



EI : des recommandations à la vraie vie

C.Strady
Groupe Courlancy-Reims

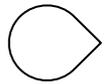


Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : STRADY/Christophe

Titre : EI : des recommandations à la vraie vie

L'orateur ne souhaite pas répondre

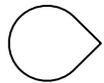


Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI



NON

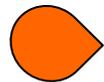


Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI



NON

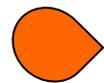


Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI



NON



Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI



NON

Antibiothérapie des endocardites

Synthèse et prise de position réalisées par
le comité des référentiels de la SPILF et par
l'AEPEI à partir de :

***2015 ESC Guidelines for the management
of infective endocarditis*** (doi:10.1093/eurheartj/ehv319)

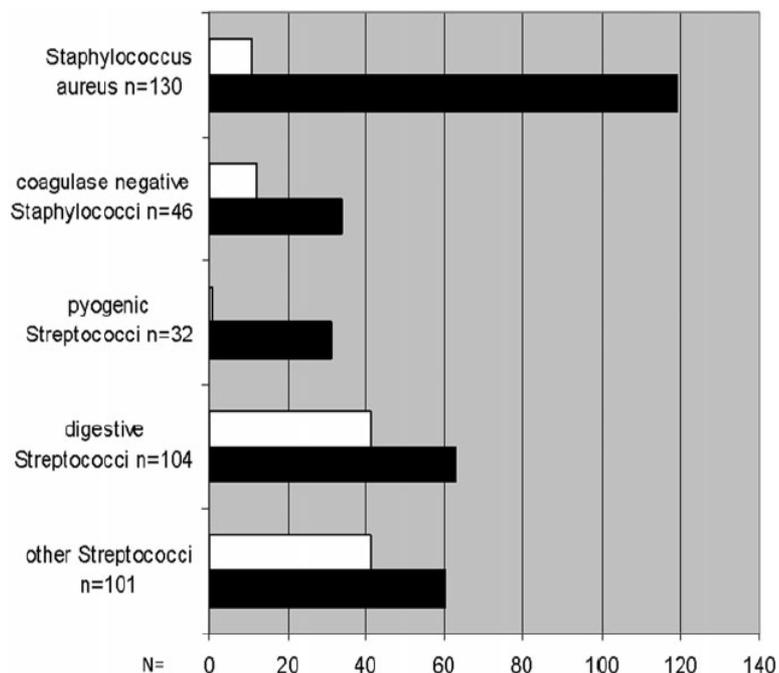
Respect des recommandations ??

- 13 centres spécialisés dans EI (réputation, publications)
- Situations cliniques avec questions sur la pratique de l'antibiothérapie dans leur service
- Respect des recos dans 58% des cas
 - 100% quand situation « simple »
 - 54 à 58% sur EI à staphylocoque
 - 0 à 15% sur EI à hémocultures –
- Faites ce que je dis pas ce que je fais !!!!
- Recos : faible niveau preuve avec écart des pratiques sur les situations les plus difficiles

ORIGINAL ARTICLE

Time interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis

Yohan N'Guyen^a, Xavier Duval^{b,†}, Matthieu Revest^c, Matthieu Saada^d, Marie-Line Erpelding^e, Christine Selton-Suty^f, Coralie Bouchiat^g, François Delahaye^h, Catherine Chirouzeⁱ, François Alla^j, Christophe Strady^k, and Bruno Hoen^{l,m,†}: The AEPEI study group*



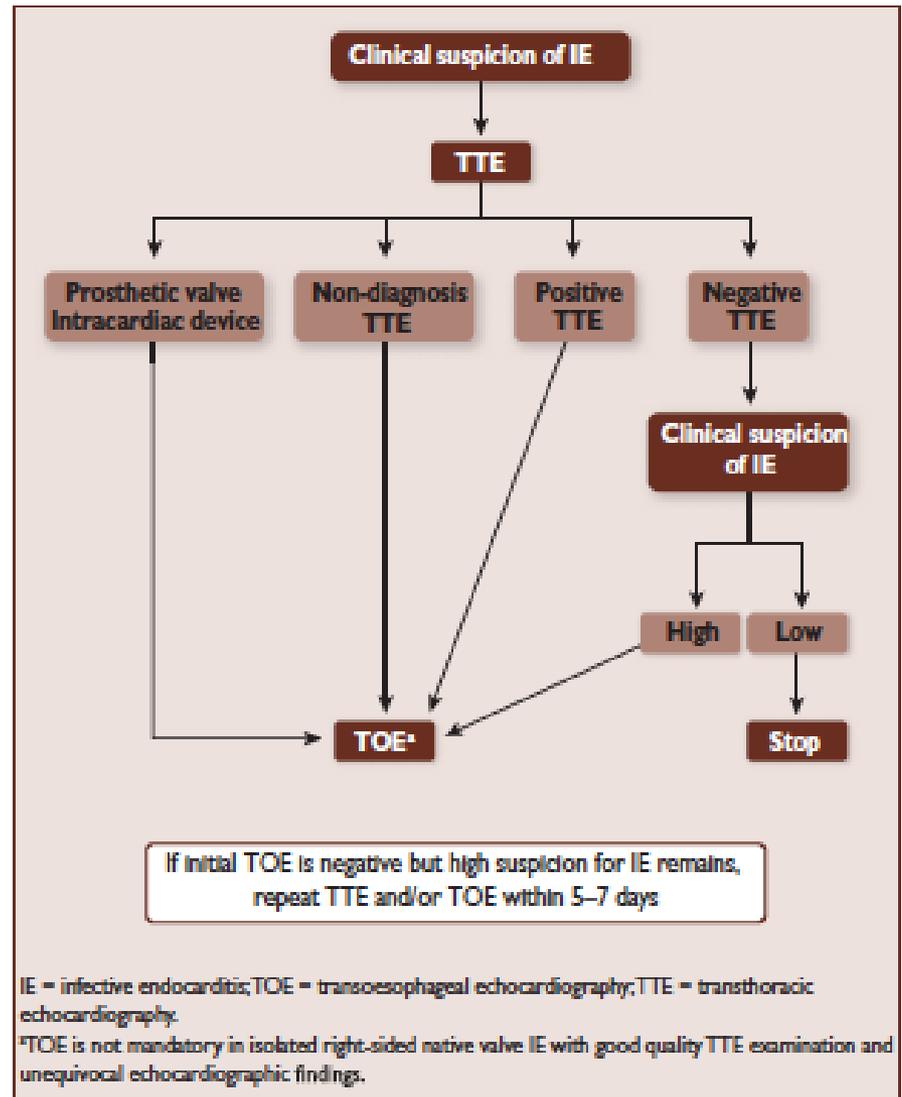
- Barres noires : n=362
Délai 1ers symptômes /diagnostic < 1mois
- Barres Blanches : n=124
Délai 1ers symptômes /diagnostic > 1mois

Principaux messages

- **EI de diagnostic tardif** : entérocoques, strepto digestifs et oraux
 - >1 mois : 25% ; >3 mois : 8%
 - Fièvre absente dans 25% des cas
 - Tableaux aspécifiques : perte de poids, asthénie...
 - Intérêt des hémocultures systématiques sur tableau aspécifique si cardiopathie à risque/souffle cardiaque
 - Taille végétation + importante, dégâts valvulaires plus fréquents et recours à la chir plus fréquent / diagnostic précoce

ESC 2015 : ETT et ETO

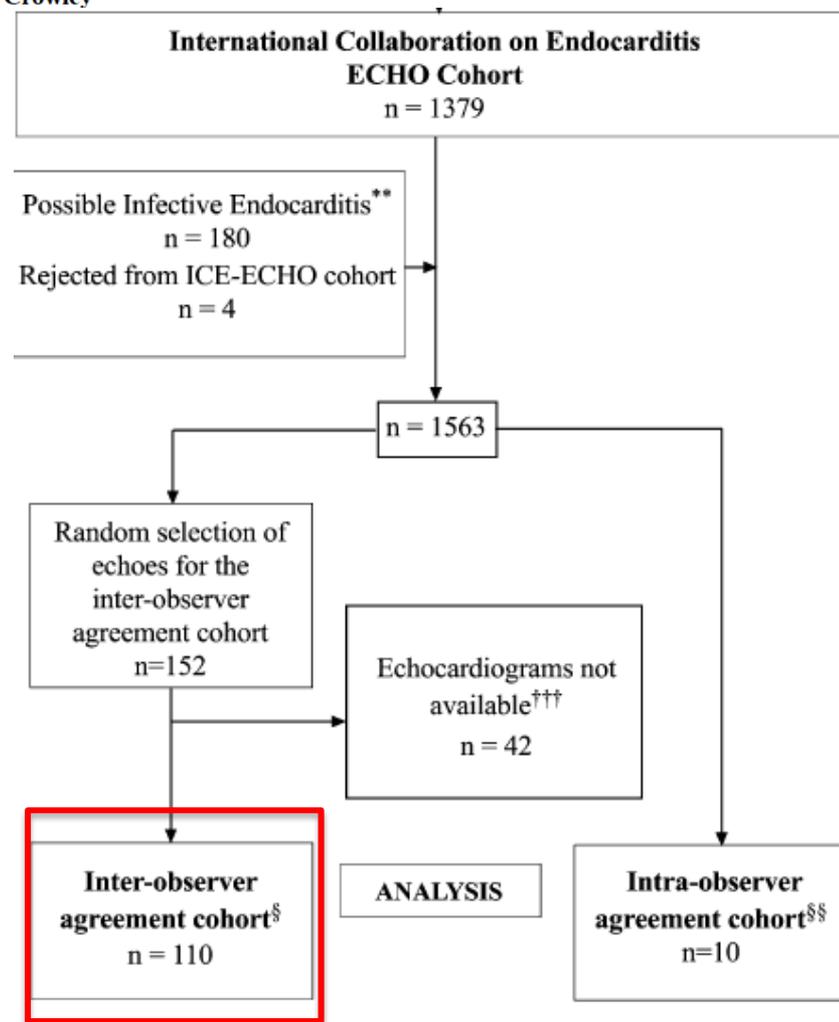
- ETO pour tous ???



Echocardiographic agreement in the diagnostic evaluation for infective endocarditis

Trine Kiøllerich Lauridsen^{1,2} · Christine Selton-Suty³ · Steven Tong⁴ · Luis Afonso⁵ · Enrico Cecchi⁶ · Lawrence Park¹ · Eric Yow⁷ · Huiman X. Barnhart⁷ · Carlos Paré⁸ · Zainab Samad¹ · Donald Levine⁵ · Gail Peterson⁹ · Amy Butler Stancoven^{10,11} · Magnus Carl Johansson¹² · Stuart Dickerman¹³ · Syahidah Tamin¹⁴ · Gilbert Habib¹⁵ · Pamela S. Douglas^{1,7} · Niels Eske Bruun^{2,16} · Anna Lisa Crowley^{1,7}

	κ_{weighted} (95% CI)	
	Transthoracic echocardiograms (n=47)	Transesophageal echocardiograms (n=63)
<i>Vegetation present</i>		
Mitral vegetation	0.79 (0.71, 0.98)	0.95 (0.90, 0.99)
Aortic vegetation	0.91 (0.80, 1.00)	0.89 (0.80, 0.99)
Tricuspid vegetation	0.96 (0.92, 1.00)	0.89 (0.78, 1.00)
Device vegetation	0.66 (0.03, 1.00)	1.00
<i>Valvular regurgitation</i>		
Mitral regurgitation	0.75 (0.62, 0.87)	0.89 (0.83, 0.95)
Aortic regurgitation	0.84 (0.73, 0.96)	0.93 (0.88, 0.97)
Tricuspid regurgitation	0.61 (0.35, 0.86)	0.68 (0.49, 0.88)
<i>Complications present</i>		
Perforation mitral	0.45 (0.01, 0.90)	0.94 (0.82, 1.00)
Perforation aortic	0.79 (0.39, 1.00)	1.00
Abscess mitral	0.37 (0.00, 0.93)	1.00
Abscess aortic	0.79 (0.39, 1.00)	0.80 (0.61, 0.99)
<i>Vegetation characteristics</i>		
Vegetation mobility	0.58 (0.21, 0.95)	0.72 (0.55, 0.89)
Vegetation size	0.74 (0.57, 0.90)	0.74 (0.57, 0.90)



Echographie cardiaque et la vraie vie

- Qui demande et sur quels critères ???
 - Médecin expérimenté sur ensemble arguments
 - Hémocultures + et critères prédictifs d'EI ???
 - Bactériémie à SA : FdR cohorte Virsta
 - Bactériémie à entérocoque : Nova score
- Qui retient l'indication ou non et avec quel délai ?? Qui fait l'échographie ???
 - Du fax ...au laboratoire d'échographie !!!!

Bouza E et al CID 2015

Cas clinique

- Homme 67 ans
 - Poids 140 kg pour 1m75
 - Prothèse valvulaire Ao mécanique (09/2015)
 - Fièvre à 40°, marbré, TA à 6 de systolique
 - Faible échogénicité en ETT : doute sur végétation Ao
 - Créatinine à 210 $\mu\text{mol/l}$, clairance MDRD à 27 ml/min
 - Avis infectieux enUSIC



Traitement empirique initial en cas de signe de gravité avec présomption d'endocardite aiguë



Antibiotique	Dosage et voie	Classe (Niveau)	Commentaires
Endocardite communautaire sur valve native ou sur valve prothétique (≥ 12 mois post chirurgicale)			
Amoxicilline <i>avec</i> (Cl)Oxacilline	200 mg/kg/j, IV en 6 injections	IIa(C)	Patient avec endocardite à hémocultures négatives: avis infectiologue
<i>avec</i> Gentamicine ¹	150 mg/kg/j, IV, en 4-6 injections		
	3 mg/kg/j, IV, en 1 injection		
Vancomycine <i>avec</i> Gentamicine	30-60 mg/kg/j, IV en perfusion continue (après dose de charge de 30 mg/kg)	IIb(C)	Si allergie aux pénicillines
	3 mg/kg/j, IV, en 1 injection		
Endocardite précoce sur valve prothétique (< 12 mois) ou nosocomiale ou associée aux soins			
Vancomycine ¹ <i>avec</i>	30 à 60 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue (après une dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	I(B)	Rifampicine : <ul style="list-style-type: none"> • Uniquement pour les valves prothétiques • Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai Pour les EI associés aux soins, si prévalence SARM > 5%, certains experts recommandent cloxaciline + vancomycine jusqu'à antibiogramme
Gentamicine ² <i>avec</i>	3 mg/kg/j, IV, en 1 injection	I(B)	
Rifampicine	900 mg (< 70 kg) ou 1200 mg (> 70 kg), IV ou PO en 1 ou 2 injections ou prises	I(B)	

1. Concentration sérique résiduelle (ou à l'équilibre) de vancomycine : 15-20 mg/L
2. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine

Poids 142 kg : en pratique ???

- Obésité :
 - Augmentation de la masse grasse et du débit cardiaque : modification de la pharmacocinétique
 - Risque de sous dosage si doses habituelles
 - Risque de surdosage si utilisation du poids réel et poso en mg/kg
- Posologie en mg/kg :
 - à partir du poids réel ?
 - À partir d'un poids réduit à l'intuition !!! (100-110??)
 - Calcul du Poids ajusté

COMMENT ÉVALUER LE POIDS

- **Poids réel mesuré**

- **Poids idéal**

- Homme → $49,9 + 0,89(\text{taille en cm} - 152,4)$
- Femme → $45,4 + 0,89(\text{taille en cm} - 152,4)$

Tient compte du sexe et de la taille mais pas de la composition corporelle

- **Poids ajusté**

- Poids idéal + F_c^* (poids réel mesuré – poids idéal)

Tient compte du sexe, de la taille et du poids en « enlevant » la masse

* F_c facteur de correction variable en fonction de l'antibiotique

β lactamines → poids ajusté = poids idéal + $0,3(\text{poids réel mesuré} - \text{poids idéal})$

Attention : Il faut adapter à chaque molécule :

Amoxicilline/Oxacilline	A adapter en fonction des valeurs de CMI Fractionner les doses totales importantes
-------------------------	---

Aminosides → poids ajusté = poids idéal + $0,4(\text{poids réel mesuré} - \text{poids idéal})$

Le suivi des pics et des résiduelles permettra de corriger les injections suivantes.

Poids ajusté B-lact = 94 kg

Poids ajusté Aminosides = 99 kg

En pratique ?

- Pas de pénicilline du groupe M
Cf communication R. Gauzit
- Amoxicilline et cefazoline = adaptation à la clairance ?
 - À l'intuition avec son expérience
 - GPR
 - Autre

Adaptation posologie amoxicilline

- Objectif de 200 mg/kg/jour :
 - Adaptation de la posologie si Cl creat < 30ml/min
 - 14 ml/min < Cl creat < 30 ml/min : 100 mg/kg/j
 - Cl Creat < 15ml/min : 50mg/kg/jour
- Site GPR : www.sitegpr.com
 - Mise à jour 12/04/2017
 - Références « indications objectif de posologie » (dont celle de l'ESC 2015).
 - Références « adaptations de la posologie »



Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock

- Adaptation posologie de la cefazoline IV :
 - Objectif de posologie : 80-100 mg/kg/jour

Clairance de la créatinine	Dose de charge	Dose d'entretien
50 à 20 ml/mn	500 mg	1g par jour toutes les 6 h ou 2g toutes les 12 h
20 à 10 ml/mn	500 mg	1g toutes les 12 h ou 2g toutes les 24 h
10 à 5 ml/mn	500 mg	2g toutes les 24-36 h ou 2g toutes les 48-72 h
< 5 ml/mn sujets hémodialysés	500 mg voie I.V.	500 mg toutes les 72 heures

- Dosages en SMIT et réa (n=14 dont 5 IR) :
 - Conc efficace y compris si cl creat < 50 ml/min
 - concentration plasmatique moyenne de 61,9mg/l (min=22,17, max=135), et de 60,7mg/l chez les patients avec une clairance <50ml/min.

EI et insuffisance rénale aiguë

ESC 2015 : 20 lignes, IRA survient dans 6 à 30%

Table 1. KDIGO classification for AKI [10].

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5-1.9 times baseline or 0.3 mg/dL ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$) increase	$< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ for 6-12 h
2	2-2.9 times baseline	$< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ for $\geq 12 \text{ h}$
3	3 times baseline or increase in serum creatinine to $\geq 4 \text{ mg/dL}$ ($\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$) or initiation of renal replacement therapy or in patients < 18 years, decrease in eGFR to $< 35 \text{ mL/min/1.73m}^2$	$< 0.3 \text{ mL/kg/h}$ for $\geq 24 \text{ h}$ or anuria

EI et insuffisance rénale aiguë

- Étude monocentrique rétrospective 2010-2015 : 112 patients
 - 68,8% développent une AKI (n=77)
 - 48% AKI stade 1 (n=37)
 - 25% stade 2 (n=19)
 - 27% stade 3 (n=21)
 - Type de néphropathie étiquetée chez 37 patients
 - Néphrite tubulo-intersticielle due au sepsis sévère ou toxique (n=20)
 - Glomérulonéphrite aiguë (n=4)
 - Association des 2 atteintes (n=20)
 - Cristallurie à l'amoxicilline (n=1)

EI et IRA

- Facteurs de risque significatifs d'AKI (ajustés sur âge, diabète et nombre injections d'iode)
 - Insuffisance cardiaque aigue
 - EI sur prothèse
 - Exposition à la vancomycine
- Conséquences sur prise en charge :
 - Mortalité de 13% chez AKI vs 2,9% chez non AKI (p=0,17)
 - Durée d'hospitalisation plus longue (p=0,007)
 - Adaptation doses AB dans 21,3%
 - Changement AB dans 21,5%

Cristaux d'amoxicilline

- Excrétion rénale :
 - 90% tubulaire proximale
 - 10% glomérulaire
- Délai médian après administration :
 - de 15j [3-27]
 - Puis IRA dans un délai médian de 2j [0-3]
- Expression variée
 - Asymptomatique
 - Cristallurie macroscopique
 - Lithiase
 - Hématurie
 - Insuffisance rénale aiguë
 - Précipitation intratubulaire ou IRA obstructive
 - Parfois sévère
 - Toujours résolutive

Fogazzi GB et al. The urinary sediment –an integrated view. 3rd Edition. 2010

Hentzien M et al. Lancet 2015

Zeller V et al AAC 2016



- **Cristaux d'amoxicilline trihydratés**
- Facteurs favorisant :
 - Faible débit urinaire
 - pHu entre 5 et 7
 - Densité U élevée
 - Fortes doses d'amoxicilline
 - Vitesse d'administration
 - Dose unitaire > 2g?
- Prévention :
 - Hyperhydratation
 - Alcalinisation
 - Dosage médicamenteux et adaptation
 - Modalités d'administration ?



Fogazzi GB et al. The urinary sediment –an integrated view. 3rd Edition. 2010

Hentzien M et al. Lancet 2015.

Comment la rechercher?



- Examen direct des urines + lumière polarisée
 - Sur les premières urines du matin de préférence
 - Pot envoyé (Pas de mise en tube)
 - Acheminé en moins de 2h au laboratoire
 - pHmètre + densité urinaire
 - Homogénéisation par retournement
- Spectrophotométrie infrarouge sur culot sec

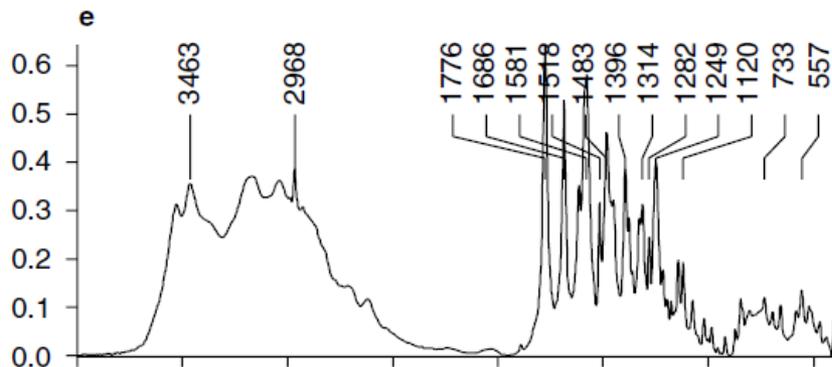


Figure 6 Calcul d'amoxicilline.

Incidence, facteurs de risque et impact sur la fonction rénale de l'apparition d'une cristallurie sous fortes doses d'amoxicilline I.V.

-

PROTOCOLE CRISTAMOX



CHU DE REIMS

HENTZIEN Maxime

Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease

Forestier E et al. 2016

- Vieillissement de la population atteinte d'EI
 - Vieillissement de la population
 - Valvulopathies dégénératives,
 - PM, PV, TAVI
- Pas d'adaptation des recos / comorbidités et statut fonctionnel
 - Risque toxique des posologies à hautes doses des AB,
 - Interactions
 - place de la chirurgie/statut fonctionnel
 - hospitalisations longues délétères
 - Nécessité d'évaluation / gériatres

Table I Adaptation and alternatives to 2015 guidelines on IE suggested according to elder's comorbidities and functional status^{10,11}

	Guidelines	Suggested in elderly
Transesophageal echography	In all cases except negative TTE and low clinical suspicion	In case of major confusion and agitation exposing to excess risk of the procedure, consider only repeated TTE in patients contraindicated to surgery
Aminoglycosides	Combined to penicillin A or G or vancomycin in case of streptococcal or enterococcal or staphylococcal endocarditis as stated	Consider aminoglycoside free regimens to avoid renal toxicity
Vancomycin	First-line therapy in β -lactam allergic patients or in case of MRSA	Consider daptomycin to avoid renal toxicity
Therapeutic drug monitoring	Only for vancomycin and aminoglycosides	Consider also for all β -lactams to avoid overdose and underdose adverse effects (neurological toxicity) and inefficacy, respectively
Intravenous therapy	Throughout the antibiotic therapy in all cases	Consider oral or subcutaneous route for antibiotic therapy if infection is under control and in case of poor venous access and/or agitation
Outpatient parenteral therapy	Only in reliable and compliant patients living close to the hospital	Consider in patients for whom the hospital stay is the most deleterious regarding their functional and cognitive decline, especially for elderly living in long-term care facilities

Cohorte : Ederl IE : résultats en 2018



Endocardite à *Enterococcus faecalis* (2)

- **L'association amoxicilline / ceftriaxone** est à privilégier en cas de risque de toxicité rénale ou vestibulo-cochléaire des aminosides, **notamment si DFG < 50 ml/mn**
 - La ceftriaxone est administrée en 2 injections/jour
 - Traitement de 6 semaines, même si valve native
 - La ceftriaxone peut être remplacée par le céfotaxime

Endocardites à staphylocoques (2)



- **Positionnement de la daptomycine**
 - Alternative à la vancomycine pour les endocardites sur valve prothétique et pour les endocardites sur valve native, **surtout si** :
 - **CMI vancomycine > 1 mg/l**
 - **échec thérapeutique sous vancomycine**
 - **insuffisance rénale non dialysée**
- **Modalités d'utilisation de la daptomycine**
 - **Bithérapie** si traitement de rattrapage après échec de la vancomycine OU CMI vancomycine > 1 mg/L
 - **Trithérapie** si endocardite sur prothèse

Durée d'hospitalisation : 60J +/-46 (EI 2008)

ESC 2015

Table 21 Criteria that determine suitability of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis (adapted from Andrews et al.²⁰⁵)

Phase of treatment	Guidelines for use
Critical phase (weeks 0–2)	<ul style="list-style-type: none">• Complications occur during this phase• Preferred inpatient treatment during this phase• Consider OPAT if: oral streptococci or <i>Streptococcus bovis</i>,^a native valve,^b patient stable, no complications
Continuation phase (beyond week 2)	<ul style="list-style-type: none">• Consider OPAT if medically stable• Do not consider OPAT if: HF, concerning echocardiographic features, neurological signs, or renal impairment
Essential for OPAT	<ul style="list-style-type: none">• Educate patient and staff• Regular post-discharge evaluation (nurses 1/day, physician^c in charge 1 or 2/week)^d• Prefer physician-directed programme, not home-infusion model

- Phase J0-J15 :
 - Surveillance hospitalière
 - Tt ambulatoire si EI valve native à strepto non compliquée
- Phase >J15 :
 - Tt ambulatoire sauf si Ins Card, complications neuro, Ins Ren, et données echo OK
 - Suivi tous les 15j par le médecin référent
 - Communication avec équipe en charge à domicile+++



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses xxx (2016) xxx–xxx

Recommandation/Recommandations

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier[◇]

P. Longuet^a, A.L. Lecapitaine^b, B. Cassard^c, R. Bastita^d, R. Gauzit^{e,*}, P. Lesprit^f, R. Haddad^g,
D. Vanjak^h, S. Diamantisⁱ, Groupe des référents en infectiologie d'Ile-de-France (GRIF)

MOLÉCULE	CONCENTRATION MAXIMALE SOUHAITÉE	SOLUTÉ DE DILUTION	STABILITÉ	NOMBRES DE PASSAGES PAR JOUR NÉCESSAIRES SELON POSOLOGIE JOURNALIÈRE	DISPONIBILITÉ DE L'ANTIBIOTIQUE
PÉNICILLINE G	200 000 U/ml	NaCl	12h à 25°	2 passages/ jour	H
AMOXICILLINE*	20 mg/ml	NaCl	8h à 25°	2 à 3 passages/ jour	H
CLOXACILLINE	50 mg/ml	G5	24h à 23°	2 passages/ jour en l'absence de données au-delà de 23° en HAD	H
CÉFAZOLINE	100 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H

Relai pos ?

- Expérience de l'HEGP :
 - Cohorte de 426 patients ; 25% liées aux soins ; 22% DC
 - 214 patients switch Tt IV / Tt Oral avec délai médian de 21j
 - Moins de comorbidités
 - Moins graves à l'entrée
 - Moins d'EI à *Staphylococcus aureus*
 - Type de relai :
 - Amoxicilline n=109
 - Association : clindamycine, FQ, Rifampicine et amoxicilline (n=49)
 - Suivi : 2 rechutes et 4 réinfections
 - Pas de lien switch oral-DC et switch oral-rechutes/réinfections

Relai pos : étude RODEO

- Étude randomisée ouverte multicentrique
- Relai pos dans EI après au moins 10j de Tt IV
- Bras « intervention » :
 - Staphylocoque : Rifampicine (600mg à 900 mg/j) + levofloxacin (500 à 750 mg/j)
 - Streptocoques : amoxicilline de 1,5g à 2g trois fois/j
- Critères d'exclusions : Clairance creat <60 et obésité

Conclusions

- Formation sur hémocultures y compris en l'absence de fièvre en dehors de nos services
- Organisation de la filière diagnostique en amont (ETT et ETO)
- Utilisation d'outils permettant de rationaliser nos prescriptions :
 - Obésité
 - Adaptation des doses initiales à la clairance de creat mais aussi en cours d'évolution
- Penser aux cristaux d'amoxicilline et à leur recherche

Conclusions

- Adapter notre prise en charge pour les patients gériatriques avec statut fonctionnel altéré (avis du gériatre)
- Raccourcissement de la durée d'hospitalisation avec antibiothérapie parentérale à domicile voire relai pos
- Bref de « l'évidence based medicine » au « bon sens based medicine »