



Endocardite infectieuse : diagnostic et antibiothérapie en 2012



Patricia Pavese
Janvier 2012



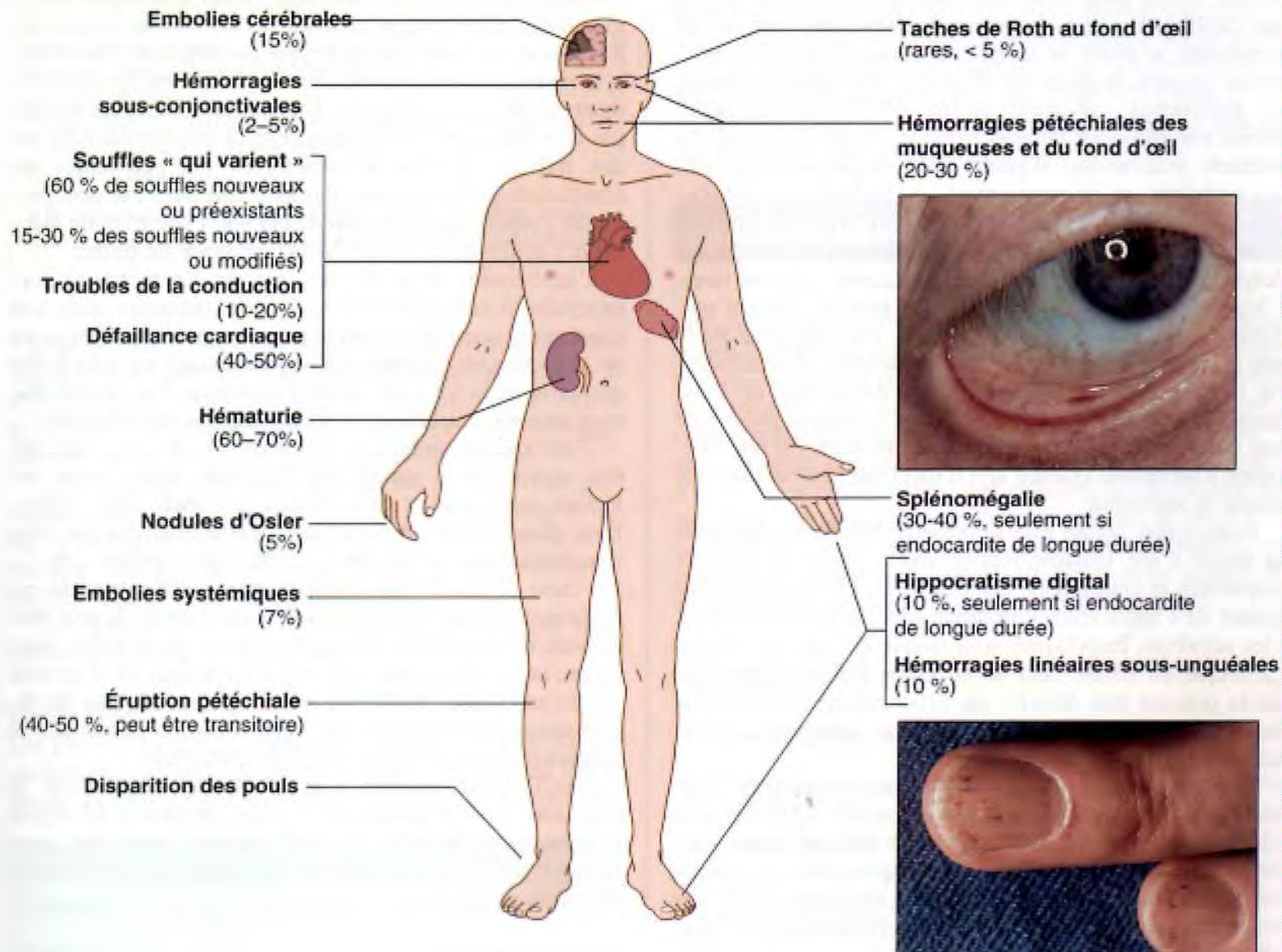
Diagnostic difficile

- Présentations cliniques multiples et peu spécifiques
- Diagnostic clinique, bactériologique et échographique
- Critères diagnostiques de Duke

EI subaiguë d'Osler

Principales manifestations cliniques :

- Infectieuses : fièvre, AEG, SMG, complications (abcès, perforation (valve, septum)...))
- Hémodynamiques : souffle (valvulopathie, CIV), IC ...
- Emboliques : embolie artérielle (cérébrale, splénique...), anévrisme mycotique, érythème de Janeway, infarctus pulmonaire septique ...
- Immunologiques : nodosités d'Osler, tâches de Roth, glomérulonéphrite

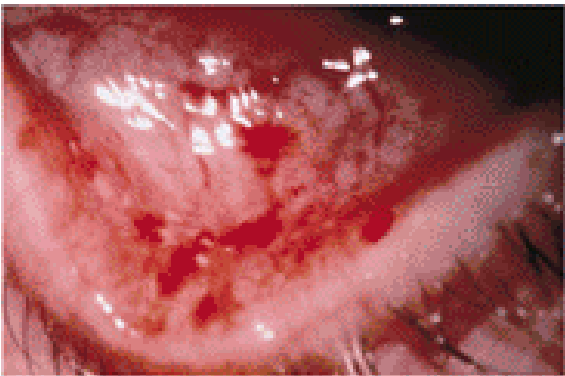




A



C



B



D

A. Hémorragie sous-
unguéale

B. Pétéchies
conjonctivales

C. Nodules d 'Osler

D. Érythème de
Janeway

Diagnostic clinique : Critères majeurs de Duke

- **Hémocultures positives :**
 - ⌘ 2 prélèvements si *Strepto (bovis, viridans), HACEK*
 - ⌘ 2 prélèvements en l'absence de foyer primaire si *S.aureus, entérocoque*
 - ⌘ plusieurs prélèvements si germe compatible (3/3, ou majorité de 4 ou +)
- **Échographie :**
 - ⌘ masse vibratile (pilier, cordage, valve, matériel ...)
 - ⌘ abcès
 - ⌘ nouvelle régurgitation, déhiscence de prothèse

Diagnostic clinique :

Critères mineurs de Duke

- Prédilection cardiaque ou toxicomanie IV
- Température $> 38^{\circ}$ C
- Manifestations emboliques
- Manifestation immunologiques
- Échographie
- Hémocultures
- Sérologie (*C.Burnetti* ...)


Critères de Duke : classification

- **EI certaine**
 - ⌘ Critères anatomo-pathologiques : preuve bactériologique ou histologique sur prélèvement (végét., abcès, valve ...)
 - ⌘ 2M, ou 1M + 3m, ou 5m
- **EI possible**
- **EI rejetée**
 - ⌘ Alternative diagnostique forte
 - ⌘ Disparition des signes cliniques après moins de 4 jours d'antibiothérapie
 - ⌘ Pas de signe d'EI autopsique ou per-op après moins de 4 jours d'antibiothérapie

Endocardite infectieuse : modifications épidémiologiques

Stabilité incidence:	30/10 ⁶ /an	à 100/10 ⁶ /an
mortalité:	15-20 %	

Modifications des caractéristiques de l'EI :

- Modifications de l'hôte ?
 - Valvulopathies sous jacentes
 - Comorbidités (↑↑ espérance de vie)
 - Modifications profil microbiologique ?
- 

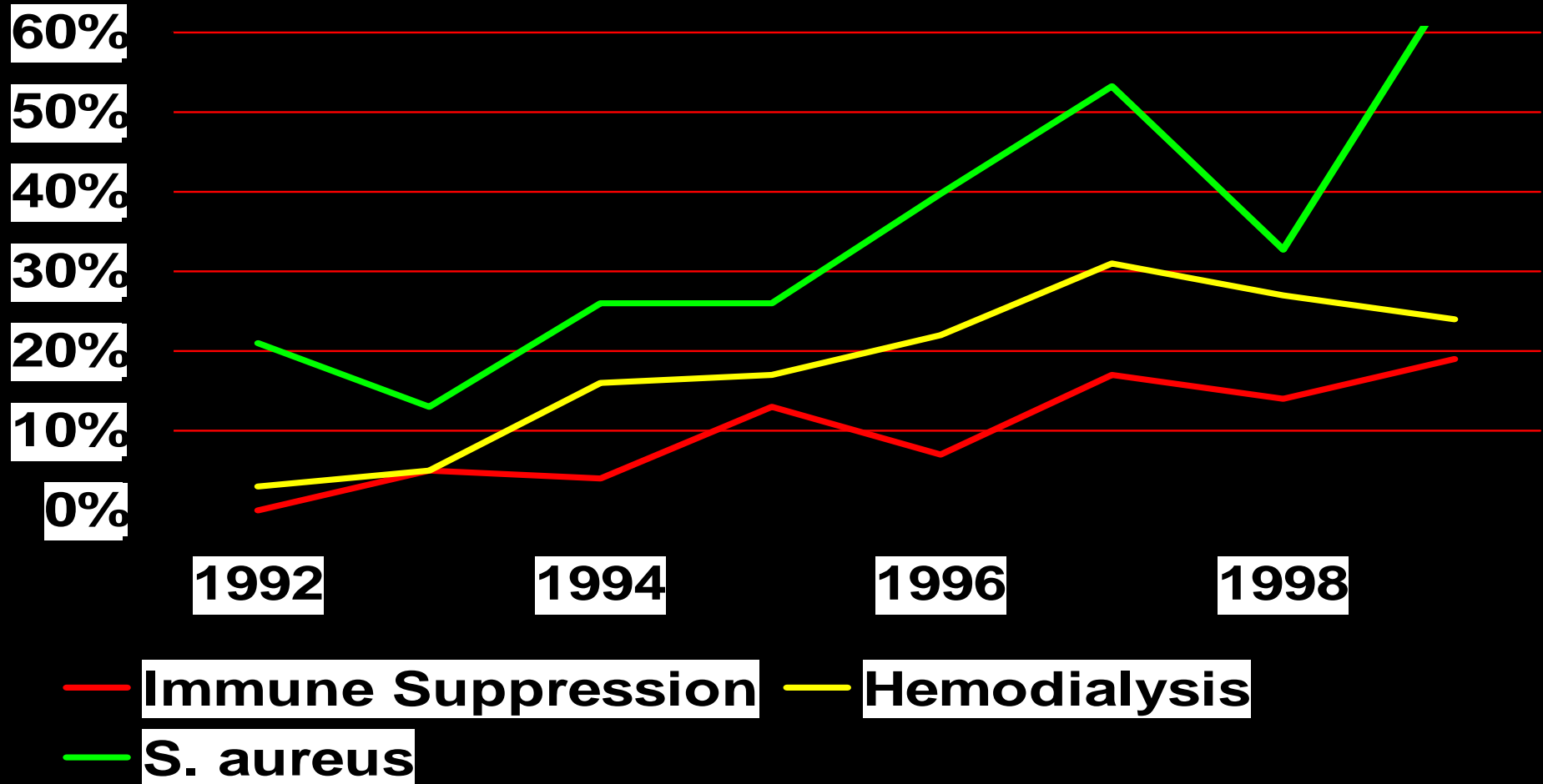
Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey.

F. Delahaye et al, Eur Heart J 1995;16:394-401

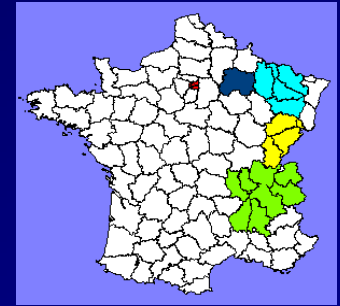
Changing Profile of Infective Endocarditis. Results of a One-Year Survey in France.

B. Hoen et al. JAMA 2002;288:75-81

Endocardite infectieuse : modifications épidémiologiques



Changing Profile of Infective Endocarditis Results of a One-Year Survey in France



B. Hoen, F. Alla, C. Selton-Suty, et al.

for the Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) study group

JAMA 2002;288:75-81

6 régions françaises (16 millions habitants)

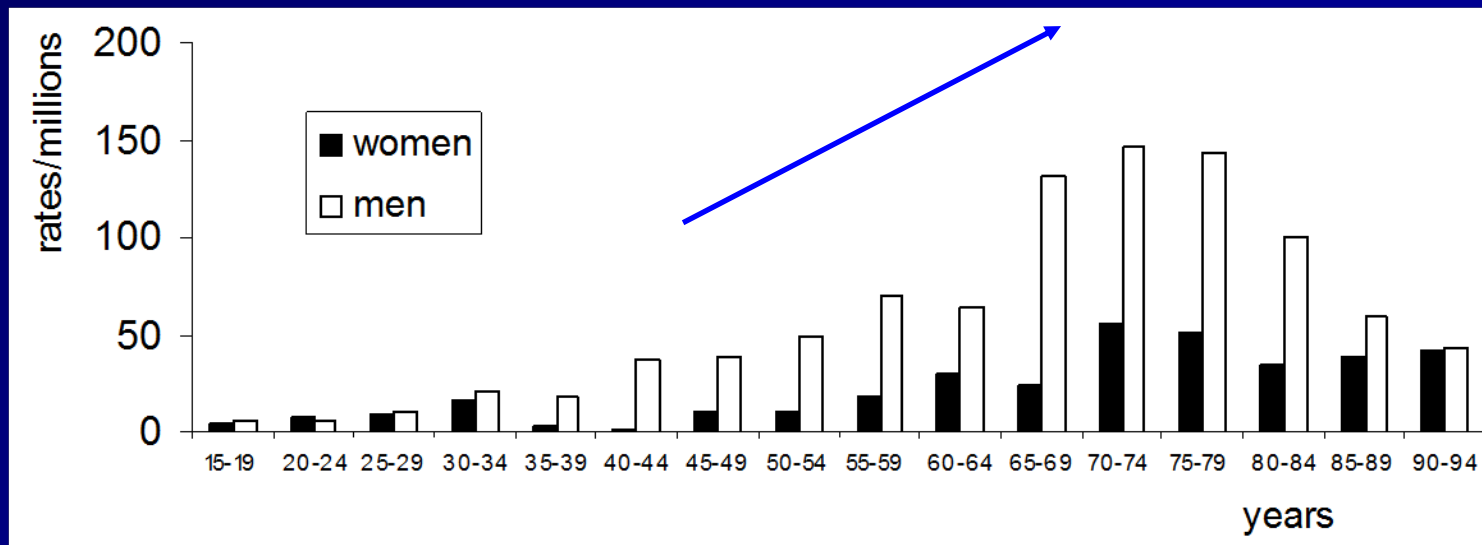
390 patients (277 M / 113 F, âge moyen : 59 ± 17 yrs, [16-95])

30 cas / an / million habitants

Homme : 44 / million

Femme : 17 / million

Pic d'incidence: 145 /million chez hommes de 70 à 80 ans



Micro-organismes

Streptocoques	225	58%
Streptocoques oraux	68	17%
Streptocoques du groupe D	98	25%
<i>S. gallolyticus</i> (51)		
<i>S. infantarius</i> (6)		
<i>S. bovis</i> biotype II.2 (4)		
strepto non identifiés (37)		
Streptocoques pyogènes	22	6%
Entérocoques	29	7%
Autres Streptocoques	8	2%
Staphylocoques	115	29%
<i>Staphylococcus aureus</i>	90	23%
Staphylocoques coagulase-négative	25	6%
autres micro-organismes	18	5%
≥ 2 micro-organismes	13	3%
Aucune identification	19	5%

Current features of infective endocarditis in elderly patients

International collaboration on IE
Arch Intern Med. 2008

Table 2. Prevalence of the Major Causative Pathogens of Infective Endocarditis (IE) According to Age and Different Patient Subgroups^a

Causative Pathogens	Unselected Patients (N=2759)			Non-Drug Use, Native IE (n=1553)			Community-Acquired IE (n=1843)		
	Younger (n=1703)	Elderly (n=1056)	P Value	Younger (n=980)	Elderly (n=573)	P Value	Younger (n=1203)	Elderly (n=640)	P Value
Gram positive	81.1	88.1	<.001	81.8	89.4	<.001	80.4	88.6	<.001
Gram negative	4.1	2.7		4.4	2.3		4.4	2.8	
Fungi or yeasts	1.5	1.5		1.2	0.5		0.6	0.8	
Others or culture negative	13.2	7.5		12.5	7.7		14.5	7.7	
<i>Staphylococcus aureus</i>	33.2	28.3	<.001	27.2	27.4	.95	28.7	19.4	<.001
Methicillin resistant	21.1	35.8	<.001	26.0	35.0	.05	10.8	14.4	.26
Coagulase-negative staphylococci	9.1	14.0	<.001	7.3	9.7	.09	6.4	10.8	<.001
Viridans group streptococci	18.6	14.2	<.001	22.6	18.7	.06	23.8	19.5	.03
<i>Streptococcus bovis</i>	4.4	8.3	<.001	5.8	10.1	.002	5.4	12.5	<.001
Enterococci	6.3	16.5	<.001	7.6	16.2	<.001	4.5	17.5	<.001

Epidémiologie à Grenoble

données thèse D Irlès. Oct 2005

	N	%	
Streptocoques			
– Strepto D	32	15,2	} 50,2%
– Strepto pyogènes	4	3	
– Pneumocoque	1	0,8	
Entérocoques	12	9,1	
Staphylocoques			
– Staphylocoque doré	27	20,5	} 27,3%
– SCN	9	6,8	
Autres	9	6,8	
Pas d'étiologie	18	13,6	←

Actuellement

- 85% EI à hémocultures positives
- Augmentation des Staphylocoques dorés

Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century

The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study

Murdoch. Arch Intern Med 2009

Étude dans 16 pays. EI sur valves natives et prothétiques

Cause of Endocarditis	Total Cohort (N=2781)
Staphylococcus aureus	868 (31)
Coagulase-negative staphylococcus	304 (11)
Viridans group streptococci	483 (17)
Streptococcus bovis	165 (6)
Other streptococci	162 (6)
Enterococcus species	203 (10)
HACEK	44 (2)
Fungi/yeast	45 (2)
Polymicrobial	26 (1)
Negative culture findings	277 (10)
Other	121 (4)

- Streptocoques et entérocoques
 - **S oraux** : *sanguis, mitis, salivarius, mutans, gemella*
 - Généralement sensibles à pénicilline
 - Connaitre particularités des ***S milleri et anginosus (intermedius et constellatus)*** : plus d'abcès, tt +long
 - Savoir que strepto déficients (*abiotrophia* et *granulicatella*) sont « tolérant à pénicilline »
 - Entérocoques moins sensibles à pénicilline et résistant à CF

Endocardite infectieuse plus grave si SA

Fowler JAMA 2005

	Non- <i>S aureus</i> (n = 1221)	<i>S aureus</i> (n = 558)		
Cardiac surgery during this hospitalization	631 (51.7)	211 (37.8)	<.001	
Indication for surgery				
Heart failure	280 (44.4)	79 (37.4)	.08	
Embolization	101 (16.0)	66 (31.3)	<.001	
Persistent bacteremia	39 (6.2)	37 (17.5)	<.001	
Myocardial abscess	140 (22.2)	46 (21.8)	.90	
Valvular regurgitation	444 (70.4)	126 (59.7)	.004	
Vegetation	285 (45.2)	111 (52.6)	.06	
Complications/outcomes				
Stroke	175 (14.3)	119 (21.3)	<.001	1.6 (1.2-2.3)
Systemic embolization other than stroke	228 (18.7)	151 (27.1)	<.001	
Congestive heart failure	389 (31.9)	161 (28.9)	.17	
Intracardiac abscess	195 (16.0)	71 (12.7)	.06	
Persistent bacteremia	64 (5.2)	95 (17.0)	<.001	2.3 (1.5-3.8)
In-hospital death	178 (14.6)	125 (22.4)	<.001	

Endocardites infectieuses à hémocultures négatives

- 5 à 10% des EI
- Traitements ATB antérieurs à hémocultures
- Germes « fastidieux »
 - Streptocoques déficients
 - BGN du groupe HACEK
 - H parainfluenzae, H arophilus, H paraphrophilus, H influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, K kingae, K denitrificans
 - *Brucella*
 - Champignons et aspergillus
 - *Coxiella burnetii*, *bartonella*, *Tropheryma whipplei*

Importance du diagnostic bactériologique

Hémocultures = pierre angulaire

- 3 séries aérobie-anaérobie
- Pas d'hémoc sur voie centrale
- On n'attend pas forcément le frisson ou le pic de fièvre
- 10 ml/flacon!!!
- Conserver longtemps en incubation (germes déficients)

Importance du diagnostic bactériologique

Hémocultures = pierre angulaire

Sérodiagnostic à J3 si HC -

Coxiella burnetii

Bartonelle

Légionelle

Mycoplasme

Chlamydia

Aspergillus, candida

Brucelle

PCR tropheryma whipelii

Culture des valves cardiaques

- Envoi initial au lobo
- Pot stérile sec
- Pas de formol, ni Bouin
- 2 pièces : anapath et bactériologie

Collaboration ++ avec
microbiologie

ARN 16S

Diagnosics biologiques complémentaires

Pathogen	Diagnostic procedure
<i>Brucella</i> spp.	Blood cultures; serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Coxiella burnetii</i>	Serology (IgG phase 1 > 1:800); tissue culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Bartonella</i> spp.	Blood cultures; serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Tropheryma whipplei</i>	Histology and PCR of surgical material
<i>Mycoplasma</i> spp.	Serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Legionella</i> spp.	Blood cultures; serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material

Techniques de biologie moléculaire

- **Technologies :**

- PCR
- PCR en temps réel
- PCR et séquençage ADN

- **Cibles :**

- un pathogène ciblé (PCR temps réel)
- un ensemble de pathogènes responsables d'un même syndrome / d'une même maladie (PCR multiplexe)
- toutes bactéries : ADNr16S
nécessite un séquençage ADN pour identification
(3 jours minimum)

Techniques de biologie moléculaire

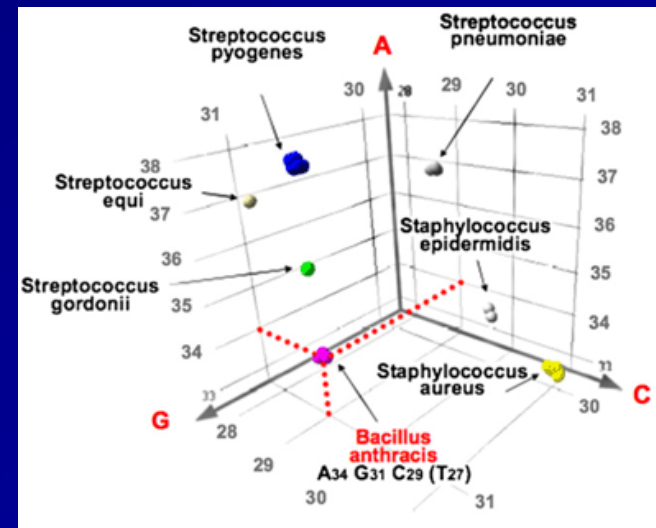
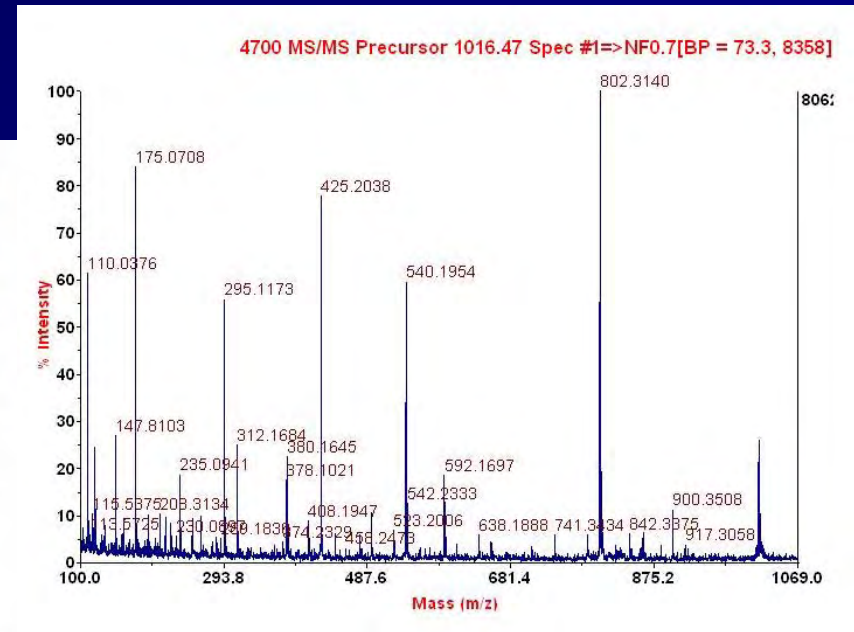
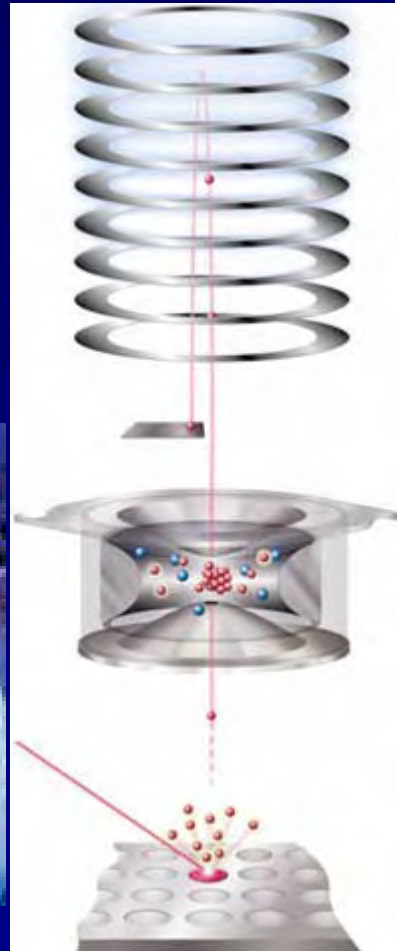
- **avantages**

- rapidité, sensibilité, spécificité
- possibilité de détecter des bactéries mortes (antibiothérapie préalable au prélèvement)
- PCR temps réel plus rapide et plus sensible que la PCR classique (pas d'étape post-PCR) et possibilité de quantification bactérienne
- Validé sur valve

- **inconvénients**

- faux négatifs : inhibiteurs de l'ADN polymérase
- faux positifs : contaminations (rare)

Spectrométrie de masse MALDI-TOF

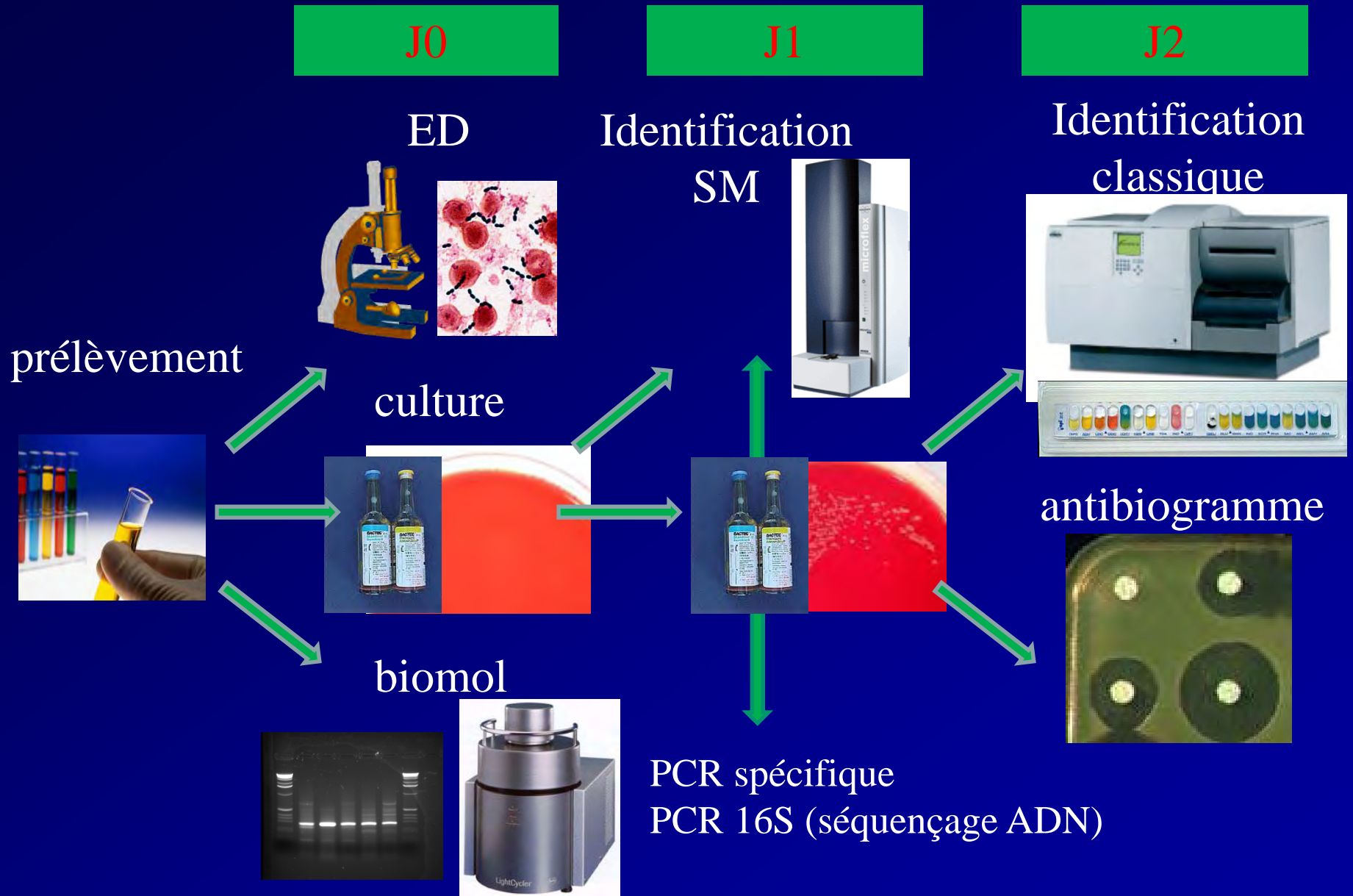


Spectrométrie de masse MALDI-TOF

- **Intérêts :**

- identification bactérienne à partir de colonies isolées +++
 - rapide (quelques minutes)
 - sensible : environ 90% des espèces d'intérêt médical
 - spécificité >> méthodes traditionnelles
- identification bactérienne rapide directement à partir d'hémocultures positives
- typage et comparaison de souches : intérêt diagnostique (CoNS) et épidémiologique (source infectieuse)
- sensibilité aux antibiotiques : SARM (en cours)
- Semble intéressant pour diagnostic EI à partir sérum
 - Fenollar JID, 2006

Gestion d'un prélèvement en bactériologie



Traitement de l'EI

Considérations physiopathologiques

A articuler avec la
chirurgie

Recommandations thérapeutiques : références

- **European Heart Journal (2009) 30, 2369-2413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version)**
- **Wilson WR.** Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. **JAMA 1995;274:1706-13. BSAC**
- **Simmons NA.** Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working party of the **BSAC. Heart 1998;79:207-10.**
- **Horstkotte D.** Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. **Eur Heart J. 2004; 00: 1-37. ESC**
- Report of the Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. **Clin Microbiol Infect 1998;4(suppl3): 17-26, 27-33.**
- **Tornos P.** Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. **Heart 2005; 91: 571-5.**
- **Hill E.** Evolving trends in infective endocarditis. **Clin Microbiol Infect. 2006; 12: 5-12.**
- **AHA scientific statement.** Infective endocarditis. **Circulation. 2005; 111: e394-e433.**



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY™

European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413
doi:10.1093/eurheartj/ehp285

ESC GUIDELINES

Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)

The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of
Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

STREPTOCOQUES

Sensibilité normale à la pénicilline

CMI < 0,125 mg/l

Sensibilité diminuée à la pénicilline
CMI > 0,125 mg/l

Résistant à la pénicilline CMI > 2 mg/l

Entérocoques

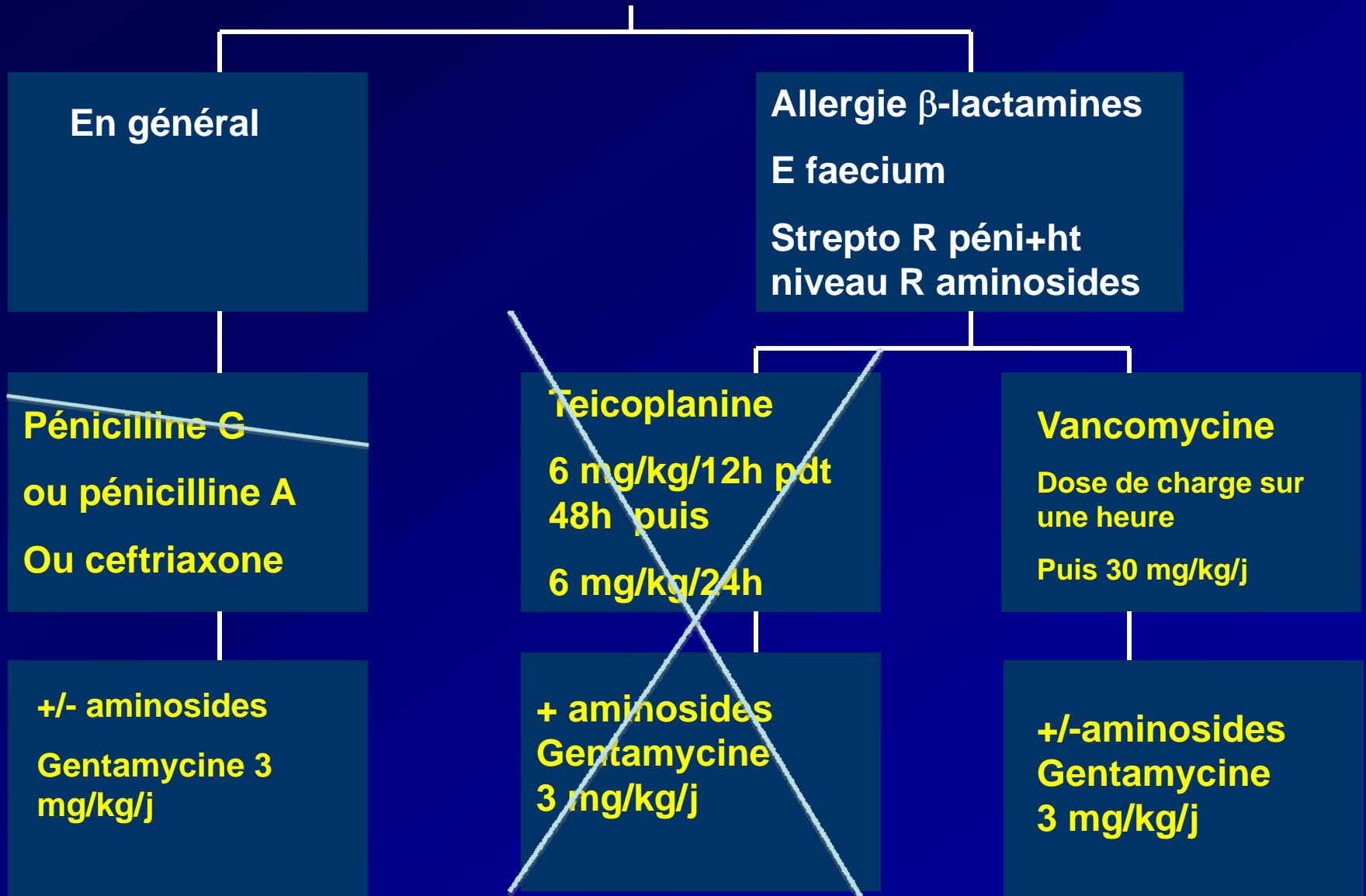
Streptocoques déficients

Streptocoques tolérants

Streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et haut niveau de résistance aux aminosides

↗↗
30%
parmi
S mitis
et *oralis*

STREPTOCOQUES



Concentration Teicoplanine > vancomycine dans les tissus cardiaques

Structure	Doses	Delai(h)	Concentration (mcg/g)	Effectifs
Myocarde (Bergeron)	6 mg/kg	1	70	32
	12mg/kg	1	140	17
Myocarde (Martin)	6mg/kg	Inc.Ferm.	46-47	13
	12mg/kg	Inc.Ferm.	80-69	10
Péricarde (Martin)	6mg/kg	Inc. Ferm.	12-35	13
	12mg/kg	Inc.Ferm.	37-47	10
Endocarde (Martin)	6mg/kg	Per CEC	10	13
	12mg/kg	Per CEC	24	10

Bergeron et al., AAC, 1990, Martin et al., AAC, 1997

Controverse Cremieux JID 1989; 159: 938-944

Adaptation des traitements en fonction du type de streptocoques

Posologies des bêta-lactamines

Monothérapie ou association

Durée de l'association

Durée totale de traitement

Posologies des bêta-lactamines

EI STREPTOCOQUE

Strepto péni S
CMI < 0,1 mg/l

Amoxicilline 100-200 mg/kg/j
ou
Ceftriaxone 2g j IVL
+/- Gentamycine
3 mg/kg/j en 1 fois

Strepto non péni S
CMI péni > 0,1 mg/l
entérocoque

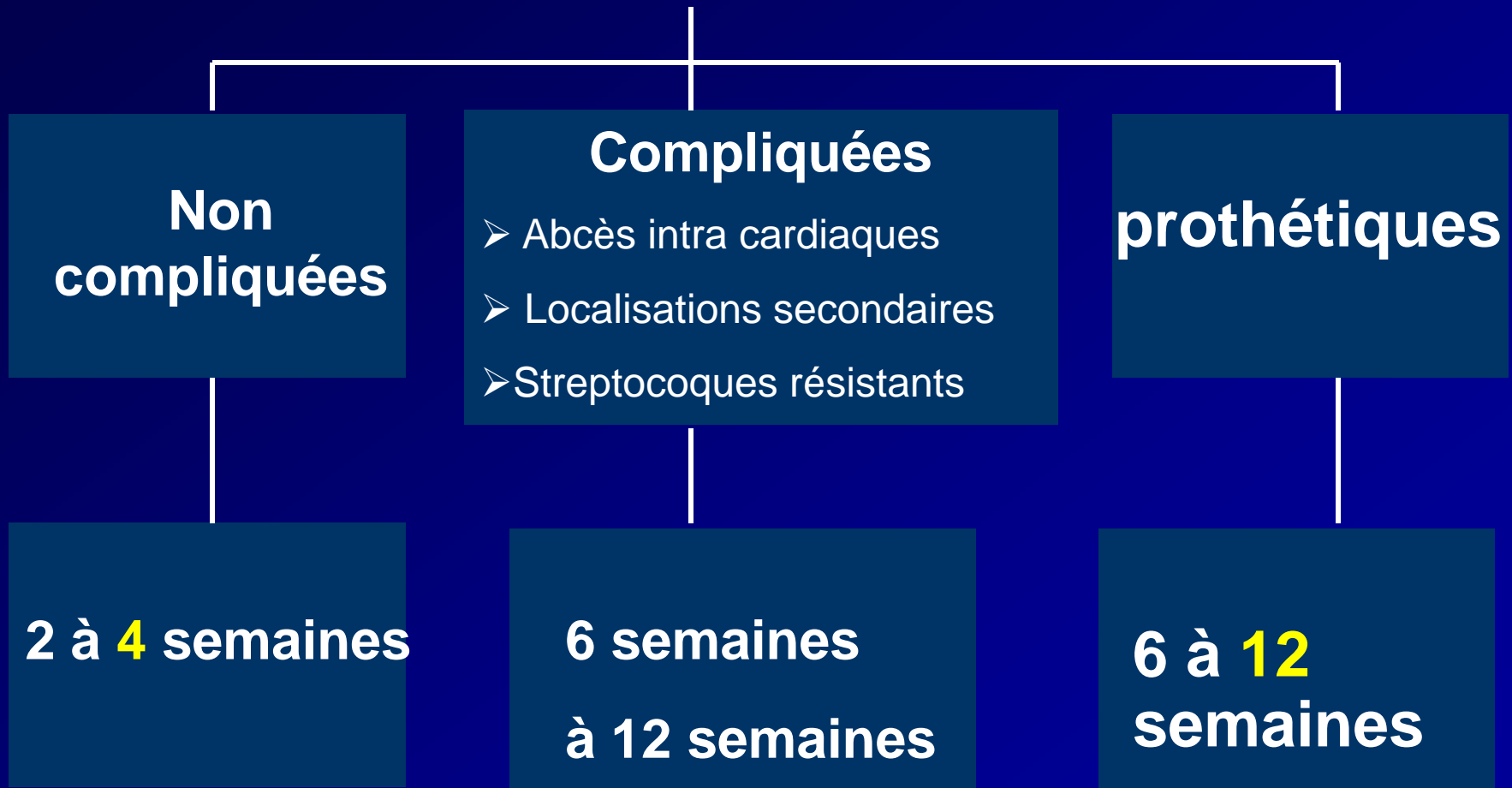
Amoxicilline 200 mg/kg/j
+
Gentamycine
3 mg/kg/j en 1 fois

Strepto déficient
Strepto tolérant

Amoxicilline
200 mg/kg/j
+
+ Gentamycine
3 mg/kg/j en 2 fois

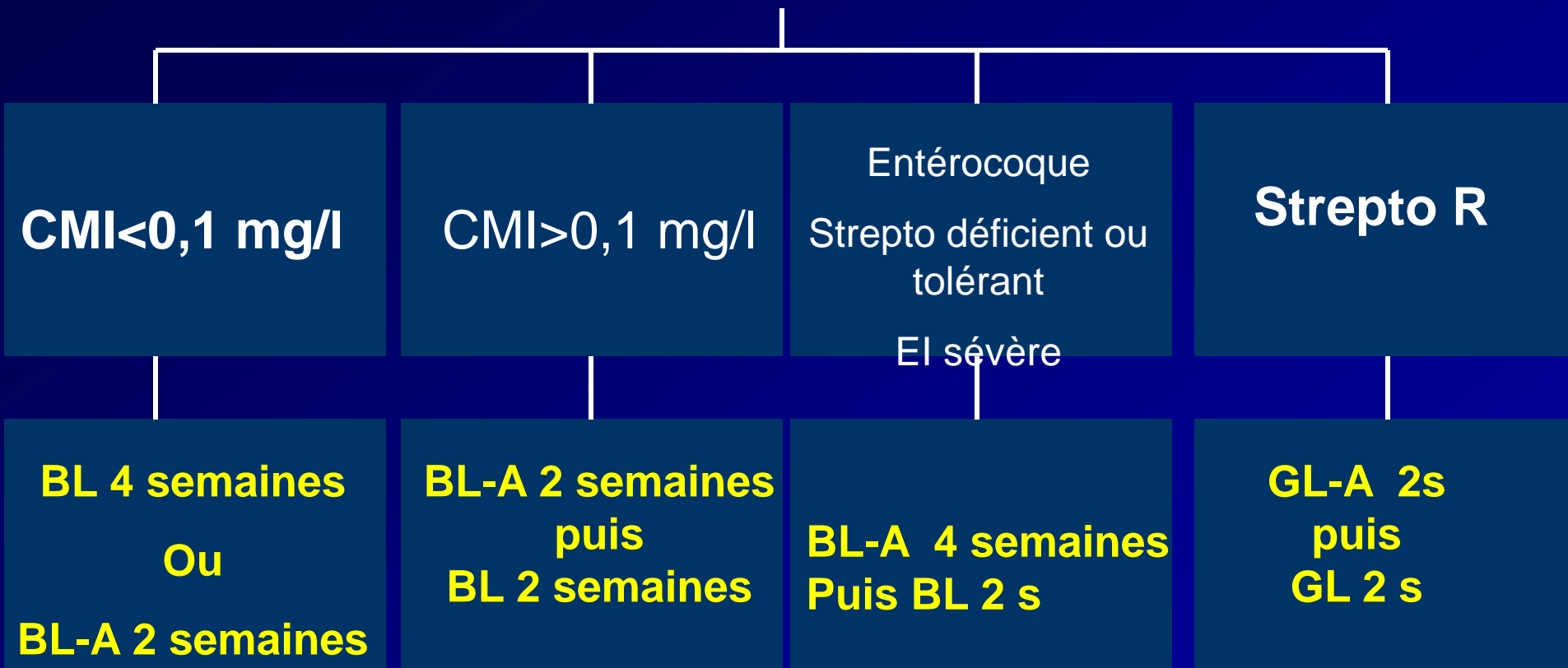
Durée de traitement

EI STREPTOCOQUE



Monothérapie ou association

EI STREPTOCOQUE



EI à streptocoques oraux et streptocoques du groupe D

European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version)

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Strains fully susceptible to penicillin (MIC <0.125 mg/L)			
Standard treatment			
Penicillin G ^a or Amoxicillin ^b or Ceftriaxone ^c	12–18 million U/day i.v. in 6 doses 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose <i>Paediatric doses:^d Penicillin G 300,000 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.</i>	4 ^e	I B
Two-week treatment^{g,h}			
Penicillin G or Amoxicillin ⁱ or Ceftriaxone ^j with Gentamicin ^k or Netilmicin	12–18 million U/day i.v. in 6 doses 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 4–5 mg/kg/day i.v. in 1 dose <i>Paediatric doses:^d Penicillin, amoxicillin and ceftriaxone as above. Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose or in 3 equally divided doses</i>	2	I B
In beta-lactam allergic patients			
Vancomycin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses <i>Paediatric doses:^d Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses.</i>	4 ^e	I C

EI à streptocoques oraux et streptocoques du groupe D

European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version)

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.125–2 mg/L)

Standard treatment

Penicillin G or Amoxicillin [†] with Gentamicin [†]	24 million U/day i.v. in 6 doses 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 [†] 4 [†] 2	1B 1B
---	---	---	--------------

In beta-lactam allergic patients:

Vancomycin [†] with Gentamicin [†]	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses Paediatric doses: [†] As above. 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 [†] 2	1C
--	---	---------------------------------	----

EI à entérocoques

European Heart Journal (2009) 30, 2369-2413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version)

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Beta-lactam and gentamicin susceptible strain (for resistant isolates see ^{4,5c})			
Amoxicillin with Gentamicin ^d	200 mg/kg/day Iv. in 4–6 doses	4–6 ^d	IB
	3 mg/kg/day Iv. or Im. in 2 or 3 doses. Paediatric doses: ^f Amoxicillin 300 mg/kg/day Iv. in 4–6 equally divided doses. Gentamicin 3 mg/kg/day Iv. or Im. in 3 equally divided doses.	4–6	
OR			
Ampicillin with Gentamicin ^d	200 mg/kg/day Iv. in 4–6 doses	4–6 ^d	IB
	3 mg/kg/day Iv. or Im. in 2 or 3 doses Paediatric doses: ^f Ampicillin 300 mg/kg/day Iv. in 4–6 equally divided doses. Gentamicin as above.	4–6	
OR			
Vancomycin ^g with Gentamicin ^d	30 mg/kg/day Iv. in 2 doses	6	IC
	3 mg/kg/day Iv. or Im. in 2 or 3 doses Paediatric doses: ^f Vancomycin 40 mg/kg/day Iv. in 2–3 equally divided doses. Gentamicin as above.	6	

Petits trucs...

- Attention au niveau de résistance à gentamycine
 - Si haut niveau : pas de synergie/ essayer streptomycine
- Attention monitorer taux aminosides et vancomycine
 - Gentamycine : résiduel <1 mg/l, pic entre 10 et 12 mg/l
 - Vancomycine : résiduel <10 mg/l, pic 30-45 mg/l, équilibre 20-25 mg/l
- Pneumocoque= idem streptocoque oral. Pas de démonstration de durée courte (15j). Si associé à méningite (30%) préférer CF3
- Administration en continue possible pour vancomycine et pénicilline
- Aminosides en 1 fois /j sauf pour entérocoques
- En cas d'allergie, on reparlera des nouveaux ATB un peu plus tard dans ce cours...

STAPHYLOCOQUE

SAMS

SCN/MS

Allergie aux bêta-lactamines

SAMR

SCN/MR

EI sur valves

EI compliquée

STAPHYLOCOQUE

Oxacilline 12 g/j

En 4 fois

+ gentamycine 3 mg/kg/j

en 2 fois

+ Rifampicine 1200 mg
en 2 fois **si EI/matériel**

Allergie aux bêta-lactamines

SAMR

Vancomycine 30 mg/kg/j en 2 fois

+ Rifampicine 1200 mg en 2 fois

+ gentamycine 3 mg/kg/j en 2 fois

EI Non compliquée

BL ou GL + A 3 à 5j

Puis BL ou GL 4 à 6 s

EI compliquée

BL ou GL + RFP + A 2 s

Puis BL ou GL + RFP 4 s au moins

EI à Staphylocoque méti R

Vancomycine

```
graph TD; A[Vancomycine] --> B["+ Aminosides"]; A --> C["+ Rifampicine"]; B --> D["3-5 j si valve native"]; B --> E["14j si valve prothétique"]; C --> F["Ou Ac fucidique"]; C --> G["Ou Fosfomycine"]; F --> H["Toute la durée du tt (> ou= 6s)"]; G --> H;
```

+ Aminosides

3-5 j si valve native

14j si valve prothétique

+ Rifampicine

Ou Ac fucidique

Ou Fosfomycine

Toute la durée du tt (> ou= 6s)

DAPTOMYCINE

SYNERCID

LINEZOLIDE

EI à staph - Quelques trucs...

- Pas de démonstration de l'intérêt des aminosides au long cours
 - Aminosides en 2 fois/j
 - 2 à 5 jours si valves natives
 - 15 jours si valves prothétiques
- Ajout Rifampicine si EI/matériel
 - Effet anti biofilm
 - Pas nécessaire dans bactériémie initiale
 - Pour traiter le matériel au long cours, en prévention de la récurrence
 - Risque de résistance++
 - Ajout dans un 2^o temps
- Tt oral possible assez rapidement pour EI simple à SAMS du toxicomane
 - RIFAMPICINE+OFLOXACINE

EI à staphylocoques

European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version)

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Native valves			
Methicillin-susceptible staphylococci:			
(Flu)cloxacillin or Oxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses	4–6	1B
with Gentamicin ^a	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses Paediatric doses: ^a Oxacillin or (Flu)cloxacillin 200 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.	3–5 days	
Penicillin-allergic patients or methicillin-resistant staphylococci:			
Vancomycin ^a	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4–6	1B
with Gentamicin ^a	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses Paediatric doses: ^a Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses.	3–5 days	

EI à staphylocoques

European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version)

Prosthetic valves

Methicillin-susceptible staphylococci¹

(Flu)cloxacillin, or Oxacillin with Rifampin ² and Gentamicin ³	12 g /day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I B
	1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses	≥ 6	
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses	2	
	<i>Paediatric doses:⁴</i> Oxacillin and (Flu)cloxacillin as above. Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses.		

Penicillin-allergic patients and methicillin-resistant staphylococci:

Vancomycin ⁵ with Rifampin ² and Gentamicin ³	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	≥ 6	I B
	1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses	≥ 6	
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses	2	
	<i>Paediatric doses:⁴</i> As above.		

Quinupristine-dalfopristine synercid

- Activité anti-bactérienne
 - activité parfois bactéricide sur certains staphylocoques
 - active sur les souches résistantes d'*Enterococcus faecium*
 - pas d'activité sur *Enterococcus faecalis*.
- Utilisation clinique
 - cathéter veineux central
 - 7,5 mg/kg 3 fois par jour
 - effets indésirables relativement fréquents
 - Arthralgies
 - hyperbilirubinémie
 - efficacité dans le traitement des EI à *S. aureus* résistant à la méticilline ?

Linézolide (Zyvoxid®)

- Activité anti-bactérienne (oxazolidinones)
 - inhibition de la synthèse des protéines
 - activité contre les cocci Gram + multi-résistants
 - staphylocoques résistants à la méticilline
 - entérocoques résistants à la vancomycine
- Utilisation clinique
 - 600 mg 2 fois par jour chez l'adulte (IV/PO)
 - Durée maximale d'utilisation : 28 jours
 - myélotoxicité (thrombopénie) temps- et dose-dépendante
 - cytotoxicité mitochondriale
 - neuropathie périphérique, souvent irréversible
 - acidose lactique, d'évolution possiblement fatale

Linezolid for the Treatment of Multidrug-Resistant, Gram-Positive Infections: Experience from a Compassionate-Use Program

Endocarditis	No.	Clinical Cure*	Bacteriological Cure*
All cases	40	15 (75%)	11 (61%)
- VREF	22	10 (77%)	7 (64%)
- MRSA	8	3 (100%)	4 (100%)

VREF = Vancomycin-resistant *E. faecium*; MRSA = Methicillin-resistant *S. aureus*.

* Outcome = No. of cures / Total No. of courses – Nonevaluable courses

Birmingham MC. Clin Infect Dis. 2003;36:159

B Hoen

Daptomycin (cubicin®)

- Lipopeptide cyclique bactéricide sur les cocci Gram +, SARM inclus.
- Autorisé aux USA pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous. (CID 2004;38:1673)
- Récemment autorisé aux USA pour le traitement des infections bactériémiques à *S. aureus*, incluant les EI du cœur droit (25 Mai 2006)
 - DAP-IE-01-02: a Phase 3, multicenter, randomized, open-label, comparative study to assess the safety and efficacy of daptomycin compared to conventional therapy in the treatment of subjects with infective endocarditis or bacteremia due to *S. aureus*.

Dose 6 mg/kg/j IV en 1 fois...à revoir

B Hoen

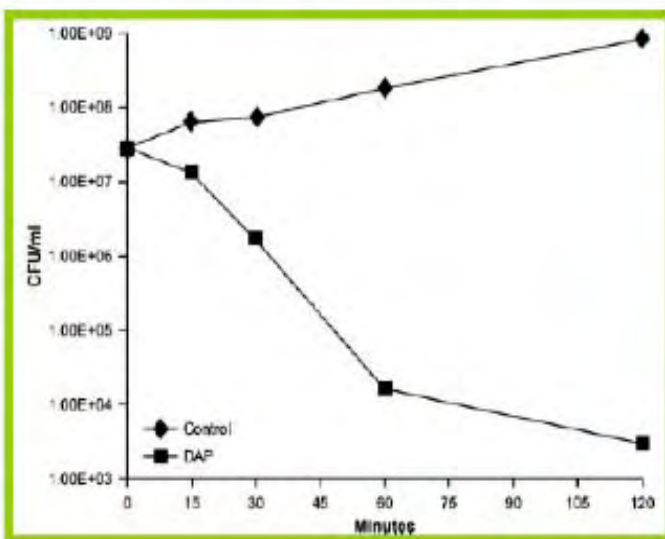
Daptomycine et EI compliquées. EJCMID. 2011

- 8 EI du cœur gauche : 2 mt natives, 4Ao natives, 4 prothèses
- 2 strepto, 2 SA, 2 S epidermidis, 2 entérocoques
- Dapto recours pour échec ou intolérance
- 8 succès/8
- Dose à augmenter?

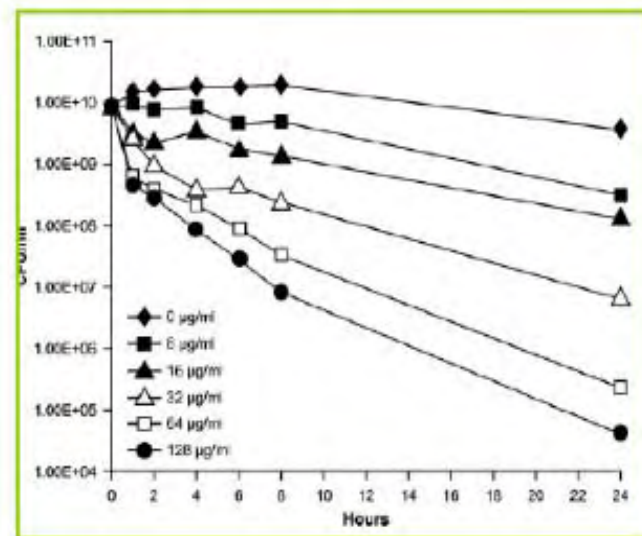
Effet bactéricide de la daptomycine sur les staphylocoques en phase stationnaire

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol 51, dec 2007, p 4255-4260

SASM en phase exponentielle de croissance
Daptomycine : 4 x CMI (2 mg/L)

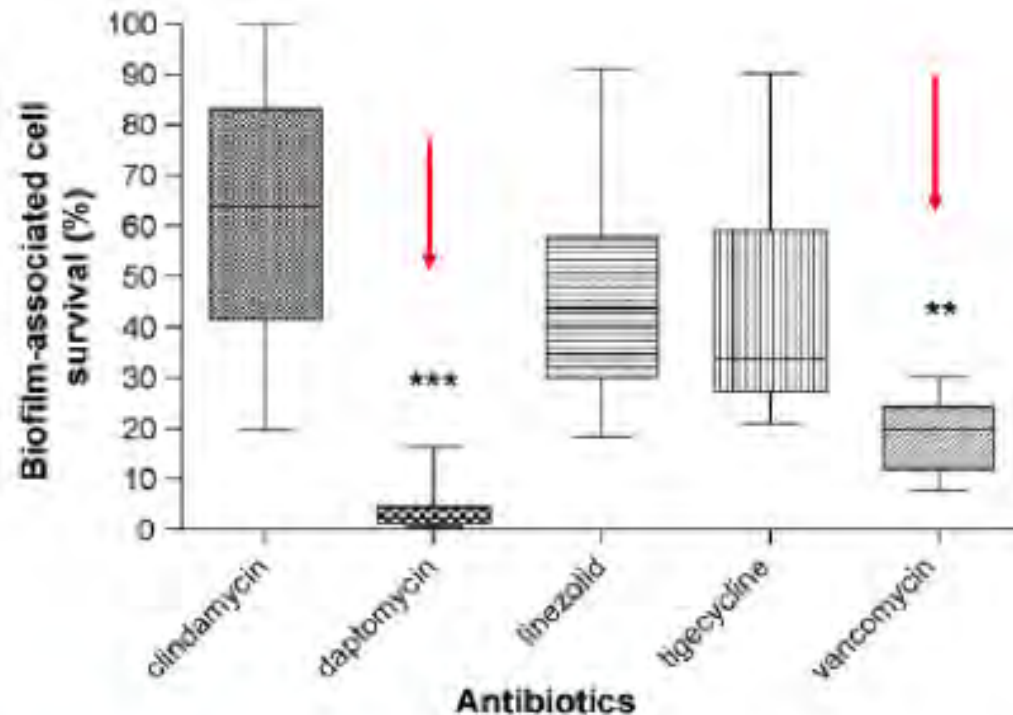


SASM en phase stationnaire et fort inoculum
Daptomycine à [C] croissante



Concentration-dépendance

Daptomycine et biofilm



% de bactéries survivantes dans le biofilm après traitement antibiotique

- Daptomycine : 4% de survivants

- Vancomycine : 19% de survivants

Différence significative de Dapto ($P < 0.0001$) et de Vanco ($p < 0,005$) par rapport aux autres ATB testés

Nouveaux ATB et EI

	SARM	VREF
Q/D	Non	NON
Linézolide	??	Oui
Daptomycine	Cœur D : Oui Cœur G : ?	?

EI à BGN

HACEK

C3G 2g/j
+ aminosides
4 semaines

Alternative : Ciflox
1000 mg en 2 fois

Entérobactéries
P aeruginosa

BL (C3G ou uréido ou
imipénème)
+ aminoside
Au moins 6 semaines

+/- FQ ou CMX

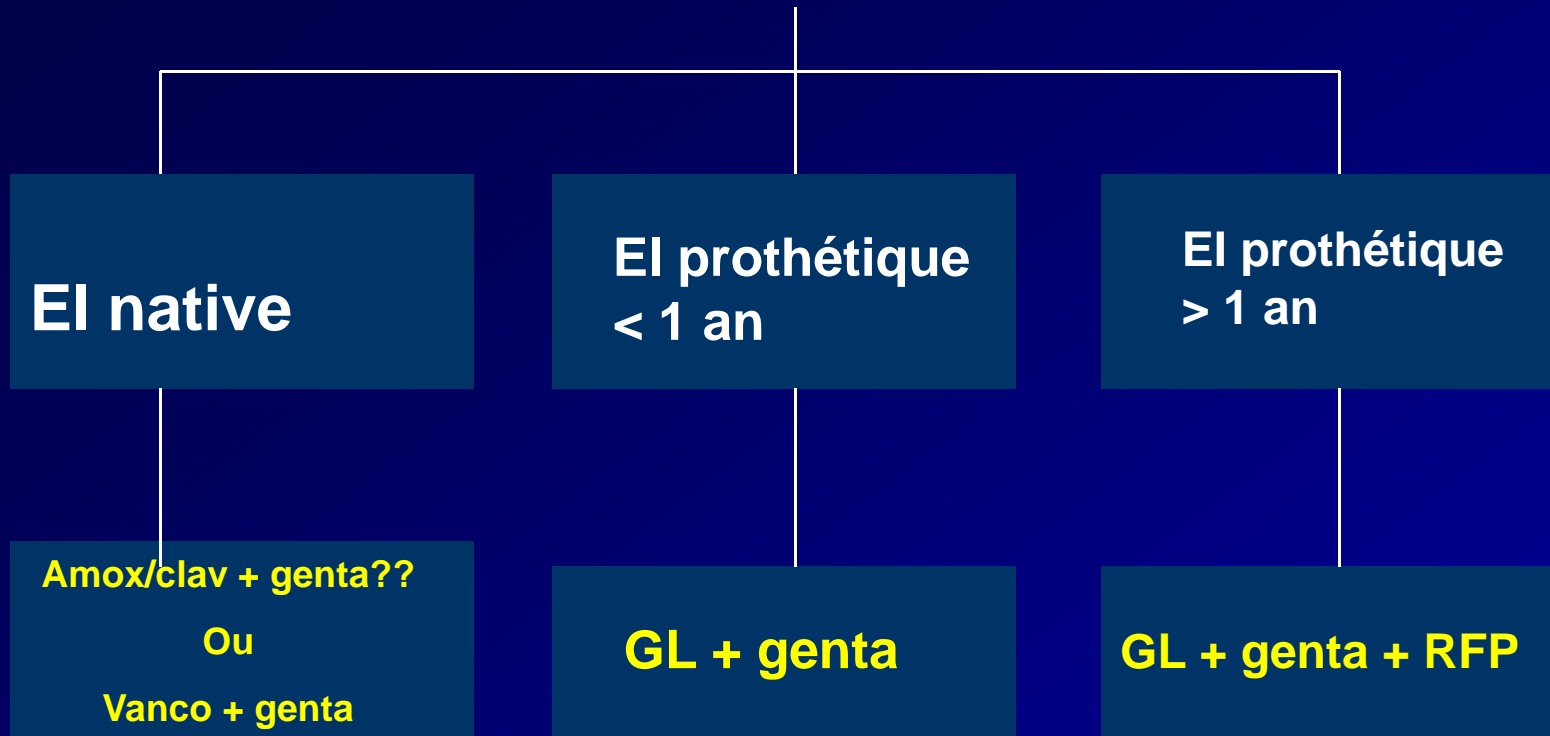
Endocardite à hémocultures négatives

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

EI à levures

- Indication opératoire quasi-obligatoire
- Amphotéricine B L 3 mg/kg/j+ ancotil 150 mg/kg/j
- Place des azolés à voir
- Intérêt caspofungine
- Reco IDSA. CID 2009; 48: 503-535

EI : tt empirique



Place de la daptomycine?

EI : antibiothérapie au domicile

Phase of treatment	Guidelines for use
Critical phase (weeks 0-2)	Complications occur during this phase. Preferred inpatient treatment during this phase. <u>Consider OPAT</u> : if oral streptococci, patient stable, no complications.
Continuation phase (beyond week 2)	<u>Consider OPAT</u> : if medically stable. <u>Do not consider OPAT</u> : if heart failure, concerning echocardiographic features, neurological signs, or renal impairment.
Essential for OPAT	Educate patient and staff. Regular post discharge evaluation (nurses 1/day, physician in charge 1-2/week). Prefer physician-directed program, not home-infusion model.

Adapted from Andrews and von Reyn.¹⁵⁰

European Heart Journal (2009) 30, 2369-2413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version)

Prise en charge au domicile

- Uniquement si EI non compliquée, patient compliant, surveillance possible
- PAS AVANT J15
- TT oral que pour SAMS...
- Relai Ceftriaxone si strepto sensible
- Penser à épïcath
- Amox IV impossible au domicile (non rétrocédable)
- Amox possible en PSE continu sur baxter

EI sur PM ou défibrillateurs implantés

- Discuter systématiquement dépose de tout le matériel = pierre angulaire
- ATB : mêmes principes que pour EI sur valve prothétique
- Durée 4 à 6 semaines

Qui et quand opérer dans l'EI?

- Indications hémodynamiques
- Indications infectieuses
- Indications emboliques
- Questions non résolues

Indications infectieuses

Indications formelles

- insuffisance cardiaque persistante sous traitement médical, en rapport avec une fuite valvulaire ou l'apparition d'une communication anormale
- persistance d'un syndrome infectieux non contrôlé sous antibiothérapie adaptée
- endocardite fongique

Indications admises

- lésions para-annulaires sévères ou évolutives (abcès annulaires ou septaux, lésions sous-aortiques)
- présence de végétation volumineuse (> 15 mm) après un épisode embolique (symptomatique ou non) en l'absence de contre indication neurochirurgicale
- IC régressive sous traitement médical en rapport avec une fuite volumineuse

Indications discutées

- présence d'une végétation volumineuse (> 15) mm et mobile en l'absence d'embolie
- petits abcès, à germes sensibles, sans insuffisance cardiaque, stables et d'évolution favorable sous traitement médical

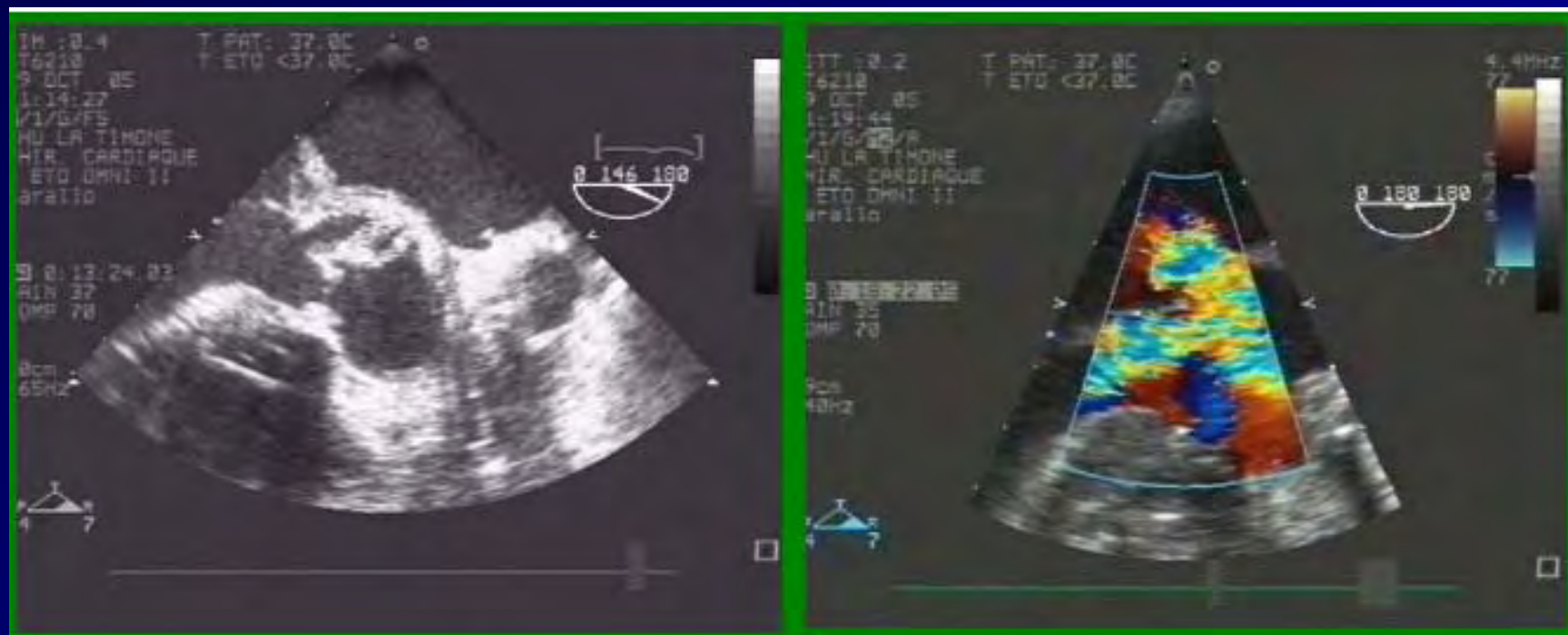
Cohorte Euro Heart : causes de chirurgie

	Native (left sided)	Prosthetic
N:	57	20
CHF (%)	59 %	65 %
Sepsis (%)	33 %	45 %
Embolism (%)	12 %	20 %
Vegetation size	55 %	25 %

92 centres dans 25 pays
5001 patients avril à juillet 2001.
159 EI

Tornos P. heart 2005; 91: 571-5

Abcès-fistules



Abcès périvalvulaires : quand ne pas opérer?

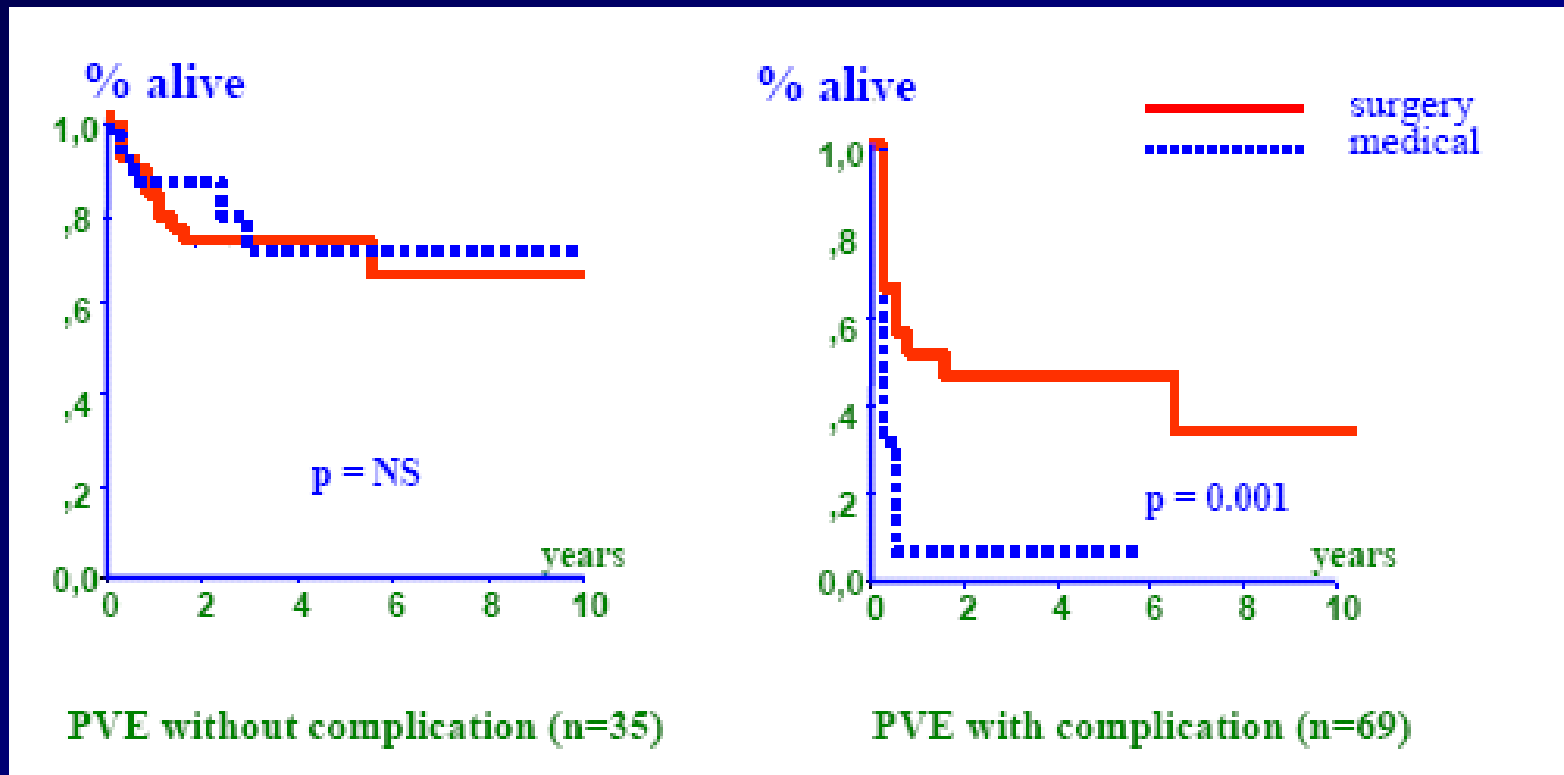
- ◆ étude multicentrique – 28 abcès traités médicalement
- ◆ raisons pour le trt médical
 - décision médicochirurgicale (n=9)
 - haut risque opératoire (n=12)
 - refus du patient (n=7)
- ◆ évolution favorable 18 patients
- ◆ facteurs de bon pronostic:
 - surface de l'abcès < 1.5 cm²
 - absence d'IC
 - absence de fuite valvulaire sévère
 - apyrexie rapide
 - IE non staphylococcique

Questions non résolues

- Endocardites prothétiques
- Risque de la chirurgie précoce

La chirurgie semble bénéfique dans l'infection de prothèse valvulaire

104 EI/prothèse



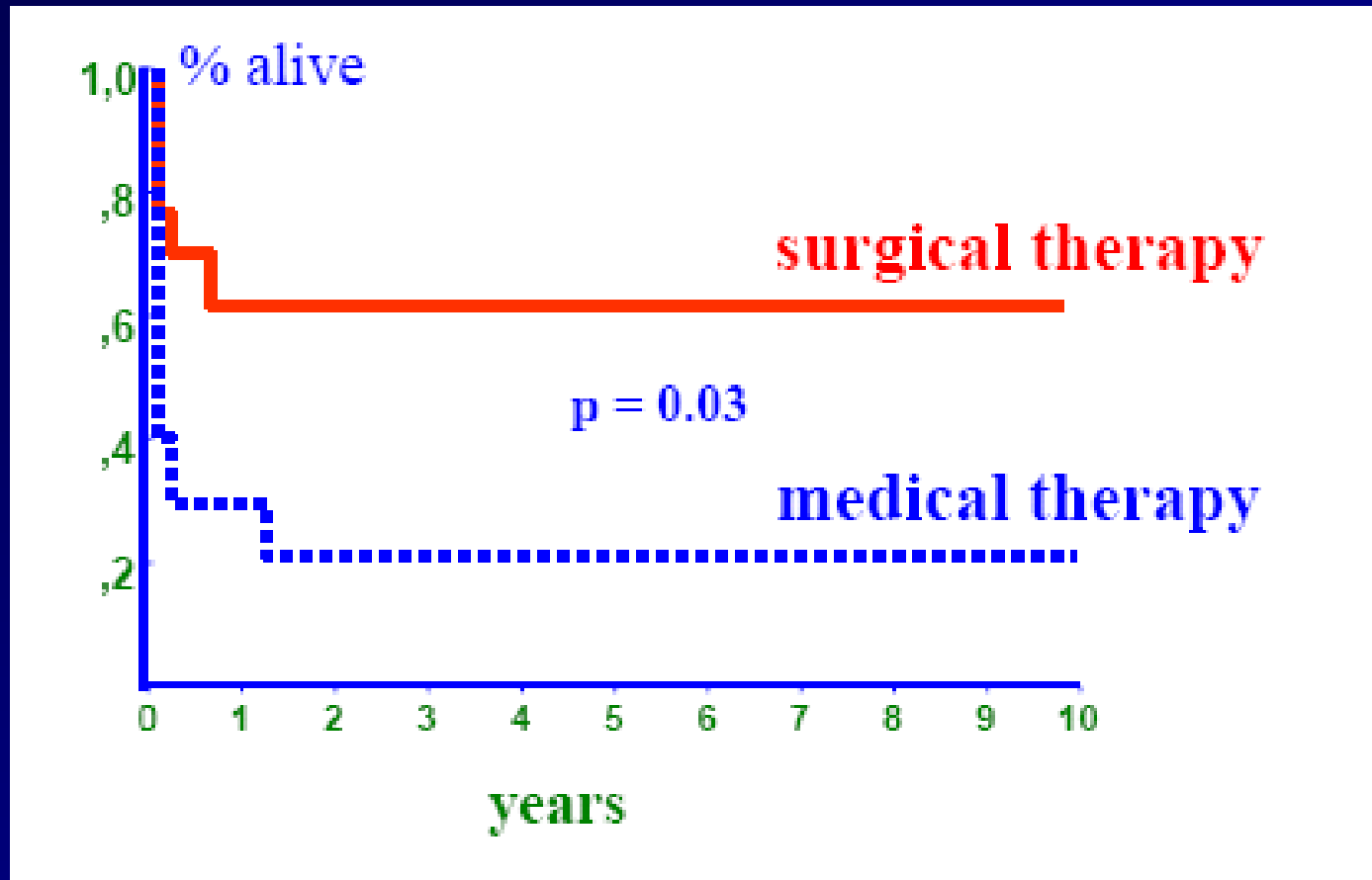
Mortalité très basse pour EI sans complication

0 décès /7 groupe chirurgie

2 décès /28 groupe (7%) tt médical

Habib G, tribouilloy. Heart 2005

La chirurgie semble bénéfique dans l'EI de prothèse valvulaire à *S aureus*



EI de prothèse valvulaire à *S aureus* ?

Chirouze C. Clin Infect Dis. 2004; 38: 1323-7

Cohorte internationale

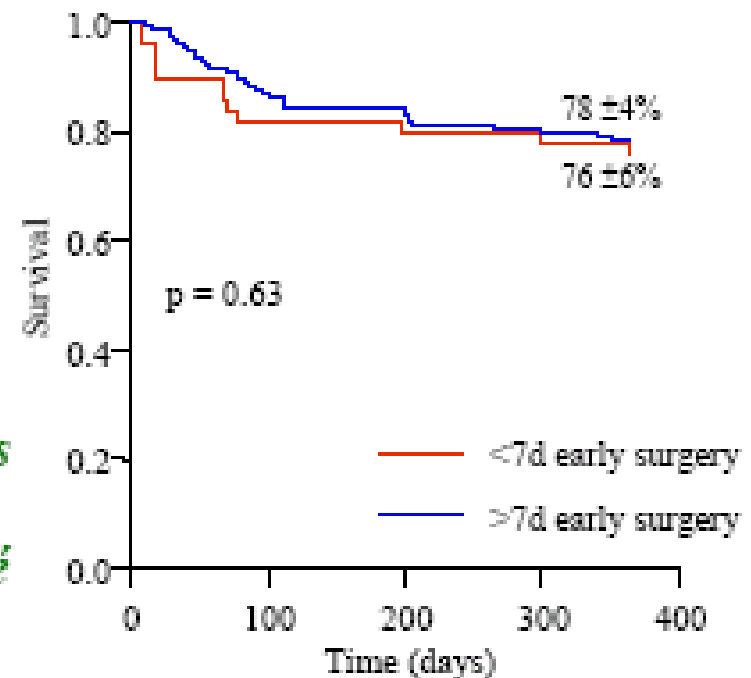
2212 EI, 61 EI de prothèse valvulaire à *S aureus*

- Mortalité hospitalière : **47,5%**
- 1 seul vrai facteur pronostic : l'AVC (OR : 3,04)
- Remplacement valvulaire précoce bénéfique uniquement dans formes compliquées de ces EI à *S aureus*

Danger d'opérer trop tôt : en pleine phase infectieuse ?

- 375 patients
- 177 (47%) opérés durant la phase active
- 49 chirurgie « très précoce » (< 7 jours)
- 128 chirurgie précoce (> 7 jours)

- ◆ *survie à 1 an identique dans les 2 groupes*
- ◆ *délai opératoire non prédictif de mortalité*
- ◆ *pas plus de réinfection ni de réopération*



Indications infectieuses de prise en charge chirurgicale des EI

- **Indiscutables**

- Gros abcès délabrant -fistule
- Persistance d'un foyer infectieux malgré une antibiothérapie bien conduite
- Lésions para-annulaire sévère ou évolutive

- **À discuter systématiquement**

- EI à *S aureus* : surveillance++
- EI fongique
- EI sur prothèse valvulaire

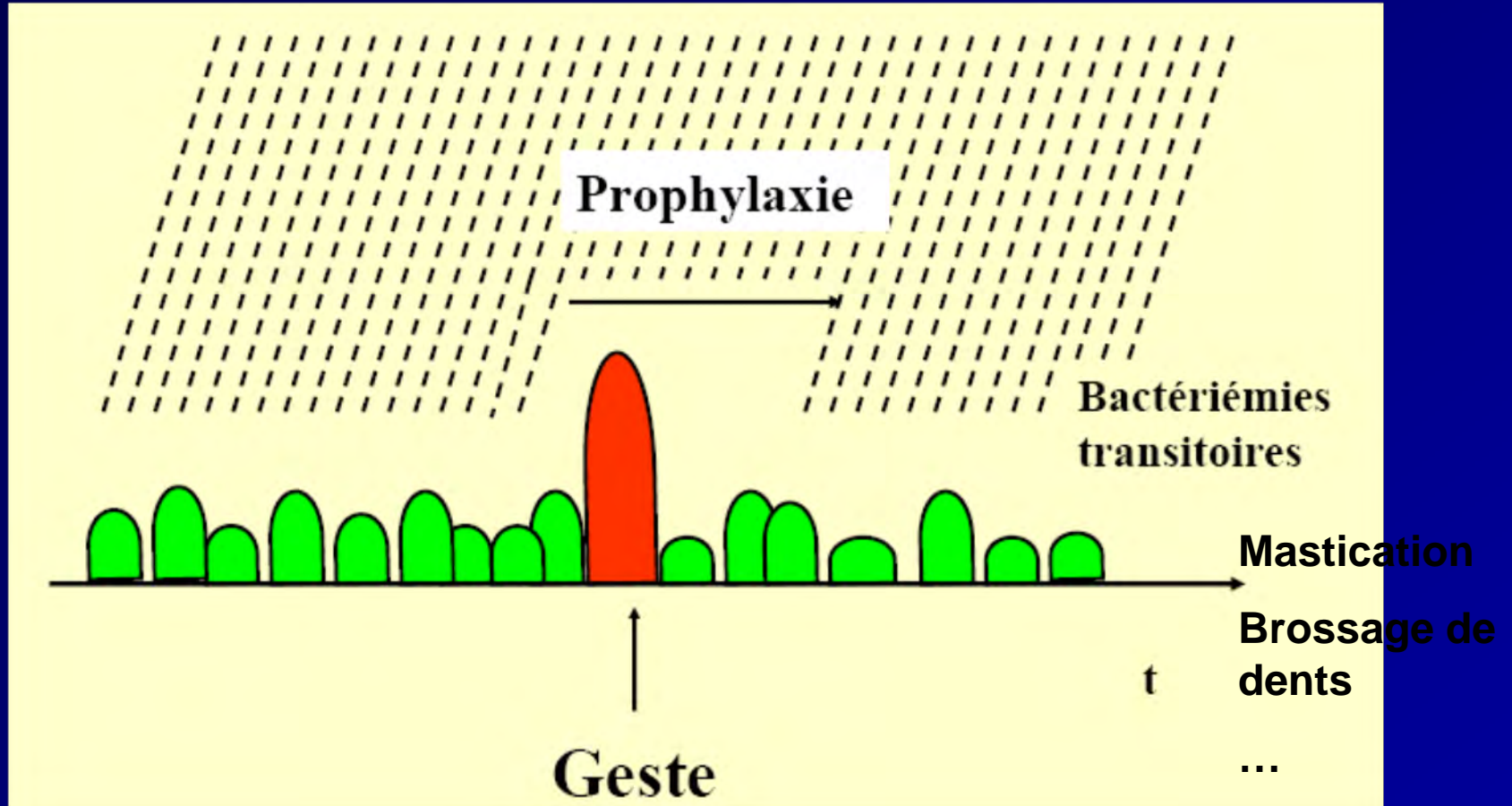
Derniers principes...

- Maladie grave et très spécialisée : pas d'improvisation
- Collaboration ++ : cardiologues / infectiologues / chirurgiens
- Rôle infectiologues surtout
 - Pour germes particuliers
 - Allergie
 - Dosages, adaptation
 - Localisations secondaires : os notamment
- Infection grave : ne pas sous-estimer
 - Pas de sortie précoce
 - Pas de relai oral parce que difficile à piquer
- Durée ATB si chirurgie
 - Culture + sur valve : 4 à 6 semaines après chirurgie
 - Culture – sur valve : finir la durée simplement

Endocardite infectieuse : prophylaxie

- Principe : être actif sur une bactériémie transitoire pour éviter une greffe sur surface endothéliale
- Observations
 - Trop d'antibioprophylaxies réalisées
 - Peu de preuves formelles de l'efficacité
- REEVALUATION des indications
 - Patients à haut risque d'EI
 - Hygiène dentaire++

Effet limité de l'antibioprophylaxie



B Hoen

Patients nécessitant une antibioprophylaxie si geste à risque

Recommendations: prophylaxis	Class ^a	Level ^b
Antibiotic prophylaxis should only be considered for patients at highest risk of IE 1. Patients with a prosthetic valve or a prosthetic material used for cardiac valve repair 2. Patients with previous IE 3. Patients with congenital heart disease a. cyanotic congenital heart disease, without surgical repair, or with residual defects, palliative shunts or conduits b. congenital heart disease with complete repair with prosthetic material whether placed by surgery or by percutaneous technique, up to 6 months after the procedure c. when a residual defect persists at the site of implantation of a prosthetic material or device by cardiac surgery or percutaneous technique	IIa	C
Antibiotic prophylaxis is no longer recommended in other forms of valvular or congenital heart disease	III	C

European Heart Journal (2009) 30, 2369-2413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version)

Geste nécessitant une antibioprophylaxie

Recommendations: prophylaxis	Class ^a	Level ^b
<p>A - Dental procedures: Antibiotic prophylaxis should only be considered for dental procedures requiring manipulation of the gingival or periapical region of the teeth or perforation of the oral mucosa</p> <p>Antibiotic prophylaxis is not recommended for local anaesthetic injections in non-infected tissue, removal of sutures, dental X-rays, placement or adjustment of removable prosthodontic or orthodontic appliances or braces. Prophylaxis is also not recommended following the shedding of deciduous teeth or trauma to the lips and oral mucosa</p>	IIa	C
<p>B - Respiratory tract procedures*: Antibiotic prophylaxis is not recommended for respiratory tract procedures, including bronchoscopy or laryngoscopy, transnasal or endotracheal intubation</p>	III	C
<p>C - Gastrointestinal or urogenital procedures*: Antibiotic prophylaxis is not recommended for gastroscopy, colonoscopy, cystoscopy or transoesophageal echocardiography</p>	III	C
<p>D - Skin and soft tissue*: Antibiotic prophylaxis is not recommended for any procedure</p>	III	C

Antibioprophylaxie à utiliser

		Single dose 30–60 minutes before procedure	
Situation	Antibiotic	Adults	Children
No allergy to penicillin or ampicillin	Amoxicillin or ampicillin*	2 g p.o. or i.v.	50 mg/kg p.o. or i.v.
Allergy to penicillin or ampicillin	Clindamycin	600 mg p.o. or i.v.	20 mg/kg p.o. or i.v.

Cephalosporins should not be used in patients with anaphylaxis, angio-oedema, or urticaria after intake of penicillin and ampicillin.

* Alternatively cephalexin 2 g i.v. or 50 mg/kg i.v. for children, cefazolin or ceftriaxone 1 g i.v. for adults or 50 mg/kg i.v. for children.

European Heart Journal (2009) 30, 2369-2413. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version)