

Aminosides et endocardite infectieuse :

« Je suis venu te dire que je m'en vais » ?

- Octobre 2022 -
DES/DESC Maladies Infectieuses
David Lebeaux (david.lebeaux@aphp.fr)



Unité Mobile
d'Infectiologie
Hôpital Européen
Georges Pompidou



Quelques vignettes cliniques

- Patient #1 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 120 $\mu\text{mol/l}$ (DFG = 50 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI
 - NON

Quelques vignettes cliniques

- Patient #2 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Streptococcus gallolyticus* (antibiogramme en cours)
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV
- Créatininémie = 150 $\mu\text{mol/l}$ (DFG = 40 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI
 - NON

Quelques vignettes cliniques

- Patient #3 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Enterococcus* spp.
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI
 - Si OUI : combien de temps ?
 - NON
 - JE VEUX PLUS D'INFO
 - Si OUI : lesquelles ?

Quelques vignettes cliniques

- Patient #4 : endocardite sur valve **prothétique**
- Hémocultures à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 200 μ mol/l (DFG = 25 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI
 - NON
 - JE VEUX CHANGER d'ANTIBIO
 - Si OUI : lesquels ?

Endocardite et aminosides, quels enjeux ?



- EI = mortalité élevée :
 - Intra-hospitalière : 20%
 - M6 : 24-28%
 - Néphrotoxicité des aminosides
 - Insuffisance rénale = facteur pronostique péjoratif dans l'EI
- Traitement le plus efficace ?

Gatti, G. *et al* J Am Hear Assoc 2017

Park, P. *et al* J Am Hear Assoc 2016

Delahaye, F. *et al* Int J Cardiol 2015

Curlier, E. *et al* Heart 2014

Legrand, M. *et al* Crit Care 2013

Aminosides et endocardite : historique

	80's
Streptocoques sensibles (MBC \leq 1)	Péni G = 4 sem AG = 2 sem
Streptocoques avec MBC > 1 (fécaux)	Péni G \geq 4 sem AG \geq 4 sem
<i>S. aureus</i>	Péni M = 4 sem AG = 2 sem

Pourquoi cet engouement ?

Données cliniques historiques chez l'homme =

- Fin des années 40 : introduction de la pénicilline pour traiter l'endocardite
- Taux de succès élevés pour les streptocoques, sauf les « *Streptococcus faecalis* » = 40% de guérison
- Début des années 50 :
 - introduction association péni G + AG = guérison environ 60%

Pourquoi cet engouement ?

Données expérimentales =
Tolérance des *Enterococcus* spp.

PENICILLIN TOLERANCE IN STREPTOCOCCUS FÆCALIS

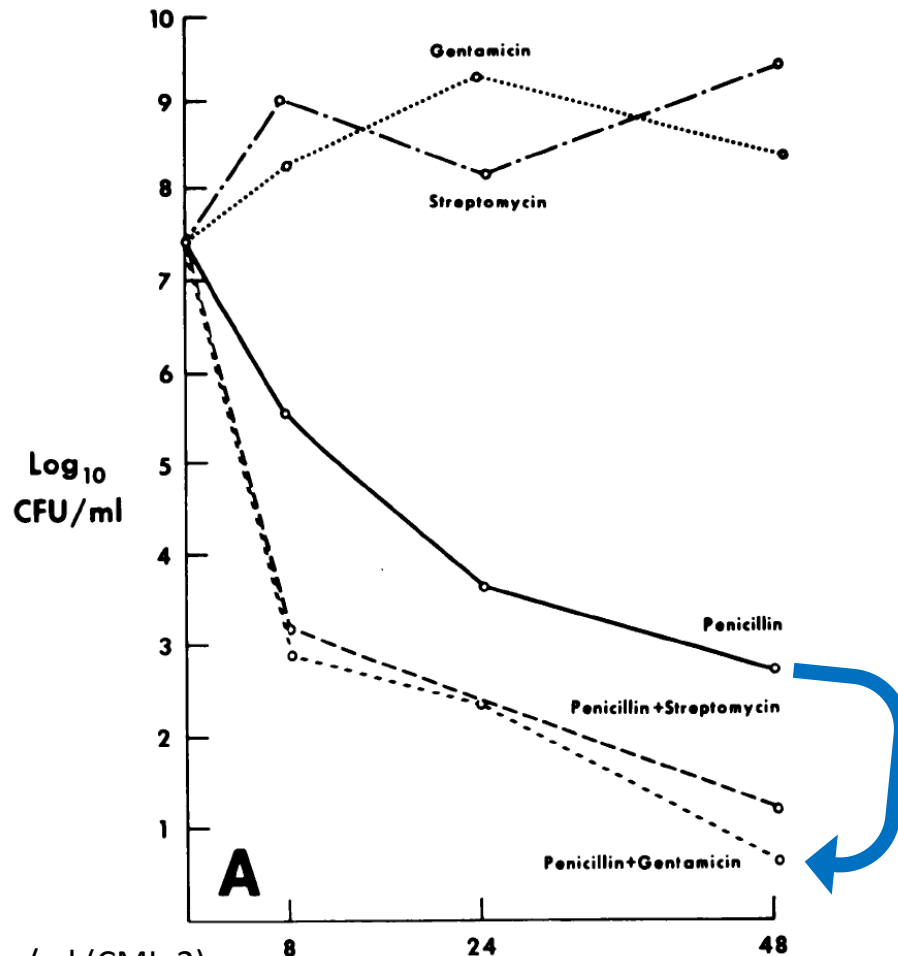
ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF STREP. FÆCALIS

Antibiotic	Minimum inhibitory concentration (MIC) ($\mu\text{g/ml}$)	Minimum bactericidal concentration (MBC) ($\mu\text{g/ml}$)
Ampicillin	1.6	>100
Gentamicin	10	>10
Ampicillin (in presence of 2 $\mu\text{g/ml}$ gentamicin)	..	0.8
Gentamicin in presence of 1 $\mu\text{g/ml}$ ampicillin)	..	1.25

in vitro

Pourquoi cet engouement ?

Données expérimentales = synergie +++
→ *Enterococcus* spp.



A

in vitro

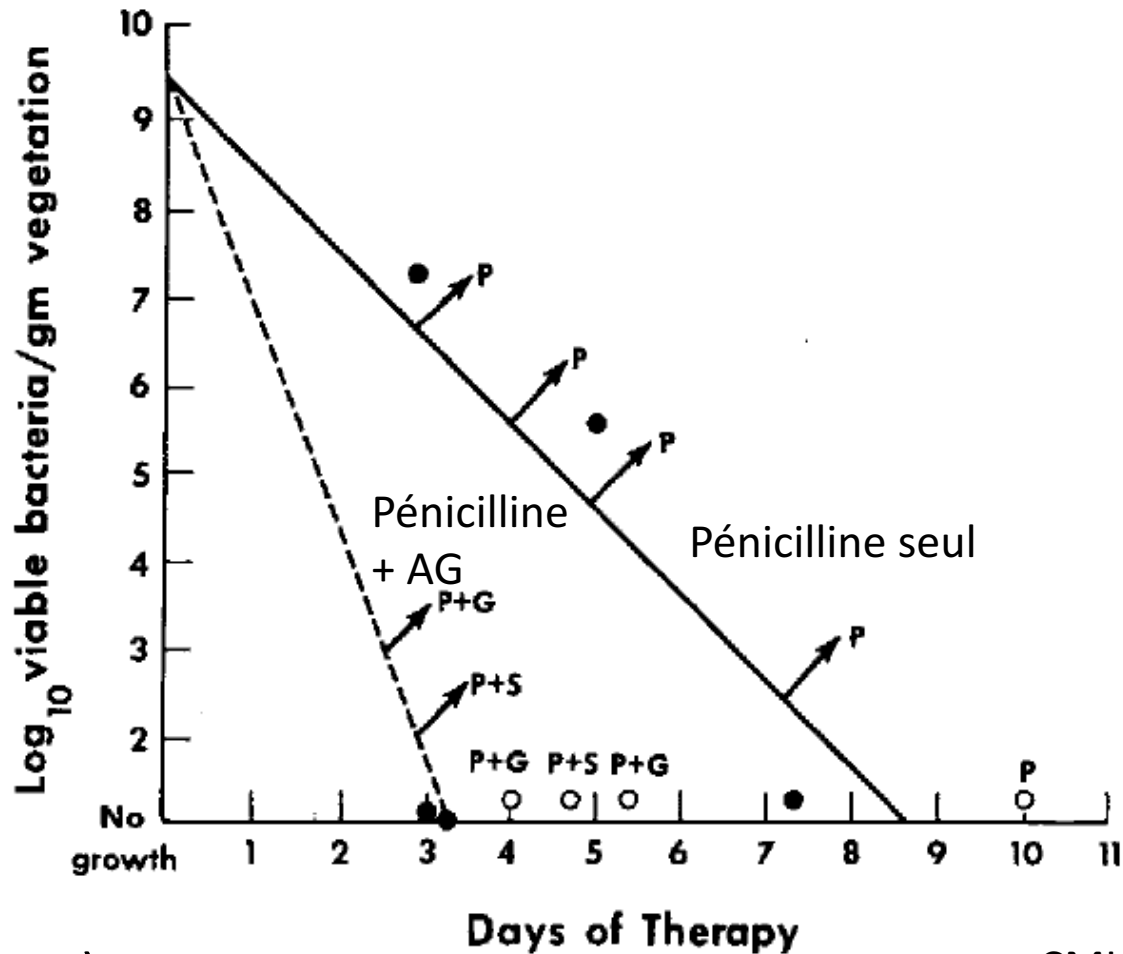
In vivo (lapin)

Péni 10µg/ml (CMI=2)
Genta 5 µg/ml (CMI = 16)
Strepto 10µg/ml (CMI=128)

Hook III, E.W. *et al* Antimicrob Agents Chemother 1975

Pourquoi cet engouement ?

Données expérimentales = synergie +++
→ *Streptococcus « viridans »*



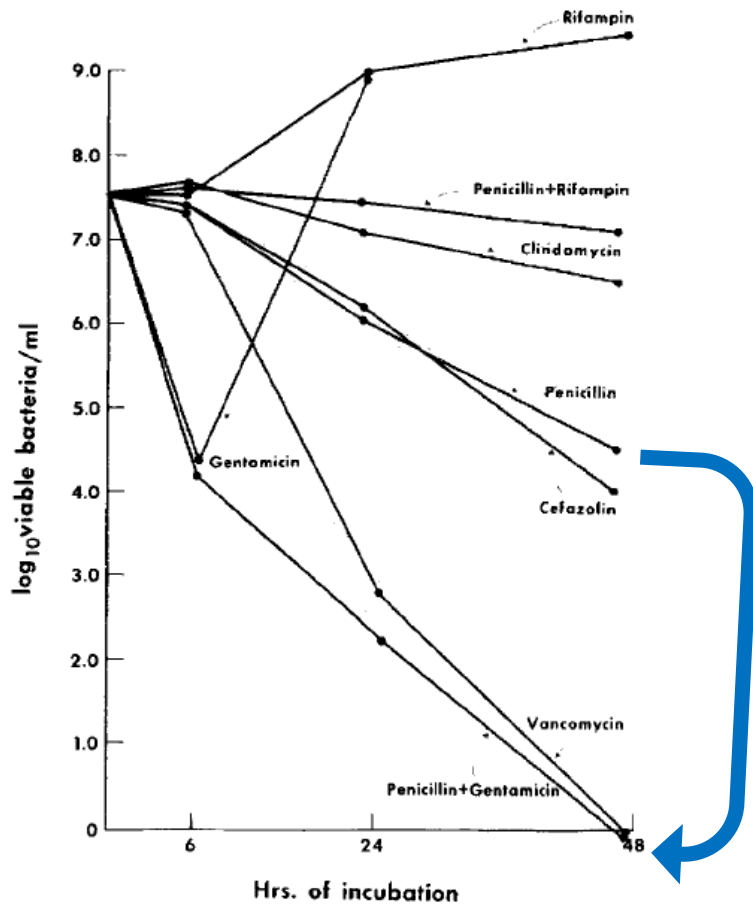
In vivo (lapin)

Sande, M.A. and Irvin, R.G. J Infect Dis 1974

CMI de la pénicilline =
0,06 µg/ml

Pourquoi cet engouement ?

Données expérimentales = synergie +++
→ *Staphylococcus aureus*



Péni 2 µg/ml (CMI=0,04) *in vitro*
Genta 0,7 µg/ml (CMI = 0,25)

Sande, M.A. and Johnson, M.L. J Infect Dis 1975

In vivo (lapin)

Pourquoi cet engouement ?

Données expérimentales = synergie +++
 → *Staphylococcus epidermidis*

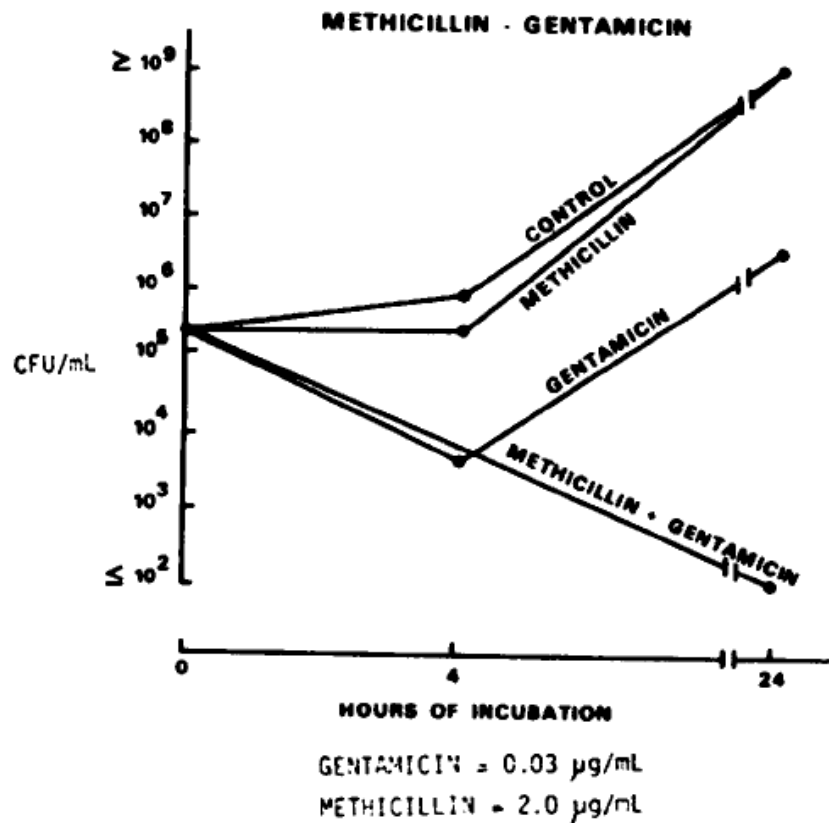


Table 2. Results after two days of therapy with vancomycin (V), gentamicin (G), and rifampin (R), alone or in combination, for endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis* in rabbits.

Drug regimen	Mean bacterial titers ± SD (log cfu/g)	Sterile vegetations (no. sterile/no. examined)
V	7.1 ± 1.5	0/8
G	4.6 ± 2.2	2/9
R	4.5 ± 2.2	2/8
V + G	3.3 ± 1.3	3/10
V + R	2.7 ± 1.2	3/9
V + G + R	2.1 ± 0.2	8/9
No drug (control)	8.1 ± 1.3	0/12

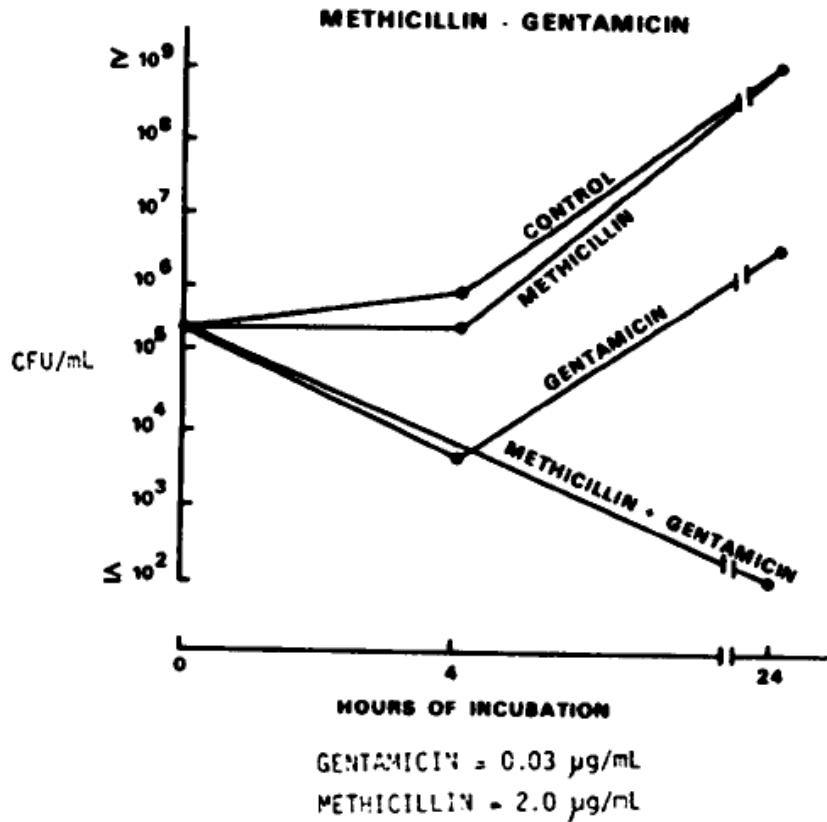
in vitro

Kobasa, W.D. *et al* Rev Infect Dis 1983
 Hammond, G.W. and Stiver, H.G. Can Med Assoc J 1978

In vivo (lapin)

Pourquoi cet engouement ?

Données expérimentales = synergie +++
→ *Staphylococcus epidermidis*



- 10 PVIE à *S. epidermidis*
- groupe genta (n=6), mortalité = 2/6 (33%)
- Sans genta (n=5), mortalité = 3/4 (75%)

in vitro

Le lent reflux des aminosides

	80's	90's - 2000	2015
Streptocoques oraux + gallo (CMI basse)	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G = 4 sem AG = option	Péni G/A = 4 sem AG = 0
Streptocoques oraux + gallo (CMI > X)	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G/A = 4 sem AG = 2 sem
<i>Enterococcus</i> spp.	Péni G ≥ 4 sem AG ≥ 4 sem	Péni G = 4 sem AG = 4 sem	Péni G/A = 4-6 sem AG = 2-6 sem Péni A = 6 sem CRO = 6 sem
<i>S. aureus</i> méti-S	Péni M = 4 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4 sem AG = 3-7j Valve proth Péni M = 6-8 sem RFP = 6-8 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4-6 sem AG = 0 Valve proth Péni M ≥ 6 sem RFP ≥ 6 sem AG = 2 sem

Pourquoi ce reflux ?

= Passage d'un rationnel microbiologique
à un rationnel plus clinique

Endocardite à *S. aureus* et aminosides

- Valves natives +++
- Etude randomisée en ouvert
- 78 Endocardites à *S. aureus* (48 IVDU, 30 non-IVDU)
- Nafcilline 2 g x 6/j x 42 j +/- gentamicine 1 mg/kg x 3/j x 14 j
- Aucun bénéfice mortalité ou morbidité
- Hémocultures négativées 24 h plus tôt avec gentamicine, en moyenne

Endocardite à *S. aureus* et aminosides

- Valves natives +++
- Etude randomisée en ouvert
- EI du cœur droit à *S. aureus* (IVDU, n=90)
- Cloxacilline 2 g x 6/j +/- gentamicine 1 mg/kg x 3/j x 7 j
- Aucun bénéfice clinique ni microbio
 - Guérison 89% mono vs. 86% bithérapie

Quelques vignettes cliniques

- Patient #1 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 120 $\mu\text{mol/l}$ (DFG = 50 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI
 - NON

Quelques vignettes cliniques

- Patient #1 : endocardite sur **valve native**
- Hémocultures à ***Staphylococcus aureus*** sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 120 $\mu\text{mol/l}$ (DFG = 50 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ? **NON**

Quelques vignettes cliniques

- Patient #2 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Streptococcus gallolyticus* (antibiogramme en cours)
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV
- Créatininémie = 150 $\mu\text{mol/l}$ (DFG = 40 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI
 - NON

Quelques vignettes cliniques

- Patient #2 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Streptococcus gallolyticus* (antibiogramme en cours)
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV
- Créatininémie = 150 $\mu\text{mol/l}$ (DFG = 40 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ? **NON**
- Car les *S. gallolyticus* (et les strepto β -hémolytiques) ont toujours des CMI de l'amox $\leq 0,125$ mg/L
- Méfiance avec les streptocoques oraux

Résistance des strepto à la pénicilline ?

« Clinical isolates », mais pas que des bactériémies no endocardites

Organisms (no. tested)/ antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			% by category ^a	Organisms (no. tested)/ antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			% by category ^a
	50%	90%	Range	Susceptible/ resistant		50%	90%	Range	Susceptible/ resistant
<i>S. mitis</i> (100) Penicillin	0.12	2	≤ 0.008 to > 16	68.0/8.0	<i>S. gallolyticus</i> (98) Penicillin	0.03	0.06	≤ 0.008 –1	96.9/0.0
<i>S. mutans</i> (50) Penicillin	0.016	0.12	≤ 0.008 –4	90.0/4.0					
<i>S. oralis</i> (100) Penicillin	0.06	4	≤ 0.008 –16	67.0/16.0					
<i>S. salivarius</i> (100) Penicillin	0.06	0.5	≤ 0.008 –4	75.0/1.0					
<i>S. sanguis</i> (100) Penicillin	0.12	2	≤ 0.008 to > 16	61.0/3.0					

Antimicrobial agent (no. tested)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	CLSI ^a %S / %R	EUCAST ^a %S / %R
β -haemolytic streptococci (3,009)					
Daptomycin	0.06	0.25	0.06 – 0.5	100.0 / -	100.0 / 0.0
Penicillin	0.03	0.06	0.03 – 0.12	100.0 / -	100.0 / 0.0
Ceftriaxone	0.25	0.25	0.25 – 4	99.9 / -	100.0 / 0.0

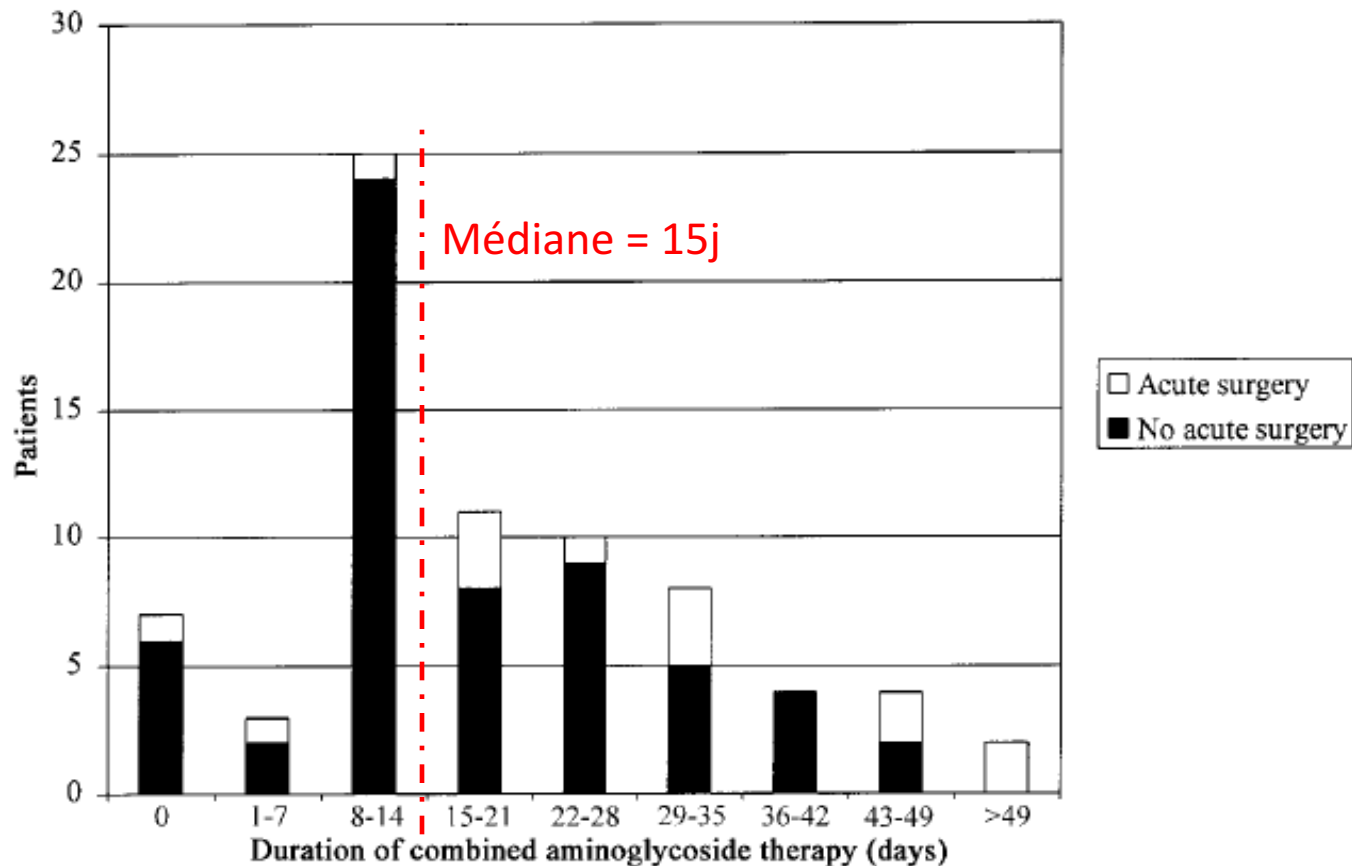
Endocardite à entérocoques et aminosides

Pourquoi réduire la durée des aminosides ?

Endocardite à entérocoques et aminosides

Etude prospective suédoise, ouverte 1995-1997

93 EI à *E. faecalis* (29% PVIE)



Endocardite à entérocoques et aminosides

Etude prospective suédoise, ouverte 1995-1997

93 EI à *E. faecalis* (29% PVIE)

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

Endocardite à entérocoques et aminosides

Etude prospective danoise, ouverte : EI du cœur gauche à *E. faecalis*

Deux groupes : 2002-2007 (n=41) VS 2007-2011 (n=43)

Variable	Before 2007 (n=41)	After January 1, 2007 (n=43)	PValue
Gentamicin treatment, median (IQR), d	28 (18 to 42)	14 (7 to 15)	<0.001
eGFR admittance, median (IQR), mL/min	66 (41 to 95)	75 (52 to 99)	0.22
eGFR at 14 days, median (IQR), mL/min	57 (40 to 90)	67 (38 to 95)	0.65
eGFR discharge, median (IQR), mL/min	45 (32 to 75)	66 (50 to 93)	0.008
eGFR change, median (IQR), mL/min	-11(-25 to -3)	-1 (-13 to 4)	0.009

Endocardite à entérocoques et aminosides

Etude prospective danoise, ouverte : EI du cœur gauche à *E. faecalis*

Deux groupes : 2002-2007 (n=41) VS 2007-2011 (n=43)

	Before 2007 (n=41), n (%)	After January 1, 2007 (n=43), n (%)	PValue	Absolute Difference in Proportions, % (95% CI)
Complications				
Heart failure	7 (17)	10 (23)	0.48	6 (-11 to 23)
Stroke	6 (15)	2 (5)	0.15	10 (-3 to 23)
Other embolisms	4 (10)	3 (7)	0.71	3 (-9 to 15)
Ostitis	3 (7)	1 (2)	0.35	5 (-4 to 14)
1-y event-free survival*	27 (66)	27 (69)	0.75	3 (-17 to 23)
PVE, 1-y event-free survival†	9 (64)	11 (69)	1.00	5 (-29 to 39)
NVE, 1-y event-free survival‡	18 (67)	16 (70)	0.83	3 (-22 to 28)
Relapse*	3 (7)	2 (5)	0.67	2 (-8 to 12)
In-hospital mortality	4 (10)	2 (5)	0.43	5 (-6 to 16)

Endocardite à entérocoques et aminosides

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

Antibiotic	Dosage and route	Duration, weeks	Class ^g	Level ^h	Ref. ⁱ	Comments
Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see ^{a,b,c})						
Amoxicillin* 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 Paediatric doses: ^e Ampicillin 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	4–6 2–6**	I I	B B	6,8, 129, 135, 136, 186	6-week therapy recommended for patients with >3 months symptoms or PVE
Ampicillin with Ceftriaxone	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses Paediatric doses: ^e Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/ kg/12 h i.v. or i.m.	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. This combination is not active against <i>E. faecium</i>

Endocardite à entérocoques et aminosides

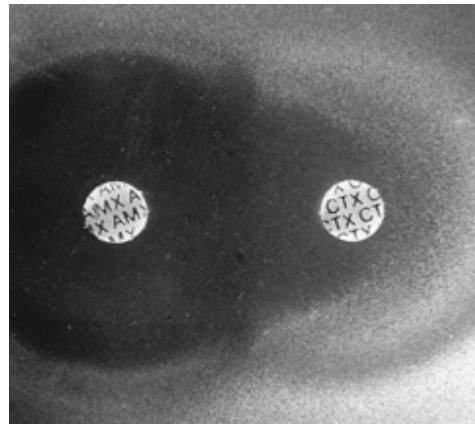
Table 18 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Enterococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration, weeks	Class ^g	Level ^h	Ref. ⁱ	Comments
Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see ^{a,b,c})						
Amoxicillin* with Gentamicin ^d	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B	6,8, 129, 135,	6-week therapy recommended for patients with >3 months symptoms or PVE
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B	136, 186	
	Paediatric doses: ^e Ampicillin 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	6	I	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.
	4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses	6	I	B		
	Paediatric doses: ^e Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/kg/12 h i.v. or i.m.					This combination is not active against <i>E. faecium</i>

EI à entérocoque et traitement amox/C3G

Enterococcus : C3G-R

E. faecalis : Synergie AMX/C3G



Saturation de PLP
différentes par
l'amoxicilline et le
céfotaxime

Etude prospective ouverte : 246 EI à *E. faecalis*

Genta \geq 2 semaines en 1, 2 ou 3 injections/j (obj 0,5-1 résiduelle)

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 ^a (4%)	0.67

^a These patients had received 28, 36, and 42 days of ampicillin plus gentamicin, respectively.

Quelques vignettes cliniques

- Patient #3 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Enterococcus* spp.
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI
 - Si OUI : combien de temps ?
 - NON
 - JE VEUX PLUS D'INFO
 - Si OUI : lesquelles ?

Quelques vignettes cliniques

- Patient #3 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Enterococcus faecalis*
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV

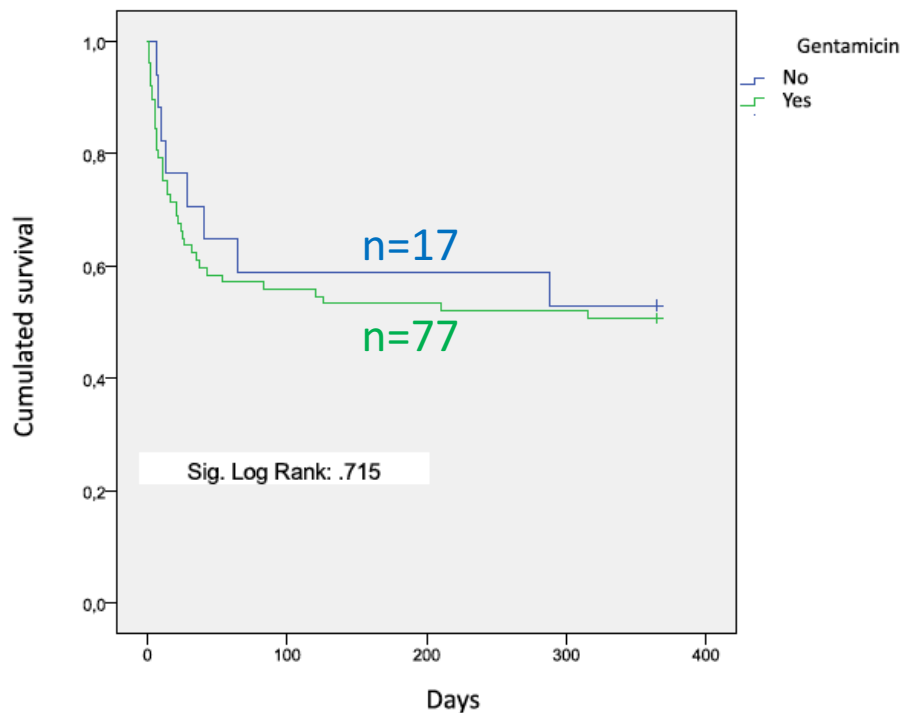
- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI si DFG normal est pas de chirurgie prévue
 - Si OUI : combien de temps ? = **2 semaines max**
 - Attention, seule bithérapie validée pour *Enterococcus non faecalis*
 - Attention, **à ne pas utiliser si haut niveau de résistance à la genta** (« genta-R » sur antibiogramme)
 - NON si
 - DFG bas ou chir programmée = favoriser amox/C3G (moins néphrotoxique), **si et seulement si *E. faecalis***
 - **Haut niveau de résistance à la genta (10-20% des isolats) = amox/C3G obligatoire**

Le lent reflux des aminosides : aller plus loin ?

	80's	90's - 2000	2015	Et après ?
Streptocoques oraux + gallo (CMI basse)	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G 4 sem AG = option	Péni G/A 4 sem AG = 0	
Streptocoques oraux + gallo (CMI > X)	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G/A 4 sem AG = 2 sem	
<i>Enterococcus</i> spp.	Péni G ≥ 4 sem AG ≥ 4 sem	Péni G = 4 sem AG = 4 sem	Péni G/A = 4-6 sem AG = 2-6 sem Péni A = 6 sem CRO = 6 sem	
<i>S. aureus</i> méti-S	Péni M = 4 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4 sem AG = 3-7j Valve proth Péni M = 6-8 sem RFP = 6-8 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4-6 sem AG = 0 Valve proth Péni M ≥ 6 sem RFP ≥ 6 sem AG = 2 sem	Valve proth AG = 0 ??

Aminosides et EI à *S. aureus* sur valve prothétique

- Etude rétrospective multicentrique espagnole
- 2008 – 2016, 334 PVIE à *S. aureus* (240 exclus : dapto, fosfo ou linézolid)
- 94 patients : β -lactamine ou vanco + rifamp +/- genta (3mg/kg en 1x). Obj = 14j

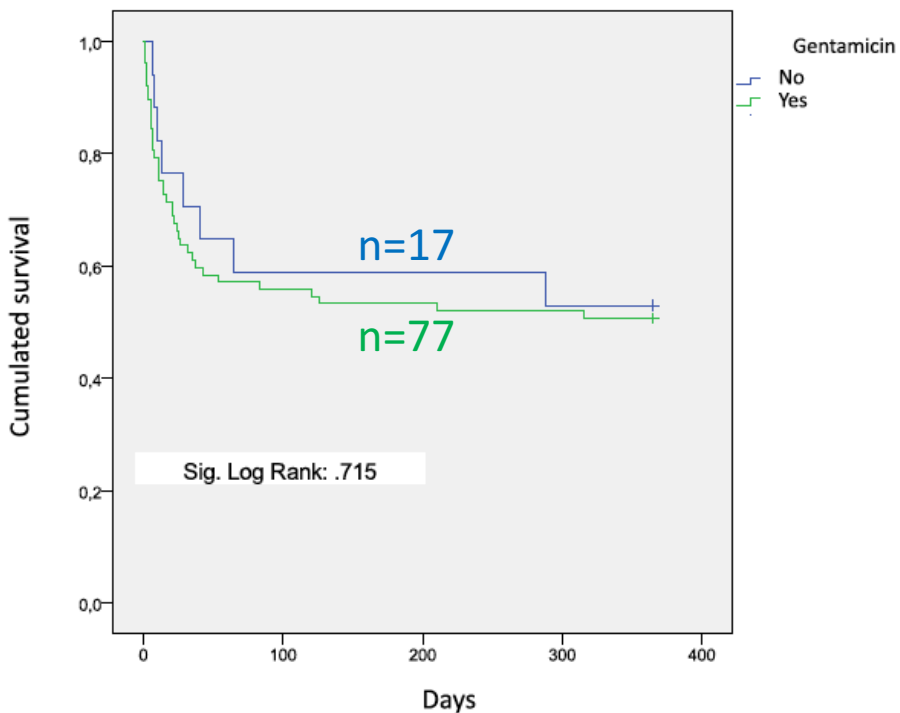


Ramos-Martinez, A. et al 2018 J Infect Chemother

	Without gentamicin (n = 17)	Gentamicin (n = 77)	p
Age (years)	72 (56–80)	69 (58–77)	0.382
Renal insufficiency ¹	6 (35.3)	18 (23.4)	0.310
Neoplasia	2 (11.8)	8 (10.4)	0.868
Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (points)	5 (2–7)	4 (3–6)	0.329
EuroScore; median (IQR)	12 (9–16)	12 (9–15)	
Clinical complications			
Septic shock	4 (23.5)	11 (14.7)	0.372
Persistent bacteremia	2 (11.8)	9 (12.3)	0.915
CNS vascular events	5 (29.4)	26 (34.2)	0.704
Non-neurologic embolisms	4 (23.5)	17 (22.1)	0.915
Heart failure	5 (29.4)	34 (44.2)	0.264
Renal function impairment	9 (52.9)	42 (54.5)	0.904
C-reactive protein [mg/dl; median (IQR)]	29 (8–139)	25 (9–91)	0.667
Intracardiac complications			
Perivalvular abscess	9 (52.9)	22 (28.6)	0.053
Pseudoaneurysm	2 (11.8)	7 (9.1)	0.849
Intracardiac fistula	0	3 (3.9)	0.408
Antibiotic based treatment			
Cloxacillin	9 (52.9)	32 (41.6)	0.392
Vancomycin	8 (47.1)	45 (58.4)	0.392
Surgery performed	8 (47.1)	33 (42.9)	0.752
Surgery indicated (but not performed)	8 (47.1)	23 (29.9)	0.173
In-hospital mortality	7 (41.2)	33 (42.9)	0.899
One-year mortality	8 (47.1)	38 (49.4)	0.864

Aminosides et EI à *S. aureus* sur valve prothétique

- Etude rétrospective multicentrique espagnole
- 2008 – 2016, 334 PVIE à *S. aureus* (240 exclus : dapto, fosfo ou linézolid)
- 94 patients : β -lactamine ou vanco + rifamp +/- genta (3mg/kg en 1x). Obj = 14j

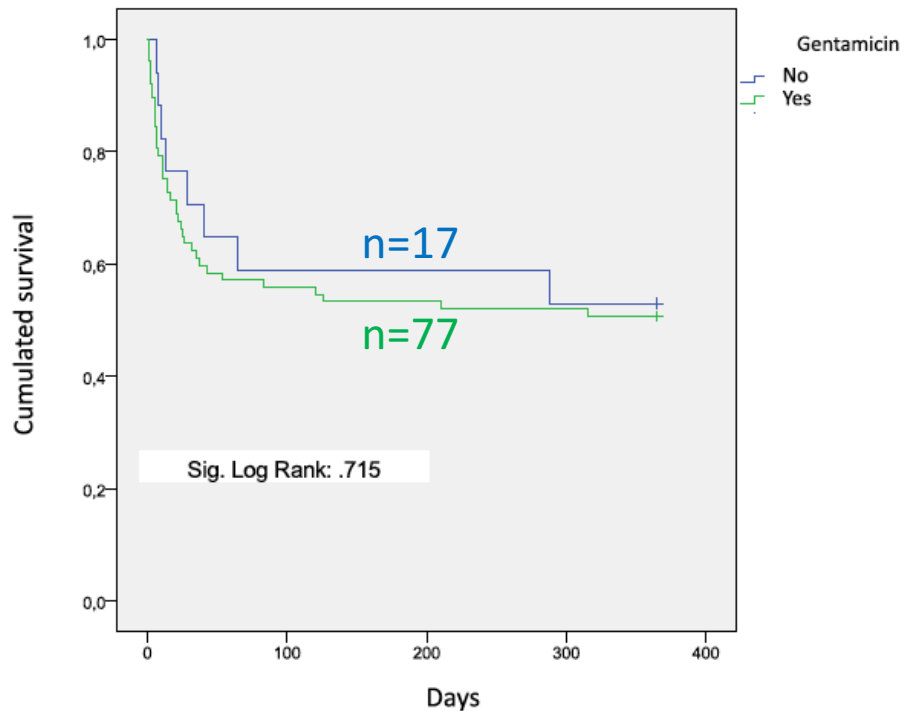


Ramos-Martinez, A. et al 2018 J Infect Chemother

	Without gentamicin (n = 17)	Gentamicin (n = 77)	p
Age (years)	72 (56–80)	69 (58–77)	0.382
Renal insufficiency ¹	6 (35.3)	18 (23.4)	0.310
Neoplasia	2 (11.8)	8 (10.4)	0.868
Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (points)	5 (2–7)	4 (3–6)	0.329
EuroScore; median (IQR)	12 (9–16)	12 (9–15)	
Clinical complications			
Septic shock	4 (23.5)	11 (14.7)	0.372
Persistent bacteremia	2 (11.8)	9 (12.3)	0.915
CNS vascular events	5 (29.4)	26 (34.2)	0.704
Non-neurologic embolisms	4 (23.5)	17 (22.1)	0.915
Heart failure	5 (29.4)	34 (44.2)	0.264
Renal function impairment	9 (52.9)	42 (54.5)	0.904
C-reactive protein [mg/dl; median (IQR)]	29 (8–139)	25 (9–91)	0.667
Intracardiac complications			
Perivalvular abscess	9 (52.9)	22 (28.6)	0.053
Pseudoaneurysm	2 (11.8)	7 (9.1)	0.849
Intracardiac fistula	0	3 (3.9)	0.408
Antibiotic based treatment			
Cloxacillin	9 (52.9)	32 (41.6)	0.392
Vancomycin	8 (47.1)	45 (58.4)	0.392
Surgery performed	8 (47.1)	33 (42.9)	0.752
Surgery indicated (but not performed)	8 (47.1)	23 (29.9)	0.173
In-hospital mortality	7 (41.2)	33 (42.9)	0.899
One-year mortality	8 (47.1)	38 (49.4)	0.864

Aminosides et EI à *S. aureus* sur valve prothétique

- Etude rétrospective multicentrique espagnole
- 2008 – 2016, 334 PVIE à *S. aureus* (240 exclus : dapto, fosfo ou linézolid)
- 94 patients : β -lactamine ou vanco + rifamp +/- genta (3mg/kg en 1x). Obj = 14j



Ramos-Martinez, A. et al 2018 J Infect Chemother

	Without gentamicin (n = 17)	Gentamicin (n = 77)	p
Age (years)	72 (56–80)	69 (58–77)	0.382
Renal insufficiency ¹	6 (35.3)	18 (23.4)	0.310
Neoplasia	2 (11.8)	8 (10.4)	0.868
Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (points)	5 (2–7)	4 (3–6)	0.329
EuroScore; median (IQR)	12 (9–16)	12 (9–15)	
Clinical complications			
Septic shock	4 (23.5)	11 (14.7)	0.372
Persistent bacteremia	2 (11.8)	9 (12.3)	0.915
CNS vascular events	5 (29.4)	26 (34.2)	0.704
Non-neurologic embolisms	4 (23.5)	17 (22.1)	0.915
Heart failure	5 (29.4)	34 (44.2)	0.264
Renal function impairment	9 (52.9)	42 (54.5)	0.904
C-reactive protein [mg/dl; median (IQR)]	29 (8–139)	25 (9–91)	0.667
Intracardiac complications			
Perivalvular abscess	9 (52.9)	22 (28.6)	0.053
Pseudoaneurysm	2 (11.8)	7 (9.1)	0.849
Intracardiac fistula	0	3 (3.9)	0.408
Antibiotic based treatment			
Cloxacillin	9 (52.9)	32 (41.6)	0.392
Vancomycin	8 (47.1)	45 (58.4)	0.392
Surgery performed	8 (47.1)	33 (42.9)	0.752
Surgery indicated (but not performed)	8 (47.1)	23 (29.9)	0.173
In-hospital mortality	7 (41.2)	33 (42.9)	0.899
One-year mortality	8 (47.1)	38 (49.4)	0.864

Rifampicine et PVEI à *Staphylococcus*

Is Rifampin Use Associated With Better Outcome in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis? A Multicenter Retrospective Study

Audrey Le Bot,¹ Raphaël Lecomte,² Pierre Gazeau,³ François Benezit,¹ Cédric Arvieux,¹ Séverine Ansart,² David Boutoille,² Rozenn Le Berre,⁴ Céline Chabanne,⁵ Matthieu Lesouhaitier,¹ Loren Dejoies,^{6,7} Erwan Flecher,⁵ Jean-Marc Chapplain,¹ Pierre Tattevin,^{1,7,8} and Matthieu Revest^{1,7,8}; Pour le Groupe d'Epidémiologie et Recherche en Infectiologie Clinique du Centre et de l'Ouest (GERICCO)

Table 4. Univariate and multivariate analysis regarding 1-year-mortality

Variable	Univariate	Multivariate	
	P Value	Odd-Ratio (CI 95%)	P Value
SARM	.17	6.04 (1.34-27.26)	.019
Rifampin treatment, no. (%)	.50	0.90 (0.38-2.11)	.81
Cerebral emboli	.006	2.95 (1.30-6.70)	.009

Aminosides et PVEI à *Staphylococcus*

- Etude rétrospective monocentrique néo-zélandaise
- 1963-1999, 61 PVIE opérées à *Staphylococcus* (*S. aureus* = 29, CNS = 32)
- Critère de jugement = positivité de la valve en culture
- Ajustement sur durée de traitement pré-opératoire

Combinaison

(2 ou 3 molécules parmi β -lactamine/vanco, rifamp, aminosides)

=

Fréquence de stérilisation
x 6 par rapport à monothérapie

Quelques vignettes cliniques

- Patient #4 : endocardite sur valve **prothétique**
- Hémocultures à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 200 μ mol/l (DFG = 25 ml/min)

- Vous mettez des aminosides ?
 - OUI
 - NON
 - JE VEUX CHANGER d'ANTIBIO

Synthèse : traitement de l'EI sur prothèse à *Staphylococcus*

- Niveau de preuve très bas :
 - β -lactamine anti-staphylococcique (cloxa ou céfazo) si SASM ou vanco (si SARM)
 - +/- gentamicine initialement (jusqu'à négativation des hémocultures ou chirurgie ?).
Intégrer l'insuffisance rénale à la prise de décision = balance bénéfique/risque
 - +/- rifampicine (après négativation des hémocultures ou post-chirurgie ?) = balance bénéfique/risque
- Autres stratégies (si SARM) ?
 - daptomycine/ β -lactamine anti-staphylococcique ?
 - daptomycine/fosfomycine (à l'Espagnole) ?

A l'HEGP :
Genta jusqu'à chir ou hémoc négative
Puis introduction rifamp

Le lent reflux des aminosides : aller plus loin ?

	80's	90's - 2000	2015	Et après ?
Streptocoques oraux + gallo (CMI basse)	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G 4 sem AG = option	Péni G/A 4 sem AG = 0	
Streptocoques oraux + gallo (CMI > X)	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G/A 4 sem AG = 2 sem	
<i>Enterococcus</i> spp.	Péni G ≥ 4 sem AG ≥ 4 sem	Péni G = 4 sem AG = 4 sem	Péni G/A = 4-6 sem AG = 2-6 sem Péni A = 6 sem CRO = 6 sem	Autres traitements sans AG ?
<i>S. aureus</i> méti-S	Péni M = 4 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4 sem AG = 3-7j Valve proth Péni M = 6-8 sem RFP = 6-8 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4-6 sem AG = 0 Valve proth Péni M ≥ 6 sem RFP ≥ 6 sem AG = 2 sem	Valve proth AG 3-5j puis RFP ?

Endocardites à entérocoques = autres associations ?

- Autres associations de 2 β -lactamines :
 - *In vitro* : ampi/céfépime ou ampi/ceftaroline = ampi/ceftriaxone
 - *In vitro* : amox/céfazoline = amox/ceftriaxone
- Daptomycine + β -lactamine :
 - Ampi ou ceftaroline : case-report
 - Ampi, ceftaroline, céfépime, ertapénème, ceftriaxone : synergie *in vitro*
- Fosfomycine + :
 - Rifamp ou tigé ou teicoplanine ou dapto : synergie *in vitro*

Le lent reflux des aminosides : aller plus loin ?

	80's	90's - 2000	2015	Et après ?
Streptocoques oraux + gallo (CMI basse)	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G 4 sem AG = option	Péni G/A 4 sem AG = 0	
Streptocoques oraux + gallo (CMI > X)	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G/A 4 sem AG = 2 sem	0 AG ?
<i>Enterococcus</i> spp.	Péni G ≥ 4 sem AG ≥ 4 sem	Péni G = 4 sem AG = 4 sem	Péni G/A = 4-6 sem AG = 2-6 sem Péni A = 6 sem CRO = 6 sem	Autres traitements sans AG ?
<i>S. aureus</i> méti-S	Péni M = 4 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4 sem AG = 3-7j Valve proth Péni M = 6-8 sem RFP = 6-8 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4-6 sem AG = 0 Valve proth Péni M ≥ 6 sem RFP ≥ 6 sem AG = 2 sem	Valve proth AG 3-5j puis RFP ?

Les endocardites à streptocoques « moins sensibles »

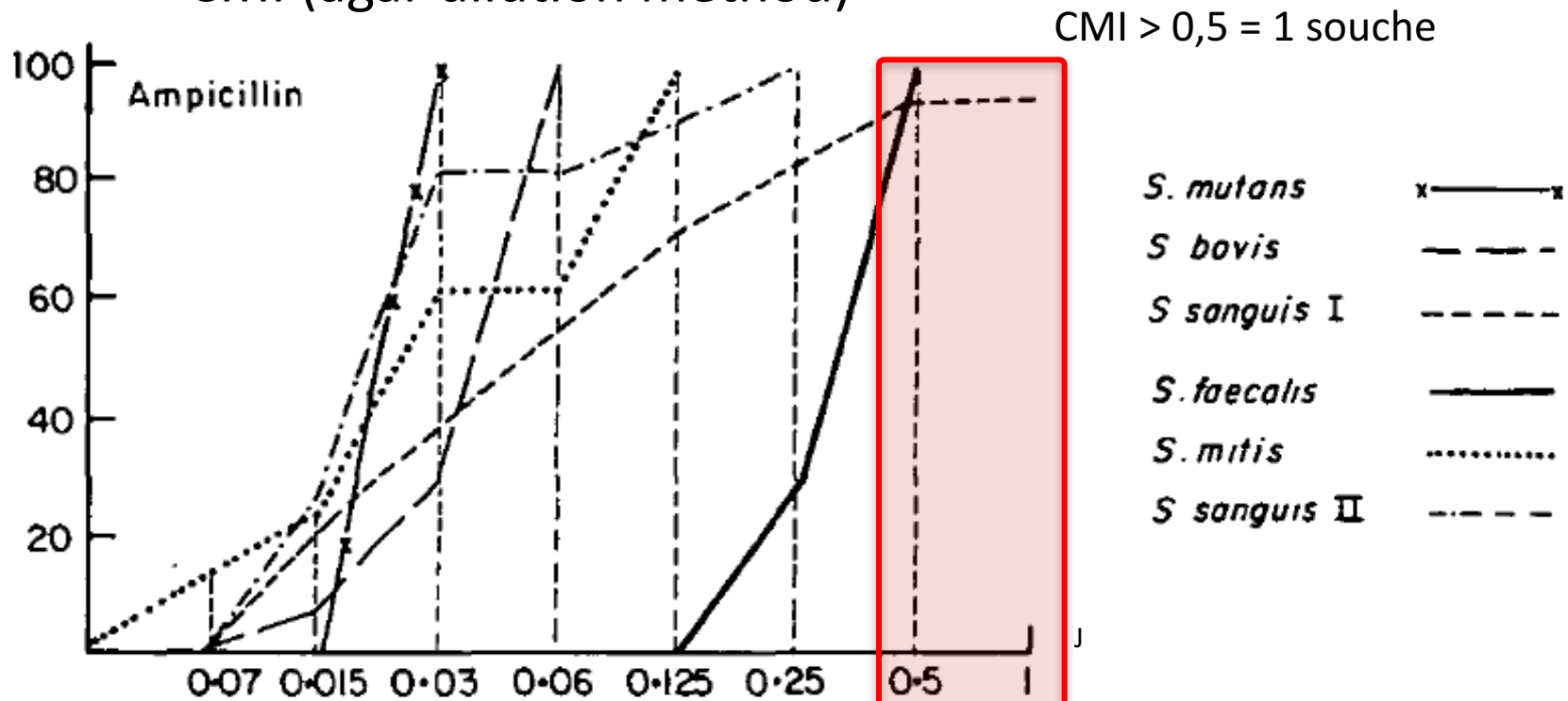
Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) ^k						
Standard treatment						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f combined with Gentamicin ^h	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	4	I	B	6,8, 135, 136	6-week therapy recommended for patients with PVE
	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4	I	B		
	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B		

Quel rationnel ?

- Analogie avec *Enterococcus* ?
- Difficultés à atteindre un objectif PK/PD ?

Les endocardites à streptocoques « moins sensibles »

- 76 souches de streptocoques responsables d'endocardite
 - Streptocoques oraux = 48
 - *Enterococcus* spp. (7 *faecalis*, 1 *faecium*) = 8
 - Streptocoques du groupe « *bovis* » = 13
 - Autres (dont *S. pneumoniae* et β -hémolytiques) = 7
- CMI (agar dilution method)



Le lent reflux des aminosides : aller plus loin ?

	80's	90's - 2000	2015	Et après ?
Streptocoques oraux + gallo (CMI basse)	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G 4 sem AG = option	Péni G/A 4 sem AG = 0	
Streptocoques oraux + gallo (CMI > X)	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G 4 sem AG = 2 sem	Péni G/A 4 sem AG = 2 sem	Si CMI ≤ 0,5-1 0 AG ?
<i>Enterococcus</i> spp.	Péni G ≥ 4 sem AG ≥ 4 sem	Péni G = 4 sem AG = 4 sem	Péni G/A = 4-6 sem AG = 2-6 sem Péni A = 6 sem CRO = 6 sem	Autres traitements sans AG ?
<i>S. aureus</i> méti-S	Péni M = 4 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4 sem AG = 3-7j Valve proth Péni M = 6-8 sem RFP = 6-8 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4-6 sem AG = 0 Valve proth Péni M ≥ 6 sem RFP ≥ 6 sem AG = 2 sem	Valve proth AG 3-5j puis RFP ?

Dans quels cas restent-ils indispensables ?

- *Bartonella* (10% des EI à hémoc négatives) ?
 - Etude rétrospective 101 cas
 - Si aminosides : moins de rechutes
 - Si AG \geq 14j : plus de guérison

Dans quels cas restent-ils indispensables ?

- *Bartonella* (10% des EI à hémoc négatives) ?
- Endocardites à hémocultures négatives (14j → 7j?)
 - Jusqu'à sérologie *Bartonella* négative ?

Dans quels cas restent-ils indispensables ?

- *Bartonella* (10% des EI à hémoc négatives)
- Endocardites à hémocultures négatives (14j → 7j?)
- Traitement court des EI à streptocoques 14j

Conclusion

- La place des aminosides chute
- *Bartonella*, hémoc négatives ou traitements courts des EI à streptocoques = probablement OUI
- *E. faecalis* : amox/C3G en première option ?
- Streptocoques : être plus permissifs sur la CMI amox limite ? 0,5, 1 ?
- *Staphylococcus* PVIE :
 - AG quelques jours puis rifamp en post-op ou quand les hémoc sont négatives ?
 - Autres combinaisons ?

Importance of the Aminoglycoside Dosing Regimen in the Penicillin-Netilmicin Combination for Treatment of *Enterococcus faecalis*-Induced Experimental Endocarditis

BRUNO FANTIN AND CLAUDE CARBON*

TABLE 1. Antibiotic concentrations in the sera of infected rabbits after 4 days of treatment

Antibiotic (no. of animals)	Regimen	Concn ($\mu\text{g/ml}$) (mean \pm SD)	
		Peak (1 h)	Trough (sampling time)
Penicillin (3)	10^6 U every 12 h	34.2 ± 11.5	3.5 ± 1.9 (12 h)
Netilmicin (3)	2 mg/kg every 8 h	5.6 ± 1.1	<0.1 (8 h)
Netilmicin (3)	4 mg/kg every 8 h	9.8 ± 2.4	0.2 ± 0.2 (8 h)
Netilmicin (3)	12 mg/kg every 24 h	20.6 ± 5.6	<0.1 (24 h)

TABLE 2. Results of therapy and bactericidal titers in serum after treating *E. faecalis*-infected rabbits for 4 days

Treatment (no. of animals)	Regimen ^a	Log ₁₀ CFU/g of vegetation (mean \pm SD)	Median SBT ^b (range) after:	
			1 h	24 h
Control (7)		8.98 ± 0.56		
Penicillin (8)	10^6 U bid	7.06 ± 0.50^c	1/2 (<1/2-1/2)	<1/2 (<1/2-<1/2)
Penicillin + netilmicin (7)	10^6 U bid + 2 mg/kg tid	6.30 ± 0.61^c	1/4 (1/2-1/4)	<1/2 (<1/2-<1/2)
Penicillin + netilmicin (8)	10^6 U bid + 4 mg/kg tid	$4.93 \pm 0.89^{c,d,e}$	1/8 (1/8-1/16)	1/2 (1/2-1/4)
Penicillin + netilmicin (8)	10^6 U bid + 12 mg/kg od	6.20 ± 1.05^c	1/32 (1/32-1/64)	<1/2 (<1/2-<1/2)

^a bid, Twice daily; tid, three times daily; od, once daily.

^b SBT, Bactericidal titer in serum, which was the highest dilution that killed at least 99.9% of the original inoculum; five animals were tested per regimen.

^c More effective than controls ($P < 0.01$).

^d More effective than penicillin alone ($P < 0.01$).

^e More effective than any other combination ($P < 0.05$).

Treatment of Experimental Endocarditis Due to *Enterococcus faecalis* Using Once-Daily Dosing Regimen of Gentamicin plus Simulated Profiles of Ampicillin in Human Serum

JOAN GAVALDÀ,^{1*} PERE JOAN CARDONA,¹ BENITO ALMIRANTE,¹ JOSEP ANTÓN CAPDEVILA,¹ MONTSERRAT LAGUARDA,¹ LEONOR POU,² ERNÉSTO CRESPO,³ CARLES PIGRAU,¹ AND ALBERT PAHISSA¹

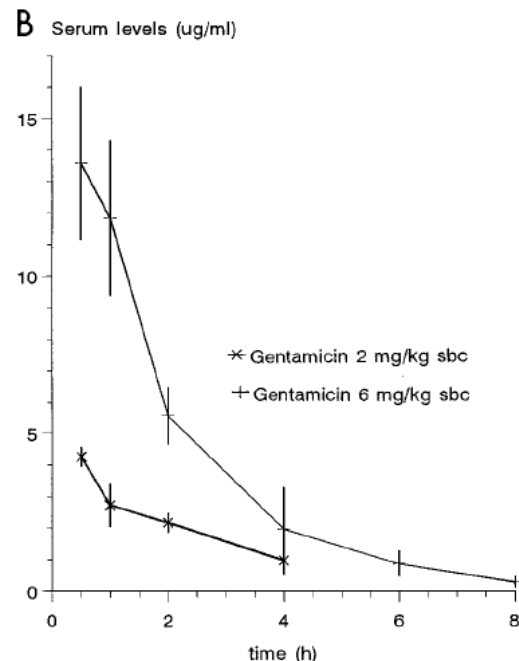


FIG. 2. Results of pharmacokinetic studies of rabbits using humanlike pharmacokinetics of 2 g of ampicillin i.v. (A) or gentamicin at 2 or 6 mg/kg given subcutaneously (sbc) (B).

TABLE 2. Treatment of experimental endocarditis caused by *E. faecalis* J4 with a humanlike profile of ampicillin alone or in combination with gentamicin

Treatment group ^a (n)	Log ₁₀ CFU/g of vegetation	
	Mean ± SD	Median (range) ^b
Control without treatment (9)	11.23 ± 0.6	11.6 (10.39–11.85)
A at humanlike 2 g i.v./4 h (10)	7.7 ± 0.54	7.5 (7.13–8.84)*
A at humanlike 2 g i.v./4 h + G at 2 mg/kg/8 h s.c. (8)	5.95 ± 0.49	6 (5.26–6.6)*†
A at humanlike 2 g i.v./4 h + G at 6 mg/kg/24 h s.c. (9)	6.11 ± 0.75	6.1 (4.95–7.42)*†‡

^a A, ampicillin; G, gentamicin; s.c., subcutaneously.

^b *, $P < 0.001$ versus control; †, $P < 0.01$ versus ampicillin alone; ‡, $P = 0.673$ versus ampicillin plus gentamicin at 2 mg/kg/8 h s.c.

Once versus Twice Daily Gentamicin Dosing for Infective Endocarditis: A Randomized Clinical Trial

- Exclusion Staph
- Valve prothétique 25%
- Genta (3mg/kg/j) $\geq 14j$
- Streptocoques (55-65%)
- Entérocoques (16-23%)
- Même mortalité (5,4 VS 8,8%)

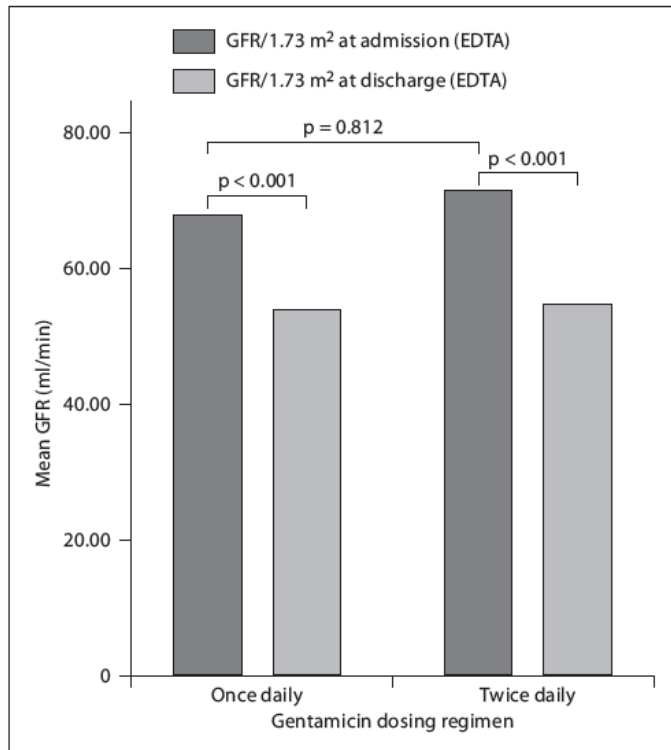


Fig. 2. GFR at admission and discharge according to the gentamicin dosing regimen.

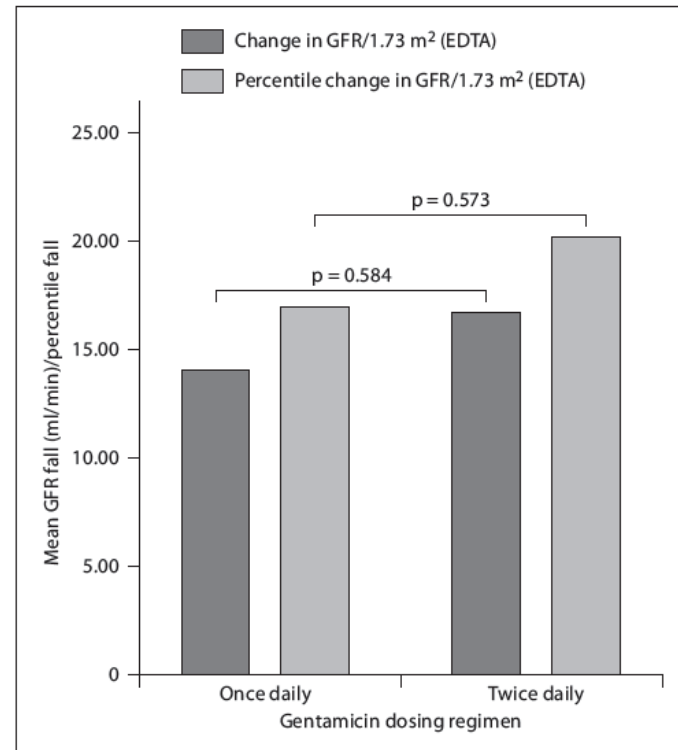


Fig. 3. Fall in GFR from admission to discharge according to the gentamicin dosing regimen.