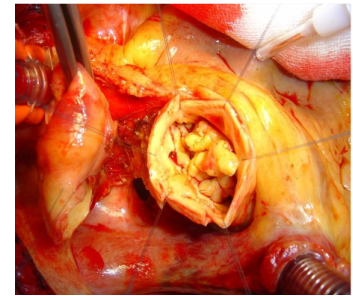




ENDOCARDITE INFECTIEUSE ET TRAITEMENT IV : LA FIN D'UN REGNE ?

Dr Anne Boucher

RECOMMANDATIONS



- Traitement **IV**, 2-6 semaines
- ATB **bactéricides**, doses élevées

○ Physiopathologie:

❖ Bactériémies

❖ Dépôts de bactéries sur endocarde (faiblement vascularisé)

❖ Végétations

- Moindre diffusion des antibiotiques
- Réponse immunitaire altérée
- Densité bactérienne très élevée (10^9 - 10^{10} CFU/g)
- Activité métabolique bactérienne réduite (dormance)

❖ +/- Matériel étranger

Cremieux et al. AAC. 1992

Carnon et al, Infect Dis Clin North Am, 1993

ESC Guidelines, European Heart Journal, 2015

ET SI FINALEMENT ?

○ Biodisponibilité:

- $\geq 90\%$: Clindamycine, LNZ, Levo/moxifloxacin, Rifampicine, Cotrimoxazole
- 70-80% : Amoxicilline (augmente avec la dose)

○ C sanguines élevées

Table 1.

Peak Blood Levels vs MICs Achieved by Antibiotics Used to Treat Infective Endocarditis in Published Studies

Oral drug	Peak blood level, $\mu\text{g/mL}^a$	MIC ₉₀ , $\mu\text{g/mL}^b$	Peak blood level to MIC ₉₀ ratio
Antibiotics with peak blood level to MIC ₉₀ ratio ≤ 1			
Tetracycline, 250 mg	1	≥ 4	0.125
Erythromycin, 500 mg	0.5	≥ 4	0.125
Sulfamamide, 4000 mg ⁵⁻⁹	50	50-70	0.8
Antibiotics with peak blood level to MIC ₉₀ ratio > 1			
Penicillin V, 500 mg, for <i>Streptococcus</i> spp	5	1	5
Amoxicillin, 1000 mg, for <i>Streptococcus</i> spp	10	1	10
Levofloxacin, 750 mg, for <i>Staphylococcus</i> spp	9	4	2.25
Moxifloxacin, 400 mg, for <i>Staphylococcus</i> or <i>Streptococcus</i> spp			
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	4	1
<i>Streptococcus</i> spp	4	0.25	16
Rifampin, 600 mg, for gram-positive cocci	7	1	7
TMP-SMX, 320 mg/1600 mg, for <i>Staphylococcus</i> spp	100	4.75	22
Linezolid, 600 mg, for gram-positive cocci	15	2	7.5
Clindamycin, 600 mg, for <i>Staphylococcus</i> spp	10	2	5

ACTUELLEMENT:



- **EI cœur droit *Staphylococcus aureus* (UDIV):**
 - **Ciprofloxacin (750mg 2/j) et Rifampicine (300 2/j)**
 - Etude observationnelle: 14 patients (*Dworkin et al. The Lancet. 1989*)
 - Essai randomisé: 44 patients (vs oxacilline ou vancomycine + gentamycine 5j) (*Heldman et al, Am J Med, 1996*)
- **EI cœur gauche *Staphylococcus aureus***
 - **Rifampicine 900 ou 1200mg/j** si valve prothétique
 - Etude interventionnelle avant/après: Clindamycine 7j + **Bactrim** IV 7j puis PO 5s (*Tissot-Dupont et al, Inter J Antimicrob Agents, 2019*)
- **EI à Hémocultures négatives**
 - Doxycycline, Cotrimoxazole, Rifampicine, Levofloxacin, Clarithromycine, Hydroxychloroquine

ACTUELLEMENT... AILLEURS...

○ Recommandations américaines



- **Rifampicine** si valve prothétique
- **Linezolide** si Entérocoques résistants pénicilline et glycopeptides

Baddour et al, , Circulation 2015

○ Recommandations japonaises



- **Fluoroquinolones** : HACEK

Nakatani et al, , Circ J 2019



PRÉMICES: ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

Reference	Cases	Design	Case definition	Microbiology	Assessment of antibiotic susceptibility	Therapy	Cure
Colli et al, Italy [9]	12 NVE and 2 PVE requiring acute valve replacement(all left-sided)	Retrospective. Mean follow-up was 20.8 ± 7 months	By Duke criteria	MRSA (60%) <i>S. viridans</i> (30%) <i>Enterococcus</i> sp. (10%)	Yes	IV vancomycin for 5.3 ± 3.4 days followed by oral linezolid for 3 weeks	100%
Dworkin et al, USA [10]	13 IDUs with NVE (all right-sided with no systemic metastasis)	Prospective. 4-week follow-up	≥2 positive blood cultures AND any of the following: Vegetations on echocardiogram (definite – 3 cases) OR pulmonary infiltrates/effusion or tricuspid insufficiency murmur (probable – 6 cases) OR no other identifiable source for the infection (possible – 1 case)	<i>S. aureus</i> (100%)	Yes	IV ciprofloxacin and oral rifampin for 1 week followed by oral ciprofloxacin and oral rifampin for 3 weeks	77%
Chetty et al, South Africa [11]	15 NVE (right-sided vs. left-sided not specified, all cases were considered uncomplicated)	Prospective. 3-year follow-up	Characteristics clinical features AND any of the following: Positive blood cultures OR vegetations on echocardiogram	<i>Streptococcus</i> sp. (60%) Culture negative (40%)	Yes	High dose oral amoxycillin for 6 weeks (47% also received probenecid)	87%
Pinchas et al, Israel [12]	11 NVE (all left-sided, considered uncomplicated)	Prospective. Follow-up varied from 3 months to 12 years	Fever AND pre-existing valvular heart disease AND multiple positive blood cultures	<i>S. viridans</i> (100%)	Yes	High dose oral ampicillin for 6 weeks with probenecid for the first 4 weeks. IM streptomycin for the first 2 weeks	90%
Phillips et al, UK [13]	13 NVE (right-sided vs. left-sided not specified) – all children	Retrospective. Follow-up varied from 1-15 years	Pre-existing valvular disease AND characteristic clinical features AND positive blood cultures	<i>S. viridans</i> (62%) <i>Staphylococcus</i> sp. (23%) Other streptococci or <i>Enterococcus</i> sp. (15%)	Yes	IV therapy for < 2 weeks (92% ≤3 days) followed by oral penicillin V, ampicillin, cloxacillin, flucloxacillin or erythromycin for 6-8 weeks	100%
Gray et al, UK [14]	13 NVE (right-sided vs. left-sided not specified)	Retrospective. 3-month follow-up	Not specified	<i>S. viridans</i> . (62%) <i>E. faecalis</i> (1%) Culture negative (37%)	Yes	Oral ampicillin or propicillin (with or without probenecid) for 6 weeks	92%

ÉTUDES OBSERVATIONNELLES CONTRÔLÉES RÉTROSPECTIVES

○ Etude monocentrique à HEGP Paris:

- Relai PO si évolution favorable dès J7 (durée moyenne: 21(0-70)j) chez 214/426 patients
- LNZ, FQ, Rifampicine, Clindamycine, Amoxicilline
- Mortalité : 8% PO vs 36%IV, $p < 0,001$

Mzabi et al, CMI 2016

○ Etude monocentrique à Nice:

- Relai PO (durée moyenne: 18+/- 9j) chez 19/66 cas (29%) quand IV difficile
- LNZ, FQ, Rifampicine, Clindamycine, Amoxicilline
- Mortalité: 0% PO vs 21% IV, $p:0,052$

Demonchy et al, MMI 2011



Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment
of Endocarditis

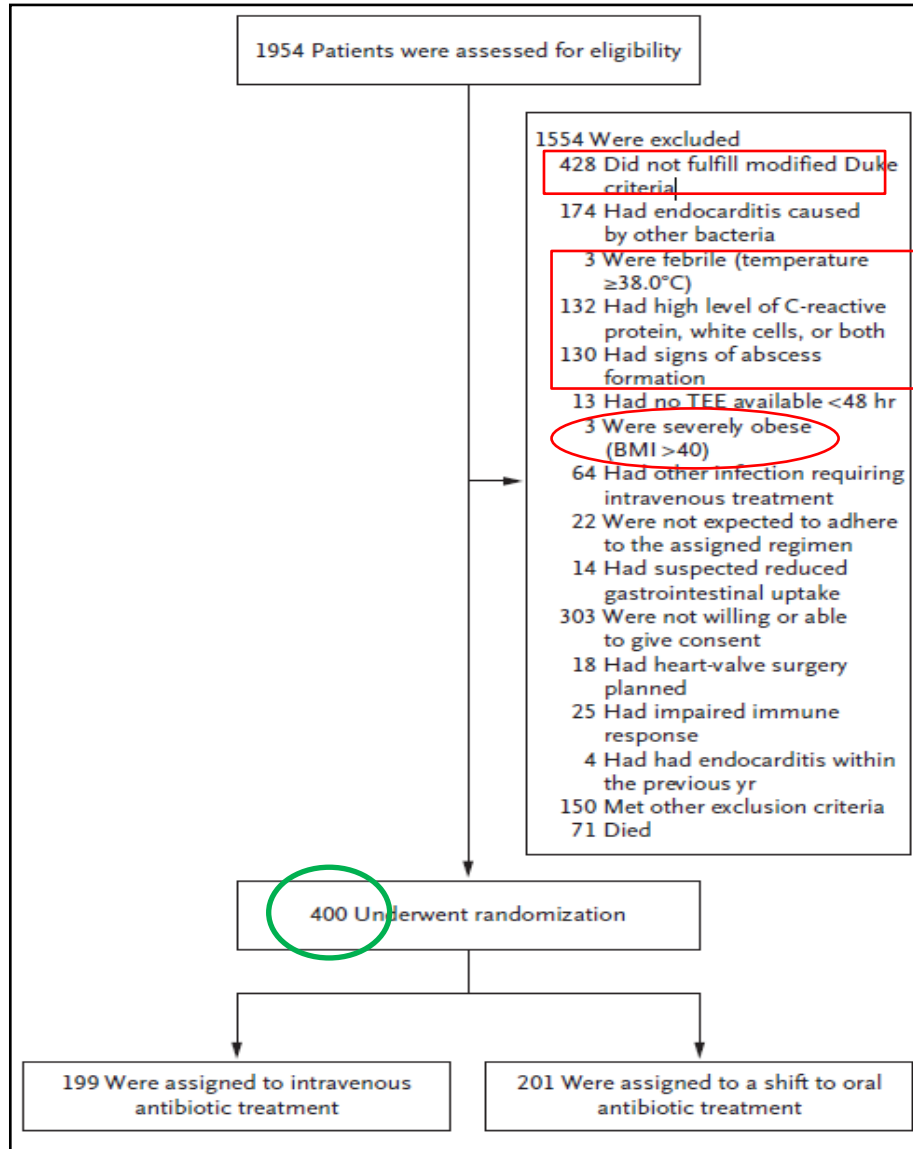
Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D., Sabine U. Gill, M.D., Ph.D.,
Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D., Kaare T. Jensen, M.D., Ph.D.,
Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc., Dan E. Hofsten, M.D., Ph.D., Kurt Fursted, M.D., D.M.Sc.,
Jens J. Christensen, M.D., D.M.Sc., Martin Schultz, M.D., Christine F. Klein, M.D., Emil L. Fosbøll, M.D., Ph.D.,
Flemming Rosenvinge, M.D., Henrik C. Schønheyder, M.D., D.M.Sc., Lars Køber, M.D., D.M.Sc.,
Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc., Jannik Helweg-Larsen, M.D., D.M.Sc., Niels Tønder, M.D., D.M.Sc.,
Claus Moser, M.D., Ph.D., and Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc.

UN ESSAI CONTRÔLÉ

- Etude contrôlée randomisée multicentrique ouvert de non infériorité
- **EI cœur gauche** (Critères de Duke)
 - Valve native ou prothétique
- **Patients stables:**
 - Pas d'abcès, pas d'indication chirurgicale (ETO)
 - CRP < 20mg/l (ou diminuée de 25%); GB <15 000/mm³
 - Apyrexie depuis 48h
- **Critère composite: M6**
 - Mortalité, chirurgie cardiaque inopinée, événements emboliques, récurrence bactériémie



POPULATION EXCLUDE



- Au moins 10j IV reçus (et 7j après chirurgie)
- **Bras IV**: selon recommandations ESC
- **Bras PO**: bithérapie de classe et d'action différente;



	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)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Amoxicillin and moxifloxacin	24 (47)
	Amoxicillin and linezolid	13 (25)
	Amoxicillin and rifampicin	6 (12)
	Moxifloxacin and linezolid	5 (10)
	Amoxicillin and ciprofloxacin	2 (4)
	Amoxicillin	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)
Coagulase negative staphylococci	Fusidic acid and linezolid	5 (38)
	Rifampicin and linezolid	4 (31)
	Amoxicillin and linezolid	1 (8)
	Dicloxacillin and rifampicin	1(8)
	Moxifloxacin and linezolid	1(8)
	Rifampicin and Fusidic acid	1(8)

Amoxicilline : 1g 4x/j
 Ac fusidique : 0,75 g 2x/j
 Linezolide 600mg 2x/j

Dicloxacilline : 1g 4x/j
 Rifampicine: 600mg 2x/j
 Moxifloxacine 400mg 1x/j



POPULATION À L'INCLUSION

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Intravenous Treatment (N = 199)	Oral Treatment (N = 201)
Mean age — yr	67.3±12.0	67.6±12.6
Female sex — no. (%)	50 (25.1)	42 (20.9)
Body temperature — °C	36.9±0.45	37.0±0.44
Coexisting condition or risk factor — no. (%)		
Diabetes	36 (18.1)	31 (15.4)
Renal failure	25 (12.6)	21 (10.4)
Dialysis	13 (6.5)	15 (7.5)
COPD	17 (8.5)	9 (4.5)
Liver disease	7 (3.5)	6 (3.0)
Cancer	14 (7.0)	18 (9.0)
Intravenous drug use	3 (1.5)	2 (1.0)
Pathogen — no. (%)†		
Streptococcus	104 (52.3)	92 (45.8)
Enterococcus faecalis	46 (23.1)	51 (25.4)
Staphylococcus aureus‡	40 (20.1)	47 (23.4)
Coagulase-negative staphylococci	10 (5.0)	13 (6.5)
Laboratory results at randomization		
Hemoglobin — mmol/liter	6.3±1.1	6.5±1.0
Leukocytes — ×10 ⁹ /liter	7.6±3.6	7.2±2.6
C-reactive protein — mg/liter	24.3±18.4	19.9±16.7
Creatinine — μmol/liter	124±112	141±164

Preexisting prosthesis, implant, or cardiac disease — no. (%)		
Prosthetic heart valve	53 (26.6)	54 (26.9)
Pacemaker	15 (7.5)	20 (10.0)
Other known valve disease	82 (41.2)	90 (44.8)
Cardiac involvement at randomization — no. (%)§		
Mitral-valve endocarditis	65 (32.7)	72 (35.8)
Aortic-valve endocarditis	109 (54.8)	109 (54.2)
Mitral-valve and aortic-valve endocarditis	23 (11.6)	20 (10.0)
Endocarditis in other locations§	2 (1.0)	0
Pacemaker endocarditis	6 (3.0)	8 (4.0)
Vegetation size >9 mm	7 (3.5)	11 (5.5)
Moderate or severe valve regurgitation	19 (9.5)	23 (11.4)
Valve surgery during current disease course	75 (37.7)	77 (38.3)

- 400 patients
 - 199 IV // 201 per os
- 35% co-morbides



RÉSULTATS

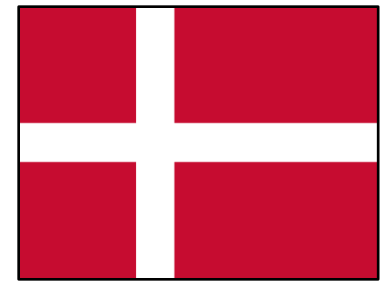


Table 2. Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.*

Component n=42 (10,5%)	Intravenous Treatment (N=199) n=24 number (percent)	Oral Treatment (N=201) n=18 number (percent)	Difference percentage points (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) <i>Difference : 3,1% (95% CI, -3.4 to 9.6; P = 0.40)</i>
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (-1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (-3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (-2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (-3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)

○ Durée d'ATB (17 jours pré-randomisation 2 bras)

- IV : 19 jours [14-25] // Per os : 17 jours [14-25]

○ Durée d'hospitalisation

- **IV : 19 jours** // **Per os : 3 jours** $p < 0,001$



EFFETS SECONDAIRES

Side effects	Intravenous treatment	Oral treatment	P:0,66
	n=12 6%	n=10 5%	
Gastro-intestinal symptoms, n (%)	0 (0)	3 (30.0)	
Renal failure, n (%)	0 (0)	1 (10.0)	
Hepatic failure, n (%)	0 (0)	1(10.0)	
Bone marrow suppression, n (%)	2 (16.7)	4 (40.0)	
Allergy, n (%)	10 (83.3)	1 (10.0)	

AUTRES ÉVÈNEMENTS



○ Oral → IV

- 4 patients
 - 1 pour nausées
 - 1 pour bactériémie à un autre germe
 - 2 pour « préférence du patient »

○ Changements intra groupe ($p < 0,01$)

- 43 patients (22%) en IV
- 24 patients (12%) en per os

○ Sous-dosage : 7 patients

- 3 rifampicine
- 2 moxifloxacine
- 1 LZD
- 1 dicloxacilline



LIMITES

○ Terrain et pathologie

- Endocardite cœur gauche
- Non inclusion des patients les plus fragiles, BMI > 40
- Patients stables

○ Diagnostic

- Critères de Duke modifiés +++

○ Microbiologie

- Pas de SARM, 1 Entérocoque R Amoxicilline
- Streptocoques surreprésentés,
- Autres germes ? (25% EI)



RODEO



- Essai contrôlé randomisé, ouvert, non infériorité:
PHRC national 2014
- **EI cœur gauche**
 - Valve native ou prothétique
- **Relai PO/ poursuite IV**
 - Au moins 10j de ttt IV
 - +/- chirurgie valvulaire
- **Critère composite: M3**
 - Mortalité, chirurgie cardiaque inopinée, évènements emboliques, rechute microbiologique





RODEO

RODÉO

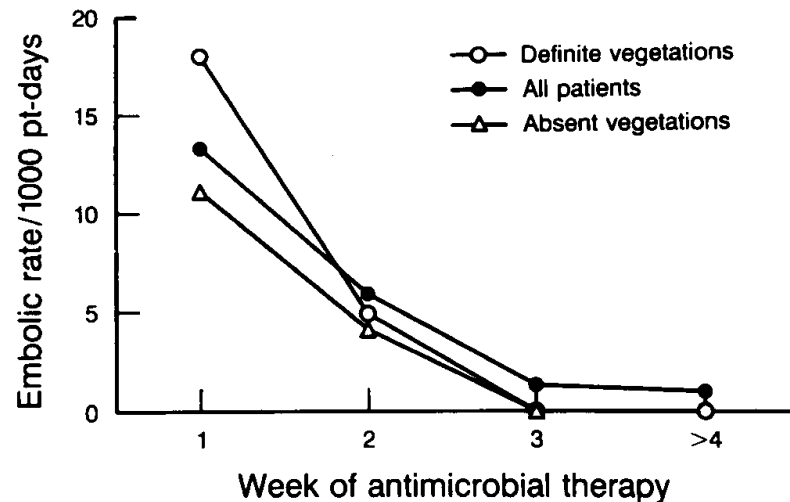
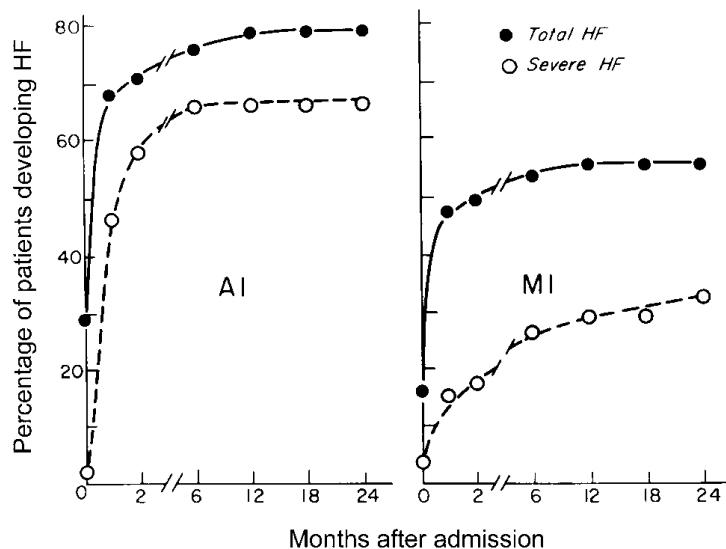
- Protocole débuté en 2016, 43 centres
 - 648 patients attendus
 - 324 EI à *Staphylocoque* : RODEO1
 - 324 EI à *Strepto/Entérocoque* : RODEO2

	<i>≤70kg</i>	<i>>70kg</i>
<i>Streptocoque/Entérocoque</i>	<i>Amoxicilline 1,5g x3 /jour</i>	<i>Amoxicilline 2g x3 /jour</i>
<i>Staphylocoque</i>	<i>Lévofloxacin 500 mg x1 /jour</i> <i>Rifampicine 600 mg x1 /jour</i>	<i>Lévofloxacin 750 mg x1 /jour</i> <i>Rifampicine 900 mg x1 /jour</i>



TRAITEMENT BACTÉRICIDE IV INITIAL

- Phase initiale de traitement IV : 10-14j
 - Bactériémie
 - Complications EI



CONCLUSION : ANTIBIOTHÉRAPIE ORALE

○ Multiples avantages

- Prévention des infections liées aux soins
- Difficulté de voies d'accès
- Diminution du séjour hospitalier
- Coût
- Facilité pour le patient



○ Sous plusieurs conditions

- **En relai** d'un traitement IV: 10-14j
- **Patients stables**, sans critères chirurgicaux au relai
- Observance: **suivi** rapproché ++
- Antibiotiques: sensibles (CMI), **bonne biodisponibilité**, bonne diffusion, bien tolérés
- **Attention**: troubles d'absorption, interactions médicamenteuses



PERSPECTIVES

- **Raccourcissement de la durée d'antibiothérapie** chez des patients avec EI sur valve native, d'évolution favorable ? : **Essai POET-2**
- **Antibiothérapie PO initiale ? : EI cœur D**
(Heldman et al, Am J Med, 1996) , EI cœur G (Chetty et al, S Afr Med J, 1988; Pinchas et al, Isr J Med Sci 1983; Gray et al, Lancet 1964)
- Meilleur schéma d'antibiothérapie orale ?
- Quelle population éligible ?

