

# Ce qu'il faut retenir des recommandations endocardites 2015

**Prof. Pierre TATTEVIN**

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale  
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes



AEPEI: Association pour l'Etude et la Prévention  
des Endocardites Infectieuses



# 2015: l'année de l'endocardite



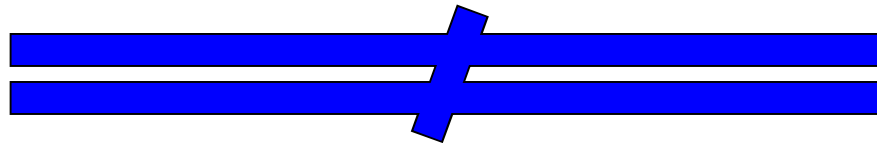
## 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)

**ESC GUIDELINES**

*Habib G et al. Eur Heart J 2015*



## AHA Scientific Statement

### Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

*Endorsed by the Infectious Diseases Society of America*

Larry M. Baddour, MD, FAHA, Chair; Walter R. Wilson, MD; Arnold S. Bayer, MD;

*Baddour LM et al. Circulation 2015*

# Ce qui a changé

- **Traitements empiriques**
- **Endocardites à staphylocoque**
- **Endocardites à entérocoque**
- **Divers**

# Traitements empiriques

- **Contexte**

- **Cibles (en France, cf. enquêtes AEPEI):**

1. staphylocoques (35%)
2. streptocoques (35%)
3. entérocoques (10%)

- **Recos antérieures (US 2005 & Europe 2009)**

- **El communautaire** => péni A / inhibiteur B-lase + gentamicine
- **El précoce (< 1 an) sur prothèse** => vancomycine + gentamicine + rifampicine
- **El tardive sur prothèse (> 1 an)** = idem El communautaire valve native

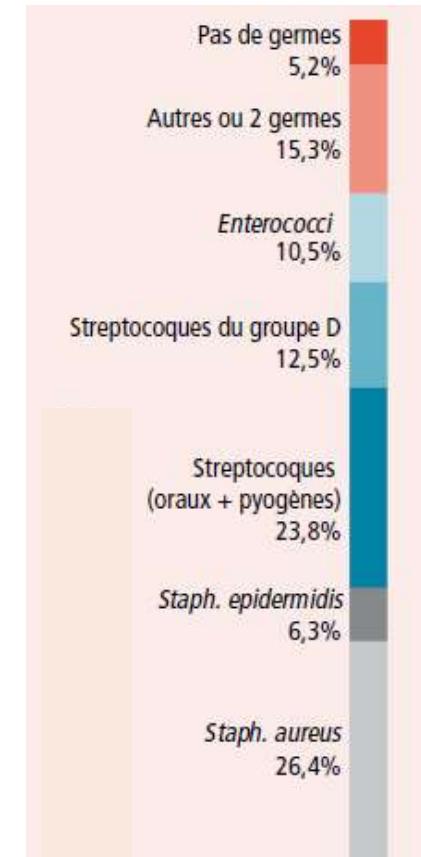


Tableau 3 Bactéries responsables de l'endocardite infectieuse dans l'enquête de 2008, France / Table 3 Bacteria involved in infective endocarditis in the 2008 survey, France

Pathogènes	Endocardite sur valve native N=386 (78%)					Sondes de PM et défibrillateur N=26 (5,2%)	Endocardite sur valve prothétique N=85 (17%)			Total N=497
	Origine communautaire	Associée aux soins		Toxicomanes par voie IV	Origine inconnue		Précoce* (< 2 mois)	Moyen terme* (>2 et <12 mois)	Tardive* (> 12 mois)	
		Nosocomiale	Non nosocomiale							
	N=273 (54,9%)	N=66 (13,3%)	N=12 (2,4%)	N=26 (5,2%)	N=9 (1,8%)	N=5 (1,0%)	N=15 (3,0%)	N=65 (13,1%)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (19,8%)	29 (43,9%)	3 (25%)	21 (80,8%)	0 (0%)	6 (23,1%)	2 (40%)	1 (6,7%)	16 (24,6%)	N=132 (26,6%)
Staphylocoques à coagulase négative	11 (4%)	10 (15,2%)	3 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (53,8%)	0 (0%)	4 (26,7%)	6 (9,2%)	N=48 (9,7%)
<i>Enterococcus</i>	25 (9,2%)	4 (6,1%)	5 (41,7%)	1 (3,8%)	2 (22,2%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (6,7%)	13 (20%)	N=52 (10,5%)
Streptocoques oraux	75 (27,5%)	5 (7,6%)	0 (0%)	1 (3,8%)	4 (44,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	7 (10,8%)	N=93 (18,7%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	21 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,8%)	1 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,1%)	N=25 (5%)
Streptocoques du groupe D	50 (18,3%)	2 (3,0)	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (11,1%)	1 (3,8)	0 (0%)	1 (6,7%)	6 (9,2%)	N=62 (12,5%)
Autres genres**	16 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	5 (7,7%)	6 (9,2%)	N=42 (8,4%)

*La microbiologie des EI sur prothèse rejoint celle des EI sur valve native 12 mois après la pose de la prothèse*

\* Par rapport à la chirurgie de pose de la valve.

\*\* Bactéries du groupe HACEK (6) ; Enterobacteriaceae (4) ; Propionibacterium acnes (4) ; Pseudomonas aeruginosa (3) ; Lactobacillus species (2) ; Corynebacterium species (2) ; Coxiella burnetii (2) ; Bartonella quintana (1) ; Tropheryma whipplei (1) ; Candida species (6) ; Autres (11).

# Traitements empiriques: recos USA 2015

- **Rationnel**

- Trop d'antibiothérapie 'intempestive' pour suspicion d'EI
- Rarement une urgence immédiate
- Complexité croissante

⇒ **Pas de schéma empirique standard**

⇒ **Avis infectieux** (on a le temps !)

⇒ **Tableau, tenant compte du contexte, de l'évolutivité, etc.**

## Recommandations

1. **Infectious diseases consultation should be obtained to define an optimal empirical treatment regimen at the time of initiation of antimicrobial therapy (*Class I; Level of Evidence B*).**

# Traitements empiriques: recos Europe 2015

Antibiotic	Dosage and route	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>	Comments
<b>Community-acquired native valves or late prosthetic valves (<math>\geq 12</math> months post surgery) endocarditis</b>				
Ampicillin with (Flu)cloxacillin or oxacillin with Gentamicin <sup>d</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses 12 g/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	<b>IIa</b>	<b>C</b>	Patients with BCNIE should be treated in consultation with an ID specialist.
Vancomycin <sup>d</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	<b>IIb</b>	<b>C</b>	For penicillin-allergic patients
<b>Early PVE (&lt;12 months post surgery) or nosocomial and non-nosocomial healthcare associated endocarditis</b>				
Vancomycin <sup>d</sup> with Gentamicin <sup>d</sup> with Rifampin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	<b>IIb</b>	<b>C</b>	Rifampin is only recommended for PVE and it should be started 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. In healthcare associated native valve endocarditis, some experts recommend in settings with a prevalence of MRSA infections >5% the combination of cloxacillin plus vancomycin until they have the final <i>S. aureus</i> identification

## Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

M. Paul<sup>1,2</sup>, N. Zemer-Wassercug<sup>1</sup>, O. Talker<sup>1</sup>, Y. Lishtzinsky<sup>1</sup>, B. Lev<sup>3</sup>, Z. Samra<sup>3,2</sup>, L. Leibovici<sup>4,2</sup> and J. Bishara<sup>1,2</sup>

### TABLE 2. Multivariable logistic regression analysis for 30-day mortality: empirical antibiotic treatment<sup>a</sup>

Variable <sup>b</sup>	OR, 95% CI <i>n</i> = 541 patients, deaths = 202	p-value
Empirical antibiotic treatment		
Oxacillin/cefazolin	Reference	
Cefuroxime	1.98 (0.98–4.01)	0.058
Ceftriaxone/cefotaxime	2.24 (1.23–4.08)	0.008
Beta-lactam-beta-lactamase	2.68 (1.23–5.85)	0.013



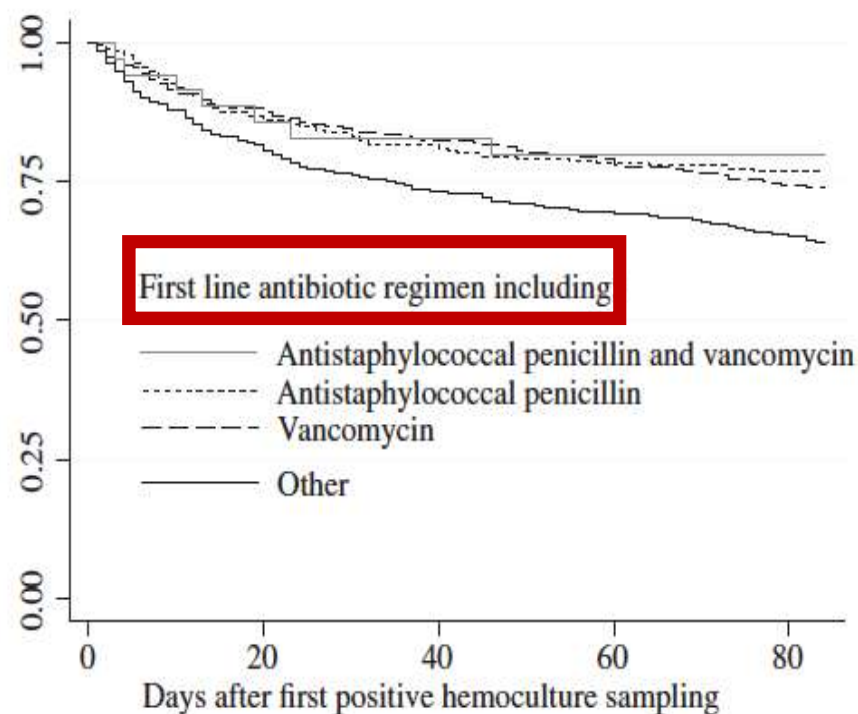
# Factors associated with 12 week case-fatality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective cohort study

P. Braquet<sup>1,2,\*</sup>, F. Alla<sup>3,4,5</sup>, C. Cornu<sup>6,7,8</sup>, F. Goehringer<sup>9</sup>, L. Piroth<sup>10</sup>, C. Chirouze<sup>11</sup>, M. Revest<sup>12</sup>, C. Lechiche<sup>13</sup>, X. Duval<sup>14,15,16</sup>, V. Le Moing<sup>1,2,\*</sup>,  
 on behalf of the VIRSTA-AEPEI study group

## ■ Cohorte VIRSTA



- Prospective, observationnelle
- France, 2009-2011
- 2091 bactériémies *S. aureus*
- **Létalité**
  - 23% à S4
  - 34% à S12



## Factors associated with 12 week case-fatality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective cohort study

P. Braquet<sup>1,2,\*</sup>, F. Alla<sup>3,4,5</sup>, C. Cornu<sup>6,7,8</sup>, F. Goehringer<sup>9</sup>, L. Piroth<sup>10</sup>, C. Chirouze<sup>11</sup>,  
 M. Revest<sup>12</sup>, C. Lechiche<sup>13</sup>, X. Duval<sup>14,15,16</sup>, V. Le Moing<sup>1,2,\*</sup>,  
 on behalf of the VIRSTA-AEPEI study group

First-line antibiotics	Patients treated	Outcome at 4 weeks	
		Case fatality	= % of treated
<b>Monotherapy</b>			
Antistaphylococcal penicillin (ASP)	80	12	15.0
Amoxicillin/clav.	127	29	22.8
Other $\beta$ -lactam <sup>a</sup>	139	31	22.3
Vancomycin	92	11	12.0
Other monotherapy <sup>b</sup>	138	19	13.8
<b>Bitherapy</b>			
ASP + aminoglycoside	138	20	14.5
Other $\beta$ -lactam <sup>c</sup> + aminoglycoside	72	21	29.2
Vancomycin + aminoglycoside	106	12	11.3
Vancomycin + $\beta$ -lactam	54	5	9.3
Other bitherapy <sup>d</sup>	333	66	19.8

# Traitement empirique EI: Qui a raison ?

- **Contre les recos US (pas de traitement empirique)**
  - De rares situations nécessitent vraiment des ATB rapidement
  - Pas de reco claire pour les infectiologues qui doivent décider du traitement
- **Contre les recos Europe (peni A + M + genta)**
  - **Changement de recos à partir d'inquiétudes 'de faible niveau de preuve'**
  - Toxicité cumulée, dose-dépendante de **2 pénicillines fortes doses**  
(+ genta, à la phase aiguë d'une EI) ?
- **Contre les 2: ça se complique !**



# Endocardites à staphylocoques

## ■ Les points communs (Europe & US)

- **Sur valve native:** abandon de tout aminoside (SASM&SARM)
- **Sur valve prothétique:** trithérapie, avec rifampicine + gentamicine (+ péni M si SASM; + vanco si SARM)

## □ Finesses

### ■ Rifampicine

- 300 mg x 3/j (US) ou 900-1200 mg en 2 à 3 prises (Europe)
- Pas indispensable si EI sur prothèse à SASM pour les US
- Départ différé de 3 à 5 jours pour certain experts (Europe)

### ■ Gentamicine, 3 mg/kg/j en 1 ou 2 (Europe), 2 ou 3 injections (US)

### ■ Daptomycine (alternative), $\geq$ 8 mg/kg/j (US), 10 mg/kg/j (Europe)

**Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study.**

Korzeniowski O, Sande MA.

- **Etude randomisée en ouvert**
- **Endocardites à *S. aureus* (n=78, surtout EI droites)**
- **Nafcilline 2 g x 6/j x 42 j +/- gentamicine 1 mg/kg x 3/j x 14 j**
- **Aucun bénéfice mortalité ou morbidité**
- **Hémoc négativées 24 h plus tôt avec gentamicine, en moyenne**

## Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial.

Ribera E<sup>1</sup>, Gómez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocaña I, Pahissa A.

- **Etude randomisée en ouvert**
  - **El du cœur droit à *S. aureus* (IVDU, n=90)**
  - **Cloxacilline 2 g x 6/j +/- gentamicine 1 mg/kg x 3/j x 14 j**
  - **Aucun bénéfice clinique ni microbio**
    - Guérison 89% mono vs. 86% bi
- 'adding gentamicin didn't provide any advantage'*

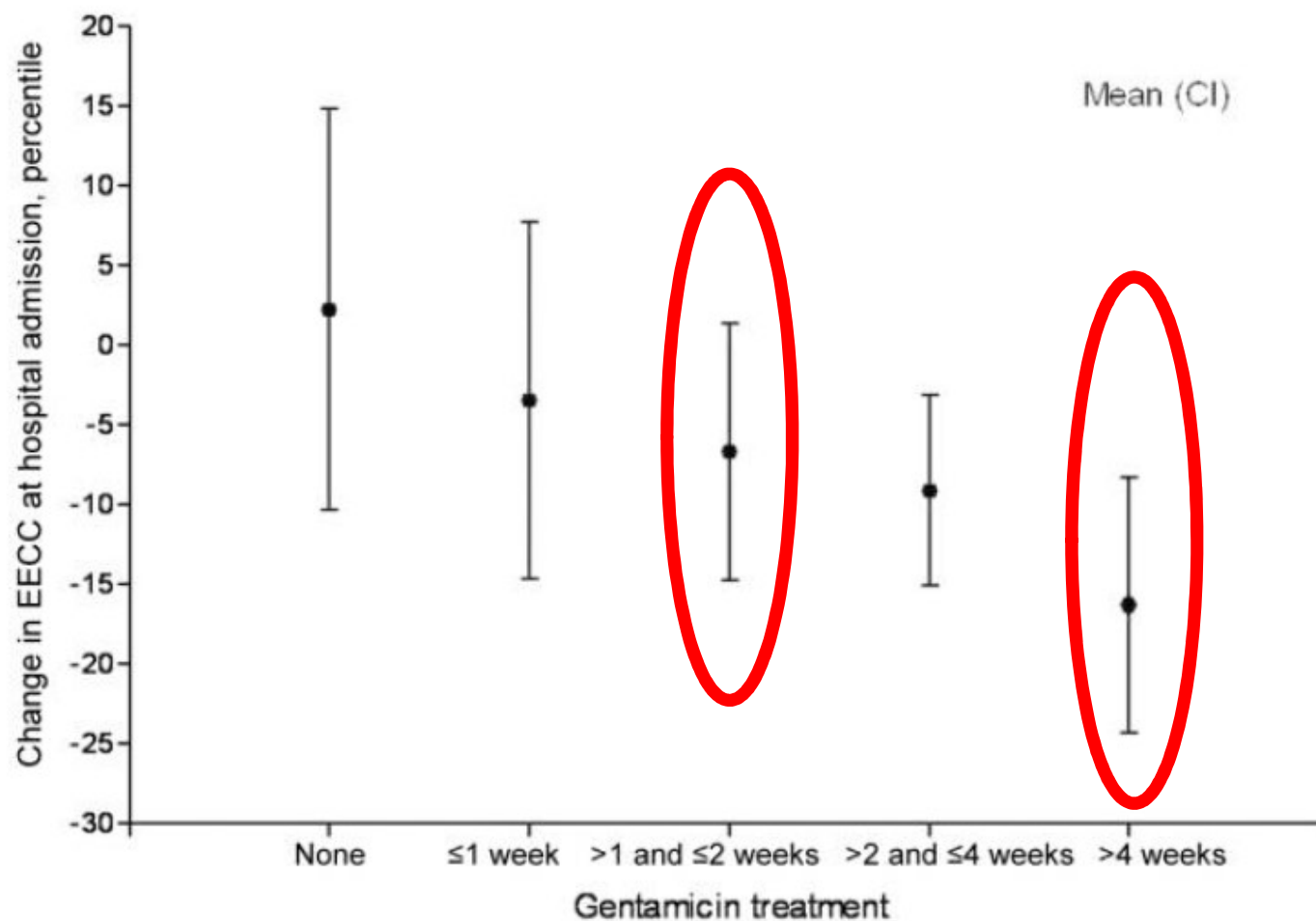
# Severity of Gentamicin's Nephrotoxic Effect on Patients with Infective Endocarditis: A Prospective Observational Cohort Study of 373 Patients

Kristine Buchholtz,<sup>1</sup> Carsten T. Larsen,<sup>1</sup> Christian Hassager,<sup>2</sup> and Niels E. Bruun<sup>1</sup>

1 October 2008  
Volume 47  
Number 7

Clinical  
Infectious  
Diseases

IDSA  
hivma



# Staphylocoques: les bizarreries Européennes

- Première ligne de traitement des EI à SASM ou SARM sur valve native

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>i</sup>	Level <sup>l</sup>
<b>Native valves</b>				
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>2</sup>  with  Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800mg/day i.v. in 3 doses	1 i.v. + 5 oral intake	IIb	C
		1	IIb	C
<b>Paediatric doses:<sup>2</sup></b> Sulfamethoxazole 60 mg/kg/day and Trimethoprim 12 mg/kg/day (i.v. in 2 doses) Clindamycin 40 mg/kg/day (i.v. in 3 doses)				



# TMP/SMZ (6 semaines, fortes doses) + clindamycine (1 semaine) pour les EI à *S. aureus* ?

## ● Rationnel

- Forte morbi-mortalité des EI à *S. aureus* avec les traitements actuels
- Rôle des toxines ?
- Expérience Marseillaise ('lettre', n=31)

*Casalta JP et al. Intern J Antimicrob Agents 2013*

*Habib G et al. Eur Heart J 2015*

## ● Limites

- Deux études **randomisées** montrent que **TMP/SMZ est moins efficace que vancomycine dans les bactériémies à *S. aureus***
- La **clindamycine** aussi fait **moins bien que la vancomycine** dans les bactériémies
- L'hématotoxicité de **6 semaines de TMP/SMZ à doses 'pneumocystoses'**...
- **Pas de rôle des toxines** dans les EI à *S. aureus*

*Markowitz N et al. Annals Intern Med 1992*

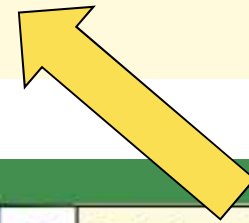
*Paul M et al BMJ 2015*

*Watanakunakorn et al. Am J Med 1976*

*Bouchiat C et al. Infect Gen Evol 2015*

# Autre 'bizarrerie' Européenne

**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




Penicillin-allergic patients <sup>h</sup> or methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin <sup>b **</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	4–6	I	B	6,8, 135, 136	<p><b>Cephalosporins</b> (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</p> <p><b>Daptomycin</b> is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC &gt; 1 mg/L</p> <p>*for <i>Staphylococcus aureus</i></p>
	<b>Paediatric doses:</b> <sup>g</sup> 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses					
<b>Alternative therapy**:</b> Daptomycin <sup>c,d</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		
	<b>Paediatric doses:</b> <sup>g</sup> 10 mg/kg/day i.v. once daily					
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>a</sup>	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)	1 i.v. + 5 oral intake	IIb	C		
<b>with</b> Clindamycin	1800mg/day IV in 3 doses	1	IIb	C		

Coquille ?



# Mémo: antibiothérapie des endocardites à staphylocoques

1. La fin des aminosides dans les **EI sur valve native**
2. **Trithérapie si EI sur prothèse**: vancomycine ou (cl)oxacilline + *gentamicine* + *rifampicine*
3. Pour les SAMS, une **bêtalactamine antistaphylococcique**: (cl)oxacilline ou céfazoline mieux que C3G ou amoxicilline/clavulanate
4. La **vancomycine** reste n° 1 pour les **SARM**
5. En sauvetage (échec + chirurgie récusée), **daptomycine 10 mg/kg/j + (cl)oxacilline ou ceftaroline**

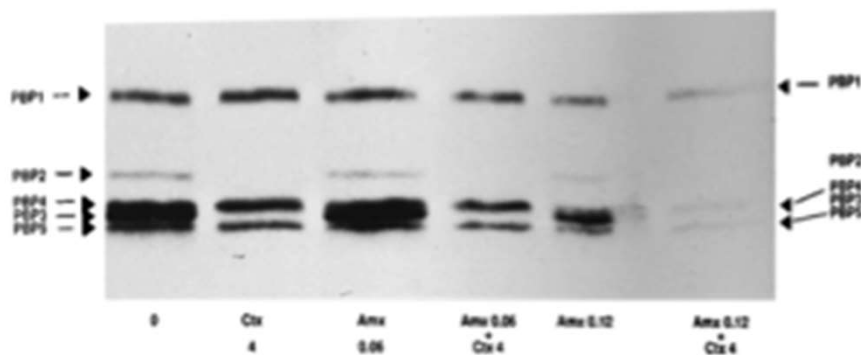
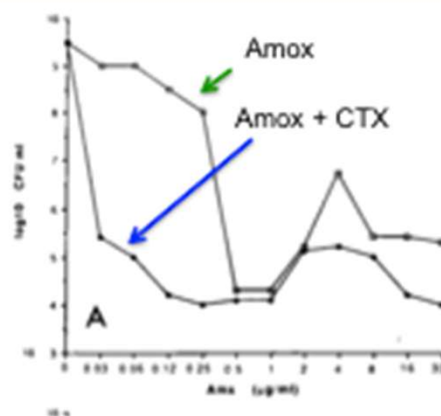
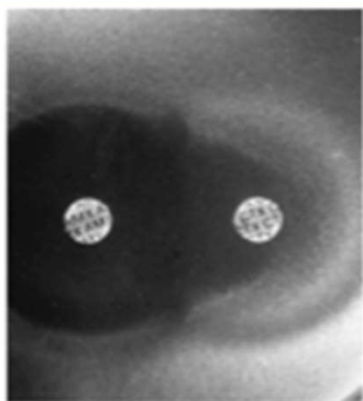


# Endocardites à entérocoques

- Les points communs (Europe & US)
  - **Ampi ou amox (12 g/j) + ceftriaxone (2 g x 2/j) en première ligne**
  - **Alternative à ampi ou amox + genta**
  - **Forcément 6 semaines bithérapie si péni A/ceftriaxone**

## Synergistic effect of Amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*

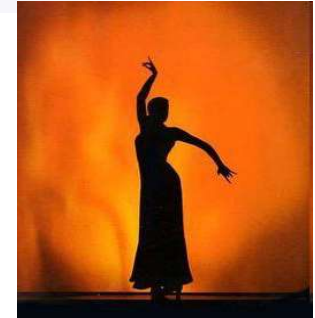
Mainardi *et al.* Antimicrob. Agents Chemother 1995



Saturation de PLP différentes par l'amoxicilline et le céfotaxime

# Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis

Nuria Fernández-Hidalgo,<sup>1</sup> Benito Almirante,<sup>1</sup> Joan Gavaldà,<sup>1</sup> Mercè Gurgui,<sup>2</sup> Carmen Peña,<sup>3</sup> Arístides de Alarcón,<sup>4</sup> Josefa Ruiz,<sup>5</sup> Isidre Vilacosta,<sup>6</sup> Miguel Montejo,<sup>7</sup> Nuria Vallejo,<sup>8</sup> Francisco López-Medrano,<sup>9</sup> Antonio Plata,<sup>10</sup> Javier López,<sup>11</sup> Carmen Hidalgo-Tenorio,<sup>12</sup> Juan Gálvez,<sup>13</sup> Carmen Sáez,<sup>14</sup> José Manuel Lomas,<sup>15</sup> Marco Falcone,<sup>18</sup> Javier de la Torre,<sup>16</sup> Xavier Martínez-Lacasa,<sup>17</sup> and Albert Pahisa<sup>1</sup>



Variable	Ampicillin + Ceftriaxone (n = 159)	Ampicillin + Gentamicin (n = 87)	P Value
Failures			
Death during treatment	35 (22%)	18 (21%)	0.81
Death during 3-mo follow-up	13 (8%)	6 (7%)	0.72
Adverse effects requiring treatment withdrawal	2 (1%)	22 (25%)	<0.001
Treatment failure requiring change of antimicrobials	2 (1%)	2 (2%)	0.54
Relapse	3/124 (3%)	3/69 <sup>a</sup> (4%)	0.67

<sup>a</sup> These patients had received 28, 36, and 42 days of ampicillin plus gentamicin, respectively.

# Endocardites à entérocoques

- **Les divergences:**

**la vieille Europe est + moderne pour les aminosides !**

- **2 semaines suffisent**
- **1 administration/j**

**NB. Doses 'standard' = 3 mg/kg/j gentamicine pour tous si EI**

# Le régime Suédois



Reference, author	Year of study	No. of episodes	Cure, % <sup>a</sup>	Antibiotic therapy in cured episodes, median days	
				Cell wall active <sup>b</sup>	Aminoglycoside <sup>c</sup>
[5] Geraci and Martin	1954	14	50	38	38
[6] Vogler et al.	1962	13	77	—	—
[7] Mandell et al.	1970	36	83	42 <sup>d</sup>	42 <sup>d</sup>
[8] Moellering et al.	1974	14	57	36	24
[9] Wilson et al.	1984	56	88	28 <sup>d</sup>	28 <sup>d</sup>
[10] Rice et al.	1991 <sup>e</sup>	40	73	39 <sup>d</sup>	35 <sup>d</sup>
Present study	2002	93	81	42	15

<sup>a</sup> Cure implies no death during treatment and no relapse at follow-up.

<sup>b</sup> Cell wall-active agents implicates penicillin, ampicillin, or vancomycin.



# *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis

## A Pilot Study of the Relationship Between Duration of Gentamicin Treatment and Outcome

Anders Dahl, MD; Rasmus V. Rasmussen, MD, PhD; Henning Bundgaard, MD, DMSc;  
 Christian Hassager, MD, DMSc; Louise E. Bruun, SMS; Trine K. Lauridsen, MD;  
 Claus Moser, MD, PhD; Peter Sogaard, MD, DMSc; Magnus Arpi, MD; Niels E. Bruun, MD, DMSc



	Before 2007 (n=41)	After January 1, 2007 (n=43)	P
Gentamicin treatment, median (IQR), d	28 (18–42)	14 (7–15)	0.001
Daily gentamicin dosing interval			
Every 24 h	32	40	0.18*
Every 12 h	7	3	0.18*
Every 8 h	2	0	NA

### ■ Evolution

- Mortalité intra-hospit: 10% => 5%
- **Rechute à 1 an: 7% => 5%**
- Survie sans rechute à 1 an: 66% => 69%

*Dahl A et al. Circulation 2013*

# Severity of Gentamicin's Nephrotoxic Effect on Patients with Infective Endocarditis: A Prospective Observational Cohort Study of 373 Patients

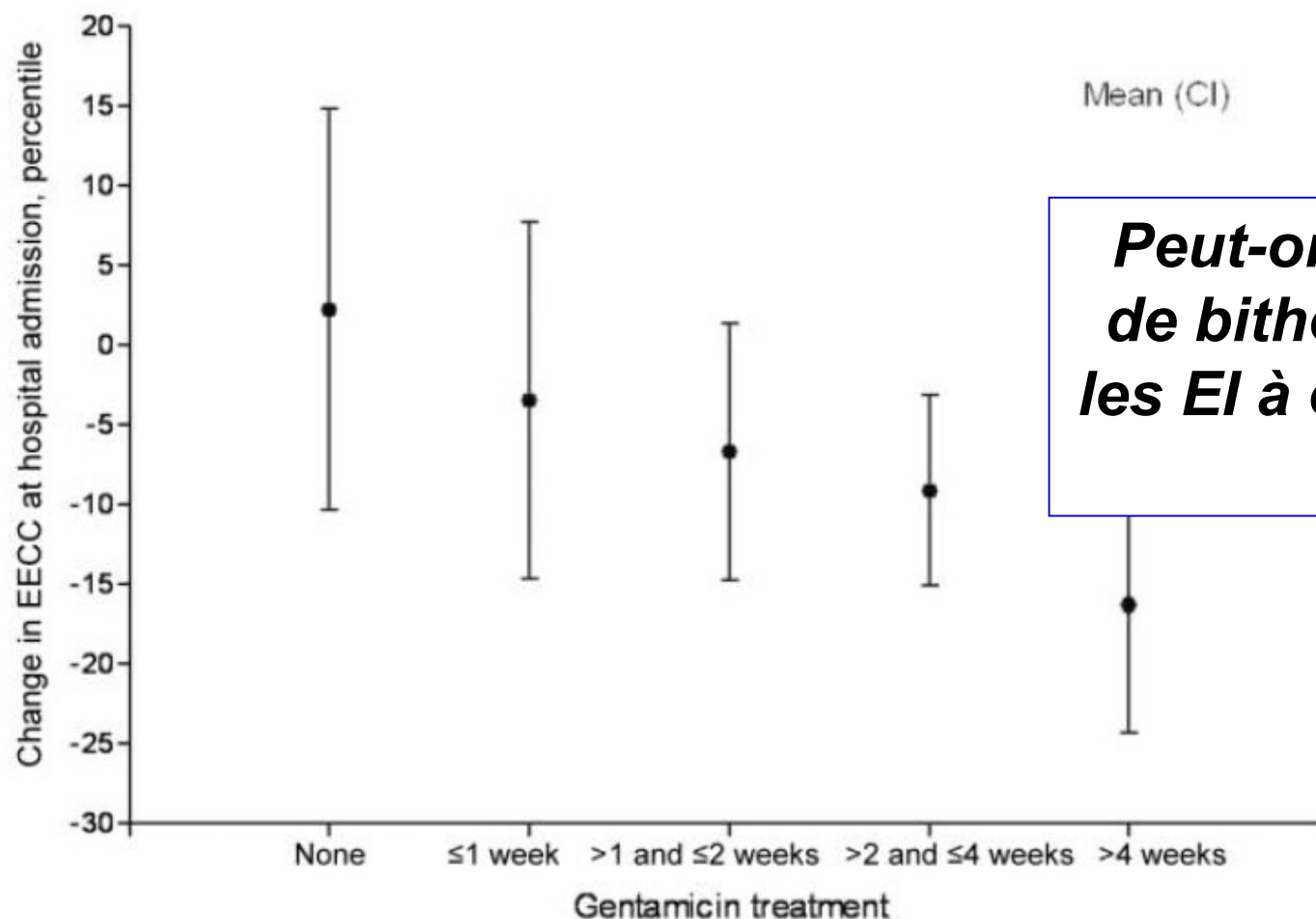
Kristine Buchholtz,<sup>1</sup> Carsten T. Larsen,<sup>1</sup> Christian Hassager,<sup>2</sup> and Niels E. Bruun<sup>1</sup>

1 October 2008  
Volume 47  
Number 7

Clinical  
Infectious  
Diseases

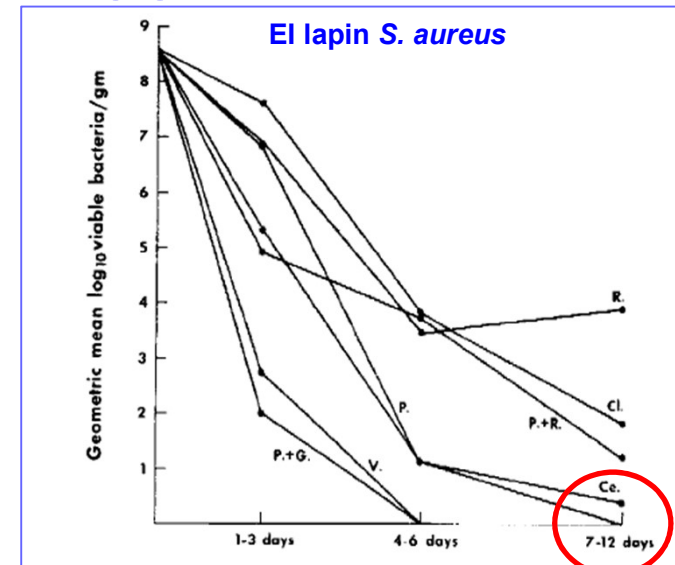
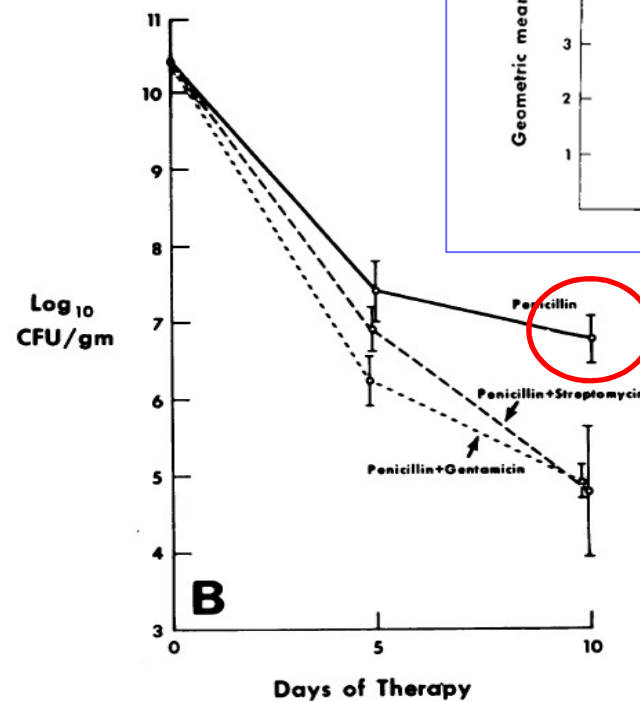
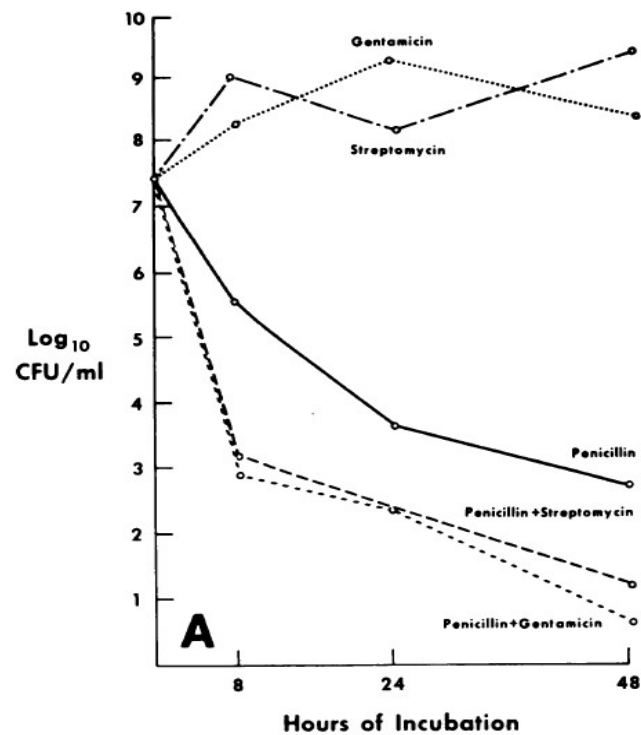
IDSA  
hivma

THE UNIVERSITY  
OF CHICAGO PRESS



***Peut-on se passer de bithérapie dans les EI à entérocoque ?***

# Rationnel des bithérapies pour les endocardites à entérocoque



# Durées de traitement

- Rien ne bouge !

- Strepto:

- 4 semaines si EI valve native (voire 2, si bithérapie, pour EI à streptocoque 'sélectionnées')
- 6 semaines si EI sur prothèse (US)


- Staph:

- 4-6 semaines si EI valve native (6 pour US)
- 6 semaines si EI sur prothèse

- ECQ:

- 4-6 semaines si EI valve native (6 si amox/C3G)
- 6 semaines si EI sur prothèse

- Sans oublier les exigences des localisations secondaires



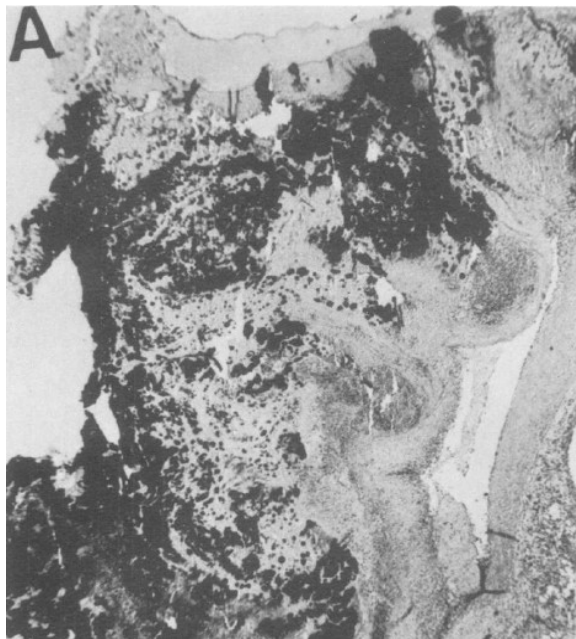
## Conditions requises pour un traitement de 14 Jours pour les endocardites à streptocoques oraux et groupe D

- 1) CMI  $\leq 0,125$  mg/L
- 2) Absence de complications cardio-vasculaires (Insuf cardiaque, Troubles de conduction)
- 3) Absence de phénomènes thrombo-emboliques, de localisations secondaires
- 4) EI sur valve native
- 5) Tolérance anticipée aminosides: OK
- 6) Réponse clinique favorable avant J7

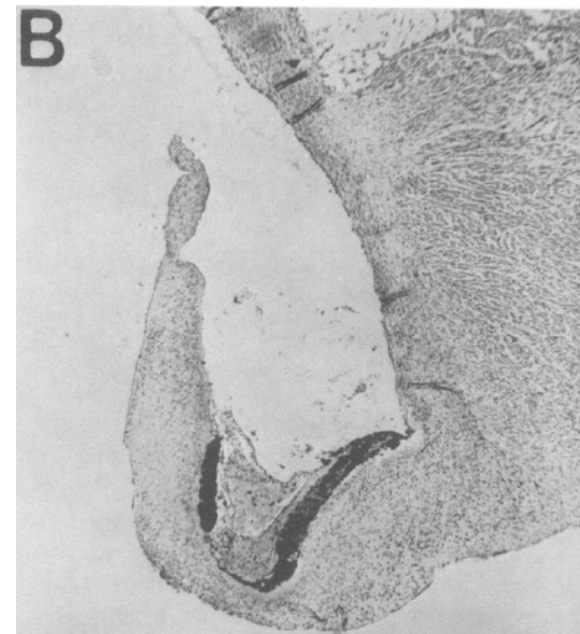
# Role of the Vegetation in Experimental *Streptococcus viridans* Endocarditis

EDWARD W. HOOK III AND MERLE A. SANDE

**Modèle EI du lapin** (i. lésions valve; ii. bactériémie => EI)



*EI 'habituelle'*



*Pré-traitement AVK => EI sans végétation*

## Inoculum initial majeur

**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

# 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





# Pourquoi les végétations impactent le succès du traitement des EI ?

## Diffusion ATB pas un problème majeur

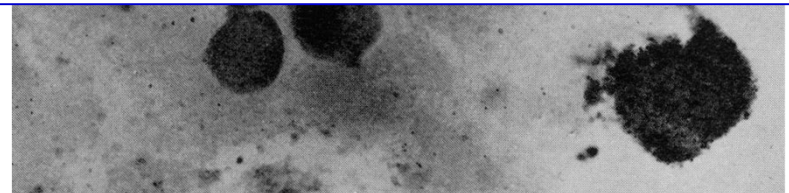
- Modèle de caillot sous-cutané
- EI du lapin
- Chez l'Homme (dosage ATB & remplacement valvulaire)

⇒ ***'Equilibre précoce et complet entre le plasma et les végétations pour la plupart des ATB'***

## 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.’***





# Traitement des EI à strepto du lapin

## ■ EI du lapin à *S. viridans* sensible

### ⇒ Délai médian de stérilisation des végétations

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

**2 semaines peni/strepto => 100% lapins guéris**

*Sande M, Irwin R. J Infect Dis 1974*

*Durack D et al. J Clin Investigation 1974*



# Principes du traitement des EI

## **Végétations: études *in vitro* & expérimentales**

- **Fort inoculum** ( $> 10^9$  *S. viridans* / g de végétation)
- **Anomalies du métabolisme et de la structure des bactéries**
- **Immunité locale défailante** (neutropénie locale)

## **=> Forte probabilité de rechute si**

- Faible concentration ATB (au moins au début)
- Traitement trop court
- Molécules bactériostatiques

*Durack D et al. Br J Exp Path 1973*

*Scheld WM. J Antimicrob Chemother 1987*



# Les EI chez l'Homme 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)

### ■ Echec des traitements bactériostatiques


- Sulfamides => 4% de guérison (21/489)

### ■ 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)

*Scheld WM. J Antimicrob Chemother 1987*

*Verhagen DWM et al. J Antimicrob Chemother 2006*



# 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 valves non stériles en fonction du moment de la chirurgie par rapport au traitement ATB ?**

# 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)

# 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)



# 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)

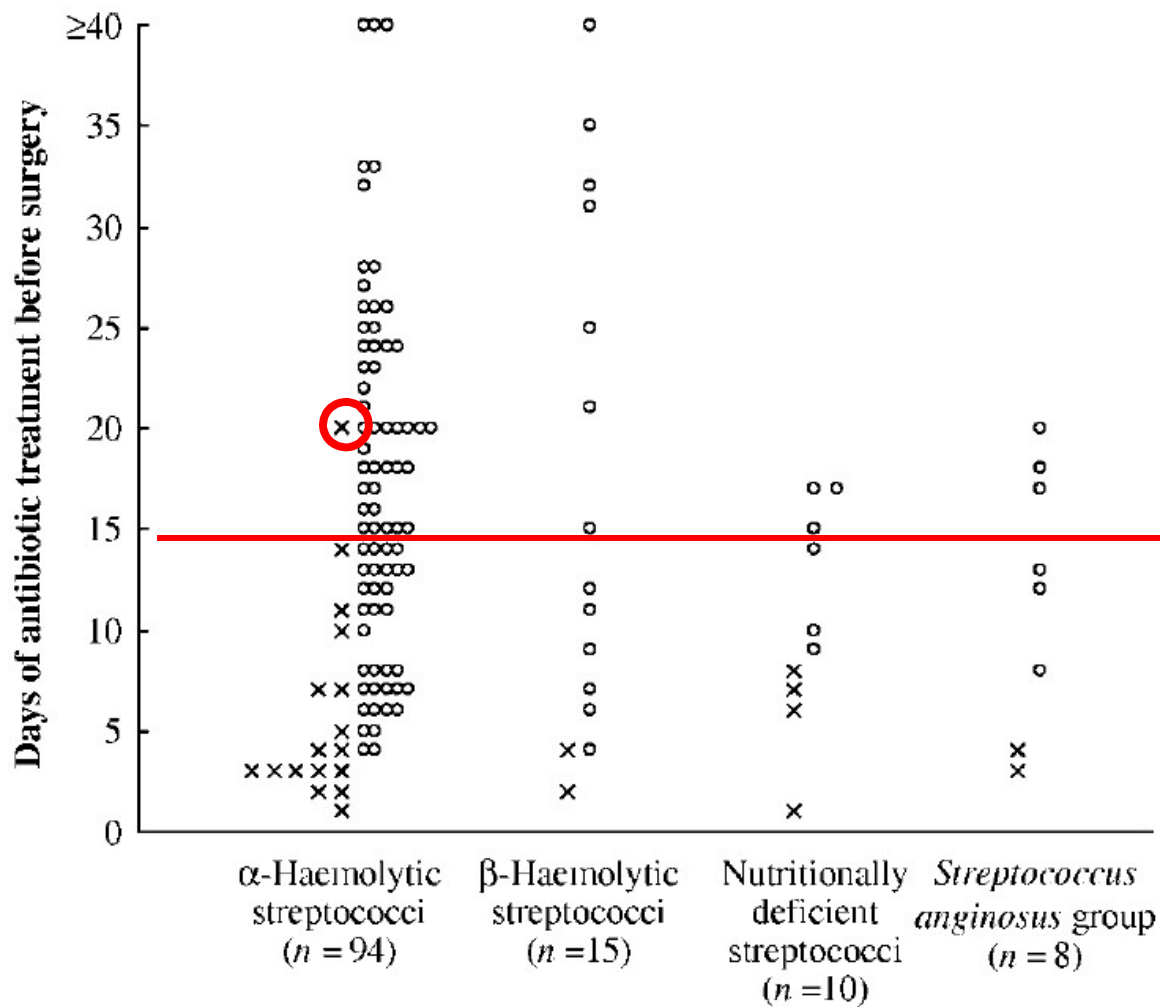
# Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

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)

# 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)

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



Short communication

Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis:  
A cost-effective strategy

*Traitement parentéral ambulatoire des endocardites infectieuses : une stratégie coût-efficace*

A. Lacroix<sup>a</sup>, M. Revest<sup>a,d</sup>, S. Patrat-Delon<sup>a</sup>, F. Lemaître<sup>b,d</sup>, E. Donal<sup>c</sup>, A. Lorléac'h<sup>a</sup>, C. Arvieux<sup>a</sup>,  
C. Michelet<sup>a,d</sup>, P. Tattevin<sup>a,\*,d,e</sup>

- **Quels patients peuvent terminer leur traitement d'endocardite à domicile ?**

- Evolution favorable J7
- Pas d'indication chirurgicale
- Stabilité (cœur, rein, neuro, respi...)
- Entourage fiable
- Relais PO, ou ATB IV sur PICC

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic  
Treatment of Endocarditis

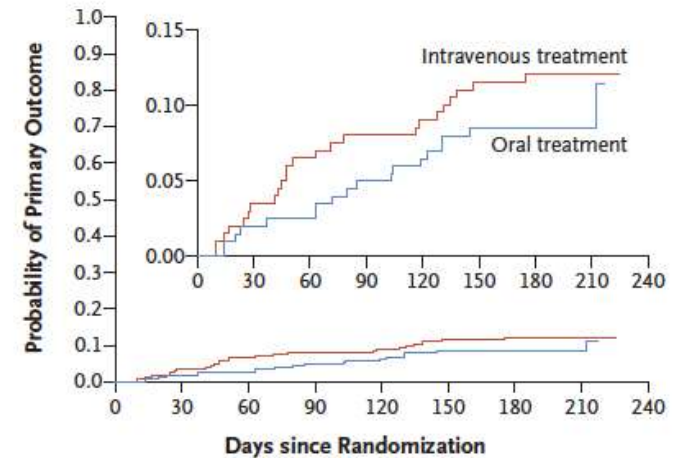
- **Peut-on terminer le traitement d'une EI 'stabilisée' par un relais PO ?**
  - **Concept 'traitement d'attaque => consolidation'**
  - **Patients sélectionnés**
  - **Bactéries accessibles à traitement PO (biodisponibilité)**

ORIGINAL ARTICLE

# Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

**Table 2.** Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.\*

Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI)
	number (percent)		percentage points (95% CI)	
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (-1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (-3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (-2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (-3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)



**No. at Risk**

Intravenous treatment	199	192	186	183	181	176	174	28	0
Oral treatment	201	197	196	191	188	184	183	36	0

# Autres nouveautés des recos 2015

- Endocarditis team (US & Europe)
  - Multidisciplinarité clairement affirmée
  - A formaliser !

## Role of the 'Endocarditis Team'

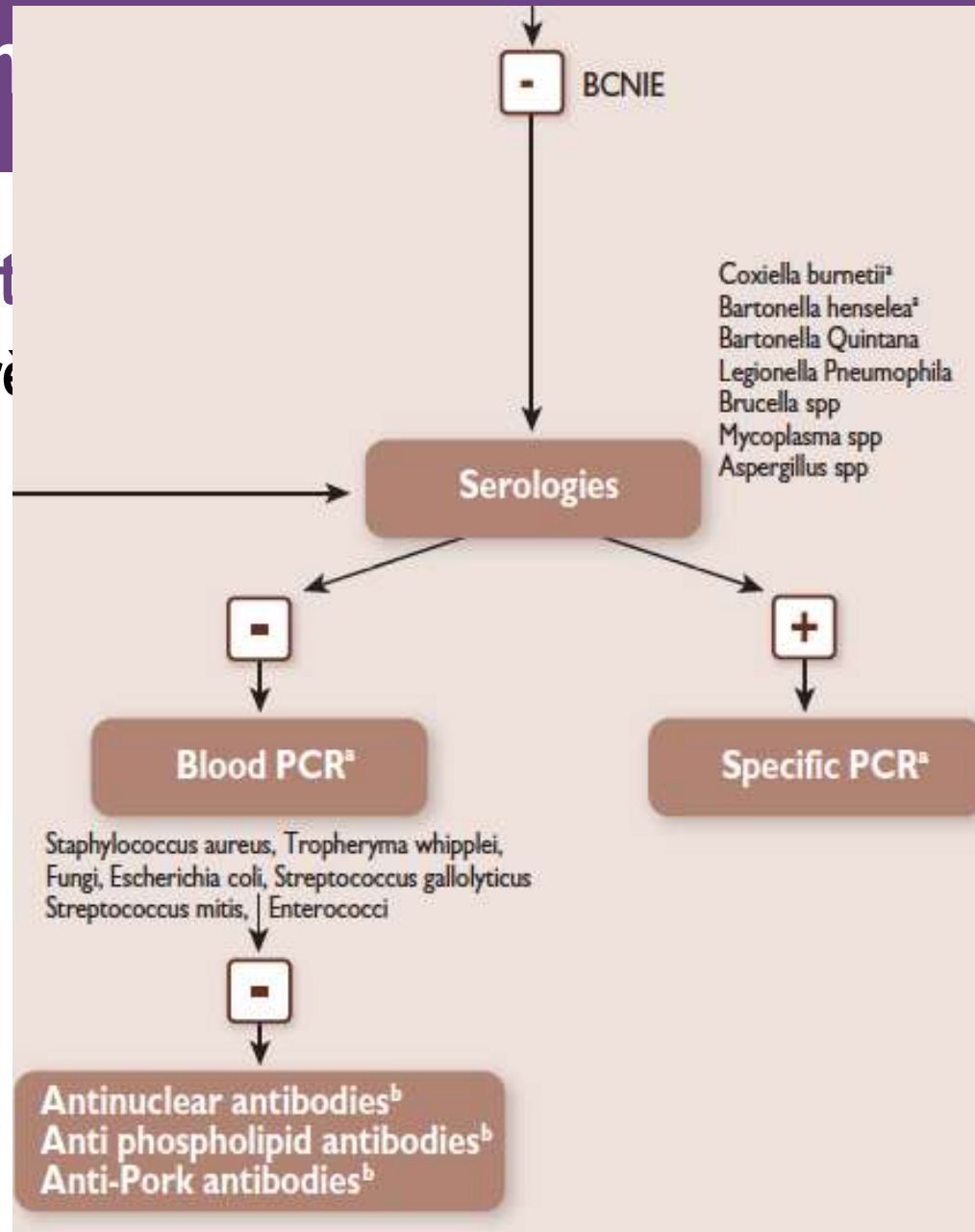
1. The 'Endocarditis Team' should have meetings on a regular basis in order to discuss cases, take surgical decisions, and define the type of follow-up.
2. The 'Endocarditis Team' chooses the type, duration, and mode of follow up of antibiotic therapy, according to a standardized protocol, following the current guidelines.
3. The 'Endocarditis Team' should participate in national or international registries, publicly report the mortality and morbidity of their centre, and be involved in a quality improvement programme, as well as in a patient education programme.
4. The follow-up should be organized on an outpatient visit basis at a frequency depending on the patient's clinical status (ideally at 1, 3, 6, and 12 months after hospital discharge, since the majority of events occur during this period<sup>57</sup>).



# Autres m

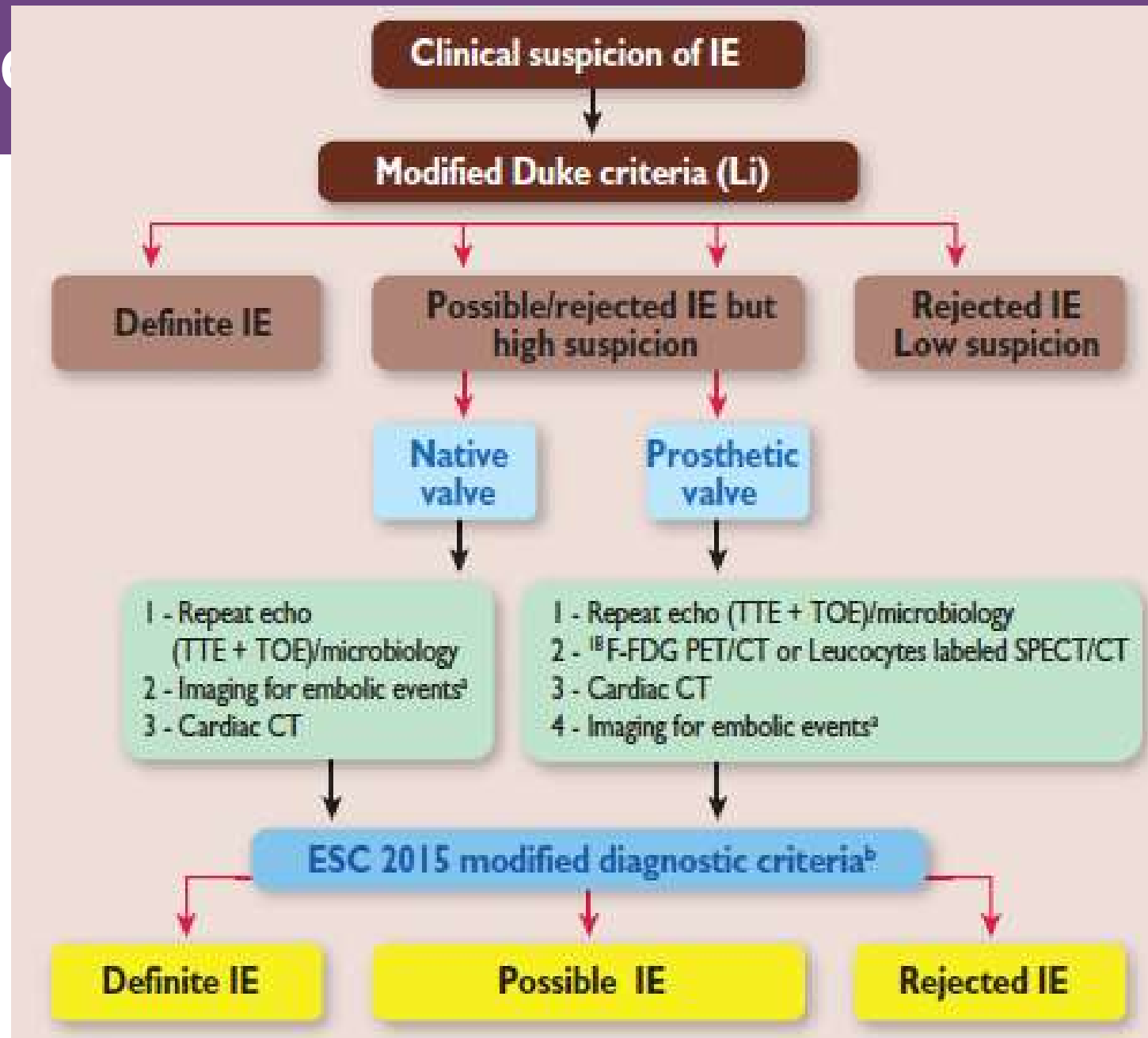
- Proposition  
– Pas tr

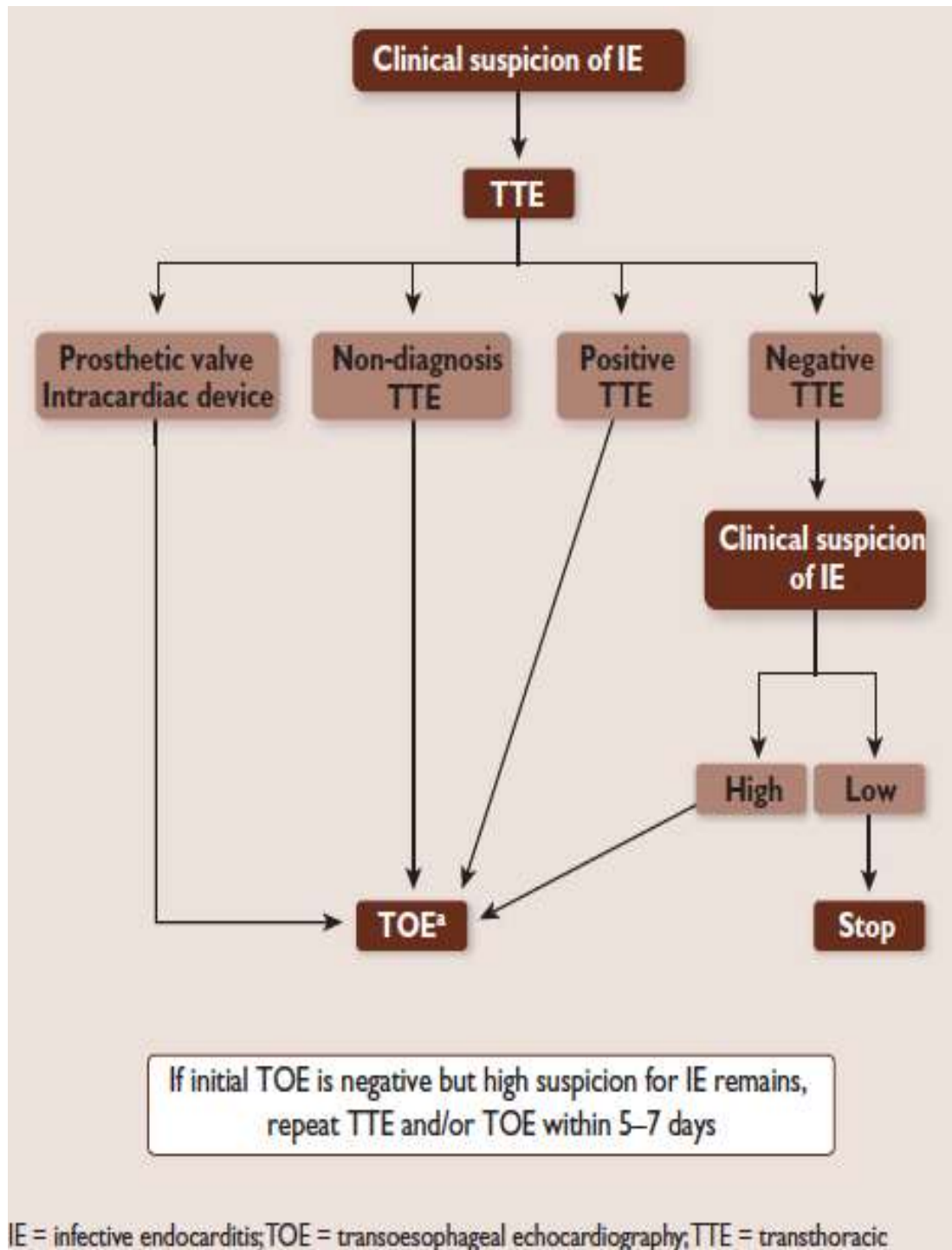
rope)



**TABLE 1. Diagnostic Investigations and Causative Organisms in 348 Patients With Blood Culture-Negative Endocarditis**

Diagnostic Test	Positive Result
Serology	268
<i>Coxiella burnetii</i> *	167
<i>Bartonella</i> spp. <sup>†</sup>	99
<i>Mycoplasma hominis</i>	1
<i>Legionella pneumophila</i>	1
Blood culture	28
<i>Coxiella burnetii</i>	17
<i>Bartonella</i> spp.	10
<i>Escherichia coli</i>	1
Valve culture	60
<i>Coxiella burnetii</i>	44
<i>Bartonella</i> spp.	15
<i>Tropheryma whipplei</i>	1
PCR from valve	96
<i>Coxiella burnetii</i>	41
<i>Bartonella</i>	47

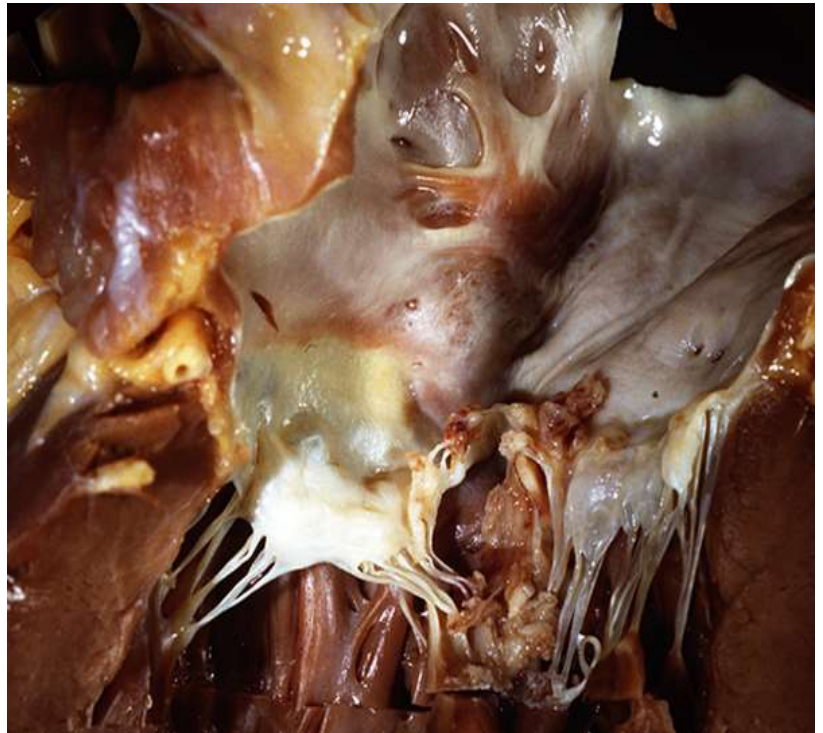
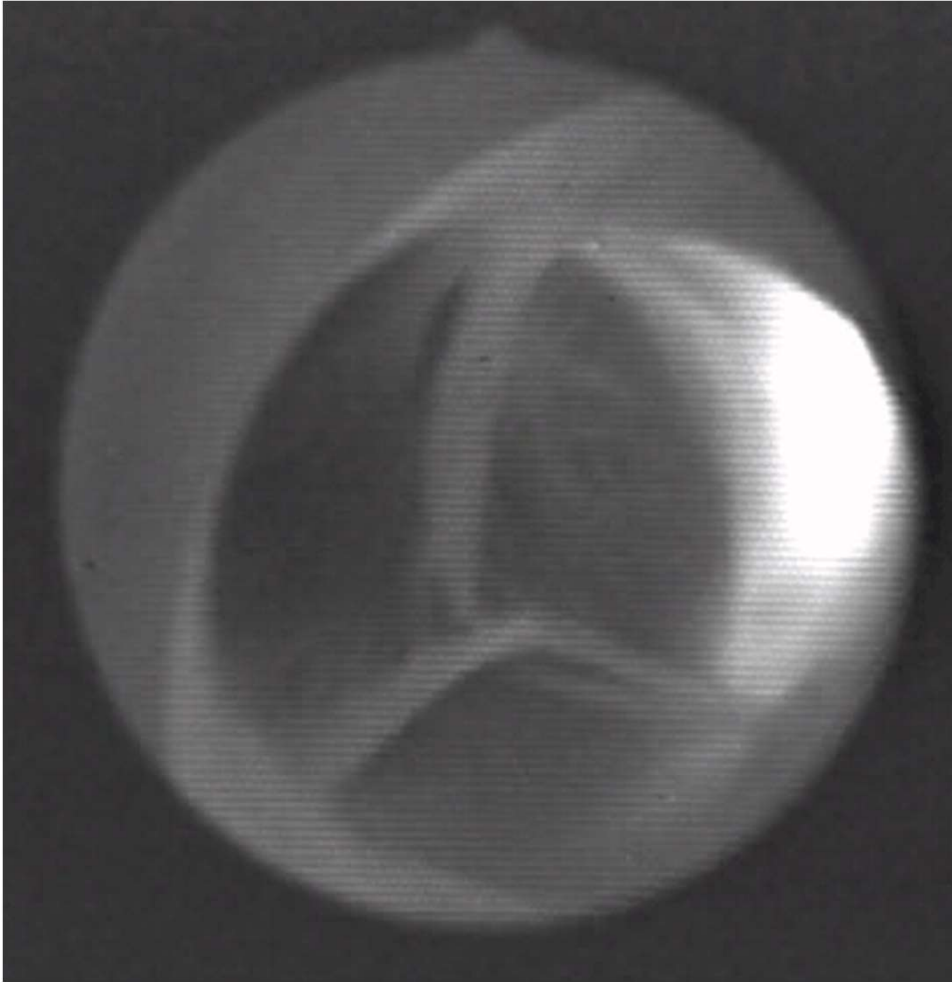




***ETO pour tous,  
ou presque !***


# Traitement chirurgical





Indications for surgery	Timing <sup>a</sup>	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>
<b>1. Heart failure</b>			
Aortic or mitral NVE or PVE with severe acute regurgitation, obstruction or fistula causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B
Aortic or mitral NVE or PVE with severe regurgitation or obstruction causing symptoms of HF or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance	Urgent	I	B
<b>2. Uncontrolled infection</b>			
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetations)	Urgent	I	B
Infection caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/	I	C
Persisting positive blood cultures despite appropriate antimicrobial therapy and no other septic metastatic foci			
PVE caused by staphylococci or non-HACEK gram-negative organisms			
<b>3. Prevention of embolism</b>			
Aortic or mitral NVE or PVE with persistent vegetations > 10 mm after one or more embolic episodes despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B
Aortic or mitral NVE with vegetations > 10 mm, associated with severe valve stenosis or regurgitation, and low operative risk	Urgent	IIa	B
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated very large vegetations (> 30 mm)	Urgent	IIa	B
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated large vegetations (> 15 mm) and no other indication for surgery <sup>e</sup>	Urgent	IIb	C

*Emergency = Le jour même*  
*Urgent = 'within a few days'*  
*Elective = après 7-14 jours d'ATB*



# Traitement Chirurgical

- **Indications => discussion multidisciplinaire**

- **Cardiologiques**

- **Insuffisance cardiaque réfractaire au traitement médical**
    - **Lésions à risque (abcès, insuffisance aortique évolutive...)**

- **Microbiologiques: de moins en moins**

- **EI à *S. aureus* sur prothèse ?**
    - **EI fongiques ?**

- **Risque embolique => très rarement la seule indication**

- **Timing ?**

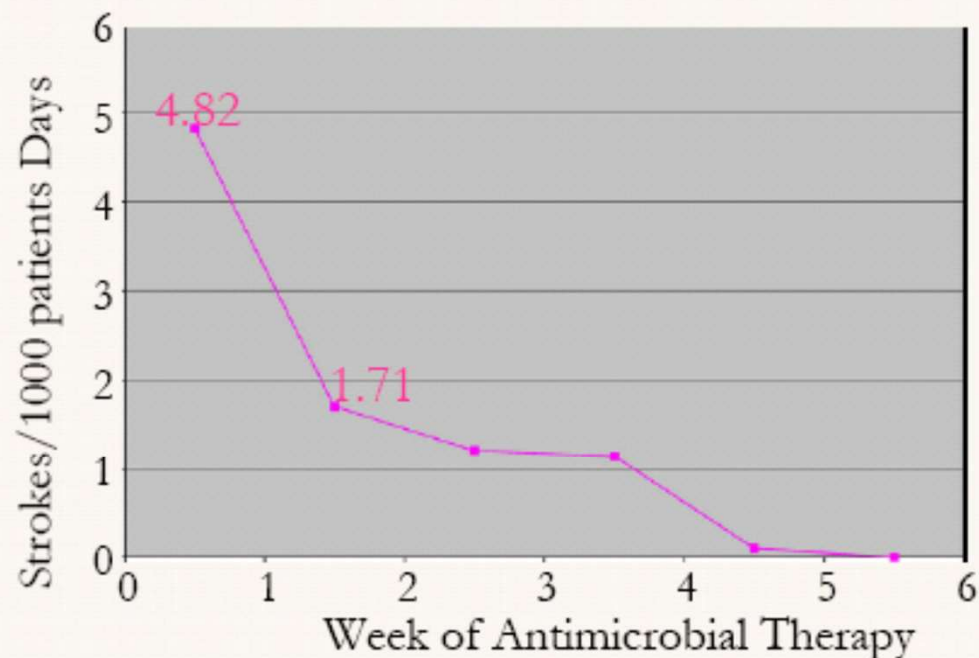
- **Difficultés techniques si tissus inflammatoires/septiques  
=> **Risque désinsertion précoce****
  - **Aggravation du pronostic si trop tardif (défaillances)**
  - **Risque hémorragique (attendre 1 mois si AVC hémorragique ?)**
  - **Grandes disparités régionales**

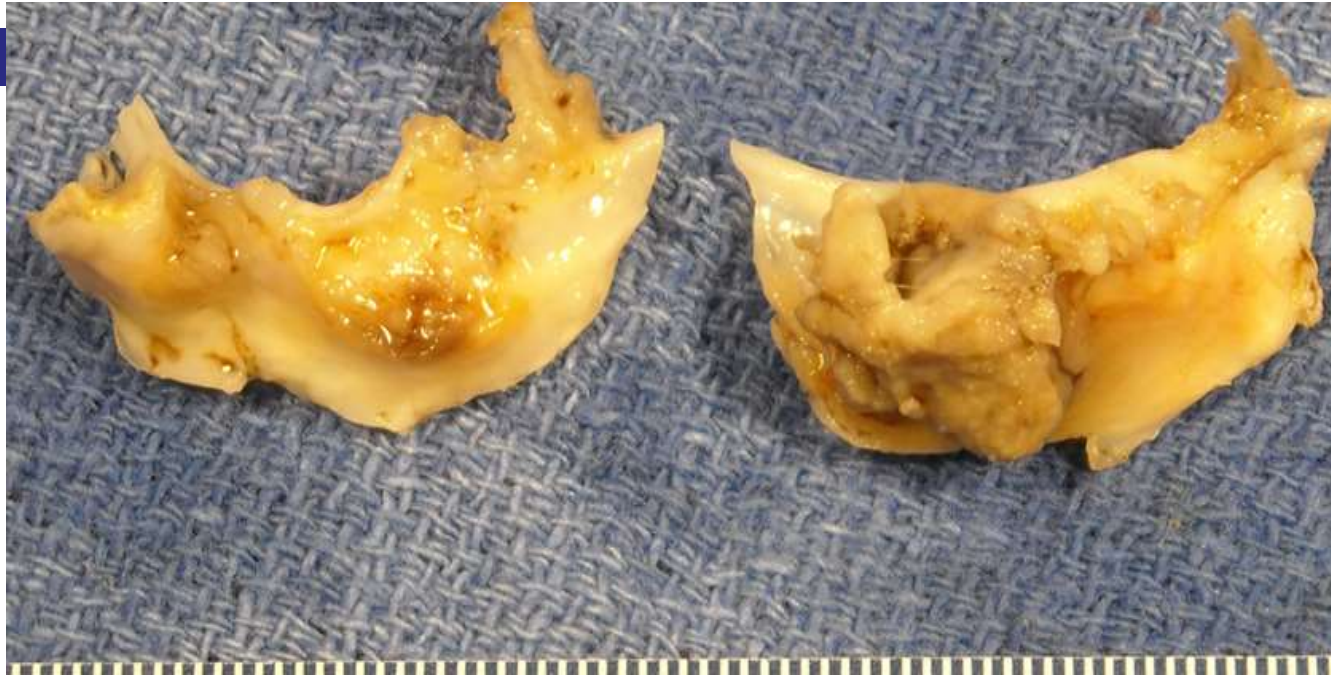


## The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis : an analysis from the ICE-Prospective Cohort Study

- 1437 EI (cœur gauche), quelle que soit la localisation de l'EI et quel que soit le germe en cause
- 219/1437 (15.2%) AVC / 185 dossiers analysables
- La moitié des AVC survient avant l'hospitalisation

Stroke rate after initiation of antimicrobial therapy





## **Chirurgie pour risque embolique dans 2 situations:**

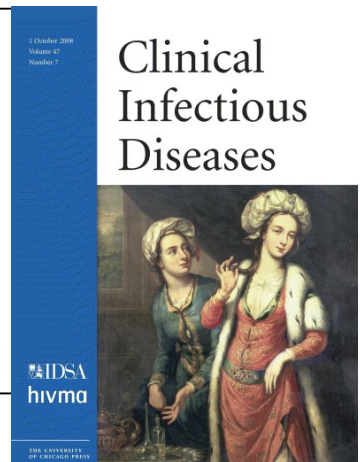
- 1. embole(s) malgré traitement adapté  
+ végétation(s) persistante(s) à risque (> 10 mm)**
- 2. Végétation(s) à risque + autre indication de remplacement  
valvulaire à court/moyen terme**

# Combien de temps doit on traiter une endocardite après remplacement valvulaire ?

- ✗ Pas (ou peu) de souci de diffusion dans les tissus et d'éradication de bactéries à métabolisme lent
- ✗ Mise en place de matériel en contexte septique récent

Bacteriological Outcome after Valve Surgery for Active Infective Endocarditis: Implications for Duration of Treatment after Surgery

Arthur J. Morris,<sup>1</sup> Dragana Drinković,<sup>1</sup> Sudha Pottumarthy,<sup>1</sup> Donald MacCulloch,<sup>1</sup> Alan R. Kerr,<sup>2</sup> and Teena West<sup>3</sup>



**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	1963–1993		1994–1999		<i>P</i>
	No. of cases	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 <sup>a</sup>	28 (21–30)	.017
Negative					
Present	63	28 (25–42)	13	14 (14–28)	<.001
Absent	112 <sup>b</sup>	27 (17–28)	36	14 (9–20)	<.001

**NOTE.** Data exclude the 17 patients for whom valve culture was not performed. There was 1 relapse in this group (in patient 2, described in table 3).

<sup>a</sup> Includes 1 relapse (in patient 1, described in table 3).

<sup>b</sup> Includes 1 relapse (in patient 3, described in table 3).

**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	1963–1993		1994–1999		<i>P</i>
	No. of cases	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 <sup>a</sup>	28 (21–30)	.017
Negative					
Present	63	28 (25–42)	13	14 (14–28)	<.001
Absent	112 <sup>b</sup>	27 (17–28)	36	14 (9–20)	<.001

**NOTE.** Data exclude the 17 patients for whom valve culture was not performed. There was 1 relapse in this group (in patient 2, described in table 3).

<sup>a</sup> Includes 1 relapse (in patient 1, described in table 3).

<sup>b</sup> Includes 1 relapse (in patient 3, described in table 3).

# Traitement anticoagulant et EI

Situations	CAT
Hémorragie importante	Arrêt Antithrombotiques
AVC ischémique sans ramollissement hémorragique :	Remplacement AVK par héparine IV SE pendant 2 semaines
AVC hémorragique sans prothèse valvulaire	Arrêt tout anticoagulant
AVC hémorragique AVEC prothèse valvulaire	Arrêt tout anticoagulant et reprise héparine IV SE dès que possible
Endocardite chez un patient sous AVK (surtout si <i>S. aureus</i> )	Remplacement <b>systematique</b> des AVK par héparine IV SE pendant 2 semaines

# Conclusions recos EI 2015

- **Recommandations continentales attendues**
- **Des progrès !**
  - ‘**endocarditis team**’
  - choix modernes
    - stop aminosides EI valve native staphylocoques
    - aminosides 1/j
    - Péni A + C3G pour les EI à ECQ
- **Des soucis...**
  - Traitements empiriques
  - Traitements des EI à *S. aureus*
- **Divergences non expliquées par le facteur ‘temps’**

