Diagnostic & Traitement de l'Endocardite Infectieuse en 2017

Fabrice Camou

www.endocardites-aquitaine.fr

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
GIE Bordeaux Recherche Clinique

CHU Hôpitaux de Bordeaux

www.transparence.sante.gouv

ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

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

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

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

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

American Heart Association®

Habib, *Eur Heart J* 2015. Baddour, *Circulation* 2015. SPILF 2017

Ce qui change…

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

critères Majeurs

1. **Hémoculture**
   a. **micro-organisme typique** isolé dans 2 hémocultures distinctes
      S. viridans, *S. gallolyticus*, *S. aureus*, *HACEK*, entérocoque communautaire
   b. **micro-organisme compatible** isolé dans plusieurs hémocultures espacées dans le temps
      i. ≥ 2 séries prélevées à > 12h d'intervalle
      ii. 3 ou une majorité de ≥ 4 séries (intervalle ≥ 1h entre 1er et dernier flacons)
   c. ***Coxiella burnetii*** (hémoculture ou Ig G >1/800)
2. **Imagerie**
   a. **échographie**
      i. végétation
      ii. abcès
      iii. déhiscence de prothèse *de novo*

critères mineurs

1. **Prédisposition**
   a. cardiopathie à risque
   b. toxicomanie
2. **Fièvre > 38°C**
3. **Phénomène vasculaire** (silencieux ou non) : embole artériel, infarctus pulmonaire, anévrisme infectieux, lésion de Janeway, hémorragie conjonctivale ou cérébrale
4. **Phénomène immunologique** : nodules d'Osler ou de Roth, glomérulonéphrite, facteur rhumatoïde
5. **Hémoculture** ou **Sérologie** : positive sans critère majeur

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

EI possible **1Maj** + **1min** *ou* **3min**

Li, *Clin Infect Dis* 2000

critères Majeurs

1. Hémoculture

a. **micro-organisme typique** isolé dans 2 hémocultures distinctes

S. viridans, *S. gallolyticus*, *S. aureus*, *HACEK*, entérocoque communautaire

b. **micro-organisme compatible** isolé dans plusieurs hémocultures espacées dans le temps

i. ≥ 2 séries prélevées à > 12h d'intervalle

ii. 3 ou une majorité de ≥ 4 séries (intervalle ≥ 1h entre 1er et dernier flacons)

c. ***Coxiella burnetii*** (hémoculture ou Ig G >1/800)

2. Imagerie

a. **échographie**

i. végétation

ii. abcès ou pseudo-anévrisme ou fistule

iii. déhiscence de prothèse *de novo*

iv. perforation ou anévrisme

b. signal anormal de la prothèse en **^{18}F-FDG TEP scanner** (si prothèse > 3 mois) ou **SLM**

critères mineurs

1. Prédisposition

a. cardiopathie à risque

b. toxicomanie

2. Fièvre > 38°C

3. Phénomène vasculaire (silencieux ou non) : embole artériel, infarctus pulmonaire, anévrisme infectieux, lésion de Janeway, hémorragie conjonctivale ou cérébrale

4. Phénomène immunologique : nodules d'Osler ou de Roth, glomérulonéphrite, facteur rhumatoïde

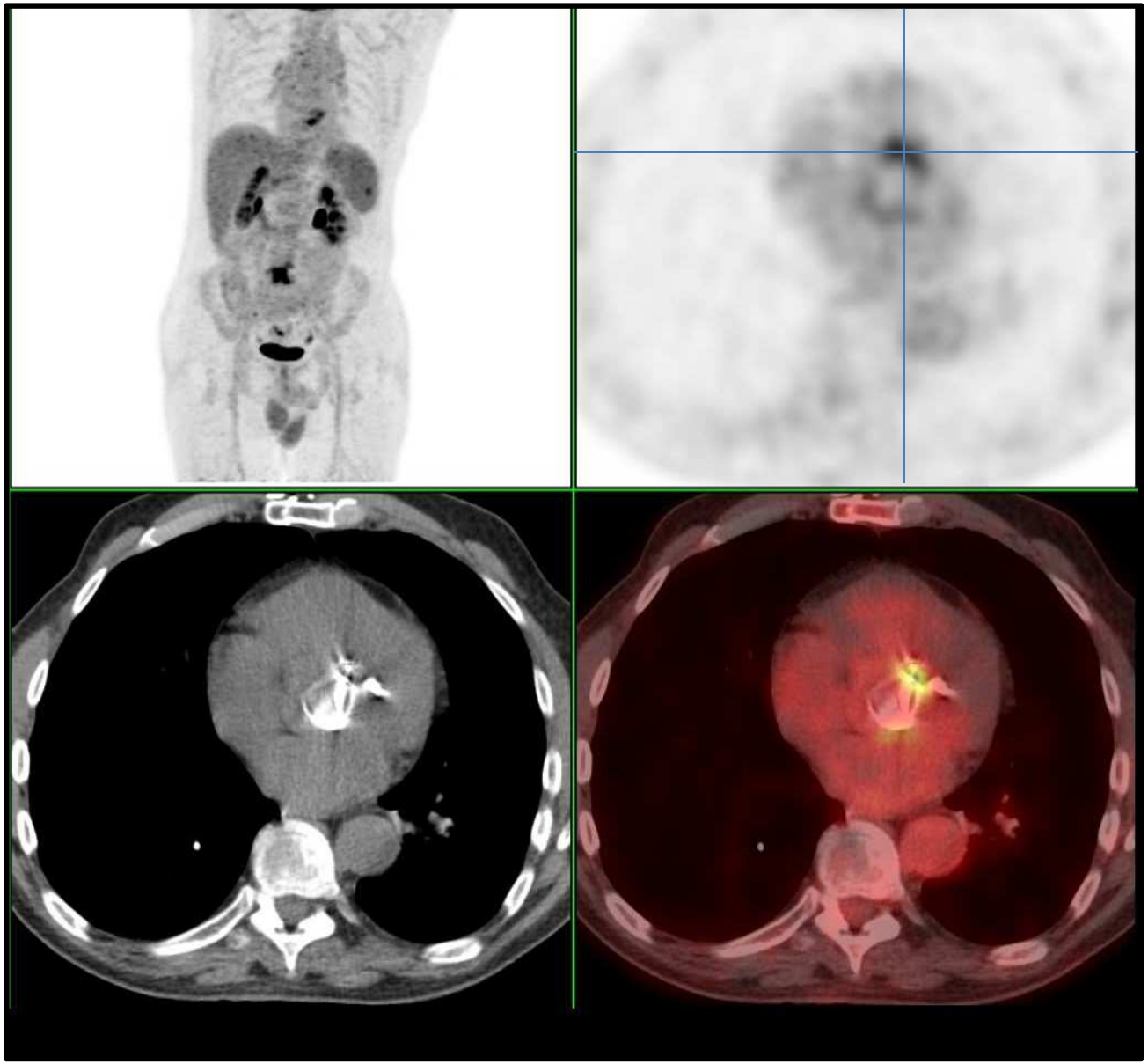
5. Hémoculture ou Sérologie : positive sans critère majeur

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

EI possible **1Maj** + **1min** *ou* **3min**

Habib, *Eur Heart J* 2015

PVE aortique à SERM



SUV_{max} = 5,5

suspicion **E**ndocardite **I**nfectieuse

ESC 2015

critères de DUKE modifiés

EI certaine

EI possible ou rejetée mais forte suspicion

EI possible

EI rejetée

1. répéter ETT/ETO/microbiologie
2. imagerie à la recherche d'emboles[1]
3. scanner cardiaque
4. TEP scanner ou SLM (**si prothèse valvulaire**)

EI possible

[1]TDM TAP + IRM crâne

Habib, *Eur Heart J* 2015

Ce qui change…

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

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-S)
- ECBU stérile
- ETT : IM minime, FeVG=45%, végétation mitrale de 8 mm
- Scanner TAP normal

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

Quelles sont les options thérapeutiques ?

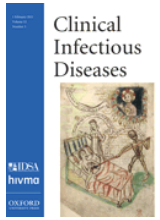
a. amoxicilline 4 semaines (+ gentamicine 3-5 j)

b. amoxicilline + ceftriaxone 4 semaines

c. amoxicilline + ceftriaxone 6 semaines

d. amoxicilline + gentamicine 4 semaines

e. amoxicilline + gentamicine 6 semaines



amoxicilline 2 g x 6 **+**

- **gentamicine** 3 mg/kg/j (QD ou BID ou TID) : n=87
- *versus*
- **ceftriaxone** 2 g BID : n=159

- 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

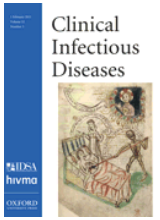
amoxicilline 2 g x 6 **+**

- **gentamicine** 3 mg/kg/j (QD ou BID ou TID) : n=87
- *versus*
- **ceftriaxone** 2 g BID : n=159

- 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



amoxicilline 2 g x 6 **+**

- **gentamicine** 3 mg/kg/j (QD ou BID ou TID) : n=87
- *versus*
- **ceftriaxone** 2 g BID : n=159

- 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[a] (4%)	0.67

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Validé NVE et PVE 6 semaines

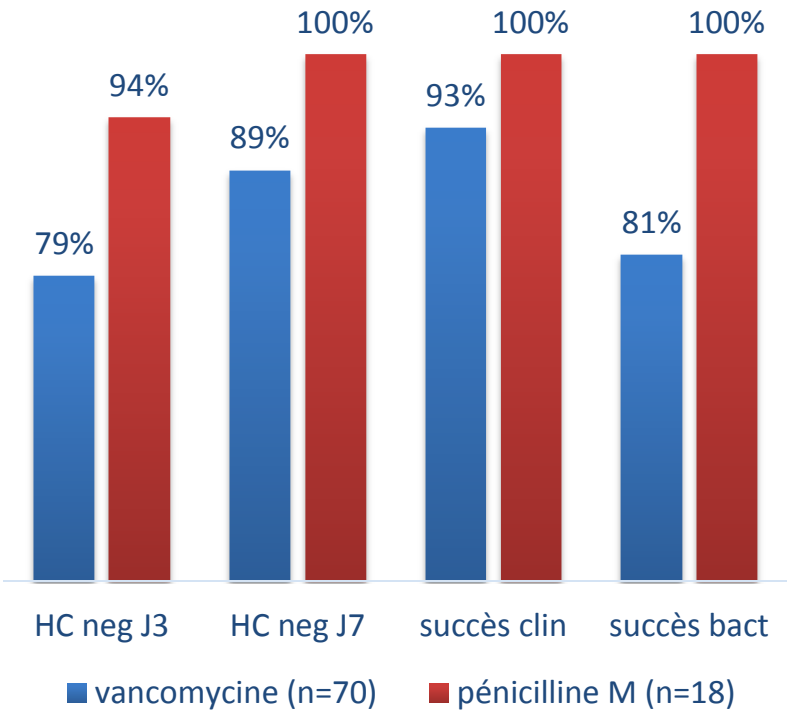
Fernández-Hidalgo, *Clin Infect Dis* 2013

Ce qui change…

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

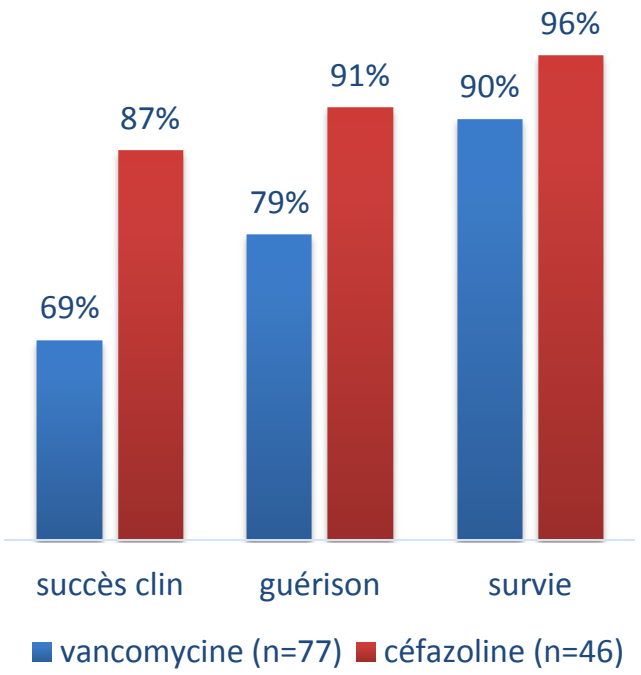
- souche méti-S = vancomycine proscrite

88 bactériémies à SAMS



vancomycine < pénicilline M

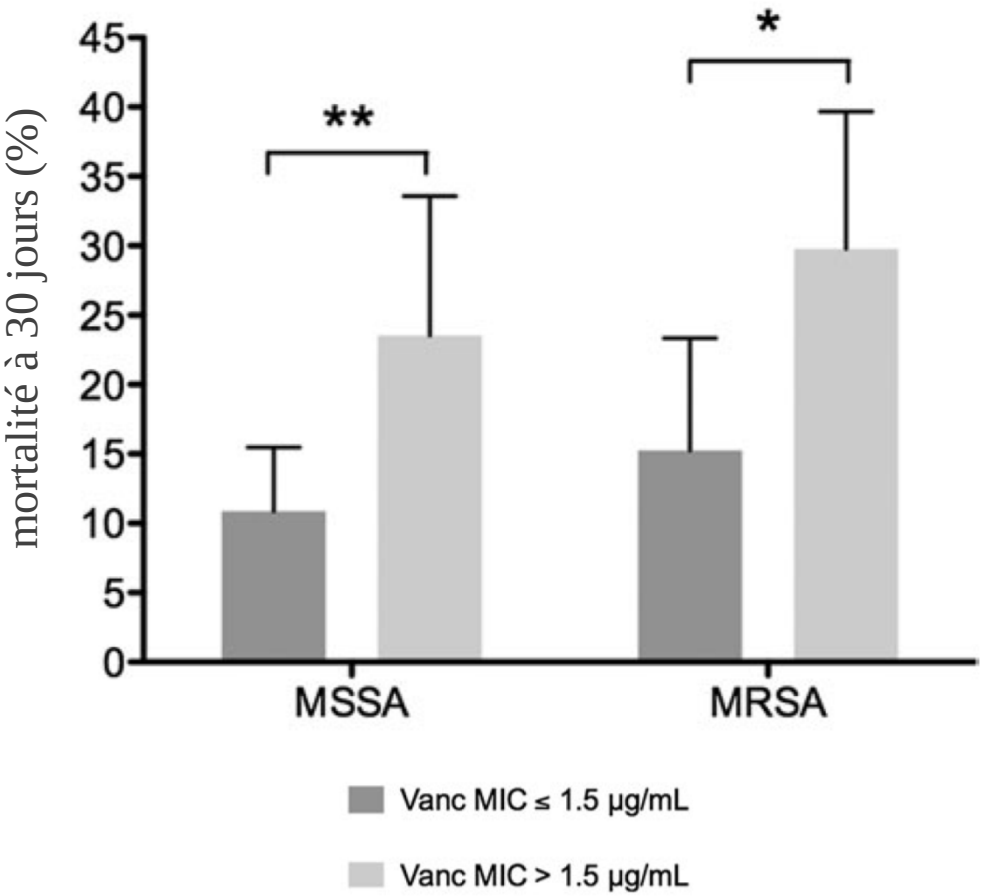
123 bactériémies à SAMS



vancomycine < céfazoline

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

- souche méti-S = vancomycine proscrite



CMI vancomycine élevée
=
pronostic réservé

Holmes, *J Infect Dis* 2011

- 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 bêtalactamases A (céfazoline-R)
  - risque d'hypovitaminose K (6 cas à Bordeaux) : posologie ≤ 6g/j, attention à la rifampicine

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

- souche méti-R = vancomycine possible

  mais si CMI > 1 mg/L : risque d'échec PK/PD

- alternative = daptomycine

Holmes, *J Infect Dis* 2011

	vancomycine	**daptomycine**
mode d'action	inhibition de la synthèse du peptidoglycane (bactéries en division)	dépolarisation 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

	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	*gold standard* **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) 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

- souche méti-R = vancomycine possible

  mais si CMI > 1 mg/L : risque d'échec PK/PD

- alternative = daptomycine : **1ère intention** avant ATB et en cas de PVE

  ≥ 10 mg/kg

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

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

Ce qui change…

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

- 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/mm^3, CRP = 363 mg/L
- 2 séries d'hémocultures prélevées aux urgences
- Cliché de thorax normal
- ETT : probable végétation aortique de 6 mm, FeVG conservée

- Quelle sont les stratégies antibiotiques acceptables
  a. amoxicilline
  b. amoxicilline + acide clavulanique
  c. amoxicilline + (cl)oxacilline
  d. céfazoline
  e. vancomycine
  f. association avec gentamicine

- Quelle sont les stratégies antibiotiques acceptables

a. amoxicilline

b. amoxicilline + acide clavulanique

c. amoxicilline + (cl)oxacilline

d. céfazoline

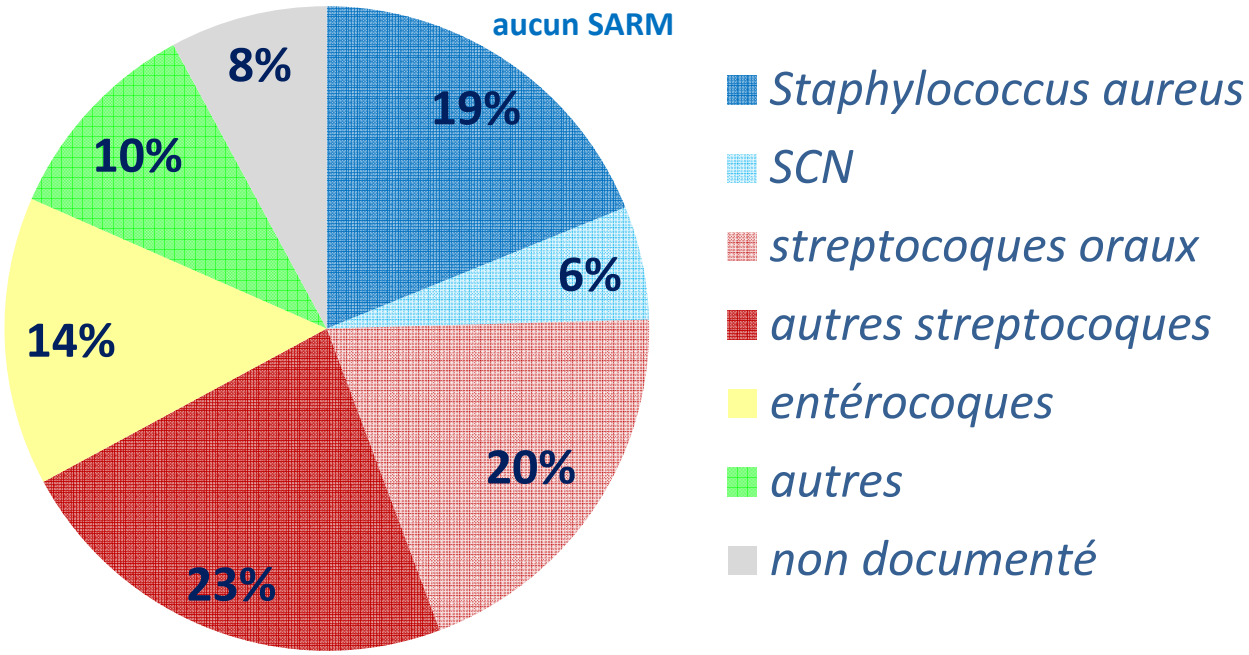
e. vancomycine

f. association avec gentamicine

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

EI communautaires

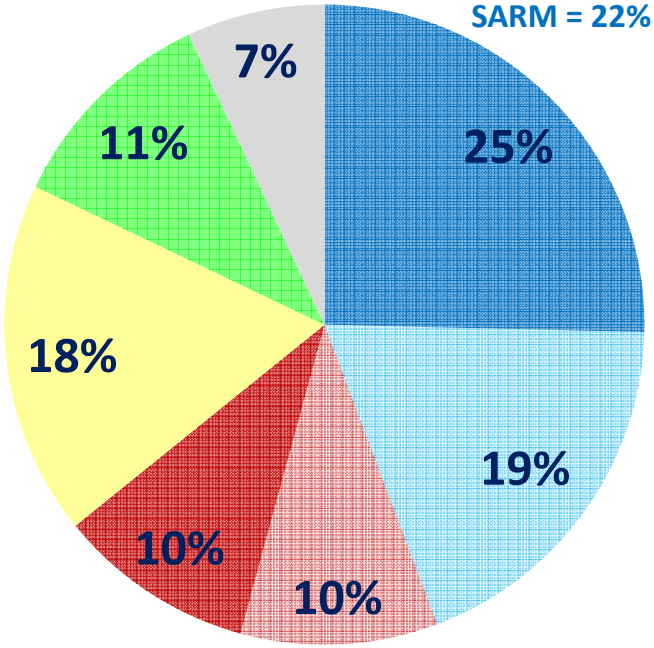
n=222



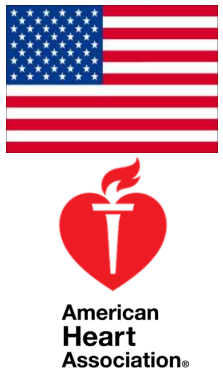
valves natives = 67%

EI associées aux soins

n=197



valves natives = 42%



- 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-hémolytiques[1] et BGN aérobies : vancomycine + céfépime ??
  - présentation subaiguë (semaines) : couvrir *S. aureus*, VGS[2], HACEK[3] 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 bêtalactamines : vancomycine + gentamicine

[1] *S. pyogenes* (A), *S. agalactiae* (B)

[2] streptocoques du groupe *viridans* = 4 groupes de streptocoques **oraux** : *anginosus* (= *milleri* : *S. anginosus, constellatus* et *intermedius*), *mitis* (*S. gordonii, oralis, mitis, sanguinis*), *mutans*, *salivarius* et le groupe ***bovis*** (*S. gallolyticus, equinis, infantarius*)

[3] ***H****aemophilus* (*aphrophilus, influenzae, para-influenzae, paraphrophilus*), ***A****ctinobacillus actinomycetemcomitans*, ***C****ardiobacterium hominis*, ***E****ikenella corrodens* et ***K****ingella* (*kingae, denitrificans*)

- Rationnel limité

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

M. Paul[1,2], N. Zemer-Wassercug[1], O. Talker[1], Y. Lishtzinsky[1], B. Lev[3], Z. Samra[3,2], L. Leibovici[4,2] and J. Bishara[1,2]

1) Unit of Infectious Diseases, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel, 2) Sacker 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

Analyse multivariée (mortalité à J_{30})

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

- Rationnel limité

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

M. Paul[1,2], N. Zemer-Wassercug[1], O. Talker[1], Y. Lishtzinsky[1], B. Lev[3], Z. Samra[3,2], L. Leibovici[4,2] and J. Bishara[1,2]

1) *Unit of Infectious Diseases, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel,* 2) *Sacker 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*

  - 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

- Contre
  - aucune expérience publiée d'association de bêtalactamines à forte dose
  - risque de neuro-toxicité et d'insuffisance rénale aiguë (néphrite interstitielle immuno-allergique) avec bêtalactamines anti staphylococciques (FDR = forte dose, patients âgés)
  - HACEK (5 à 10% des NVE) non couverts

- Pour
  - cinétiques amoxicilline et acide clavulanique proches mais ratio amox/clav sang > ratio amox/clav végétations (x2) : ↗ 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

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 *E. faecalis*	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

[1]schéma alternatif [2]avis d'experts [3]schéma traditionnel

Ce qui change…

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

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

The « Endocarditis Team »

		Toutes n=419	NVE n=231 (55%)	PVE n=188 (45%)
MORTALITE hospitalière	globale	**11,5%**	**14,9%**	**14,7%**
	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

The « Endocarditis Team »

		Toutes n=419	NVE n=231 (55%)	PVE n=188 (45%)
MORTALITE hospitalière	globale	**11,5%** **AEPEI=22,7%** n=497	**14,9%** **AEPEI=21,9%** n=393 (79%)	**14,7%** **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

1. prévention des infections de matériel implanté : **TOUJOURS**

CEFAZOLINE 2 g IV 1 heure avant le geste

allergie = vancomycine 15 mg/kg

2. 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

www.endocardites-aquitaine.fr
login : endocardites
mot de passe : aquitaine