

JNI 21^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Poitiers
et la région Nouvelle Aquitaine
Palais des Congrès du Futuroscope
du mercredi 9 septembre 2020
au vendredi 11 septembre 2020



La rifampicine améliore-t-elle le pronostic des endocardites à *Staphylococcus* sp. sur prothèse ?

Audrey Le Bot, Raphaël Lecomte, Pierre Gazeau, François Bénézit, Cédric Arvieux, Séverine Ansart, David Boutilie, Rozenn Le Berre, Céline Chabanne, Mathieu Lesouhaitier, Loren Dejoies, Erwan Flécher, Jean-Marc Chapplain, Pierre Tattevin, Matthieu Revest pour le **Groupe d'Epidémiologie et Recherche en Infectiologie du Centre et de l'Ouest**



21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020



1

JNI 21^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Poitiers
et la région Nouvelle Aquitaine
Palais des Congrès du Futuroscope
du mercredi 9 septembre 2020
au vendredi 11 septembre 2020



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

Intervenant : Le Bot Audrey

Titre : La rifampicine améliore-t-elle le pronostic des endocardites à *Staphylococcus* sp. sur prothèse ? Une étude rétrospective multicentrique

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON



Introduction (1)

- Endocardite infectieuse sur prothèse : *Staphylococcus* sp,
1^e germe impliqué¹
 - 1) *Staphylococcus aureus* (SA) : 23%
 - 2) Staphylocoques à coagulase négative (SCN) : 17%
- Mortalité élevée²

Près de 50% de mortalité intra-hospitalière si SA



Introduction (2)



HA 2015

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ¹	Level ¹
Prosthetic valves				
Methicillin-susceptible staphylococci				
(Flu)cloxacillin or oxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I	B
with Rifampin ^e	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B
and Gentamicin ^f	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B
Paediatric doses:^g Oxacillin and (flu)cloxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses				
Penicillin-allergic patients^h and methicillin-resistant staphylococci				
Vancomycin ^b	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	≥ 6	I	B
with Rifampin ^e	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B
and Gentamicin ^f	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B
Paediatric dosing:^g As above				

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation
Oxacillin-susceptible strains			
Nafcillin or oxacillin	12 g/24 h IV in 6 equally divided doses	≥6	Class I; Level of Evidence B
Plus Rifampin	900 mg per 24 h IV or orally in 3 equally divided doses	≥6	
Plus Gentamicin [†]	3 mg/kg per 24 h IV or IM in 2 or 3 equally divided doses	2	
Oxacillin-resistant strains			
Vancomycin	30 mg/kg 24 h in 2 equally divided doses	≥6	Class I; Level of Evidence B
Plus Rifampin	900 mg/24 h IV/PO in 3 equally divided doses	≥6	
Plus Gentamicin	3 mg/kg per 24 h IV/IM in 2 or 3 equally divided doses	2	



21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Introduction (3)

- Pourquoi s'intéresser à la rifampicine dans les endocardites ?
 - Des arguments expérimentaux forts :
 - Diffusion dans le biofilm¹
 - Action sur les bactéries en phase stationnaire²
 - Des arguments cliniques forts ?

1 : Zheng Z et al.. AAC 2002;46(3):900-903.

2 : Zimmerli et al. JAC 1994;33:959-67



Introduction (3)

- Pourquoi s'intéresser à la rifampicine dans les endocardites ?
 - Des arguments expérimentaux forts :
 - Diffusion dans le biofilm¹
 - Action sur les bactéries en phase stationnaire²
 - Des arguments cliniques forts :
 - Dans les infections sur matériel ostéo-articulaire³

1 : Zheng Z et al.. AAC 2002;46(3):900-903.

2 : Zimmerli et al. JAC 1994;33:959-67

3 : Zimmerli et al. JAMA 1998;279(19):1537-1541



Introduction (3)

- Pourquoi s'intéresser à la rifampicine dans les endocardites ?
 - Peu d'études cliniques :
 - Rétrospectives, anciennes, petits effectifs^{1,2}
 - Effet possiblement délétère sur valves natives³
 - Pas d'effet retrouvé sur la survie ou les rechutes après chirurgie dans une étude plus récente⁴



1 : Karchmer AW et al. *Ann Intern Med* 1983;98(4):447-455
2 : Karchmer AW et al. *Rev Infect Dis* 1983;5 Suppl 3:S543-548
3 : Riedel et al. *AAC* 2008;52(7):2463-7
4 : Schresta et al. *Ann Thorac Surg* 2016;101(6):2243-22

Introduction (3)

- Pourquoi s'intéresser à la rifampicine dans les endocardites ?
 - Peu d'études cliniques :
 - Rétrospectives, anciennes, petits effectifs^{1,2}
 - Effet possiblement délétère sur valves natives³
 - Pas d'effet retrouvé sur la survie ou les rechutes après chirurgie dans une étude plus récente⁴
 - Et des difficultés en pratique : effets indésirables⁵, interactions médicamenteuses⁶

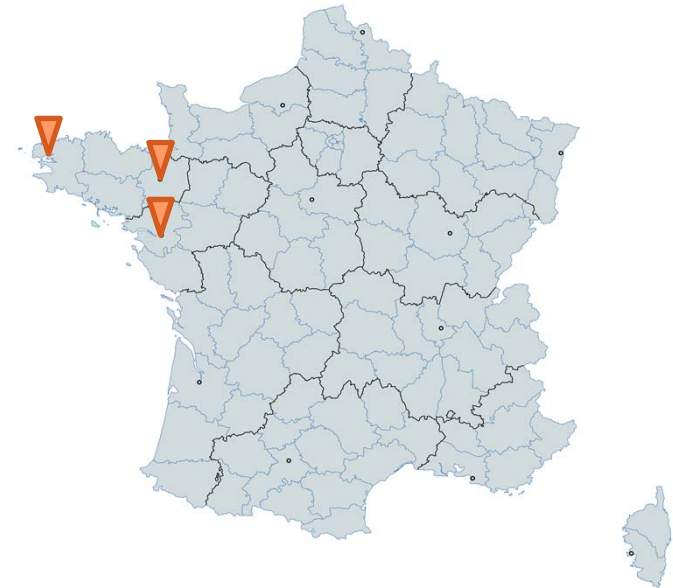


5 : Galar A et al. *Clin Microbiol Rev* 2019;32(2)

6 : Niemi M et al. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(9):819-850

Patients et méthode (1)

- Rétrospectif multicentrique
- Et *Staphylococcus* sp. sur prothèse valvulaire
 - Duke certain ou possible
 - 2000/2010 - 2018
- Hors prothèse vasculaire et TAVI



21^{es} JNIP, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020



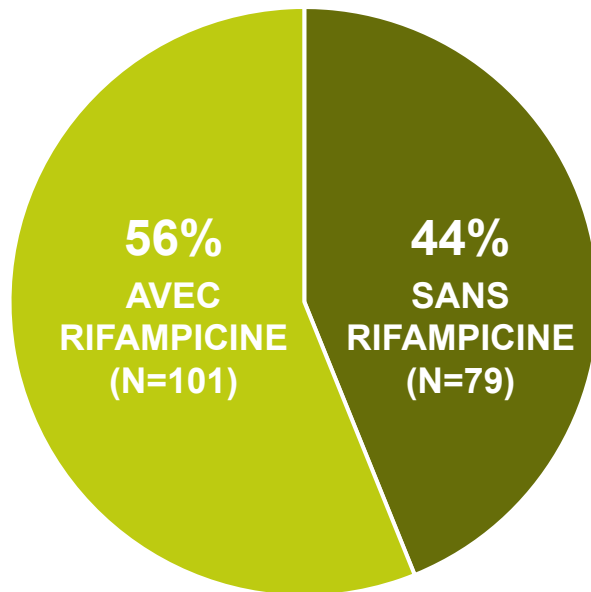
Patients et méthode (2)

- Critères de jugement :
 - Mortalité à 1 an
 - Mortalité intrahospitalière
 - Rechute
 - Durée d'hospitalisation
 - Déséquilibre AVK, complications hémorragiques

Résultats et discussion (1)



- 180 épisodes :



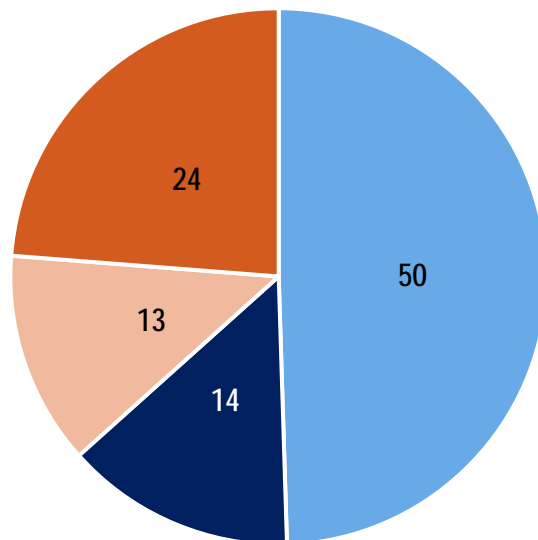
- 149 (83%) Duke certain
- 67 (37%) Valve mécanique
- 114 (64%) *S. aureus*
- 51 (28%) chirurgie valvulaire
 - Dont 48 (94%) chirurgie précoce

Résultats et discussion (1)

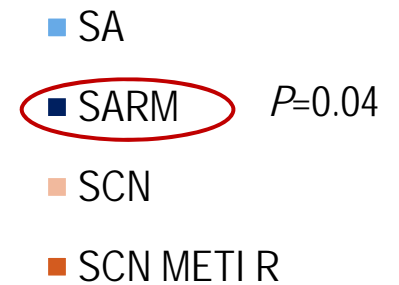
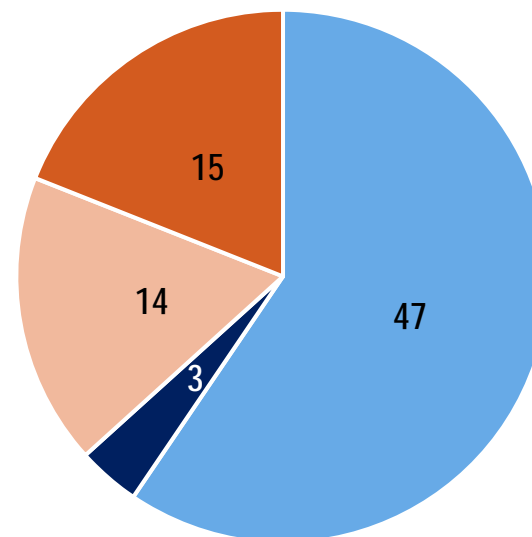


- 180 épisodes :

AVEC RIFAMPICINE



SANS RIFAMPICINE



Résultats et discussion (2)



Variable	Rifampin-based combination (n=101)	No rifampin (n=79)	Odd-Ratio (CI 95%)	P Value
Mortality				
In-hospital mortality	26 (25.7)	16 (20.3)	1.4 (0.67-2.77)	.49
Six-month mortality	36 (35.6)	22 (27.8)	1.4 (0.76-2.72)	.34
One-year mortality	38 (37.6)	25 (31.6)	1.2 (0.66-2.28)	.62
Relapse	6 (5.9)	7 (8.9)	0.64 (0.21-2.02)	.65
Vitamin K antagonist imbalance during endocarditis	15 (42.9)	6 (22.2)	2.63 (0.85-8.11)	.15
Bleeding complication	13 (12.8)	10 (12.7)	1.02 (0.42-2.46)	.85
Length of stay, days	42.3 ± 18.6	31.3 ± 14.0	-	<.0001

Résultats et discussion (2)



Variable	Rifampin-based combination (n=101)	No rifampin (n=79)	Odd-Ratio (CI 95%)	P Value
Mortality				
In-hospital mortality	26 (25.7)	16 (20.3)	1.4 (0.67-2.77)	.49
Six-month mortality	36 (35.6)	22 (27.8)	1.4 (0.76-2.72)	.34
One-year mortality	38 (37.6)	25 (31.6)	1.2 (0.66-2.28)	.62
Relapse	6 (5.9)	7 (8.9)	0.64 (0.21-2.02)	.65
Vitamin K antagonist imbalance during endocarditis	15 (42.9)	6 (22.2)	2.63 (0.85-8.11)	.15
Bleeding complication	13 (12.8)	10 (12.7)	1.02 (0.42-2.46)	.85
Length of stay, days	42.3 ± 18.6	31.3 ± 14.0	-	<.0001

Résultats et discussion (2)



Variable	Rifampin-based combination (n=101)	No rifampin (n=79)	Odd-Ratio (CI 95%)	P Value
Mortality				
In-hospital mortality	26 (25.7)	16 (20.3)	1.4 (0.67-2.77)	.49
Six-month mortality	36 (35.6)	22 (27.8)	1.4 (0.76-2.72)	.34
One-year mortality	38 (37.6)	25 (31.6)	1.2 (0.66-2.28)	.62
Relapse	6 (5.9)	7 (8.9)	0.64 (0.21-2.02)	.65
Vitamin K antagonist imbalance during endocarditis	15 (42.9)	6 (22.2)	2.63 (0.85-8.11)	.15
Bleeding complication	13 (12.8)	10 (12.7)	1.02 (0.42-2.46)	.85
Length of stay, days	42.3 ± 18.6	31.3 ± 14.0	-	<.0001

Résultats et discussion (3)



- **Traitement par rifampicine :**
 - 33 jours (12,5 – 41,2)
 - 1200 mg/j (900 – 1200)
- **Motifs de l'arrêt de la rifampicine**
 - Fin de traitement : 50% des cas
 - Evènement indésirable : 27%
 - Perturbation BH, troubles digestifs, cytopénies, déséquilibre AVK, fièvre...

Résultats et discussion (4)



- Des facteurs de risque déjà connus de mortalité à 1an^{1,2} :
 - Duke certain (OR 7,15 (1,47-34,77), $p=0,018$)
 - SARM (OR 6,04 (1,34-27,26), $p=0,019$)
 - Emboles cérébraux (OR 2,95 (1,30-6,70), $p=0,009$)
- Et concernant la rifampicine :
 - Pas d'effet : OR 0,90 (0,38-2,11), $p=0,81$



Conclusions : dans notre étude



- Rifampicine et endocardite à Staphylocoque sur prothèse :

Conclusions : dans notre étude



- **Rifampicine et endocardite à Staphylocoque sur prothèse :**
 - Faible proportion de prescription au regard des recommandations
 - **Pas de bénéfice retrouvé sur la survie ou les rechutes**
 - Associée à une durée de séjour plus longue

Conclusions : en pratique clinique



- De forts arguments théoriques pour la prescription de rifampicine
- En cas de mauvaise tolérance ou de contre indication :
L'absence de rifampicine dans l'arsenal thérapeutique ne semble pas associée à un pronostic péjoratif

MERCI DE VOTRE ATTENTION