).

Valve replacement is strongly recommended. For those who are unable to undergo surgical removal of the valve, chronic suppression with fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily is recommended. Lifelong suppressive therapy for prosthetic valve endocarditis if valve cannot be replaced is recommended.



A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis[☆]

1966-2003 163 EI, Steinbach, WJ et al., J infect 2005, 51:230-47

- **Traitement médicochirurgical ⇒ plus faible taux de mortalité**
- Traitement antifongique seul ⇒ associations > monothérapie
- FDR mortalité ⇒ monothérapie (CAmB, FCZ)
EI *C. parapsilosis*, EI cœur gauche

Choix molécule: diffusion dans végétations, action sur biofilms, fongicidie?

- diffusion médiocre CAmB
- bonne activité **LAmB et échinocandines** sur biofilms
- modèles in vitro, intérêt :
 - 5FC et MIC (*Candida* spp.)
 - VRZ-5FC (*C. parapsilosis*)
 - 5FC-MICA-LAmB ou LAmB-MICA (*C. albicans*)



Etudes prospectives multicentriques récentes

- ❑ 2000-2005, 33 EC *Baddley JW et al., EJCMIID 2008, 27(7):519-29*
mortalité globale 30% similaire traitement médical +/- chirurgie
37% pts CAS ou VRZ \Rightarrow mortalité 20%
 - ❑ 2004-2007, 15 EC *Falcone M et al., Medecine 2009, 88(3):160-8*
mortalité globale 46,6%
66.6% pts CAS monothérapie ou en association
+ chirurgie \Rightarrow 100% survie vs 28,6% (EC cœur droit, pacemaker)
 - ❑ 2005-2007, 33 EC *Lefort A et al., Etude MYCENDO, M-1249 ICAAC 2009*
mortalité globale 60%, 80% pts CAS, 37% chirurgie
 - ❑ 2006-2010, 15 EC *C.parasilosis Kumar J et al., Mycopathologica May 2011*
mortalité globale 46,6%,
60% pts CAS, VRZ, LAmB monothérapie ou association
+ chirurgie \Rightarrow 87,5% survie vs 14,3%
-

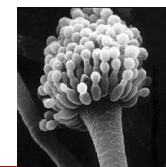


Recommandations suggérées par les auteurs

Candida spp.

- ❑ Traitement préemptif fongicide (échinocandine) chez patients porteurs de dispositifs prothétiques intravasculaires présentant plusieurs FDR de candidose systémique
 - ❑ Traitement d'une candidémie chez un patient porteur de valves cardiaques prothétiques ⇒ plus long (ex 6 à 8 sem) fongicide en raison de la possibilité de survenue tardive d'une endocardite
 - ❑ Traitement optimal EI à *Candida spp.*
⇒ **association médicochirurgicale**
-

Traitement d'attaque



Aspergillus spp.

Recommandations IDSA 2008

Aspergillus infections of the heart (endocarditis, pericarditis, and myocarditis)

Similar to invasive pulmonary aspergillosis

Endocardial lesions caused by *Aspergillus* species require surgical resection; aspergillus pericarditis usually requires pericardiectomy

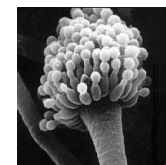
2 revues cas de 1950 à 2009

* Survie sans chirurgie 4% (2/53 et 1/25)

** Survie avec chirurgie 28% (15/53 et 7/25)

Kalokhe et al., *Int J Infect Dis* 2010, 14:1040-47
McCormack, *Med Myc* 2011, 49:30-34

Condition	Primary	Alternative [®]
Invasive pulmonary aspergillosis	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral dosage is 200 mg every 12 h)	L-AMB (3–5 mg/kg/day IV), ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (IV 100–150 mg/day; dose not established [®]), posaconazole (200 mg QID initially, then 400 mg BID PO after stabilization of disease [®]), itraconazole (dosage depends upon formulation) [®]



Molécules ? Durée du traitement d'attaque ?

- *Survie sans chirurgie
 - VRZ-CAS-LAmB puis VRZ 20 mois (Transplanté hépatique 8 mois)
 - LAmB 10 mg/kg/jour (Allogreffé LAM, 11 ans)

- **Survie avec chirurgie (cas récents 2003 et 2009)

Table 4 Initial antifungal therapy in 22 patients with *Aspergillus* endocarditis.

Drug	No	Survived/died
LAmB alone	6	4/2
LAmB + vori + caspo	4	2/2
Vori alone	3	1/2
CAmB + Itra	2	0/2
CAmB alone	2	0/2
CAmB + vori	1	0/1
LAmB + vori	1	0/1
LAmB + Anid	1	1/0
Vori + caspo	1	0/1
Caspo alone	1	0/1

**7/8 : LAmB
monothérapie
association

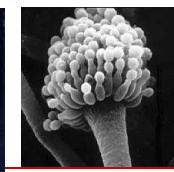


Recommandations suggérées par les auteurs

Aspergillus spp.

- ❑ Y penser
 - ATDC de chirurgie (valvulaire ou non)
 - Immunodépression même non sévère
 - ❑ Stratégie diagnostique « agressive »
 - détection GM et PCR (sang, valves)
 - ❑ **Chirurgie dans tous les cas**
 - ❑ Traitement d'attaque
 - **LAmB 3-5 mg/kg/jour** 4 semaines minimum
 - Voire association LAmB-VRZ-□échinocandine (> LamB ?, données insuffisantes)
-

Stratégie à long terme



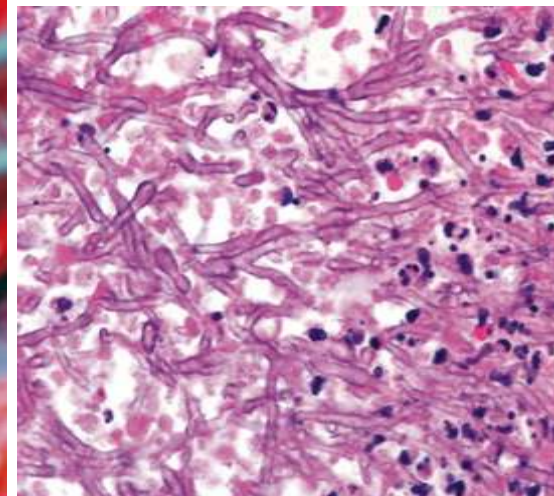
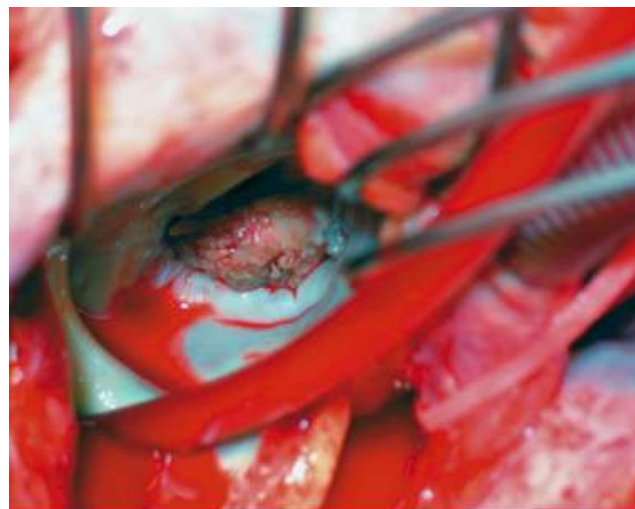
- ❑ **Traitement d'entretien \geq 2ans voire à vie**
 - FCZ per os 400- 800 mg/jour *Candida* spp. sensibles
 - VRZ per os à vie *Aspergillus* spp.

- ❑ **Pour tous !!**
 - Patient non candidat à la chirurgie, considéré comme non curable sans remplacement valvulaire
 - Taux de **rechute de 30 à 40%** chez les survivants (malgré traitement initial médicochirurgical)

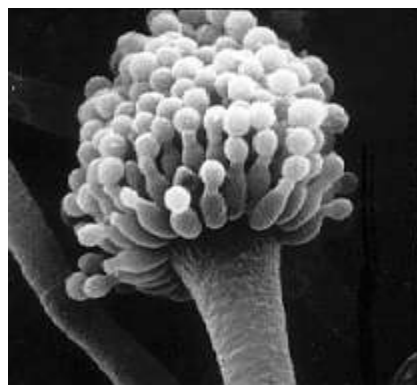
- ❑ **Suivi des patients \geq 4 ans**
 - Clinique, échographique
 - biologique (marqueurs sérologiques ?)

Endocardites fongiques

Pensez y !



Endocardite aspergillaire de la valve mitrale chez un transplanté pulmonaire
Saxena P et al., Tex Heart Inst J 2007, 34/95-97



Etude prospective Thuny et al., Heart 2010, 96:743-747

- ❑ 2001-2009, 659 EVP à HEMOCS négatives
 - 31 **EVP précoces** (< 1 an)
 - **Fongiques principaux agents identifiés 16%**
Streptococcus spp. 10%, *Lactobacillus* spp. 3%, *Legionella* spp. 3%
 - Fongiques { 4,5% EVP précoces à HEMOCS positives (22*)
 { 0,5% EI communautaires à HEMOCS négatives (628)
- ❑ Chirurgie « diagnostic » (culture, PCR valves) ?
- ❑ Antibiothérapie empirique de 1^{ère} ligne
 - VANCO-GENTA-RIFAM+/-CEFEP (guidelines ESC ou AHA)
 - ⇒ AMPI-RIFAM-LAmB ?
 - ❑ HEMOCS et marqueurs sérologiques négatifs

série limitée, biais de sélection

Endocardites fongiques



Rares mais redoutables avec mortalité de 50 à 75%

- 1-6% EI et 10% EI sur valves prothétiques
- *Candida* spp. 50-60% et *Aspergillus* spp. 24%



□ Y penser

- Antécédents de chirurgie valvulaire (ou autre !)
- Prothèses intra-vasculaires
- FDR d'infection fongique invasive
- Végétations volumineuses (≥ 15 mm) et friables \Rightarrow embolies gros vaisseaux (60%)
- Hémocultures négatives

□ Utiliser tous les outils diagnostiques disponibles

- Hémoc pour fongiques et tests sérologiques (Ac, GM circulant, Mn/anti-Mn, β -Dglucane)
- Chirurgie « diagnostic » : histologie, culture et PCR **valves** ou embolies +++

□ Traitement initial optimal

- Chirurgie précoce (\downarrow significative de la mortalité)
 - ET Traitement antifongique
 - AmphoB liposomale
 - ou échinocandine (*Candida* spp.)
- } monothérapie ou associations ?
Durée ?

□ puis **Traitement au long cours** ≥ 2 ans voire à vie, azolé *per os*, pour tous !