

Place des aminosides et de la rifampicine dans le traitement de l'endocardite infectieuse

- Octobre 2024 -

DES/DESC Maladies Infectieuses

David Lebeaux (david.lebeaux@aphp.fr)



Maladies Infectieuses
St-Louis Lariboisière



Unité de
génétique
des biofilms



2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis

Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

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

Clinical Infectious Diseases

VIEWPOINTS



The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria

Vance G. Fowler Jr,^{1,2} David T. Durack,¹ Christine Selton-Suty,³ Eugene Athan,⁴ Arnold S. Bayer,^{5,6} Anna Lisa Chamis,¹ Anders Dahl,⁷ Louis DiBernardo,¹ Emanuele Durante-Mangoni,⁸ Xavier Duval,⁹ Claudio Querido Fortes,¹⁰ Emil Fosbøl,¹¹ Margaret M. Hannan,¹² Barbara Hasse,¹³ Bruno Hoen,¹⁴ Adolf W. Karchmer,¹⁵ Carlos A. Mestres,¹⁶ Cathy A. Petti,^{1,17} María Nazarena Pizzi,¹⁸ Stephen D. Preston,¹⁹ Albert Roque,²⁰ Francois Vandenesch,^{21,22} Jan T. M. van der Meer,²³ Thomas W. van der Vaart,²³ and Jose M. Miro^{24,25}

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 ?

- Vous mettez de la rifampicine ? OUI / NON ?

Endocardite et aminosides/rifamp, quels enjeux ?



- EI = mortalité élevée :
 - Intra-hospitalière : 20%
 - M6 : 24-28%
- Traitement le plus efficace ?
- Activité anti-biofilm de la RFP : un atout pour stériliser les valves ?
- Néphrotoxicité des aminosides
- Insuffisance rénale = facteur pronostique péjoratif dans l'EI
- RFP et interactions médicamenteuses (antico+++)
- Tolérance digestive RFP

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

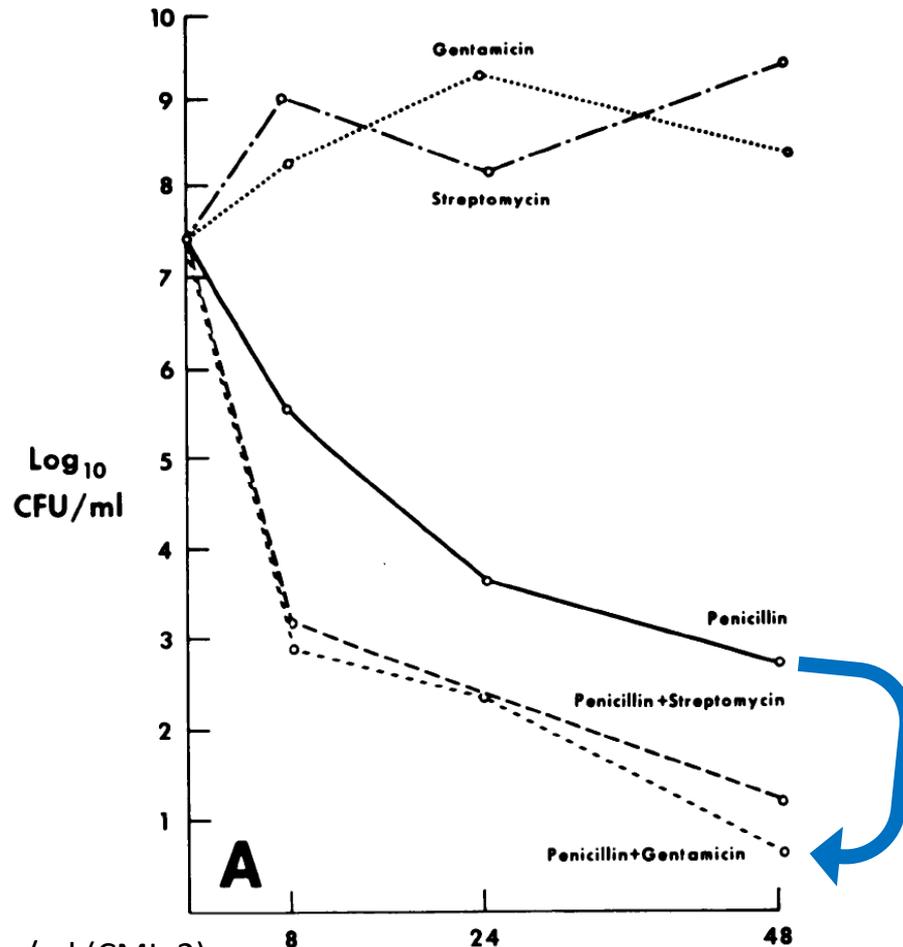
ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF STREP. FÆCALIS

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.



in vitro

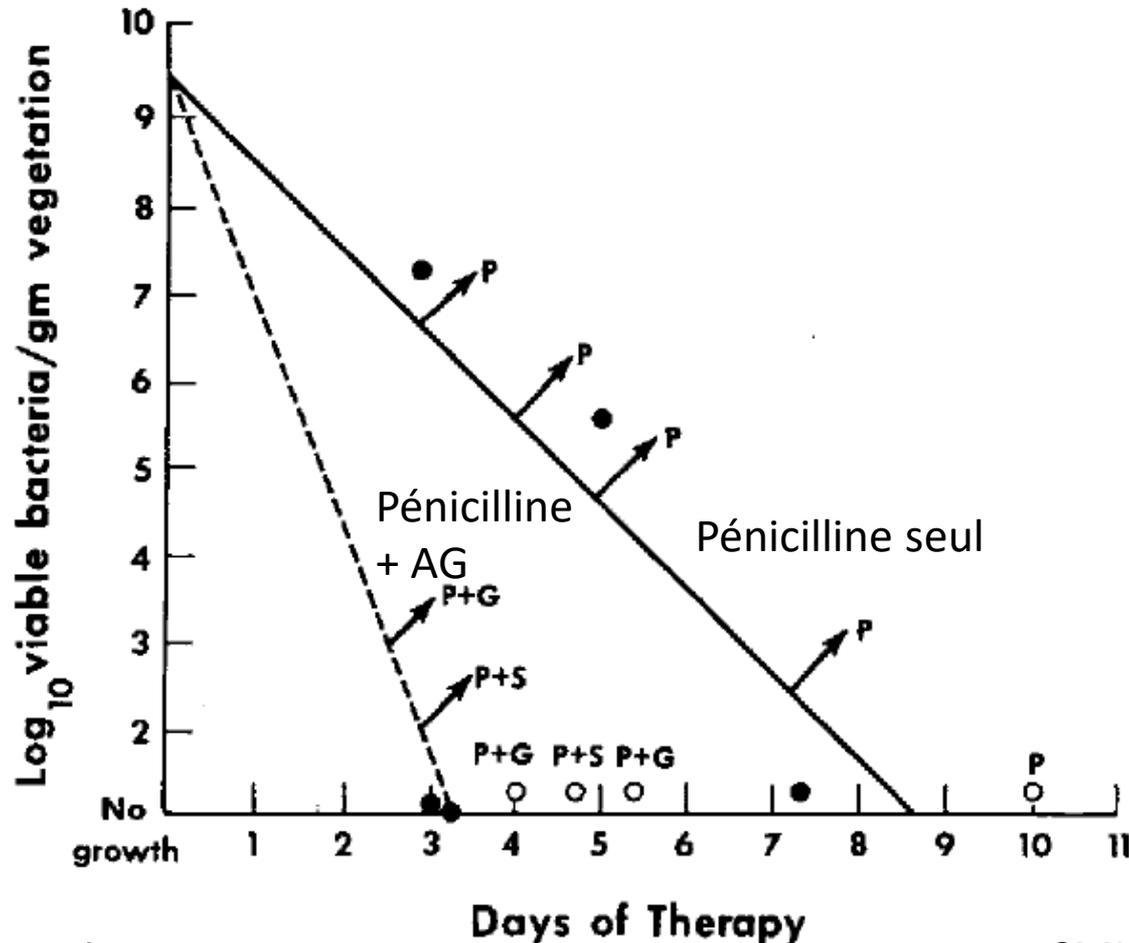
In vivo (lapin)

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 »*



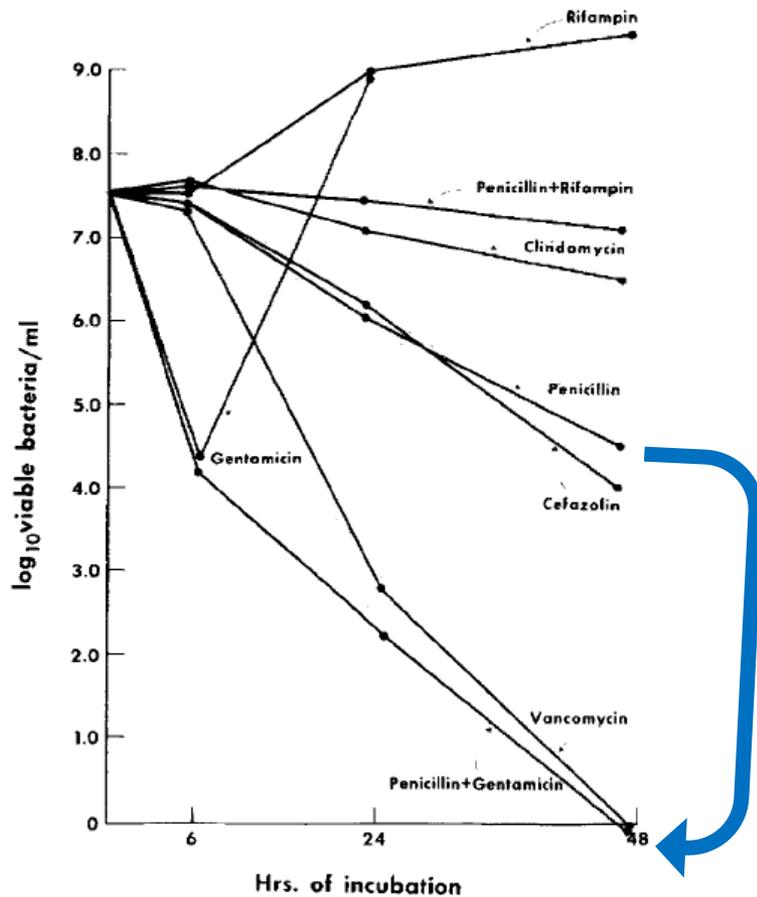
In vivo (lapin)

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*

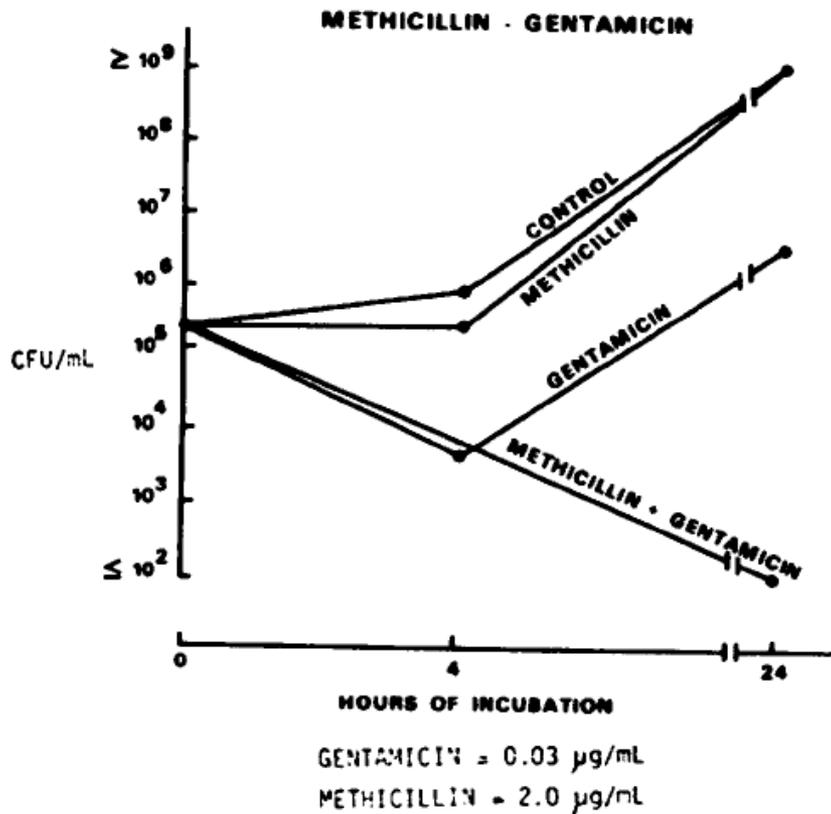


Table 2. Results after two days of therapy with vancomycin (V), gentamicin (G), and rifampin (R), alone or in combination, for endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis* in rabbits.

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

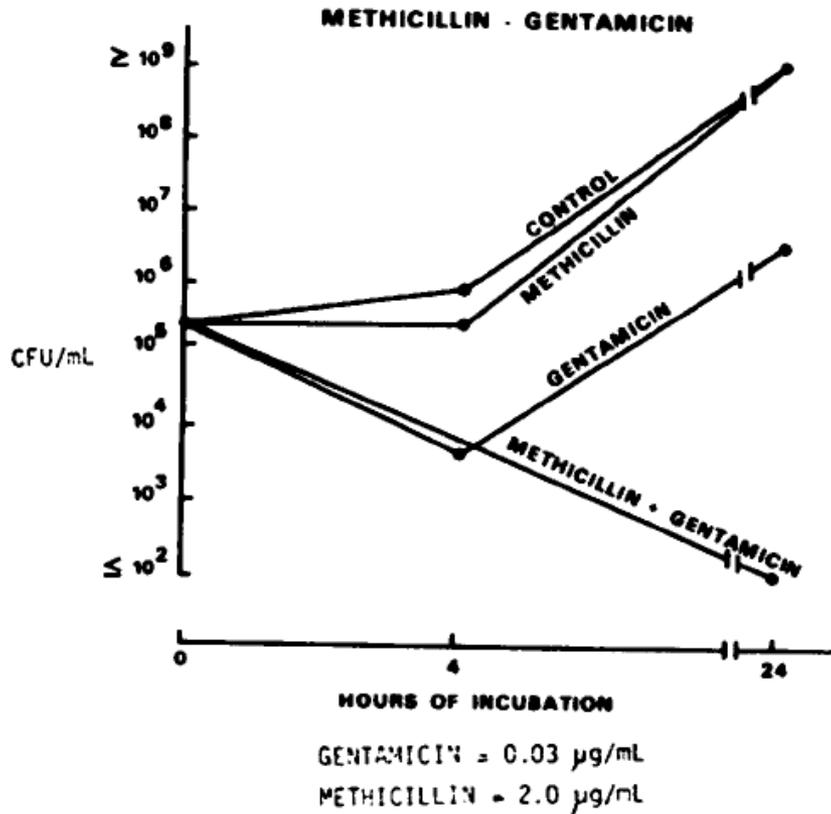
in vitro

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 et 2023
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

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 Susceptible/ resistant	Organisms (no. tested)/ antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			% by category ^a Susceptible/ resistant
	50%	90%	Range			50%	90%	Range	
<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

Traitement médical : déclin des aminosides

Streptococcus spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l
(voir plus ??)
=
Pas d'aminoside

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

Breakpoints CASFM/EUCAST : « autres strepto* »

**inclut les streptocoques oraux*

- Pénicilline G : S \leq 0,25 mg/L R > 2 mg/L
- Amoxicilline : S \leq 0,5 mg/L R > 2 mg/L
- Ceftriaxone : S \leq 0,5 mg/L R > 0,5 mg/L

- Streptocoques oraux de sensibilité diminuée (SFP) ou R à la péniG :
30 à 50% pour certaines espèces.

Les endocardites à streptocoques « moins sensibles »

- Répartition en fonction CMI amoxicilline, cohorte française d'endocardites (1) :
 - CMI < 0,125 mg/L : 60%
 - $0,125 \text{ mg/L} \leq \text{CMI} \leq 2 \text{ mg/L}$: 27 %
 - CMI > 2 mg/L : 1%
- Pas d'effet bénéfique de la gentamicine pour CMI amoxicilline notamment entre 0,125 et 0,5 mg/L (1,2)
- PK/PD amox à 12 g/j en continu (3) : concentration sérique à 50 fois la CMI amoxicilline à 0,5 mg/L
- Cohorte espagnole rétrospective : 226 endocardites à streptocoque CMI péni [0,25-2] :
 - 80 patients traités par ceftriaxone en monothérapie
 - Pas de surmortalité VS bithérapie avec aminoside

(1) Pilmis B. Int J Antimicrobiol Ag 2019

(2) Lebeaux D. Clin Microbiol Infect 2020

(3) Arensdorff L. J Antimicrobiol Chemother 2010

(4) Escrhuela-Vidal F. Clin Infect Dis 2023

Les endocardites à streptocoques « moins sensibles »

- Si CMI amoxicilline $\leq 0,5$ mg/L :
 - Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 à 6 fois en monothérapie
- Si $0,5$ mg/L $<$ CMI amoxicilline ≤ 2 mg/L:
 - Si CMI ceftriaxone $\leq 0,5$ mg/L (S) : ceftriaxone 2 à 4 g/j en 1-2 fois
 - Si CMI ceftriaxone $> 0,5$ mg/L (R) : amoxicilline (dose idem) + gentamicine *
- Durée :
 - 4 semaines de beta-lactamine si EI VN
 - 6 semaines de beta-lactamine si EI VP
 - 15 jours pour la gentamicine

(1) Pilmis B. Int J Antimicrobiol Ag 2019
(2) Lebeaux D. Clin Microbiol Infect 2020
(3) Arensdorff L. J Antimicrobiol Chemother 2010
(4) Escrhuella-Vidal F. Clin Infect Dis 2023

Traitement médical : déclin des aminosides

Streptococcus spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l
(voir plus)
=
Pas d'aminoside

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

Enterococcus spp.

Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see ^{a,b,c})				
Amoxicillin* with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B
Gentamicin ^d	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B

Amox (6 sem)
+ genta (2 sem)

Olaison, N. *et al* 2002 Clin Infect Dis
Dahl, A. *et al* 2013 Circulation

Traitement médical : déclin des aminosides

Streptococcus spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l
(voir plus)
=
Pas d'aminoside

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

Enterococcus spp.

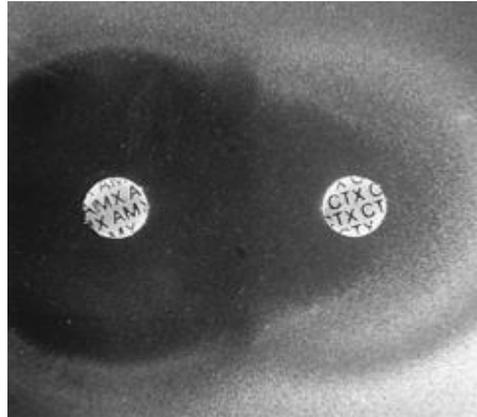
Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see ^{a,b,c})					
Amoxicillin* with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B	6,8, 129, 135, 136, 186
Gentamicin ^d	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B	
Ampicillin with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	6	I	B	183– 185
Ceftriaxone	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.					

Amox (6 sem)
+ genta (2 sem)

Traitement : entérocoque et 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.

Traitement médical : EI à *E. faecalis*

Clinical Infectious Diseases

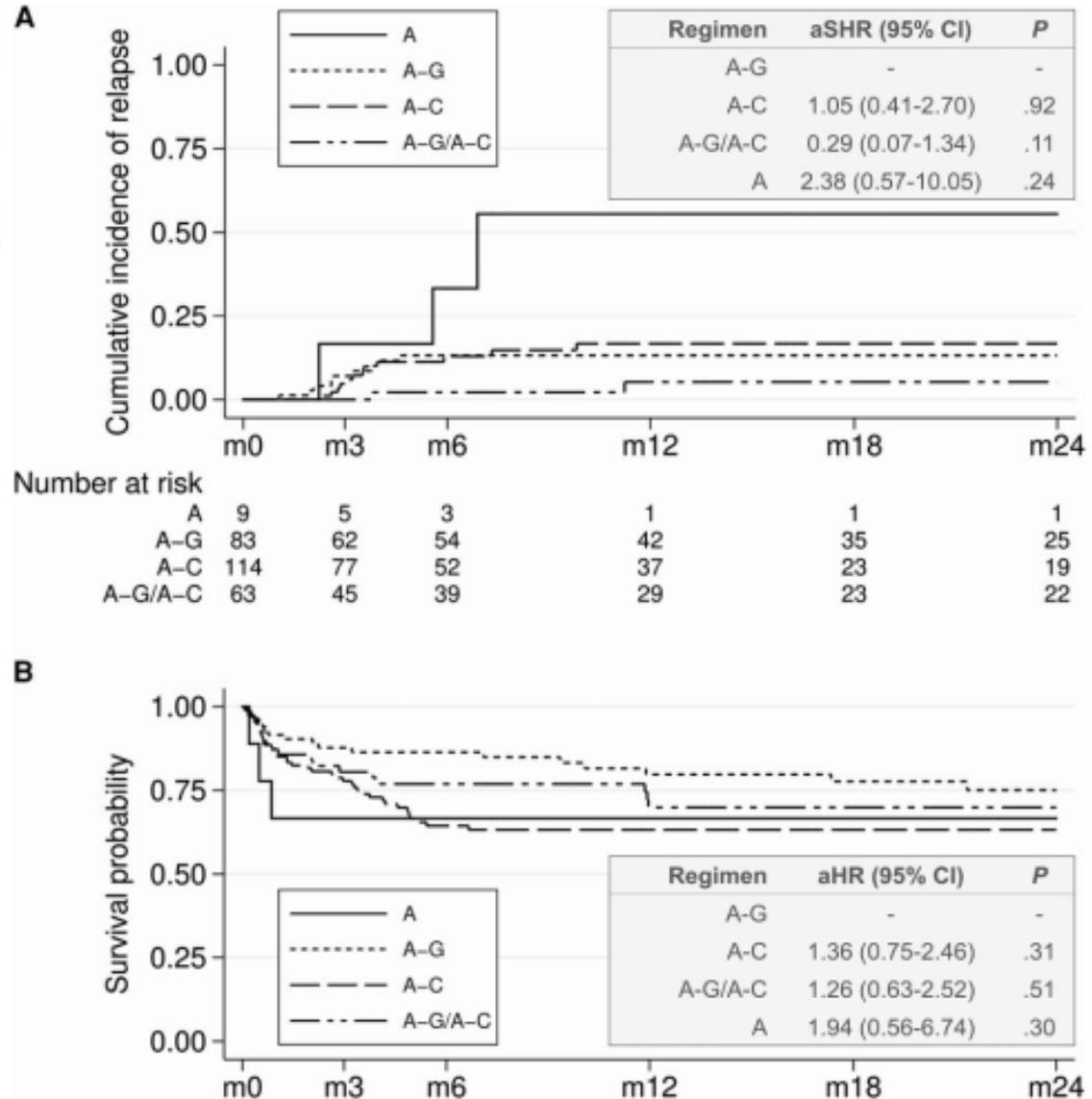
MAJOR ARTICLE



Impact of *Enterococcus faecalis* Endocarditis Treatment on Risk of Relapse

Pierre Danneels,^{1,2,6} Jean-François Hamel,³ Léa Picard,^{4,2} Schéhérazade Rezig,^{5,2} Pauline Martinet,^{5,2} Aurélien Lorleac'h,^{6,2} Jean-Philippe T. Rodolphe Buzelé,^{5,2} Thomas Guimard,^{5,2} Gwenaél Le Moal,^{16,2} Julia Brochard-Libois,^{11,2} Aurélie Beaudron,^{12,2} Julien Lotheuille,^{13,2} Cyrielle C. Rachel Chenouard,^{15,2} David Boutoille,^{16,2,6} Adrien Lemaignan,^{17,2} Louis Bernard,^{17,2} Vincent Cattoir,^{14,16,20,6} and Vincent Dubée,^{1,2,21,6} the EFI group*

NB : groupe amoxi : petit effectif



Traitement médical : déclin des aminosides

Streptococcus spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l
(voir plus)
=
Pas d'aminoside

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

Enterococcus spp.

Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see ^{a,b,c})				
Amoxicillin* with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B
Gentamicin ^d	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B
Ampicillin with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	6	I	B
Ceftriaxone	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.				

Amox (6 sem)
+ genta (2 sem)

Amox (6 sem)
+ C3G (6 sem)

Traitement médical : déclin des aminosides

Streptococcus spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l
(voir plus)
=
Pas d'aminoside

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

Enterococcus spp.

Amox (6 sem)
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

Traitement médical : EI à *E. faecalis*

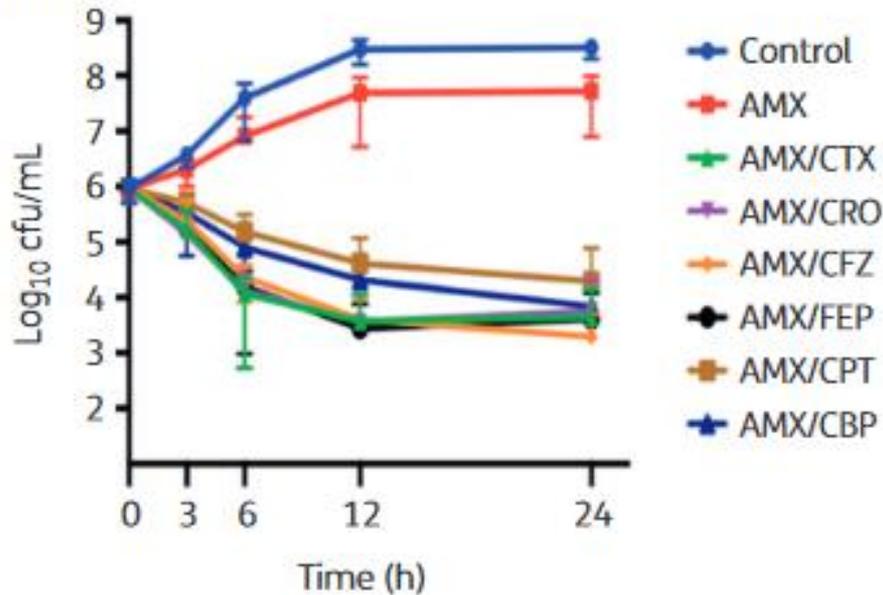
J Antimicrob Chemother 2019; 74: 3511–3514
doi:10.1093/jac/dkz388 Advance Access publication 8 September 2019

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

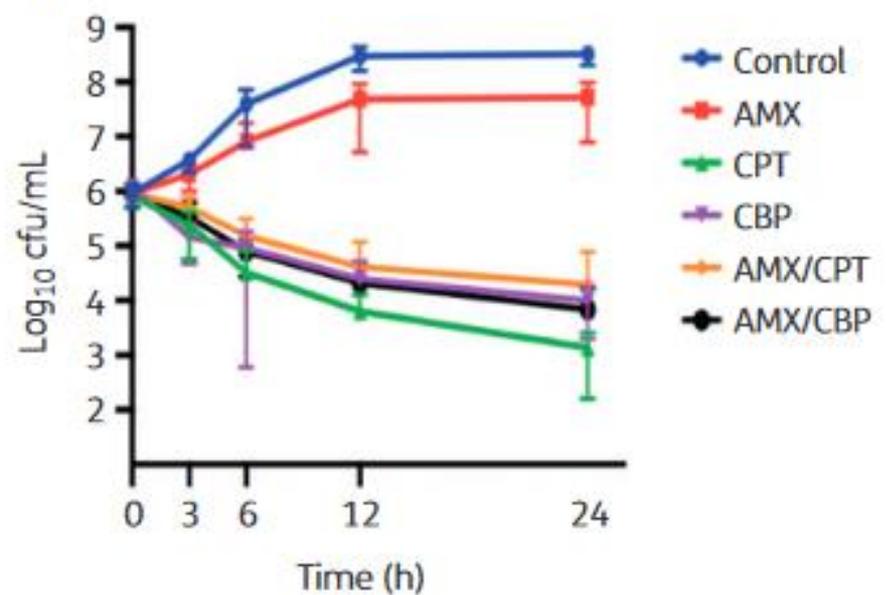
***In vitro* bactericidal activity of amoxicillin combined with different cephalosporins against endocarditis-associated *Enterococcus faecalis* clinical isolates**

Nathan Peiffer-Smadja^{1,2†}, Elena Guillotel^{1†}, David Luque-Paz³, Naouale Maataoui^{2,4}, F.-Xavier Lescure^{1,2} and Vincent Cottier^{3,5,6*}

(a)



(b)



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**

Traitement médical : déclin des aminosides

Streptococcus spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l
(voir plus)
=
Pas d'aminoside

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

Enterococcus spp.

Amox (6 sem)
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

Staphylococcus spp.

Si valve native =
Pas d'aminoside

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**

Traitement médical : déclin des aminosides

Streptococcus spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l
(voir plus)
=
Pas d'aminoside

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

Enterococcus spp.

Amox (6 sem)
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

Staphylococcus spp.

Si valve native =
Pas d'aminoside

Prosthetic valves				
Methicillin-susceptible staphylococci				
(Flu)cloxacillin or oxacillin with	12 g/day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I	B
Rifampin ^e and	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B
Gentamicin ^f	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B

??

Endocardite à *S. aureus* sur valve prothétique

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



OXFORD

Deconstructing the Dogma: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Adjunctive Gentamicin and Rifampin in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis

Jonathan H. Ryder,^{1,6} Steven Y. C. Tong,^{2,3} Jason C. Gallagher,⁴ Emily G. McDonald,⁵ Irani Thevarajan,^{2,3} Todd C. Lee,^{5,9} and Nicolás W. Cortés-Penfield^{1,8}

Table 2. Efficacy Outcomes

Study [Reference]	Primary Outcome Definition	Primary Outcome				Relapse/ Recurrence, No. (%)	Hospital LOS, d
		Group 4: BL/Gly Alone, No. (%)	Group 1: Gent + BL/Gly, No. (%)	Group 2: Rif + BL/Gly, No. (%)	Group 3: Rif + Gent + BL/Gly, No. (%)		
Karchmer et al, 1983 [27]	Failure	NR	NR	5/15 (33.3)	2/8 (25)	NR	NR
Karchmer et al, 1983 [24]	Failure	5/10 (50)	3/13 (23.1)	5/15 (33.3)	2/8 (25)	NR	NR
Ramos-Martinez et al, 2018 [26]	1-y all-cause mortality	NR	NR	8/17 (47.1)	38/77 (49.4)	No Gent: 0/17 (0) Gent: 0/77 (0)	NR
Le Bot et al, 2021 [25]	1-y all-cause mortality	NR	25/79 (31.6)	NR	38/101 (37.6)	No Rif: 7/79 (8.9) Rif: 6/101 (5.9)	No Rif: 31.3 ^a Rif: 42.3 ^a

Results. Four relevant studies were identified. Two studies (n = 117) suggested that adding gentamicin to rifampin-containing regimens did not reduce clinical failure (odds ratio [OR], 0.98 [95% confidence interval {CI}, .39–2.46]), and 2 studies (n = 201) suggested that adding rifampin to gentamicin-containing regimens did not reduce clinical failure (OR, 1.29 [95% CI, .71–2.33]).

= Pas de preuve d'une bénéfice d'une trithérapie VS bithérapie

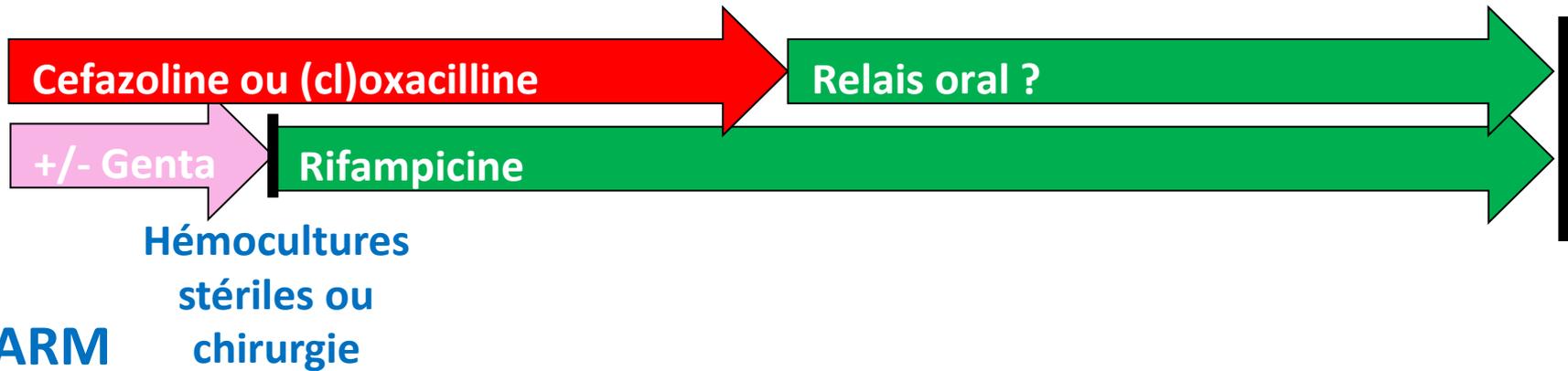
Synthèse : traitement de l'EI sur prothèse à *Staphylococcus*

- 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 ou si allergie aux β -lactamines) ?
 - daptomycine/ β -lactamine anti-staphylococcique ?
 - daptomycine/fosfomycine (à l'Espagnole) ?

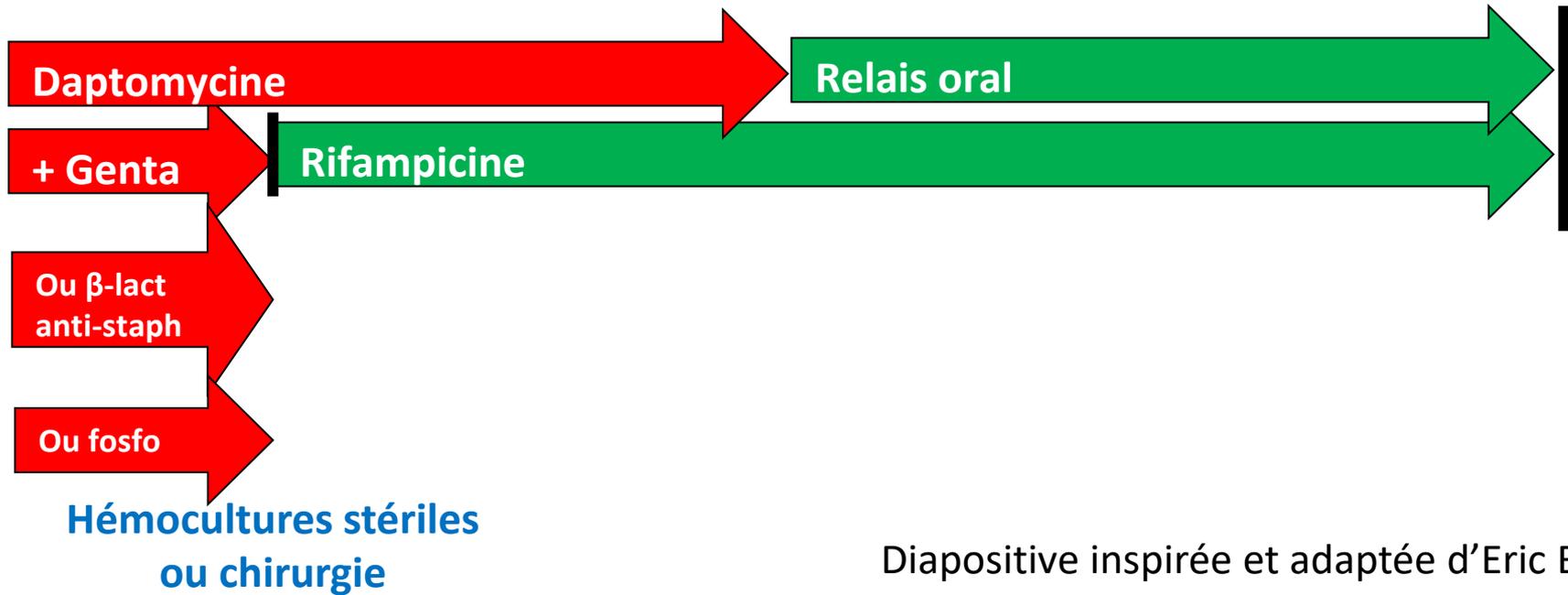
Proposition pragmatique = **bithérapie** :
Genta jusqu'à chir ou hémoc négative
Puis introduction rifamp

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

SASM **6 semaines**



SARM



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

In patients with NVE due to methicillin-susceptible staphylococci who are allergic to penicillin, daptomycin combined with ceftaroline or fosfomycin may be considered.^{322–327}

Adult antibiotic dosage and route

Daptomycin	10 mg/kg/day i.v. in 1 dose
Ceftaroline ^f	1800 mg/day i.v. in 3 doses
OR	OR
Fosfomycin ^g	8–12 g/day i.v. in 4 doses

IIb

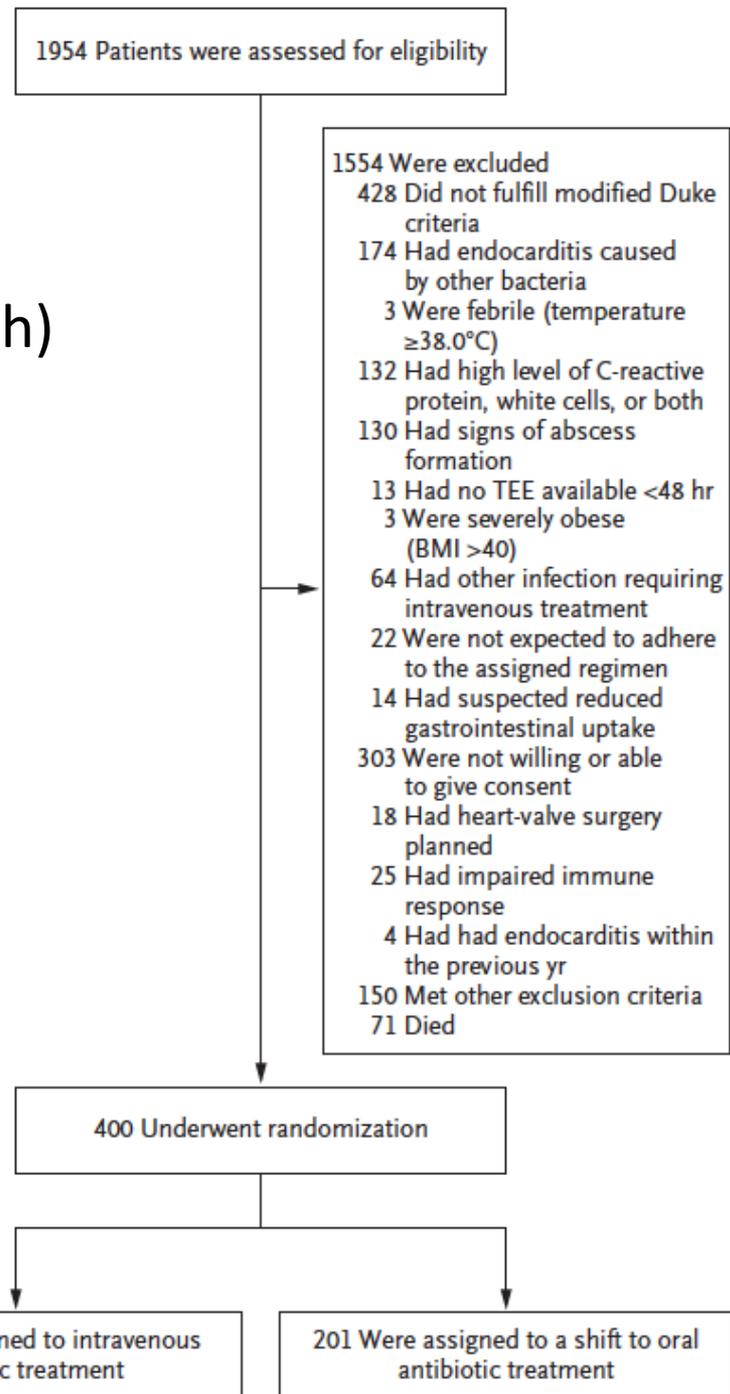
C

Place des quinolones dans le relais per-os

- Reco européennes :
 - Uniquement si EI du cœur droit à *S. aureus* (Reco 2015) : **fluoroquinolone + rifampicine**
 - Egalemeut possible si EI du cœur gauche (Reco 2023)
 - A partir de J10 ou J7 post-opératoire
 - Cf stratégies thérapeutiques : bithérapies obligatoires dans le protocole

Traitement : relais per-os

- Etude prospective danoise
- 400 EI du cœur gauche (strepto ou staph)
- Relais per-os après > 10j de traitement



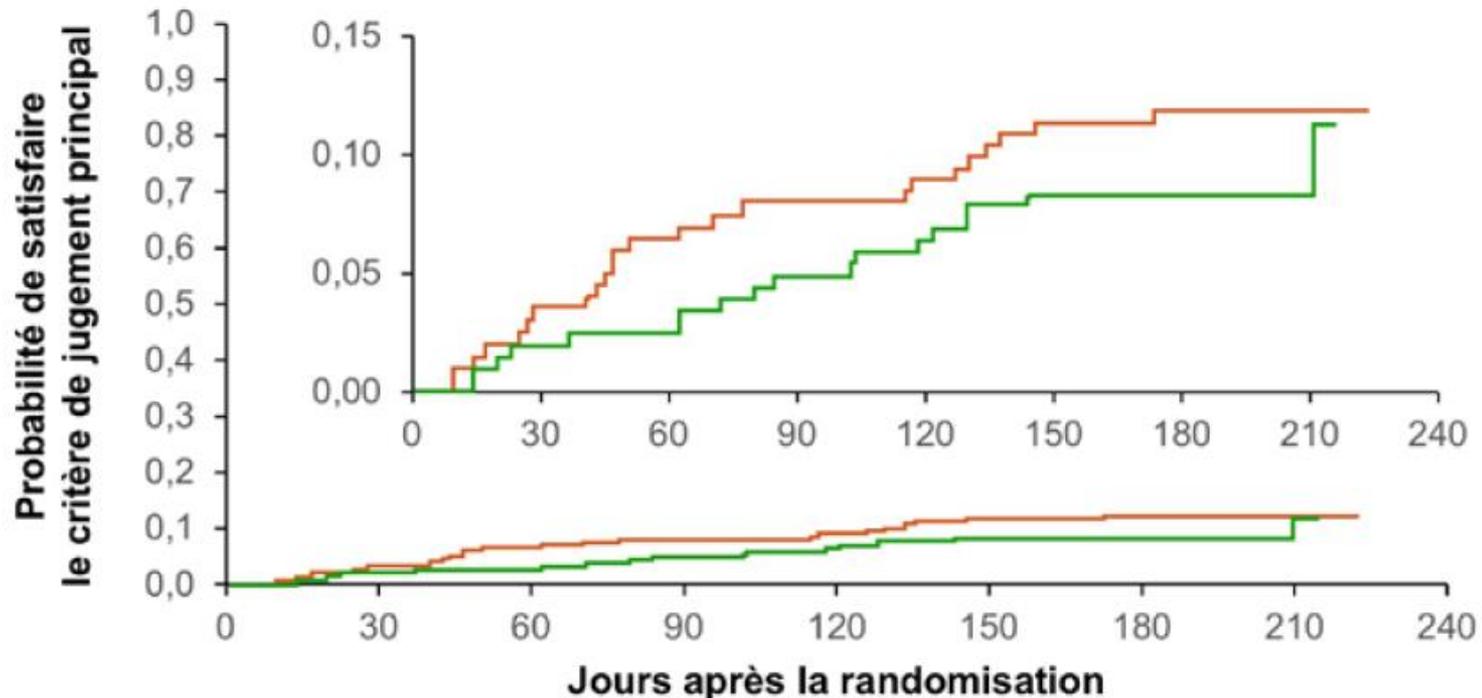
Traitement : relais per-os

- Etude prospective danoise
- 400 EI du cœur gauche (strepto ou staph)
- Relais per-os après > 10j de traitement

Composante, n (%)	Traitement i.v. exclusif (n = 199)	Relais per-os partiel (n = 201)	Différence, en % (IC ₉₅)	Hazard Ratio (IC ₉₅)
Mortalité toutes causes	13 (6,5)	7 (3,5)	3,0 (-1,4 à 7,7)	0,53 (0,21 à 1,32)
Chirurgie cardiaque non planifiée	6 (3,0)	6 (3,0)	0 (-3,3 à 3,4)	0,99 (0,32 à 3,07)
Survenue d'un phénomène embolique	3 (1,5)	3 (1,5)	0 (-2,4 à 2,4)	0,97 (0,20 à 4,82)
Rechute d'une bactériémie avec le pathogène initialement identifié	5 (2,5)	5 (2,5)	0 (-3,1 à 3,1)	0,97 (0,28 à 3,33)

Traitement : relais per-os

- Etude prospective danoise
- 400 EI du cœur gauche (strepto ou staph)
- Relais per-os après > 10j de traitement



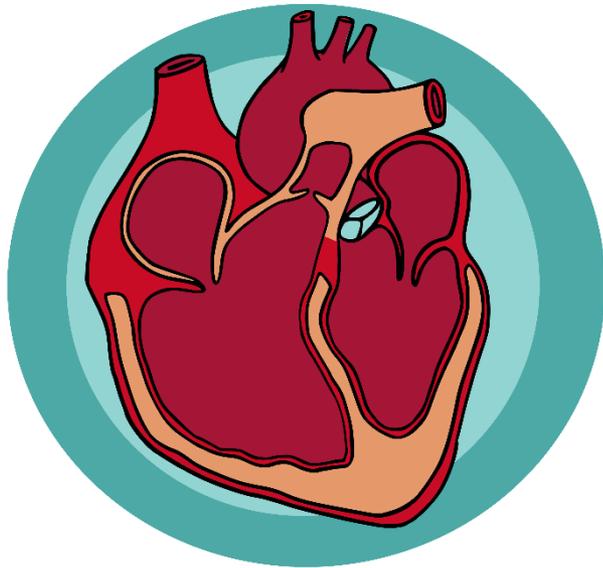
Traitement : relais per-os

Antibiotic regimens in the POET trial.

	Oral regimens	Frequency n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Dicloxacillin and rifampicin	15 (33)
	Amoxicillin and rifampicin	13 (29)
	Moxifloxacin and rifampicin	3 (7)
	Amoxicillin and fusidic acid	2 (4)
	Dicloxacillin and fusidic acid	2 (4)
	Fusidic acid and linezolid	2 (4)
	Rifampicin and linezolid	2 (4)
	Penicillin and rifampicin	1 (2)
	Amoxicillin and clindamycin	1 (2)
	Ampicillin and rifampicin	1 (2)
	Moxifloxacin and fusidic acid	1 (2)
	Moxifloxacin and linezolid	1 (2)
	Linezolid and clindamycin	1 (2)
Streptococci	Amoxicillin and rifampicin	47 (52)
	Amoxicillin and moxifloxacin	12 (13)
	Rifampicin and linezolid	8 (9)
	Moxifloxacin and linezolid	8 (9)
	Amoxicillin and linezolid	7 (8)
	Penicillin	3 (3)
	Ampicillin and moxifloxacin	1 (1)
	Ampicillin and rifampicin	1 (1)
	Dicloxacillin and moxifloxacin	1 (1)
	Moxifloxacin and clindamycin	1 (1)
	Moxifloxacin and vancomycin	1 (1)

RODEO

Relais Oral Dans le traitement des Endocardites à
staphylocoques ou streptocoques multisensibles
Pr L BERNARD



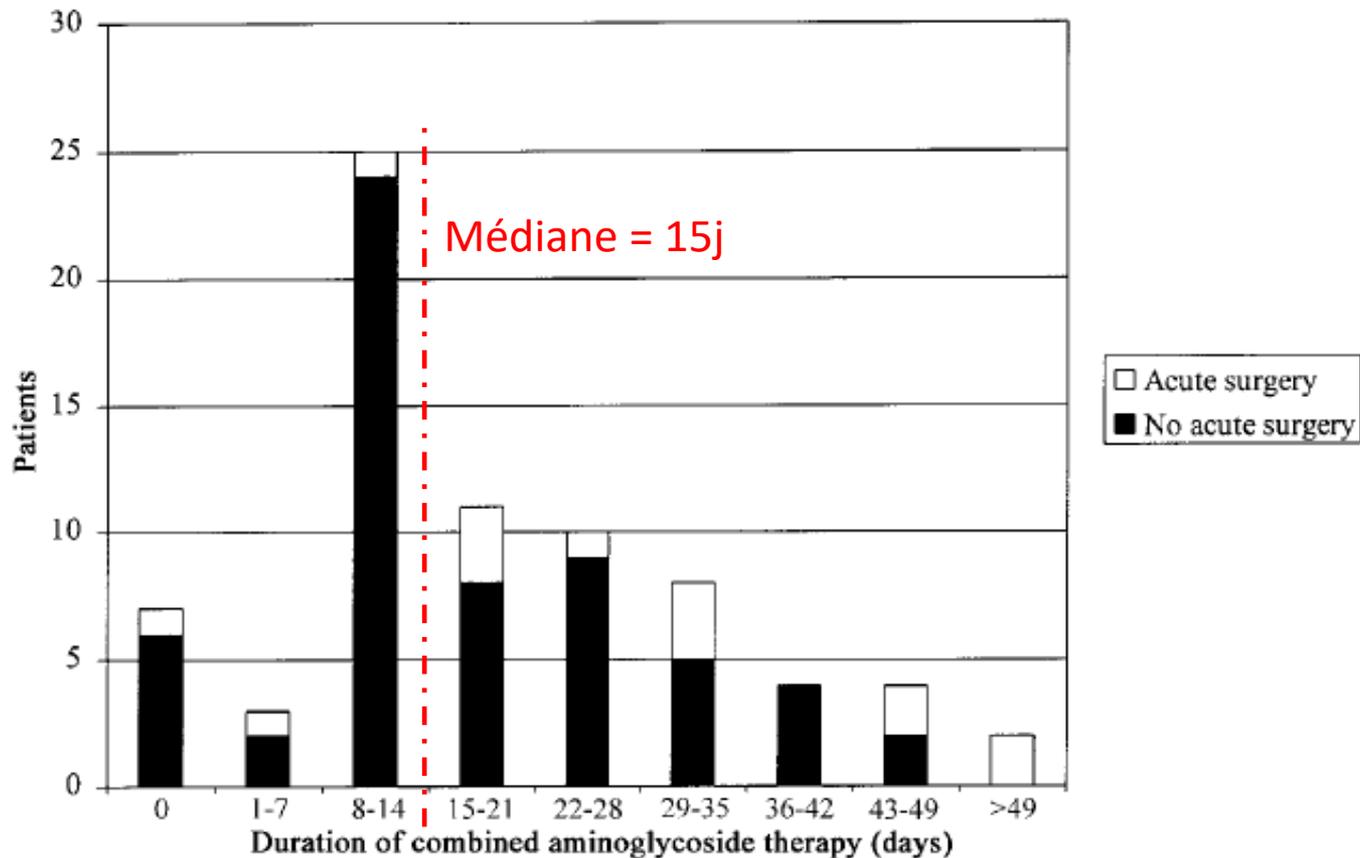
Conclusion

- La place des aminosides chute :
 - Streptocoques : seulement si CMI amox $> 0,5$ mg/l. Sinon, place possible des C3G en monothérapie si CMI C3G $\leq 0,5$
 - Staphylocoque : seulement si valve prothétique et si balance bénéfice/risque en faveur
 - *E. faecalis* : amox/C3G en première ligne ?
- Place limitée de la rifampicine :
 - *Staphylococcus* PVIE :
 - AG quelques jours puis rifamp en post-op ou quand les hémoc sont négatives ? Objectif bithérapie mais pas tri
 - Autres combinaisons sans RFP ? PHRC national RIFREE, Raphael Lecomte
 - Relai PO dans l'endocardite à *Staphylococcus* (même sur valve native) car relais ayant le plus de données

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

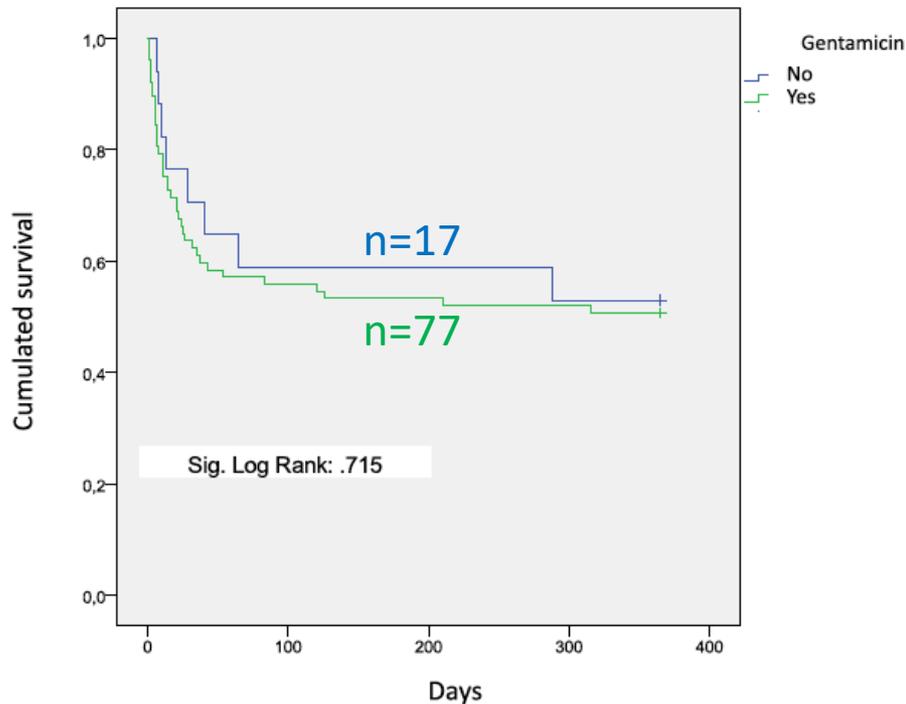
Etude prospective danoise, ouverte : EI du cœur gauche à *E. faecalis*

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)

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

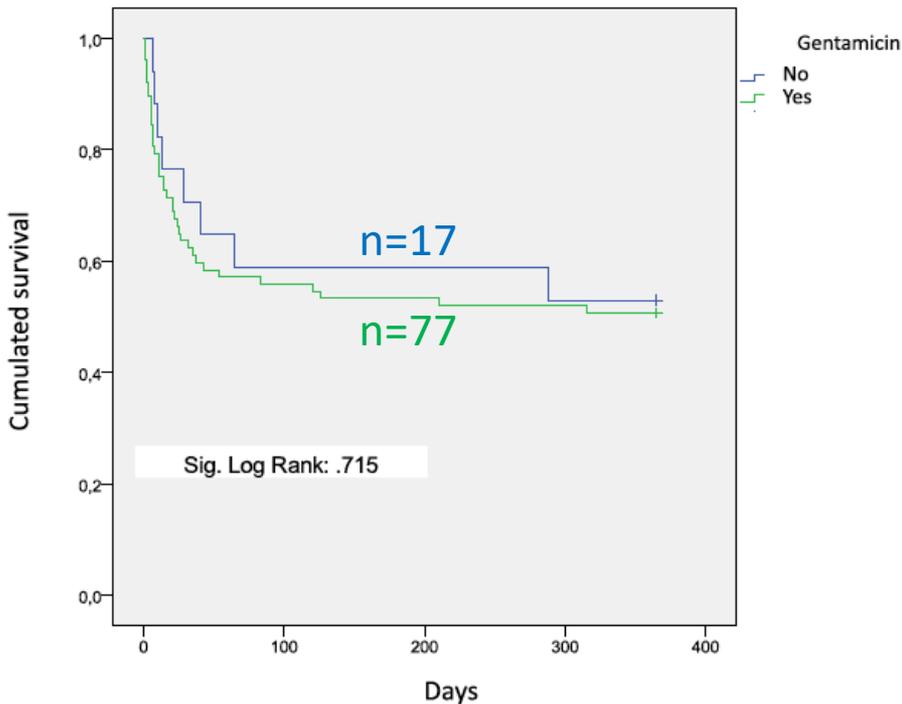


Ramos-Martinez, A. et al 2018 J Infect Chemother

	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

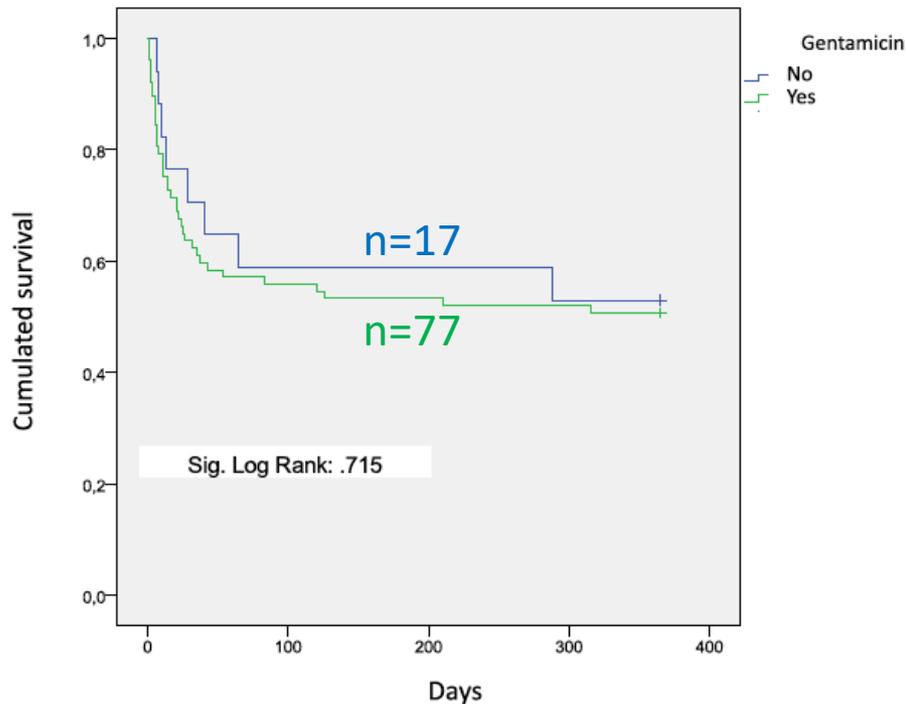
- Etude rétrospective multicentrique espagnole
- 2008 – 2016, 334 PVIE à *S. aureus* (240 exclus : dapto, fosfo ou linézolid)
- 94 patients : β -lactamine ou vanco + rifamp +/- genta (3mg/kg en 1x). Obj = 14j



	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



	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,³ David Boutoille,² Rozenn Le Berre,⁴ Céline Chabanne,⁵ Matthieu Lesouhaitier,¹ Loren Dejoies,^{6,7} Erwan Flecher,⁵ Jean-Marc Chaplain,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

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 »

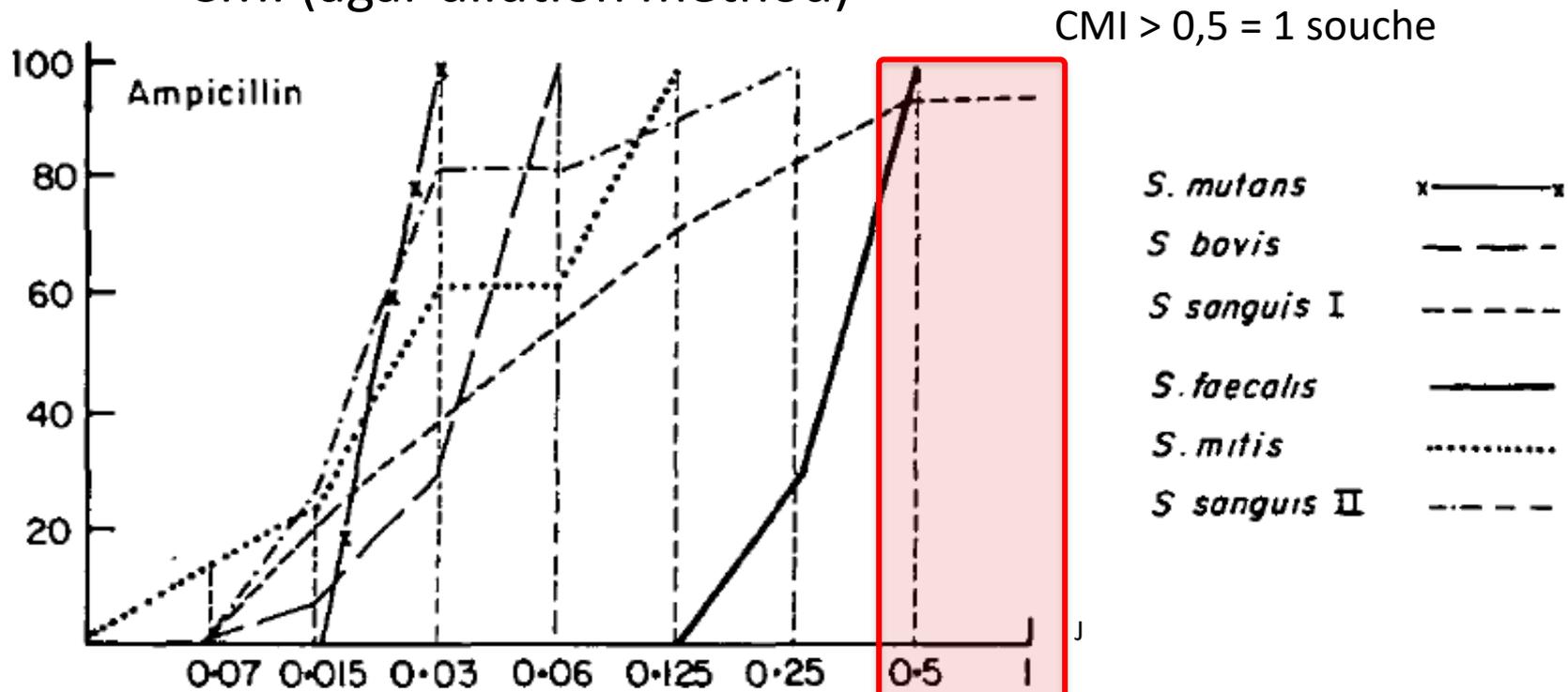
Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) ^k						
Standard treatment						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f combined with Gentamicin ^h	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	4	I	B	6,8, 135, 136	6-week therapy recommended for patients with PVE
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

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

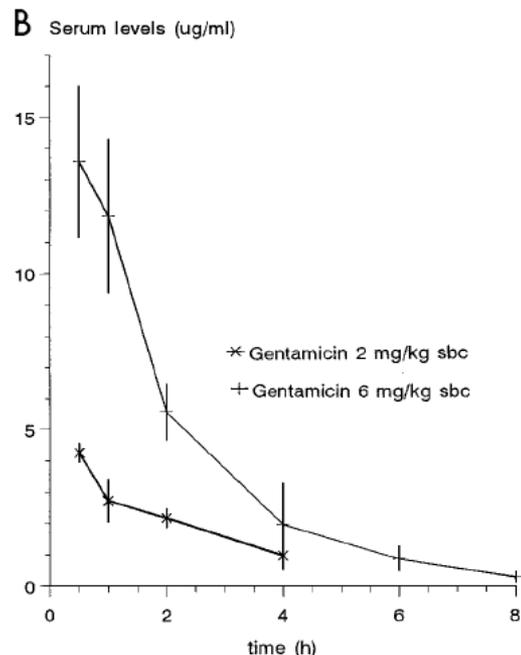


FIG. 2. Results of pharmacokinetic studies of rabbits using humanlike pharmacokinetics of 2 g of ampicillin i.v. (A) or gentamicin at 2 or 6 mg/kg given subcutaneously (sbc) (B).

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%)

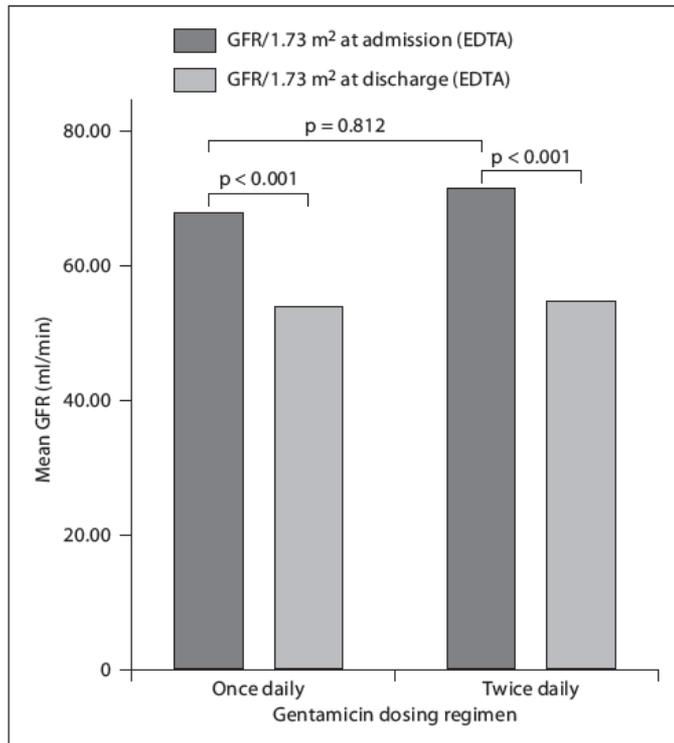


Fig. 2. GFR at admission and discharge according to the gentamicin dosing regimen.

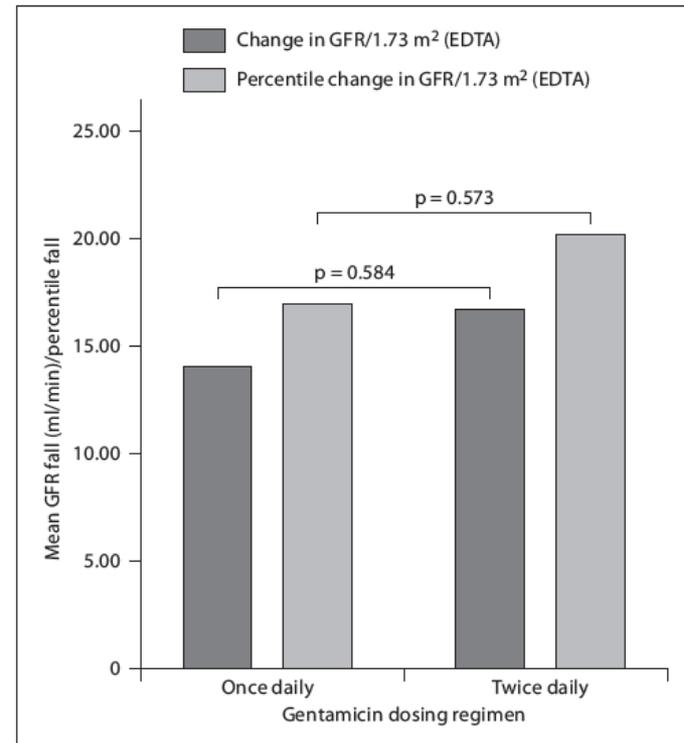


Fig. 3. Fall in GFR from admission to discharge according to the gentamicin dosing regimen.

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

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)

