

CHU Hôpitaux de Bordeaux 16 juin 2017



Diagnostic & Traitement de l'Endocardite Infectieuse en 2017

Fabrice Camou
www.endocardites-aquitaine.fr

CFAR OPC CEEA université BORDEAUX ESA

CHU Hôpitaux de Bordeaux

liens d'intérêt infectiologie-réanimation, 2012-17

Allocations de recherche	Honoraires investigateur	Honoraires (orateur, board, lectures...)	Invitations (congrès et symposiums)
Novartis	Astellas, Cubist, Merck, Sanofi	Astellas, Basilea, Novartis, Pfizer	Astellas, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi, ViiV

Accelence CHU Hôpitaux de Bordeaux www.transparence.sante.gov

CHU Hôpitaux de Bordeaux

CHU Hôpitaux de Bordeaux 2015, année de l'Endocardite



ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)





Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association



Habil, Eur Heart J 2015. Baddour, Circulation 2015. SPLIF 2017

CHU Hôpitaux de Bordeaux 2015, année de l'Endocardite

Ce qui change...

1. Critères diagnostiques
2. Endocardites à entérocoque
3. Endocardites à staphylocoque
4. Traitement probabiliste
5. Endocarditis Team

CHU Hôpitaux de Bordeaux diagnostic

critères Majeurs	critères mineurs
1. Hémo-culture a. micro-organisme typique isolé dans 2 hémocultures distinctes S. viridans, S. gallolyticus, S. aureus, HACEK, entérocoque commensal b. micro-organisme compatible isolé dans plusieurs hémocultures espacées dans le temps I. > 2 séries prélevées > 12h d'intervalle II. 3 ou plus espacées de 2-4 séries (intervalle > 3h entre 1 ^{re} et dernière) c. <i>Coxiella burnetii</i> (hémoculture ou Ig G > 1/800) 2. Imagerie a. échographie I. végétation II. abscesses III. détachement de prothèse de valve	1. Prédisposition a. cardiopathie à risque b. toxicomanie 2. Fièvre > 38°C 3. Phénomène vasculaire (silencieux ou non) : embolie artérielle, infarctus pulmonaire, anévrisme infectieux, lésion de Janeway, hémorragie conjonctivale ou cérébrale 4. Phénomène immunologique : nodules d'Osler ou de Roth, glomérulonéphrite, facteur rhumatoïde 5. Hémo-culture ou Sérologie : positive sans critère majeur

Li, Clin Infect Dis 2000

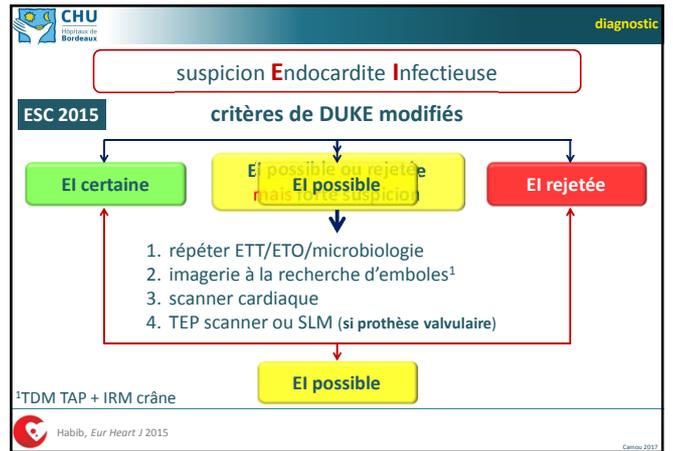
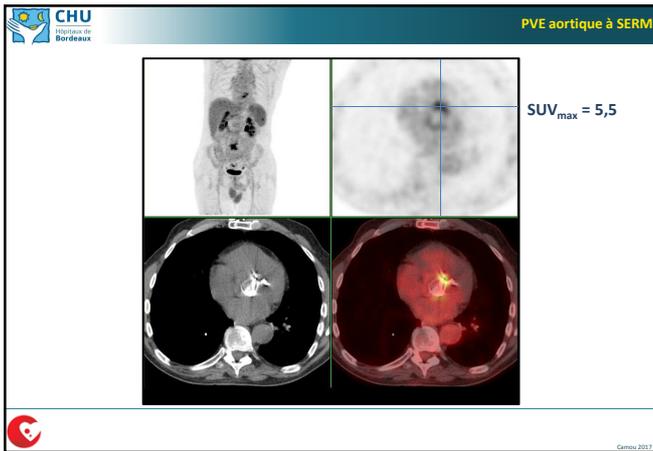
EI certaine 2Maj ou 1Maj + 3min ou 5min ou histologie
EI possible 1Maj + 1min ou 3min

CHU Hôpitaux de Bordeaux diagnostic

critères Majeurs	critères mineurs
1. Hémo-culture a. micro-organisme typique isolé dans 2 hémocultures distinctes S. viridans, S. gallolyticus, S. aureus, HACEK, entérocoque commensal b. micro-organisme compatible isolé dans plusieurs hémocultures espacées dans le temps I. > 2 séries prélevées > 12h d'intervalle II. 3 ou plus espacées de 2-4 séries (intervalle > 3h entre 1 ^{re} et dernière) c. <i>Coxiella burnetii</i> (hémoculture ou Ig G > 1/800) 2. Imagerie a. échographie I. végétation II. abscesses ou pseudo anévrisme ou fistule III. détachement de prothèse de valve IV. perforation ou perforation b. signal anormal de la prothèse en ¹⁸ F-FDG TEP scanner (si prothèse > 3 mois) OU SLIM	1. Prédisposition a. cardiopathie à risque b. toxicomanie 2. Fièvre > 38°C 3. Phénomène vasculaire (silencieux ou non) : embolie artérielle, infarctus pulmonaire, anévrisme infectieux, lésion de Janeway, hémorragie conjonctivale ou cérébrale 4. Phénomène immunologique : nodules d'Osler ou de Roth, glomérulonéphrite, facteur rhumatoïde 5. Hémo-culture ou Sérologie : positive sans critère majeur

Habil, Eur Heart J 2015

EI certaine 2Maj ou 1Maj + 3min ou 5min ou histologie
EI possible 1Maj + 1min ou 3min



- CHU Hôpital de Bordeaux
- 2015, année de l'Endocardite
- Ce qui change...
1. Critères diagnostiques
 2. Endocardites à entérocoque
 3. Endocardites à staphylocoque
 4. Traitement probabiliste
 5. Endocarditis Team
- CHU Hôpital de Bordeaux
- © 2015

- CHU Hôpital de Bordeaux
- François, 78 ans
- Hospitalisé pour fièvre
 - Cancer de prostate opéré, insuffisance mitrale connue
 - Etat général conservé
 - 2 séries d'hémocultures positives à *E. faecalis* sauvage (amox-5)
 - ECBU stérile
 - ETT : IM minime, FeVG=45%, végétation mitrale de 8 mm
 - Scanner TAP normal
- CHU Hôpital de Bordeaux
- © 2015

- CHU Hôpital de Bordeaux
- François, 78 ans
- Quelles sont les options thérapeutiques ?
- a. amoxicilline 4 semaines (+ gentamicine 3-5 j)
 - b. amoxicilline + ceftriaxone 4 semaines
 - c. amoxicilline + ceftriaxone 6 semaines
 - d. amoxicilline + gentamicine 4 semaines
 - e. amoxicilline + gentamicine 6 semaines
- CHU Hôpital de Bordeaux
- © 2015

- CHU Hôpital de Bordeaux
- François, 78 ans
- Quelles sont les options thérapeutiques ?
- a. amoxicilline 4 semaines (+ gentamicine 3-5 j)
 - b. amoxicilline + ceftriaxone 4 semaines
 - c. amoxicilline + ceftriaxone 6 semaines
 - d. amoxicilline + gentamicine 4 semaines
 - e. amoxicilline + gentamicine 6 semaines
- CHU Hôpital de Bordeaux
- © 2015

CHU Hôpital de Bordeaux *E. faecalis*

amoxicilline 2 g x 6 + $\left\{ \begin{array}{l} \text{gentamicine 3 mg/kg/j (QD ou BID ou TID) : n=87} \\ \text{versus} \\ \text{ceftriaxone 2 g BID : n=159} \end{array} \right.$

- souches amox-S (HLAR uniquement dans le bras AC)
- traitement de **4 à 6 semaines** (minimum 2 sem de gentamicine dans le bras AG)

Fernández-Hidalgo, *Clin Infect Dis* 2013

CHU Hôpital de Bordeaux *E. faecalis*

amoxicilline 2 g x 6 + $\left\{ \begin{array}{l} \text{gentamicine 3 mg/kg/j (QD ou BID ou TID) : n=87} \\ \text{versus} \\ \text{ceftriaxone 2 g BID : n=159} \end{array} \right.$

- rationnel
 - l'amoxicilline sature partiellement les PLP 4 et 5 (bas PM) ce qui est suffisant pour exercer une action bactéricide
 - la ceftriaxone sature partiellement les PLP 2 et 3 (haut PM) mais cela est insuffisant pour exercer une action bactéricide
 - l'association est bénéfique pour chaque antibiotique et renforce la bactéricidie globale (synergie)

⚠ non valable pour *E. faecium* ⚠

Fernández-Hidalgo, *Clin Infect Dis* 2013. Mainardi, *AAC* 1995. Chavanet, *JAC* 1998

CHU Hôpital de Bordeaux *E. faecalis*

amoxicilline 2 g x 6 + $\left\{ \begin{array}{l} \text{gentamicine 3 mg/kg/j (QD ou BID ou TID) : n=87} \\ \text{versus} \\ \text{ceftriaxone 2 g BID : n=159} \end{array} \right.$

- résultats : non infériorité **et** meilleure tolérance rénale

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* (4%)	0.67

Validé NVE et PVE 6 semaines

Fernández-Hidalgo, *Clin Infect Dis* 2013

CHU Hôpital de Bordeaux **2015, année de l'Endocardite**

Ce qui change...

1. Critères diagnostiques
2. Endocardites à entérocoque
- 3. Endocardites à staphylocoque**
4. Traitement probabiliste
5. Endocarditis Team

CHU Hôpital de Bordeaux **SAMS**

- souche méti-S = vancomycine proscrite

88 bactériémies à SAMS

vancomycine < pénicilline M

123 bactériémies à SAMS

vancomycine < céfazoline

Chang, *Medicine* 2003. Stryjewski, *Clin Infect Dis* 2007

CHU Hôpital de Bordeaux **SAMS**

- souche méti-S = vancomycine proscrite

mortalité à 30 jours (%)

CMI vancomycine élevée = pronostic réservé

Holmes, *J Infect Dis* 2011

CHU Bordeaux SAMS

- C1G préférable à la pénicilline M ?
 - pénurie de (cl)oxacilline injectable, alternative proposée par la SPILF : **céfazoline** (100 mg/kg/j en cas d'EI)
 - 4 études non contrôlées suggèrent un meilleur pronostic (tendance non significative en termes de mortalité)
- mais**
 - peu de données publiées
 - spectre plus large (risque d'infections à *Clostridium difficile*)
 - effet inoculum
 - souches de SAMS productrices de bêta-lactamases A (céfazoline-R)
 - risque d'hypovitaminose K (6 cas à Bordeaux) : posologie $\leq 6g/j$, attention à la rifampicine

SPILF 2016. Pollett, *Antimicrob Agents Chemother* 2016. Nannini, *Antimicrob Agents Chemother* 2013

CHU Bordeaux SARM

- souche méti-R = vancomycine possible
 - mais** si CMI > 1 mg/L : risque d'échec PK/PD
- alternative = daptomycine

Holmes, *J Infect Dis* 2011

CHU Bordeaux SARM

	vancomycine	daptomycine
mode d'action	inhibition de la synthèse du peptidoglycane (bactéries en division)	dépoliarisation membranaire par création de canaux Ca^{2+} (bactéries en division ou en phase stationnaire)
diffusion dans le biofilm		25-30%
bactéricidie dans le biofilm	modérée, retardée (h)	intense, précoce (min)
bactéricidie SAMS vs SAMR	inférieure	identique
seuil CMI SAMR	2 mg/L	1 mg/L

Moore, *Clin Infect* 2012. Cheng *Int J Antimicrob Agents* 2013. Smith, *Curr Infect Dis Rep* 2014. EUCAST 2016

CHU Bordeaux SARM

	vancomycine	daptomycine
PK	variabilité interindividuelle diffusion tissulaire < 20% EPA < 2h pour SA perf continue sur voie dédiée	cinétique linéaire excellente diffusion (hors SNC) EPA > 6h QD
toxicité	néphrotoxicité dans 15 à 40% dès 28 mg/L (diminuée en perfusion continue) FDR : aminosides	élévation des CPK dans 5% (si $Cl_{créat} < 30$ mL/min et $C_{min} > 25$ mg/L) FDR : accumulation
résultats cliniques	<i>gold standard</i> mais aucune étude PVE exposition insuffisante dans 50 à 80% DDC = 35 mg/kg !	supérieure à vancomycine en cas de bactériémie à SARM (CMI > 1) FDR : accumulation efficacité globale = 76% registres CORE™ & EU-CORE™

Moore, *Clin Infect* 2012. Cheng *Int J Antimicrob Agents* 2013. Smith, *Curr Infect Dis Rep* 2014. Bedos, *SRLF/SPILF* 2014

CHU Bordeaux SARM

- souche méti-R = vancomycine possible
 - mais** si CMI > 1 mg/L : risque d'échec PK/PD
- alternative = daptomycine : **1^{ère} intention** avant ATB et en cas de PVE ≥ 10 mg/kg
 -  NVE : 4 à 6 semaines et PVE ≥ 6 semaines
 - Ajout de rifampicine après 48h si PVE**
- C3G anti SARM (ceftobiprole, ceftaroline) = prometteur mais absence de données cliniques robustes
- association cotrimoxazole + clindamycine = expérience marseillaise très controversée (cotrimoxazole < vancomycine en cas de bactériémie et haut risque d'émergence de résistance avec clindamycine) : **on oublie !**

Holmes, *J Infect Dis* 2011

CHU Bordeaux 2015, année de l'Endocardite

Ce qui change...

- Critères diagnostiques
- Endocardites à entérocoque
- Endocardites à staphylocoque
- Traitement probabiliste**
- Endocarditis Team

CHU Bordeaux

CHU Hôpital de Bordeaux Bilal, 28 ans

- Admis pour fièvre à 39°C mal tolérée
- Aucun antécédent significatif
- Plaie surinfectée du gros orteil (blessure sur la plage)
- Extraction de dents de sagesse 15 jours avant son admission
- Biologie : PN = 17 400/mm³, CRP = 363 mg/L
- 2 séries d'hémocultures prélevées aux urgences
- Cliché de thorax normal
- ETT : probable végétation aortique de 6 mm, FeVG conservée

Camou 2017

CHU Hôpital de Bordeaux Bilal, 28 ans

- Quelle sont les stratégies antibiotiques acceptables
 - amoxicilline
 - amoxicilline + acide clavulanique
 - amoxicilline + (cl)oxacilline
 - céfazoline
 - vancomycine
 - association avec gentamicine

Camou 2017

CHU Hôpital de Bordeaux Bilal, 28 ans

- Quelle sont les stratégies antibiotiques acceptables
 - amoxicilline
 - amoxicilline + acide clavulanique**
 - amoxicilline + (cl)oxacilline**
 - céfazoline
 - vancomycine
 - association avec gentamicine**

Camou 2017

CHU Hôpital de Bordeaux documentation microbiologique

- Résultats : 419 EI
 - documentation microbiologique = 92%
 - Gram positif = 91%

EI communautaires
n=222

EI associées aux soins
n=197

Camou, IDWeek 2016

CHU Hôpital de Bordeaux traitement probabiliste

- pas de recommandation formelle**
 - traitement rarement « urgent » : IC = 15%, chir < 24h = 2%, chir 1-7 j = 12%
 - présentation aiguë (jours) : couvrir *S. aureus*, streptocoques β-hémolytiques¹ et BGN aérobies : vancomycine + céfépime ??
 - présentation subaiguë (semaines) : couvrir *S. aureus*, VGS², HACEK³ et entérocoques : vancomycine + ampicilline + sulbactam (proche amoxi-clav)
- amoxicilline 12g + (cl)oxacilline 12g + gentamicine 3mg/kg**
- 2009 : **amoxicilline + acide clavulanique 12g + gentamicine 3 mg/kg**

en cas d'allergie aux bêta-lactamines : vancomycine + gentamicine

¹S. pyogenes (A), S. agalactiae (B)
²Streptocoques du groupe viridans = 4 groupes de streptocoques oraux : anginosus (n-millier), anginosus, constellatus et intermedius, m103 (j. gordani, emili, mitis, sanguinis), mutans, salivarius et le groupe bovis (j. galvianus, equinus, ruminans)
³Hémophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Pasteurella multocida, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens et Kingella (kingae, denitrificans)

Camou 2017

CHU Hôpital de Bordeaux traitement probabiliste

- Rationnel limité

Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

M. Paul^{1,2}, N. Zemer-Wassercug¹, O. Talker¹, Y. Lihtzinsky¹, B. Lev³, Z. Samra^{3,4}, L. Leibovici^{2,3} and J. Bishara^{1,2}

1) Unit of Infectious Diseases, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel; 2) Soker Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Ramat-Aviv, Israel; 3) Microbiology Laboratory Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel and 4) Medicine E, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

Variable	OR, 95% CI n = 541 patients, deaths = 202	p-value
Empirical antibiotic treatment*		
Oxacillin/cefazolin n=131	Reference	
Cefuroxime n=98	1.98 (0.98–4.01)	0.058
Ceftriaxone/cefotaxime n=194	2.24 (1.23–4.08)	0.008
Beta-lactam-beta-lactamase n=61	2.68 (1.23–5.85)	0.013

Paul, Clin Microbiol Infect 2011

CHU Hôpital de Bordeaux **traitement probabiliste**

- Rationnel limité

Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

M. Paul^{1,2}, N. Zemer-Wassercug¹, O. Talker¹, Y. Lihtzinsky¹, B. Le³, Z. Samra^{3,4}, L. Leibovici^{3,4} and J. Bishara^{1,2}

¹⁾ Unit of Infectious Diseases, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel, ²⁾ Sackler Faculty of Medicine, TelAviv University, Ramat-Aviv, Israel, ³⁾ Microbiology Laboratory Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel and ⁴⁾ Medicine E, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

- étude rétrospective de cohorte
- posologies non précisées
- origine de la bactériémie non précisée (6% EI)
- pas de différence significative parmi les antibiotiques si le SAMS est documenté lors de l'instauration du traitement

Paul, Clin Microbiol Infect 2011

CHU Hôpital de Bordeaux **traitement probabiliste**

- Contre
 - aucune expérience publiée d'association de bêta-lactamines à forte dose
 - risque de neuro-toxicité et d'insuffisance rénale aiguë (néphrite interstitielle immuno-allergique) avec bêta-lactamines anti staphylococciques (FDR = forte dose, patients âgés)
 - HACEE (5 à 10% des NVE) non couverts
- Pour
 - cinétiques amoxicilline et acide clavulanique proches mais ratio amox/clav sang > ratio amox/clav végétations (x2) : \nearrow posologie amoxicilline ?
 - l'acide clavulanique augmente le risque de cholestase
 - le traitement probabiliste n'excède pas 48h dans > 90% des cas
 - l'expérience amoxicilline + ceftriaxone dans EI à *E. faecalis* est rassurante

Valour, Antimicrob Agents Chemother 2014. Tattevin, Med Mal Infect 2016. Crémiéux, Antimicrob Agents Chemother 1992

CHU Hôpital de Bordeaux **aminosides**

		
posologie	3 mg/kg/j	3 mg/kg/j
mode d'administration	1 à 3 fois/j	1 à 2 fois/j
NVE à staphylocoque	non indiqué	non indiqué
NVE à streptocoque	non indiqué	non indiqué
NVE ou PVE à <i>E. faecalis</i>	non indiqué ¹ ou 4 (N) à 6 (P) semaines ³	non indiqué ¹ ou 2 semaines ² ou 4 (N) à 6 (P) semaines ³
PVE à staphylocoque ou streptocoque	2 semaines	2 semaines

¹schéma alternatif ²avis d'experts ³schéma traditionnel

CHU Hôpital de Bordeaux **2015, année de l'Endocardite**

Ce qui change...

- Critères diagnostiques
- Endocardites à entérocoque
- Endocardites à staphylocoque
- Traitement probabiliste
- Endocarditis Team**

CHU Hôpital de Bordeaux

The « Endocarditis Team »

The present Task Force on the management of IE of the ESC strongly supports the management of patients with IE in reference centres by a specialized team (the 'Endocarditis Team').

- mission diagnostique : 30% de diagnostics rejetés
- mission thérapeutique : 48% des patients sont opérés
- intérêt pronostique : 15% de mortalité

Habib, Eur Heart J 2015

CHU Hôpital de Bordeaux

The « Endocarditis Team »

	Toutes n=419	NVE n=231 (55%)	PVE n=188 (45%)
globale	11,5%	14,9%	14,7%
MORTALITE hospitalière			
sans chirurgie n=213 (51%)	20,2%	26,5%	14,4%
avec chirurgie n=206 (49%)	2,4%	2,3%	2,6%

EI liée aux soins (46%) : mortalité x 1,7
EI à *S. aureus* (24%) : mortalité x 2,0
EI avec insuffisance cardiaque (15%) : mortalité x 2,2

Camou, Med Mal Infect 2017. Seltou-Suty, Clin Infect Dis 2012

CHU Hôpital de Bordeaux

The « Endocarditis Team »

	Toutes n=419	NVE n=231 (55%)	PVE n=188 (45%)
globale	11,5%	14,9%	14,7%
MORTALITE hospitalière	AEPEI=22,7% n=497	AEPEI=21,9% n=393 (79%)	AEPEI=26% n=104 (21%)
sans chirurgie n=213 (51%)	20,2%	26,5%	14,4%
avec chirurgie n=206 (49%)	2,4%	2,3%	2,6%

EI liée aux soins (46%) : mortalité x 1,7
 EI à *S. aureus* (24%) : mortalité x 2,0
 EI avec insuffisance cardiaque (15%) : mortalité x 2,2

Camou, Med Mal Infect 2017. Selton-Suty, Clin Infect Dis 2012

CHU Hôpital de Bordeaux antibioprophylaxie

- prévention des infections de matériel implanté : **TOUJOURS**

CEFAZOLINE 2 g IV 1 heure avant le geste
allergie = vancomycine 15 mg/kg
- prévention des endocardites infectieuses : **RAREMENT**

TERRAIN A HAUT RISQUE

 - valve prothétique
 - antécédent d'EI
 - cardiopathie congénitale

+

GESTE DENTAIRE A RISQUE

 - gencive
 - région péri-apicale
 - muqueuse buccale

=

AMOXICILLINE

2 g PO dans l'heure précédant le geste

allergie = clindamycine 600 mg

Martin, SFAR 2010. Habib, Eur Heart J 2015

CHU Hôpital de Bordeaux 16 juin 2017

www.endocardites-aquitaine.fr

login : endocardites
mot de passe : aquitaine





Fabrice Camou




université BORDEAUX