





Durée des traitements antibiotiques dans l'endocardite infectieuse

Pr. Xavier Duval
 Hôpital Bichat Claude Bernard, Université Denis Diderot, Paris 7






Epidémiologie

- Stabilité incidence: 30/10⁶/an soit 1400 cas /an
mortalité: **15-20 %**
- Chirurgie valvulaire 50 %
- Durée moyenne d'hospitalisation: 2 mois
- Rencontre **lésion valvulaire / bactériémie**
- Mais modifications des caractéristiques de l'EI :


Hoen et al JAMA 2002

Modifications du profil épidémiologique


Modifications de l'hôte

Maladie de l'adulte jeune Cardiopathie préexistante (RAA)		Maladie du sujet âgé à cœur « sain » Comorbidités (diabète, HD...)
--	---	---

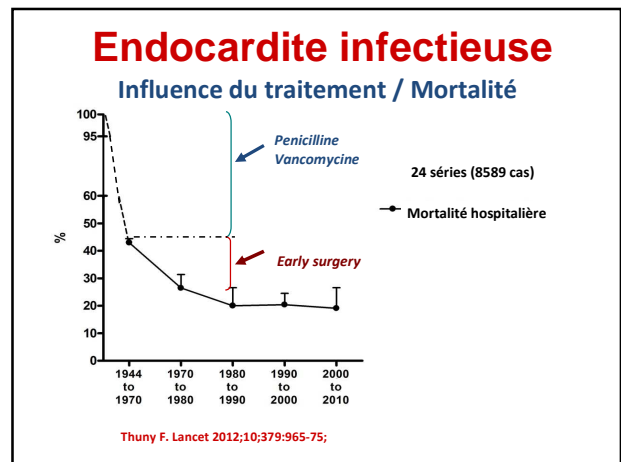
Modifications des modes de contamination/portes d'entrée

Communautaire Porte d'entrée dentaire		Associée aux soins Actes invasifs Porte d'entrée chirurgicale
--	---	---

Modifications des microorganismes

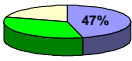
Streptocoques oraux		Staphylocoques
---------------------	---	----------------

Hoen et al JAMA 2002 Murdoch et al. Arch Intern Med 2009



Traitement

- **Chirurgie de remplacement valvulaire**
 - Indiquée dans 70% des patients
 - Pratiquée chez 50%
 - Indication cardiaque: **47%**
 - Indication infectieuse: **34%**
 - Indication embolique: 21%
- **Antibiothérapie**
 - Systématique
 - Modalités (choix, doses, durée): recommandations (BSAC 2012, Europe ESC 2015; AHA 2015)




Traitement antibiotique curatif de l'EI

Considérations physio-pathologiques

Le foyer infectieux (végétation) <ul style="list-style-type: none"> • amas fibrinoplaquettaire acellulaire (absence de phagocytes) • taille de la végétation • inoculum bactérien élevé • bactéries en phase de croissance stationnaire • activité métabolique bactérienne ralentie • production d'exopolysaccharide par certains micro-organismes 	Implications thérapeutiques <ul style="list-style-type: none"> • nécessité d'une antibiothérapie BACTERICIDE • mauvaise diffusion des Ab • augmentation de la CMI, risque accru de mutants résistants • diminution de l'activité des Ab agissant sur la paroi bactérienne • nécessité d'une antibiothérapie PROLONGEE et CONTINUE • moindre diffusion des Ab au sein de la végétation
---	--

Durées de traitement AB : grande variabilité

- 2 semaines  > 18/ 24 mois
EI Strepto multi S non compliquée Fièvre Q
- Certaines variations selon les recommandations USA vs EUROPE
- Peu d'évolutions récentes dans la durée des TT AB
- Essentiellement des données observationnelles
- Des essais randomisés de faible puissance

Comment définir la durée d'un traitement antibiotique ?

→ **Durée nécessaire et suffisante pour obtenir la guérison complète et définitive de l'infection**

- Largement fondée sur données empiriques
- Guérison difficile à affirmer:
 - Absence de rechute à 3 mois
 - Possibilité de rechute tardive pour certains microorganismes
- Exprimée le plus souvent sous la forme d'une fourchette

Durée de traitement antibiotique Bases théoriques

- **Sensibilité bactérienne**
- **Antibiotique: bactéricidie**
 - plus l'AB est rapidement et puissamment bactéricide, plus le traitement peut être théoriquement court
 - mais certaines conditions rencontrées dans l'EI peuvent altérer la bactéricidie : inoculum important , bactéries en phase stationnaire de croissance , corps étranger , végétation
- **Gravité maladie**
 - Risque de la rechute

Avantages d'un traitement AB court

- Réduire la durée d'hospitalisation
- Réduire le coût
- Réduire le risque d'effets secondaires
- Réduire l'impact sur les flores commensales
- Favoriser l'adhésion des prescripteurs
- Favoriser l'observance

- **Balance bénéfique / risque de la durée du traitement difficile à établir pour l'EI**

Sur quoi sont fondées les recommandations de durée de traitement ?

- Données expérimentales
- Etudes cliniques

Hoen et al JAMA 2002

Sur quoi sont fondées les recommandations de durée de traitement ?

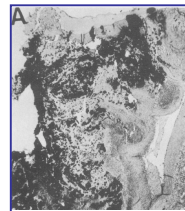
- Données expérimentales
- Etudes cliniques

Role of the Vegetation in Experimental *Streptococcus viridans* Endocarditis

EDWARD W. HOOK III AND MERLE A. SANDE

Modèle EI du lapin

Pré-traitement par AVK => EI sans végétation



EI 'habituelle'



Pré-traitement AVK => EI sans végétation

Le traitement court est efficace en l'absence de végétation

TABLE 1. Rate of killing of *S. viridans* in control (with vegetations) and anticoagulated rabbits (without vegetations) treated with penicillin

Days of therapy	Log viable bacteria/g of tissue	
	Rabbits with vegetations	Rabbits without vegetations
0	9.5	9.3
1	8.8	<2
2	7.2	3.1
3	5.4	<2
4	4.4	<2

Hook III EW, Sande MA. Infection Immunity 1974

Le traitement court est efficace en l'absence de végétation

TABLE 1. Rate of killing of *S. viridans* in control (with vegetations) and anticoagulated rabbits (without vegetations) treated with penicillin

Days of therapy	Log viable bacteria/g of tissue	
	Rabbits with vegetations	Rabbits without vegetations
0	9.5	9.3
1	8.8	<2
2	7.2	3.1
3	5.4	<2
4	4.4	<2

Hook III EW, Sande MA. Infection Immunity 1974

Pourquoi les végétations impactent le succès du traitement des EI ?

Diffusion ATB n'est pas un problème majeur ?

- Modèle de caillot sous-cutané
- EI du lapin
- Chez l'Homme (dosage ATB & remplacement valvulaire)

=> **Equilibre précoce et complet entre le plasma et les végétations pour la plupart des ATB**

Daschner FD, Frank U. J Antimicrob Chemother 1987
Crémieux AC, Carbon C. Antimicrob Agents Chemother 1992

Diffusion ATB globalement bonne, mais hétérogène

Etudes diffusion végétations d'ATB radio-marqués

- EI lapin

1. Ratio radioactivité végétations/sérum > 2
2. Hétérogénéité +++

=> 'trous' d'ATB dans les végétations, où les bactéries sont à l'abri

Nathanson M, Liebhold R. Annals Intern Med 1950
Crémieux AC et al. J Infect Dis 1989

Diffusion ATB globalement bonne, mais hétérogène

- **Bons:** fluoroquinolones, tobramycine, daptomycine
- **Moins bons:** ceftriaxone, pénicilline (gradients de concentration périphérie -> centre)
- **Mauvais:** teicoplanine



tobramycine



pénicilline

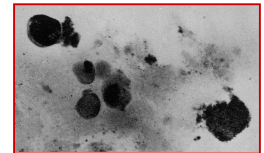


teicoplanine

Nathanson M, Liebhold R. *Annals Intern Med* 1950
Crémieux AC et al. *J Infect Dis* 1989

Activité métabolique réduite dans végétation

- **EI à streptocoque du lapin, non traité par AB**
 - Végétations J3 => J14
 - Incubation en milieu glucosé radio-marqué (³H-alanine)
- => **Métabolisme réduit des colonies bactériennes intra-végétations**

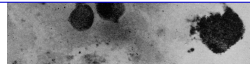


Durack D, Beeson P. *Br J Exp Path* 1972

Activité métabolique réduite

'Such foci are likely to be in a resting phase prior to death... If so, they would be unaffected by antibiotics and could cause relapse after therapy.'

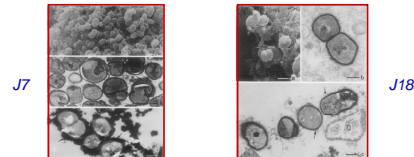
The fact that this healing process requires 2 or more weeks explains why successful antibiotic therapy must be prolonged over the same period to prevent relapse.'



Durack D, Beeson P. *Br J Exp Path* 1972

Modifications morphologiques des bactéries dans les végétations

- **EI à streptocoque du lapin, non traité**
 - Végétations J7 => J18
 - Microscopie électronique
- => **Anomalies morpho après J10 + accumulation exo-polysaccharide**



Trehel C et al. *Microbial Pathogenesis* 1988

Traitement des EI à streptocoque

- **EI du lapin à *S. viridans* sensible**
 - Traitement débuté à 48 h

=> **Délai médian de stérilisation des végétations**

- 10 jours avec la pénicilline
- 6 jours avec pénicilline + streptomycine

2 semaines peni/strepto => 100% lapins guéris

Sandé M, Irwin R. *J Infect Dis* 1974
Durack D et al. *J Clin Investigation* 1974

Traitement des EI à entérocoque

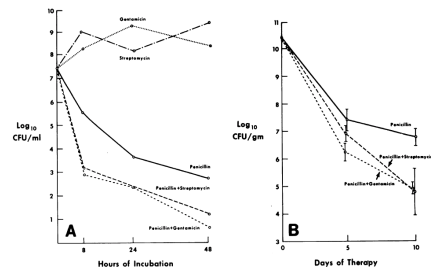
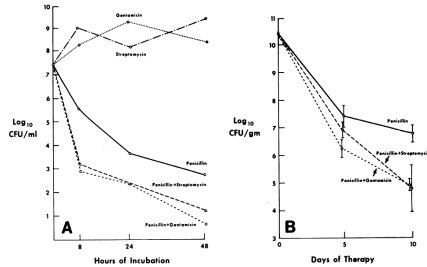


FIG. 1. (A) Rate of killing of streptomycin-susceptible enterococci in broth by antibiotics. Concentration of antibiotics: penicillin, 10 µg/ml; gentamicin, 5 µg/ml; and streptomycin, 10 µg/ml. (B) Rate of eradication of streptomycin-susceptible enterococci from cardiac vegetations in experimental endocarditis after 5 and 10 days of antibiotic therapy. (S) represents geometric mean with standard error.

Hook III EW et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1975

Traitement des EI à entérocoque



1. Association indispensable pour la bactéricidie
2. Deux semaines ne suffiront pas pour les ECQ

Principes du traitement des EI

Végétations: études *in vitro* & expérimentales

- Fort inoculum (> 10⁹ *S. viridans*/g, dès J1)
- Hétérogénéité de la diffusion des ATB
- Anomalies du métabolisme et de la structure des bactéries
- Immunité locale défaillante (PNN 'dépassés')

=> Forte probabilité de rechute si

- Faible concentration ATB
- Traitement trop court
- Molécules bactériostatiques

Durack D et al. Br J Exp Path 1973
Schedl WM. J Antimicrob Chemother 1987

Sur quoi sont fondées les recommandations de durée de traitement ?

- Données expérimentales
- Etudes cliniques

Les EI dans l'histoire

Résultats en accord avec données expérimentales

- Histoire naturelle
 - 100% mortalité pour EI cœur gauche (survie médiane, 12 jours)
 - 75% mortalité pour EI cœur droit (survie médiane, 27 jours)
- Traitements efficaces pour EI cœur gauche à streptocoque
 - 2 semaines peni/strepto => 2% rechute (6/295)
 - 4 semaines peni +/- 2 semaines strepto => 1,4% rechute (3/210)
- Echec des traitements bactériostatiques
 - Sulfamides => 4% de guérison (21/489)

Schedl WM. J Antimicrob Chemother 1987
Verhagen DWM et al. J Antimicrob Chemother 2006

Streptocoques: les essais pionniers

Pénicilline faible dose..... et peu ou pas de chirurgie

Table 1. Medical Research Council penicillin trials, 1945 and 1946

Penicillin (million units)	Duration of treatment (days)	Total number treated	Died with infection apparently controlled (no.)	Died with infection uncontrolled (no.)	Relapsed (no.)	Cure (no.)	Relapsed or died of infection [no. (%)]
First trial							
1	5	18	3	2	13	0	15 (83)
0.5	10	16	4	0	8	4	8 (50)
0.25	20	18	6	0	4	8	4 (22)
Second trial							
0.1	28	17	4	0	7	6	7 (41)
0.25	28	83	30	2	11	40	13 (16)
0.5	28	58	22	3	1	32	4 (7)

Verhagen DWM et al. J Antimicrob Chemother 2006

Streptocoques: les essais pionniers

Pénicilline faible dose..... et peu ou pas de chirurgie

Table 1. Medical Research Council penicillin trials, 1945 and 1946

Penicillin (million units)	Duration of treatment (days)	Total number treated	Died with infection apparently controlled (no.)	Died with infection uncontrolled (no.)	Relapsed (no.)	Cure (no.)	Relapsed or died of infection [no. (%)]
First trial							
1	5	18	3	2	13	0	15 (83)
0.5	10	16	4	0	8	4	8 (50)
0.25	20	18	6	0	4	8	4 (22)
Second trial							
0.1	28	17	4	0	7	6	7 (41)
0.25	28	83	30	2	11	40	13 (16)
0.5	28	58	22	3	1	32	4 (7)

Verhagen DWM et al. J Antimicrob Chemother 2006

Streptocoques: les essais pionniers

Pénicilline faible dose..... et peu ou pas de chirurgie

Table I. Medical Research Council penicillin trials, 1945 and 1946

Penicillin (million units)	Duration of treatment (days)	Total number treated	Died with infection apparently controlled (no.)	Died with infection uncontrolled (no.)	Relapsed (no.)	Cure (no.)	Relapsed or died of infection [no. (%)]
First trial							
1	5	18	3	2	13	0	15 (83)
0.5	10	16	4	0	8	4	8 (50)
0.25	20	18	6	0	4	8	4 (22)
Second trial							
0.1	28	17	4	0	7	6	7 (41)
0.25	28	83	30	2	11	40	13 (16)
0.5	28	58	22	3	1	32	4 (7)

Verhagen DWM et al. J Antimicrob Chemother 2006

Les essais de confirmation, 1949-1980

Traitements + courts pour EI strepto (2 semaines)

Year	Author (reference no.)	Treatment length (days)	Penicillin (million units)	Streptomycin im (g)	Patients (no.)	Relapse [no. (%)]
1949	King ⁶⁶	10	14	-	8	7 (87)
1952	Hamburger ⁵⁷	11-14	15-16	-	12	2 (17)
1955	Hall ⁶⁶	10-17	2.4	1-2	15	1 (7)
1958	Geraci ⁶⁵	14	1.2-2.4	1.2-2.4	82	3 (4)
1958	Tomsett ⁶⁷	10-18	0.6-6	2	35	3 (9)
1961	Hamburger ⁶⁸	14-15	oral 3000-4500 mg	1-2	17	0 (0)
1971	Tan ⁷⁰	14	2-12	-	13	2 (15)
		14	2-12	1-2	36	0 (0)
1981	Wilson ⁷²	14	4.8	1	91	0 (0)

Verhagen DWM et al. J Antimicrob Chemother 2006

Les essais de confirmation, 1949-1980

Traitements + courts pour EI strepto (2 semaines)

Year	Author (reference no.)	Treatment length (days)	Penicillin (million units)	Streptomycin im (g)	Patients (no.)	Relapse [no. (%)]
1949	King ⁶⁶	10	14	-	8	7 (87)
1952	Hamburger ⁵⁷	11-14	15-16	-	12	2 (17)
1955	Hall ⁶⁶	10-17	2.4	1-2	15	1 (7)
1958	Geraci ⁶⁵	14	1.2-2.4	1.2-2.4	82	3 (4)
1958	Tomsett ⁶⁷	10-18	0.6-6	2	35	3 (9)
1961	Hamburger ⁶⁸	14-15	oral 3000-4500 mg	1-2	17	0 (0)
1971	Tan ⁷⁰	14	2-12	-	13	2 (15)
		14	2-12	1-2	36	0 (0)
1981	Wilson ⁷²	14	4.8	1	91	0 (0)

Verhagen DWM et al. J Antimicrob Chemother 2006

Les essais de confirmation, 1949-1980

Traitements + courts pour EI strepto (2 semaines)

Year	Author (reference no.)	Treatment length (days)	Penicillin (million units)	Streptomycin im (g)	Patients (no.)	Relapse [no. (%)]
1949	King ⁶⁶	10	14	-	8	7 (87)
1952	Hamburger ⁵⁷	11-14	15-16	-	12	2 (17)
1955	Hall ⁶⁶	10-17	2.4	1-2	15	1 (7)
1958	Geraci ⁶⁵	14	1.2-2.4	1.2-2.4	82	3 (4)
1958	Tomsett ⁶⁷	10-18	0.6-6	2	35	3 (9)
1961	Hamburger ⁶⁸	14-15	oral 3000-4500 mg	1-2	17	0 (0)
1971	Tan ⁷⁰	14	2-12	-	13	2 (15)
		14	2-12	1-2	36	0 (0)
1981	Wilson ⁷²	14	4.8	1	91	0 (0)

Verhagen DWM et al. J Antimicrob Chemother 2006

Les essais de simplification (1990's)

EI sur valve native à strepto multi-sensible

* Ceftriaxone 2 g x 1/j, 4 semaines

* Ceftriaxone 2 g x 1/j, 2 semaines
+ aminoglycosides (genta ou netilmicin), x 1/j, 2 semaines

* Ceftriaxone 2 g x 1/j, 2 semaines, puis amox 2 g/j PO, 2 semaines

Stambouliau D. Rev Infect Dis 1991
Francoli P et al. Clin Infect Dis 1995
Sexton D et al. Clin Infect Dis 1998

Ceftriaxone OD for 4 w compared with Ceftriaxone + Genta OD for 2 w in penicillin-susceptible streptococci IE

• 67 patients randomisés en 2 bras :

- I : Ceftriaxone 2 g une fois/j ptd 4 s
- II : Ceftriaxone 2 g + Gentamicine 3 mg/kg 1/j ptd 2 s

	Gr I (n=26)	Gr II (n=25)
Guérison TT méd	21 (80,8%)	15 (60%)
Guérison TT méd+chir	4 (15,4%)	9 (36%)
Échec	1 (3,8%)	1 (4%)

Sexton et al. Clin Infect Dis 1998;27:1470

Traitement oral des EI du cœur droit à staphylocoque chez les usagers de drogue

San Francisco, SFGH, 1987-89

Etude observationnelle, 10 patients, 100% guéris

- Rifampicine, 300 mg PO x 2/j x 28 j
- Ciprofloxacine, 300 mg IV x 2/j x 7 j, puis 750 mg PO x 2/j x 21 j

Baltimore, 1990-93

Etude randomisée sans insu

29 patients (69% VIH+), 90% guérison (91% si IV)

- Rifampicine, 300 mg PO x 2/j x 28 j
- Ciprofloxacine, 750 mg PO x 2/j x 28 j

*Dworkin RJ et al. Lancet 1989
Heldman AW et al. Am J Med 1996*

Short Course Therapy for right-sided MSSA endocarditis in drug users

Variable	Clox-Gm group (n = 11)	Vm-Gm group (n = 10)	T-Gm group (n = 10)	P
Duration of fever while receiving therapy, mean d ± SD	4.8 ± 1.6	5.8 ± 1.8	8.2 ± 2.0	.04
Response to therapy				.03
Cure	11 (100)	6 (60)	7 (70)	
Clinical failure	0 (0)	3 (30) ^a	1 (10) ^b	
Microbiological failure	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Microbiological relapse	0 (0)	1 (10) ^c	2 (20) ^d	
Adverse effects	No	2 (20) ^e	3 (30) ^f	

Fortun J et al CID 2001 33 120-5

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Etude rétrospective de tous les patients opérés pour EI infectieuse

- Auckland, Nouvelle Zélande, 1963-1999, n=506

Quelle est la proportion de valve non stérile en fonction du moment de la chirurgie par rapport au traitement ATB ?

Morris AJ et al. Clin Infect Dis 2003

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Variable	No. of episodes	Microbiological findings	
		No. of positive Gram stain results/ total no. of samples stained (%)	No. of positive culture results/ total no. of cultures (%)
Proportion of standard duration antibiotic treatment completed at time of operation			
≤25%	106	88/100 (88)	76/106 (72)
26%–50%	113	85/101 (84)	40/108 (37)
51%–75%	57	37/50 (74)	7/54 (13)
76%–100%	41	21/34 (62)	2/38 (5)

Morris AJ et al. Clin Infect Dis 2003

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Variable	No. of episodes	Microbiological findings	
		No. of positive Gram stain results/ total no. of samples stained (%)	No. of positive culture results/ total no. of cultures (%)
Proportion of standard duration antibiotic treatment completed at time of operation			
≤25%	106	88/100 (88)	76/106 (72)
26%–50%	113	85/101 (84)	40/108 (37)
51%–75%	57	37/50 (74)	7/54 (13)
76%–100%	41	21/34 (62)	2/38 (5)

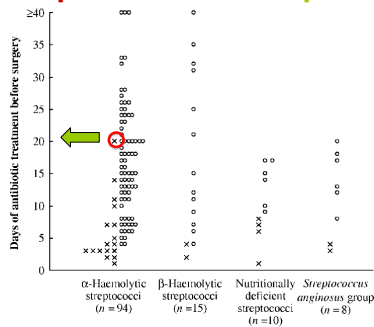
Morris AJ et al. Clin Infect Dis 2003

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Variable	No. of episodes	Microbiological findings	
		No. of positive Gram stain results/ total no. of samples stained (%)	No. of positive culture results/ total no. of cultures (%)
Proportion of standard duration antibiotic treatment completed at time of operation			
≤25%	106	88/100 (88)	76/106 (72)
26%–50%	113	85/101 (84)	40/108 (37)
51%–75%	57	37/50 (74)	7/54 (13)
76%–100%	41	21/34 (62)	2/38 (5)

Morris AJ et al. Clin Infect Dis 2003

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI à streptocoque ?



Upton A et al. J Antimicrob Chemother 2005

Durée de traitement de l'EI

- Impact de la chirurgie ?
 - TT plus court car « nettoyage » chirurgical
 - TT plus long car matériel étranger
- Dépend de la date d'implantation ?
- Risque de rechute plus élevée si chir précoce EI S.doré
- Impact des diagnostics plus précoces (imagerie) ?
- EI à enterocoque > ou < 3 mois dévolutio
- Une complication périphérique Asymptomatique doit-elle conduire à prolonger le TT ?

F Thuny Eur Heart J

2 semaines de TT AB suffisent si culture de valve négatives

Table 5. Reduction in duration of antibiotic treatment after surgery for endocarditis at Green Lake Hospital, Auckland, New Zealand, 1963–1999.

Valve culture result, perivalvular infection	No. of cases	1963–1993		1994–1999		P
		Duration of antibiotic treatment after surgery, median days (interquartile range)	Duration of antibiotic treatment after surgery, median days (interquartile range)	No. of cases	Duration of antibiotic treatment after surgery, median days (interquartile range)	
Positive						
Present	31	36 (28–42)	22	28 (21–28)	<.001	
Absent	39	29 (28–41)	25 ^a	28 (21–30)	.017	
Negative						
Present	63	28 (25–42)	13	14 (14–28)	<.001	
Absent	112 ^b	27 (17–28)	36	14 (9–20)	<.001	

Morris AJ et al. Clin Infect Dis 2005

Durée d'ABie personnalisée ?

- Plus courte
 - si végétation plus petite ?
 - si baisse rapide CRP ?
 - si rapidité négativation hémoc ?
 - Ratio Concentration / CMI ?
 - guidée par imagerie fonctionnelle (tep FDG, scinti leuco marqués) ?

Biomarqueurs et durée de traitement

Multi-center, prospective, observational (2000-2003)

- Left-sided, native valve, definite IE

■ Measurements of CRP

- baseline
- 3 times a week until end of treatment

■ What is the value of serial CRP as a predictor of outcome

* Poor outcome defined as serious infectious complications, or death, between diagnosis and M3

Verhagen D. et al. Arch Intern Med 2008

Biomarqueurs et durée de traitement

Table 3. Adjusted Odds Ratios (OR) of Poor Outcome by C-Reactive Protein (CRP) Levels at Baseline, 1 Week, and 2 Weeks*

Tertile ^b	Baseline (n = 119)			1 wk (n = 98)			2 wk (n = 80)				
	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value		
1	20-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...
2	70-122	0.7 (0.2-1.9)	.43	2	70-122	2 (0.7-10.3)	.13	2	70-122	2.4 (0.5-12.4)	.68
3	>122	2.3 (0.9-6.3)	.1	3	>122	10.3 (2.2-49.4)	.003	3	>122	3.8 (0.4-37.4)	.92

If D7 CRP > 122 mg/L, OR for poor outcome = 10.3

Baseline & D7 CRP predict outcome

- If 75% decline => 19% risk of poor outcome
- If no decline => 52% risk of poor outcome

Verhagen D. et al. Arch Intern Med 2008

Biomarqueurs et durée de traitement

Table 3. Adjusted Odds Ratios (OR) of Poor Outcome by C-Reactive Protein (CRP) Levels at Baseline, 1 Week, and 2 Weeks*

Tertile ^b	Baseline (n = 119)			1 wk (n = 98)			2 wk (n = 80)				
	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value		
1	20-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...
2	70-122	0.7 (0.2-1.9)	.43	2	70-122	2 (0.7-10.3)	.13	2	70-122	2.4 (0.5-12.4)	.68
3	>122	2.3 (0.9-6.3)	.1	3	>122	10.3 (2.2-49.4)	.003	3	>122	3.8 (0.4-37.4)	.92

If D7 CRP > 122 mg/L, OR for poor outcome = 10.3

Baseline & D7 CRP predict outcome

- If 75% decline => 19% risk of poor outcome
- If no decline => 52% risk of poor outcome

Verhagen D. et al. Arch Intern Med 2008

Biomarqueurs et durée de traitement

Table 3. Adjusted Odds Ratios (OR) of Poor Outcome by C-Reactive Protein (CRP) Levels at Baseline, 1 Week, and 2 Weeks*

Tertile ^b	Baseline (n = 119)			1 wk (n = 98)			2 wk (n = 80)				
	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value		
1	20-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...
2	70-122	0.7 (0.2-1.9)	.43	2	70-122	2 (0.7-10.3)	.13	2	70-122	2.4 (0.5-12.4)	.68
3	>122	2.3 (0.9-6.3)	.1	3	>122	10.3 (2.2-49.4)	.003	3	>122	3.8 (0.4-37.4)	.92

If D7 CRP > 122 mg/L, OR for poor outcome = 10.3

Baseline & D7 CRP predict outcome

- If 75% decline => 19% risk of poor outcome
- If no decline => 52% risk of poor outcome

Verhagen D. et al. Arch Intern Med 2008

Biomarqueurs et durée de traitement

Table 3. Adjusted Odds Ratios (OR) of Poor Outcome by C-Reactive Protein (CRP) Levels at Baseline, 1 Week, and 2 Weeks*

Tertile ^b	Baseline (n = 119)			1 wk (n = 98)			2 wk (n = 80)				
	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value		
1	20-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...
2	70-122	0.7 (0.2-1.9)	.43	2	70-122	2 (0.7-10.3)	.13	2	70-122	2.4 (0.5-12.4)	.68
3	>122	2.3 (0.9-6.3)	.1	3	>122	10.3 (2.2-49.4)	.003	3	>122	3.8 (0.4-37.4)	.92

If D7 CRP > 122 mg/L, OR for poor outcome = 10.3

Baseline & D7 CRP predict outcome

- If 75% decline => 19% risk of poor outcome
- If no decline => 52% risk of poor outcome

Verhagen D. et al. Arch Intern Med 2008

Biomarqueurs et durée de traitement

Table 3. Adjusted Odds Ratios (OR) of Poor Outcome by C-Reactive Protein (CRP) Levels at Baseline, 1 Week, and 2 Weeks*

Tertile ^b	Baseline (n = 119)			1 wk (n = 98)			2 wk (n = 80)				
	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value	CRP Level, mg/L	OR (95% CI)	P Value		
1	20-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...	1	1-69	1 [Reference]	...
2	70-122	0.7 (0.2-1.9)	.43	2	70-122	2 (0.7-10.3)	.13	2	70-122	2.4 (0.5-12.4)	.68
3	>122	2.3 (0.9-6.3)	.1	3	>122	10.3 (2.2-49.4)	.003	3	>122	3.8 (0.4-37.4)	.92

If D7 CRP > 122 mg/L, OR for poor outcome = 10.3

D7 CRP as a marker of patients with IE who may be cured with less drugs ?

Verhagen D. et al. Arch Intern Med 2008

Précautions

- S'assurer qu'il n'y a pas de foyer extra-cardiaque difficile à traiter (spondylodiscite, abcès profond, etc..)
- Certaines bactéries seront sans pitié (*Enterococcus* sp., streptocoques déficients, SARM)
- Les études qui ont 'validé' les traitements PO dans les EI du cœur droit ne comportaient pas d'échographie cardiaque !
- Quand la 'simplification' impose un spectre plus large, considérer le rapport bénéfice/risque (e.g. ceftriaxone pour les EI à streptocoques multi-sensibles)

L'étude 'POET'

'Partial Oral treatment for Endocarditis'

Objectifs

- "Évaluer l'efficacité et la tolérance d'un relais PO par rapport un traitement parentéral classique complet dans les EI"

Design

- Multicentrique, national (Danemark)
- Randomisé 1:1, sans insu, non-infériorité

Iversen K et al. Am Heart J 2013

L'étude RODEO

'Relais Oral Dans les Endocardites à staphylocoques multi-sensibles'

Objectifs

■ "Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un relais PO par rapport à un traitement parentéral classique complet dans les EI à staphylocoques multi-sensibles"

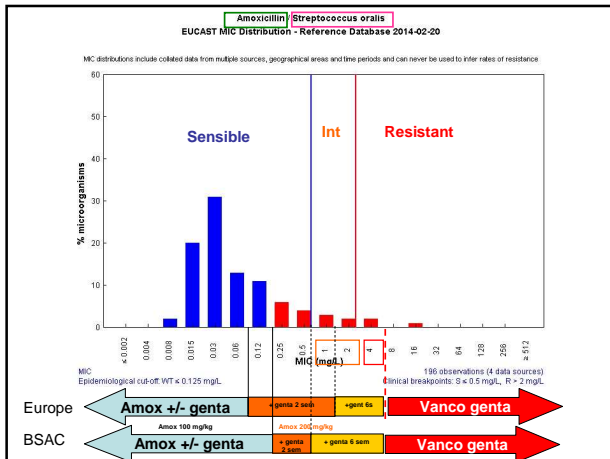
Design

- Multicentrique, national (France)
- Randomisé 1:1, sans insu, non-infériorité
- Dépôt PHRC (résultats en attente)

L. Bernard, C. Pulcini, P. Tattevin

Durée de traitement AB

- Les recommandations



EI à streptocoque / Pas d'allergie BL

- Streptocoque sensible*
- ET Non compliquée
- ET Valve native

	Avec AG	Sans AG
2 sem	AG βL	βL
4 sem		βL
6 sem		

* Streptocoque viridans et bovis

** Prothèse = EI compliquée 4 sem si bithérapie, 6 sem de traitement si monothérapie.

EI à streptocoque / Pas d'allergie BL

- Streptocoque sensible*
- ET Non compliquée
- ET Valve native

- Strepto sensible compliquée VN
- Strepto sensible non compliqué PVM**

- Strepto résistants non compliquée VN

	Avec AG		Sans AG	
2 sem	AG βL	βL	AG βL	βL
4 sem		βL	βL	βL
6 sem				βL

* Streptocoque viridans et bovis

** Prothèse = EI compliquée 4 sem si bithérapie, 6 sem de traitement si monothérapie.

EI à streptocoque / enterocoque Pas d'allergie BL

- Streptocoque sensible
- ET Non compliqué
- ET Valve native

- Strepto sensible compliquée VN
- Strepto sensible non compliqué PVM*
- Strepto résistants non compliquée VN

- Enterocoque (VN et PVM)

	Avec AG		Sans AG		Avec AG		Sans AG	
2 sem	AG βL	βL	AG βL	βL	AG βL	βL	βL	
4 sem		βL	βL	βL	AG βL	βL	βL	
6 sem				βL	AG βL	βL	βL	

* Prothèse = EI compliquée 4 sem si bithérapie, 6 sem de traitement si monothérapie.

EI à streptocoque / enterocoque Allergie BL

	• Strepto Non compliquée Valve native	• Strepto – non compliqué PVM* – compliquée VN	Enterocoque (VN et PVM)	
	Avec AG	Sans AG	Avec AG	Avec AG
2 sem		Vc	AG	Vc
4 sem		Vc		Vc
6 sem			AG	Vc

* Prothèse = EI compliquée 4 sem si bithérapie, 6 sem de traitement si monothérapie.

ATB initiale (valve native gauche)

Country	Regimens
AP-HP, Paris A. Cremieux et al	Indolent: amoxicillin+ gentamicin Acute: oxacillin + gentamicine
European Society Of Cardiology 2015	oxacillin + amoxicillin 4-6 s + gentamicine 4-6s
Sanford guide 2012	Ampicillin + oxacillin+ gentamicin
British Society of Antimicrobial Chemotherapy	Indolent: amoxicillin+/- gentamicin Acute: vancomycin + gentamicine

Table 16 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to oral streptococci and *Streptococcus bovis* group^a

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d	Comments
Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci						
Standard treatment: 6-week duration						
Penicillin G or Amoxicillin ^e	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	4	I	B	6,8, 135–139	Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE.
Ceftriaxone ^f	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B		
Paediatric doses^g	Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose					
Standard treatment: 2-week duration						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	2	I	B	6,8, 127, 135–138	Only recommended in patients with non-complicated NVE with normal renal function.
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f combined with Gentamicin ^h	100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	2	I	B		
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f combined with Netilmicin	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B		Netilmicin is not available in all European countries.
Paediatric doses^g	Penicillin G, amoxicillin, and ceftriaxone as above Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose or 3 equally divided doses					

Habib G Eur Heart J 2015

Table 16 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to oral streptococci and *Streptococcus bovis* group^a

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d	Comments
In beta-lactam allergic patients^e						
Vancomycin ⁱ	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4	I	C		6-week therapy recommended for patients with PVE.
Paediatric doses^g	Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 equally divided doses					
Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/L)^f						
Standard treatment						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	4	I	B	6,8, 135, 136	6-week therapy recommended for patients with PVE.
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f combined with Gentamicin ^h	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4	I	B		
Paediatric doses^g	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B		
In beta-lactam allergic patients^e	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B		
In beta-lactam allergic patients^e						
Vancomycin ⁱ with Gentamicin ^h	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4	I	C		6-week therapy recommended for patients with PVE.
Paediatric doses^g	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	C		
As above						

Table 17 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Staphylococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d	Comments
Native valves						
Methicillin-susceptible staphylococci						
(Flu)oxacillin or oxacillin ^e	12 g/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B	6,8, 138, 139, 156, 158	Gentamicin addition is not recommended because clinical benefit has not been demonstrated and there is increased renal toxicity.
Paediatric doses^g	40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses					
Penicillin-allergic patients^e or methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin ^h	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	4–6	I	B	6,8, 135, 136	Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis.
Paediatric doses^g	40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses					
Alternative therapy^h: Daptomycinⁱ						
Daptomycin ⁱ	10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		Daptomycin is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L.
Paediatric doses^g	10 mg/kg/day i.v. once daily					

Table 17 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Staphylococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d	Comments
Prosthetic valves						
(Methicillin-susceptible staphylococci)						
(Flu)oxacillin or oxacillin ^e with Rifampin ^j and Gentamicin ^h	12 g/day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I	B	6,8, 135, 136	Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity.
Paediatric doses^g	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B		
Paediatric doses^g	Oxacillin and (flu)oxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses	2	I	B		
Penicillin-allergic patients^e and methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin ^h with Rifampin ^j and Gentamicin ^h	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	≥ 6	I	B	6,8, 135, 136	Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis. Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity.
Paediatric doses^g	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B		
Paediatric dosing^g	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B		

Table 18 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Enterococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration, weeks	Class ^a	Level ^b	Ref.	Comments
Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see ^{a,b,c})						
Amoxicillin ^a with Gentamicin ^d	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4–6 2–6 ^{e,f}	I I	B B	63, 132, 135, 136, 186	6-week therapy recommended for patients with >3 months symptoms or PVE
Paediatric doses^a						
	Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses					
Ampicillin with Ceftriaxone	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses	6 6	I I	B B	183– 185	This combination is active against <i>Enterococcus faecalis</i> strains with and without HLAR, being the combination of choice in patients with HLAR <i>E. faecalis</i> endocarditis.
Paediatric doses^a						
	Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/kg/12 h i.v. or i.m.					This combination is not active against <i>E. faecium</i>
Vancomycin ^g with Gentamicin ^d	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	6 6	I I	C C		
Paediatric doses^a						
	Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses. Gentamicin as above					

Table 19 Antibiotic treatment of blood culture-negative infective endocarditis (adapted from Brouqui et al. ¹⁹³)

Pathogens	Proposed therapy ^a	Treatment outcome
<i>Brucella</i> spp.	Doxycycline (200 mg/24 h) plus cotrimoxazole (960 mg/12 h) plus rifampin (300–600/24 h) for 23–6 months ^b orally	Treatment success defined as an antibody titre <1:60. Some authors recommend adding gentamicin for the first 3 weeks.
<i>C. burnetii</i> (agent of Q fever)	Doxycycline (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquine (200–400 mg/24 h) orally for 18 months (if treatment)	Treatment success defined as anti-phase I IgG titre <1:200, and IgA and IgM titres <1:50.
<i>Bartonella</i> spp. ^c	Doxycycline (100 mg/12 h) orally for 4 weeks plus gentamicin (3 mg/24 h) i.v. for 2 weeks	Treatment success expected in ≥90%.
<i>Legionella</i> spp.	Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or orally for 26 weeks or clarithromycin (500 mg/12 h) i.v. for 2 weeks, then orally for 4 weeks plus rifampin (300–1200 mg/24 h)	Optimal treatment unknown.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or orally for 26 months ^d	Optimal treatment unknown.
<i>T. whipplei</i> (agent of Whipple's disease) ^e	Doxycycline (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquine (200–400 mg/24 h) orally for 24 months ^f	Long-term treatment, optimal duration unknown.

Durée ABie Cas particuliers

- Si culture de valve positive: reprendre AB à J0
- Si mise en place d'une valve au cours de la phase aiguë, durée de l'ABie
 - Si culture de valve positive/ Abcès: comme EI sur prothèse
 - Dans le cas contraire: comme valve native
- Si complication: spondylodiscite...
ABie IV pdt durée traitement EI
AB per os jusqu'à la durée cumulée complète

Conclusion

- EI : 20 % de mortalité; > 50% matériel étranger
- Données solides pour:
 - durée d'ATB 'comme dans les recos'
 - Traitement bactéricide indispensable (au moins => j14)
- Recommandation largement issue de l'observation
- De la place pour les essais randomisés

Remerciements

- Pierre Tattevin
- Membres de l'AEPEI