



AEPEI: Association pour l'Etude et la Prévention des
Endocardites Infectieuses



Contre le relais PO dans les endocardites infectieuses

Prof. Pierre Tattevin
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes



Argumentaire

- ✓ **Les endocardites figurent parmi les pathologies infectieuses les + coriaces**
- ✓ **Le relais PO est une prise de risques inutiles**
- ✓ **Les études qui suggèrent que les relais PO sont sans risque ont sélectionné des patients 'parfaits'**
- ✓ **Pour le plaisir de dire le contraire de Louis Bernard !**



Argumentaire

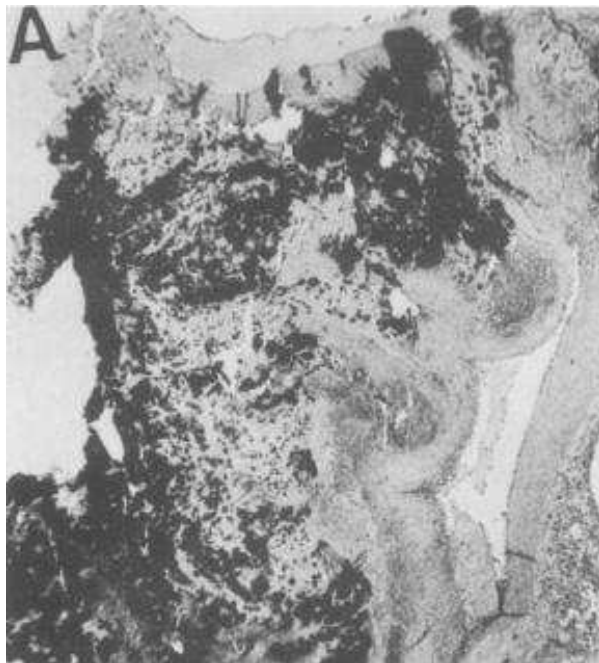
- ✓ **Les endocardites figurent parmi les pathologies infectieuses les + coriaces**
- ✓ Le relais PO est une **prise de risques inutiles**
- ✓ Les études qui suggèrent que les relais PO sont sans risque **ont sélectionné des patients 'parfaits'**
- ✓ **Pour le plaisir de dire le contraire de Louis Bernard !**

Role of the Vegetation in Experimental *Streptococcus viridans* Endocarditis

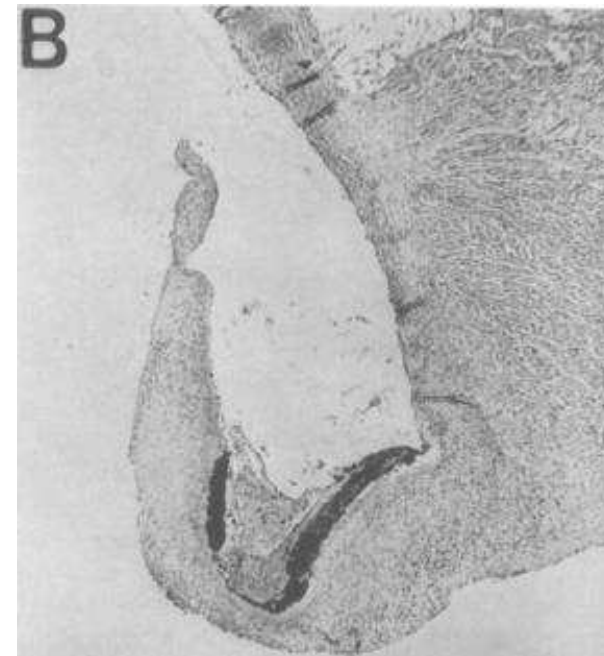
EDWARD W. HOOK III AND MERLE A. SANDE

Modèle EI du lapin (1. lésions valve; ii. bactériémie => EI)

- Pré-traitement par AVK => EI sans végétation



EI 'habituelle'



Pré-traitement AVK fortes doses => EI sans végétation

Le rôle des végétations dans les difficultés thérapeutiques

TABLE 1. *Rate of killing of S. viridans in control (with vegetations) and anticoagulated rabbits (without vegetations) treated with penicillin*

Days of therapy	Log viable bacteria/g of tissue	
	Rabbits with vegetations	Rabbits without vegetations
0	9.5	9.3
1	8.8	<2
2	7.2	3.1
3	5.4	<2
4	4.4	<2

Le rôle des végétations dans les difficultés thérapeutiques

TABLE 1. *Rate of killing of S. viridans in control (with vegetations) and anticoagulated rabbits (without vegetations) treated with penicillin*

Days of therapy	Log viable bacteria/g of tissue	
	Rabbits with vegetations	Rabbits without vegetations
0	9.5	9.3
1	8.8	<2
2	7.2	3.1
3	5.4	<2
4	4.4	<2

Pourquoi les végétations impactent le succès du traitement des EI ?

Diffusion ATB pas un problème majeur

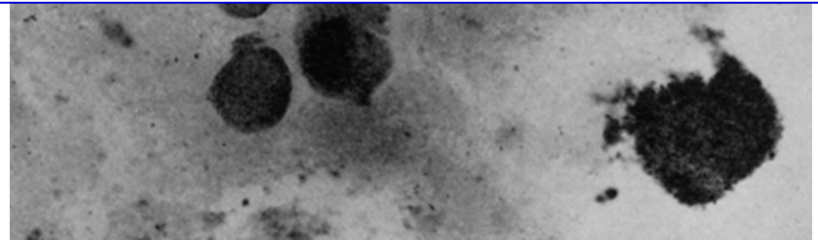
- Modèle de caillot sous-cutané
- EI du lapin
- Chez l'Homme (dosage ATB & remplacement valvulaire)

⇒ ***'Equilibre précoce et complet entre le plasma et les végétations pour la plupart des ATB'***

Activité métabolique réduite

‘Such foci are likely to be in a resting phase prior to death... If so, they would be unaffected by antibiotics and could cause relapse after therapy.

The fact that this healing process requires 2 or more weeks explains why successful antibiotic therapy must be prolonged over the same period to prevent relapse.’



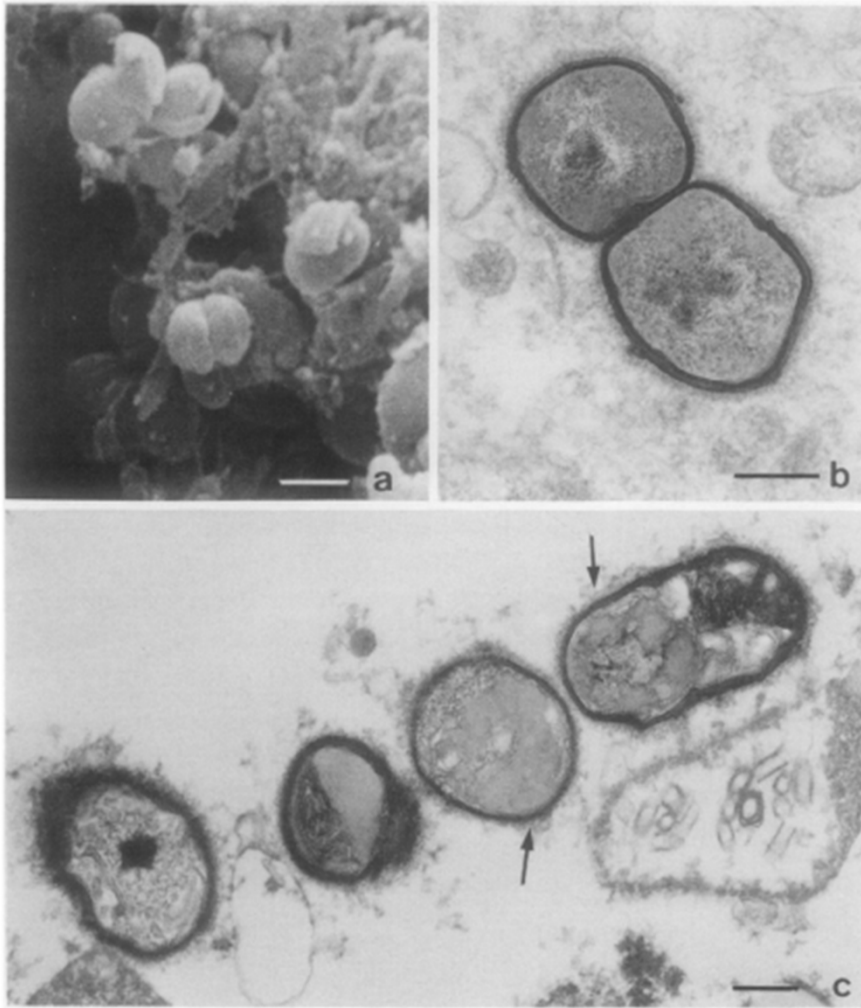
Modifications morphologiques des bactéries dans les végétations

- **EI à streptocoque du lapin, non traité**

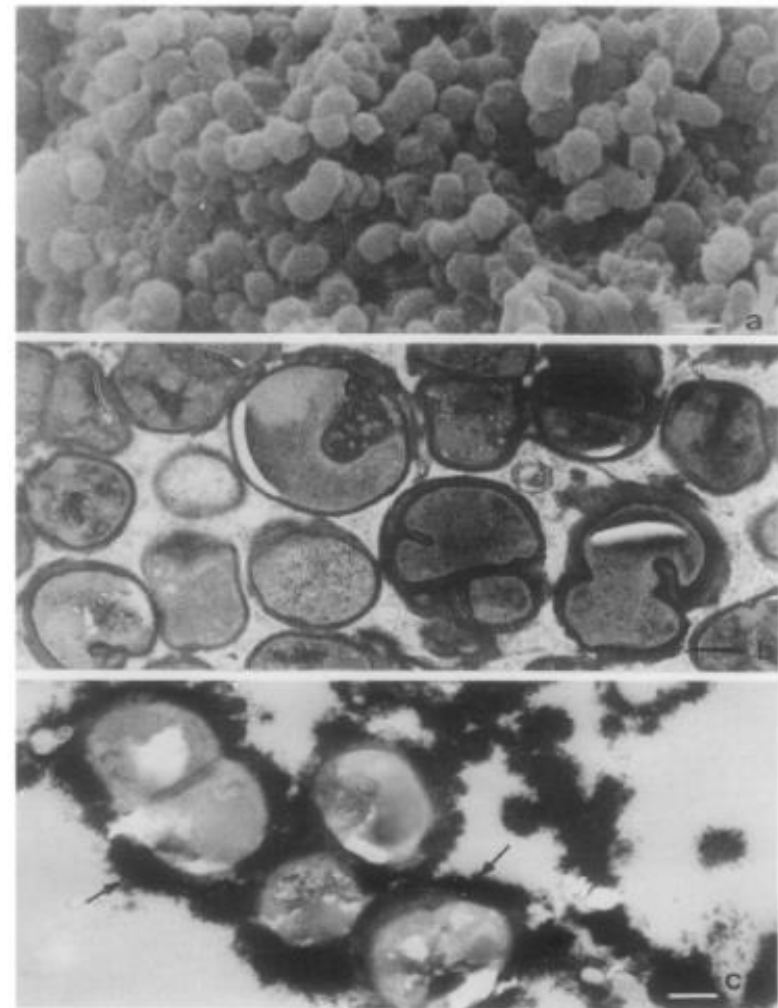
- Végétations J7 => J18
- Microscopie électronique

⇒ **Anomalies morphologiques après J10**
+ accumulation exo-polysaccharide

Modifications morphologiques des bactéries dans les végétations



J7



J18

Principes du traitement des EI

Végétations: études *in vitro* & expérimentales

- Fort inoculum ($> 10^9$ *S. viridans* / g de végétation, dès J1)
- Anomalies du métabolisme et de la structure des bactéries
- Immunité locale défaillante (PNN 'dépassés')

=> Forte probabilité de rechute si

- Faible concentration ATB
- Traitement trop court
- Molécules bactériostatiques

Durack D et al. Br J Exp Path 1973

Scheld WM. J Antimicrob Chemother 1987

Les EI dans l'histoire

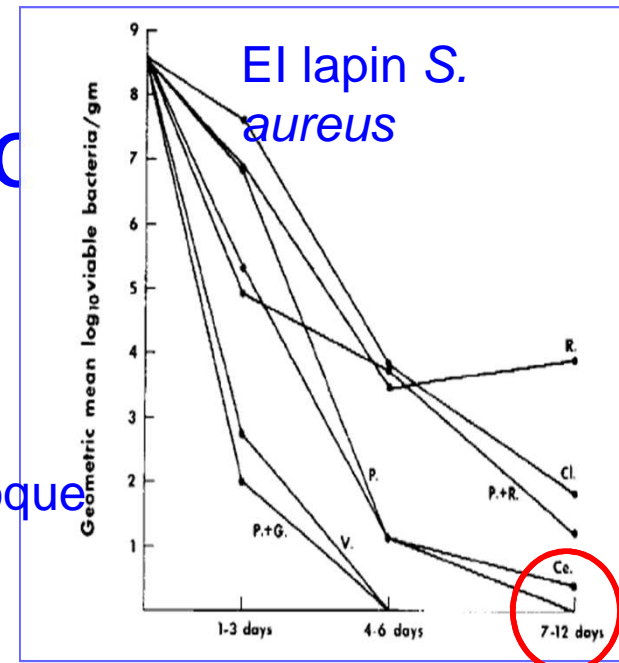
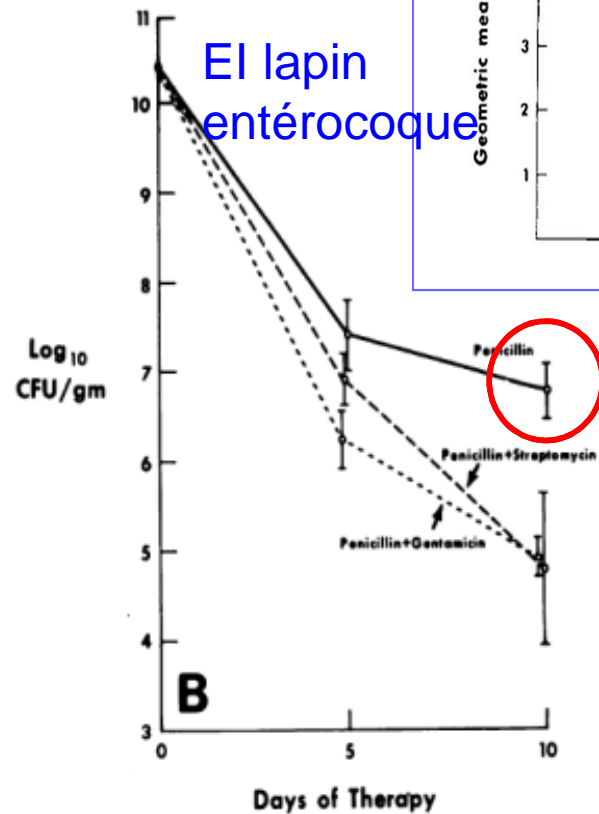
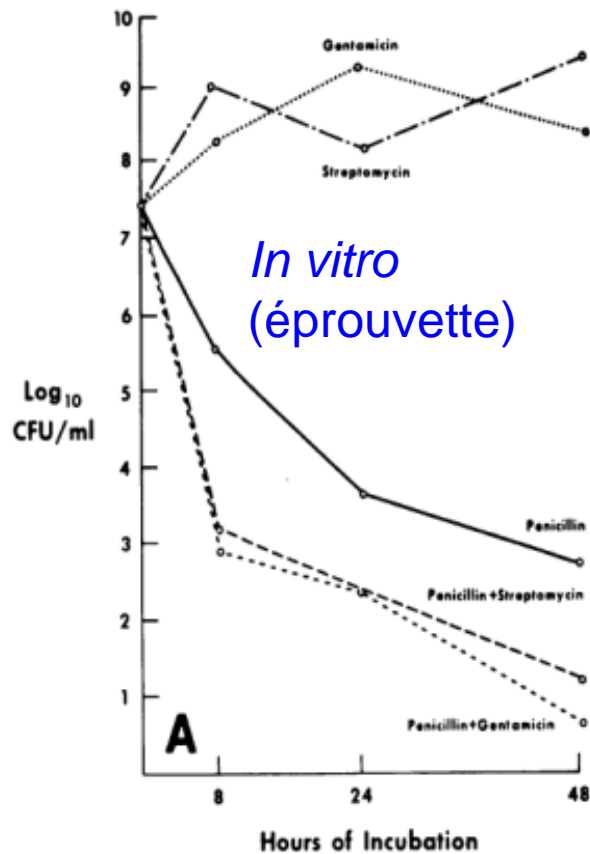
Résultats en accord avec données expérimentales

- Histoire 'naturelle' (avant 1945)
 - 100% mortalité pour EI cœur gauche (survie médiane, 12 jours)
 - 75% mortalité pour EI cœur droit (survie médiane, 27 jours)
- **Traitements efficaces** pour EI cœur gauche à streptocoque
 - 2 semaines peni/strepto **injectables** => 2% rechute (6/295)
 - 4 semaines peni +/- 2 semaines strepto => 1,4% rechute (3/210)
- **Echec des traitements bactériostatiques**
 - Sulfamides => 4% de guérison (21/489)

Scheld WM. J Antimicrob Chemother 1987

Verhagen DWM et al. J Antimicrob Chemother 2006

Particularités des EI à staphylocoques ou entérocoques



Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Etude rétrospective de tous les patients opérés pour EI infectieuse

- Auckland, Nouvelle Zélande, 1963-1999, n=506

Quelle est la proportion de valves non stériles en fonction du moment de la chirurgie par rapport au traitement ATB ?

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Variable	No. of episodes	Microbiological findings	
		No. of positive Gram stain results/ total no. of samples stained (%)	No. of positive culture results/ total no. of cultures (%)
Proportion of standard duration antibiotic treatment completed at time of operation			
≤25%	106	88/100 (88)	76/106 (72)
26%–50%	113	85/101 (84)	40/108 (37)
51%–75%	57	37/50 (74)	7/54 (13)
76%–100%	41	21/34 (62)	2/38 (5)

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Variable	No. of episodes	Microbiological findings	
		No. of positive Gram stain results/ total no. of samples stained (%)	No. of positive culture results/ total no. of cultures (%)
Proportion of standard duration antibiotic treatment completed at time of operation			
≤25%	106	88/100 (88)	76/106 (72)
26%–50%	113	85/101 (84)	40/108 (37)
51%–75%	57	37/50 (74)	7/54 (13)
76%–100%	41	21/34 (62)	2/38 (5)

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Variable	No. of episodes	Microbiological findings	
		No. of positive Gram stain results/ total no. of samples stained (%)	No. of positive culture results/ total no. of cultures (%)
Proportion of standard duration antibiotic treatment completed at time of operation			
≤25%	106	88/100 (88)	76/106 (72)
26%–50%	113	85/101 (84)	40/108 (37)
51%–75%	57	37/50 (74)	7/54 (13)
76%–100%	41	21/34 (62)	2/38 (5)

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

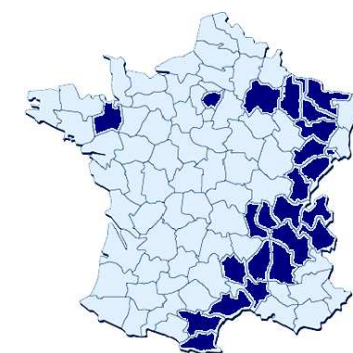
Variable	No. of episodes	Microbiological findings	
		No. of positive Gram stain results/ total no. of samples stained (%)	No. of positive culture results/ total no. of cultures (%)
Proportion of standard duration antibiotic treatment completed at time of operation			
≤25%	106	88/100 (88)	76/106 (72)
26%–50%	113	85/101 (84)	40/108 (37)
51%–75%	57	37/50 (74)	7/54 (13)
76%–100%	41	21/34 (62)	2/38 (5)

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Variable	No. of episodes	Microbiological findings	
		No. of positive Gram stain results/ total no. of samples stained (%)	No. of positive culture results/ total no. of cultures (%)
Proportion of standard duration antibiotic treatment completed at time of operation			
≤25%	106	88/100 (88)	76/106 (72)
26%–50%	113	85/101 (84)	40/108 (37)
51%–75%	57	37/50 (74)	7/54 (13)
76%–100%	41	21/34 (62)	2/38 (5)

Les EI en France (2008, base populationnelle)

	Population globale	
	497	
	N	%
Localisation de l'EI		
Aortique	153	30,8
Mitrale	172	34,6
Aortique et mitrale	60	12,1
Tricuspide	41	8,2
Bilatérale	14	2,8
Pacemaker	26	5,2
Autre localisation	2	0,4
Inconnue	29	5,8
Évolution		
Chirurgie cardiaque	223	44,9
Mortalité hospitalière	113	22,7



**2000
cas/an,
Maladie
grave !**

Argumentaire

- ✓ Les endocardites figurent parmi les pathologies infectieuses les + coriaces
- ✓ Le relais PO est une **prise de risques inutiles**
- ✓ Les études qui suggèrent que les relais PO sont sans risque ont sélectionné des patients 'parfaits'
- ✓ Pour le plaisir de dire le contraire de Louis Bernard !

Short communication

Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis: A cost-effective strategy

Traitement parentéral ambulatoire des endocardites infectieuses : une stratégie coût-efficace

A. Lacroix^a, M. Revest^{a,d}, S. Patrat-Delon^a, F. Lemaître^{b,d}, E. Donal^c, A. Lorléac'h^a, C. Arvieux^a,
C. Michelet^{a,d}, P. Tattevin^{a,*,d,e}

• Les patients peuvent terminer leur traitement d'EI à domicile avec des ATB i.v.

- Evolution favorable J7
- Pas d'indication chirurgicale
- Stabilité (cœur, rein, neuro, respi...)
- Entourage fiable
- Relais par ATB IV sur PICC
- Suivi 1/semaine en HDJ (avec dosages)

⇒ Excellent pronostic

⇒ Pas de sur-risque

⇒ Des économies

Lacroix A et al. Med Mal Infect 2014

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic
Treatment of Endocarditis

- **Peut-on terminer le traitement d'une EI 'stabilisée' par un relais PO ?**
 - **Concept 'traitement d'attaque => consolidation'**
 - **Patients sélectionnés**
 - **Bactéries accessibles à traitement PO (biodisponibilité)**

ORIGINAL ARTICLE

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Table S2

Oral regimens recommended in the POET trial

Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci

- 1) Dicloxacillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2
- 2) Dicloxacillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and fucidic acid 0.75g x 2
- 4) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2

Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of <1 mg/L:

- 1) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 2) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x1

Enterococcus faecalis:

- 1) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- 2) Amoxicillin 1 g x 4 and moxifloxacin 0.4 g x 1
- 3) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
- 4) Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x 1

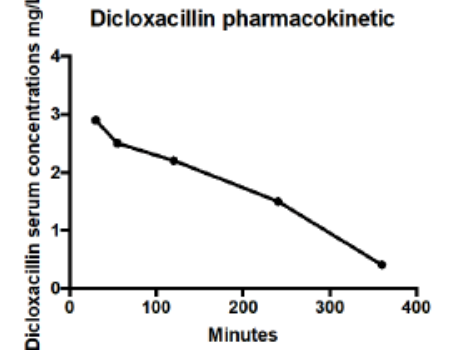
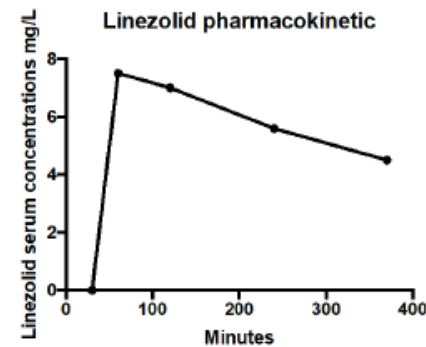
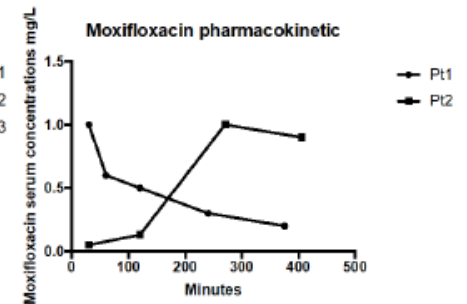
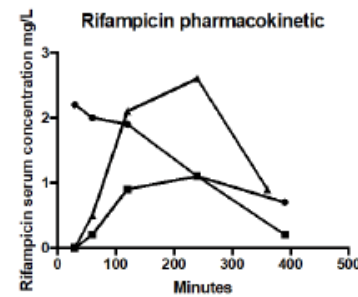
ORIGINAL ARTICLE

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Table S3

Applied cut-off levels for therapeutic plasma concentrations

Antibiotic	Applied cut-off levels for therapeutic plasma concentration
Rifampicin	<3 mg/L
Moxifloxacin	<2 mg/L
Linezolid	<8 mg/L
Fusidic acid	< 4 mg/L
Amoxicillin, Streptococcus spp	≤2 mg/L in <50% of the dosing interval
Amoxicillin, E. faecalis	≤8 mg/L in <50% of the dosing interval
Dicloxacillin	≤2 mg/L in <50% of the dosing interval
Clindamycin	<0.5 mg/L



Argumentaire

- ✓ Les endocardites figurent parmi les pathologies infectieuses les + coriaces
- ✓ Le relais PO est une prise de risques inutiles
- ✓ Les études qui suggèrent que les relais PO sont sans risque **ont sélectionné des patients 'parfaits'**
- ✓ Pour le plaisir de dire le contraire de Louis Bernard !

ORIGINAL ARTICLE

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic
Treatment of Endocarditis

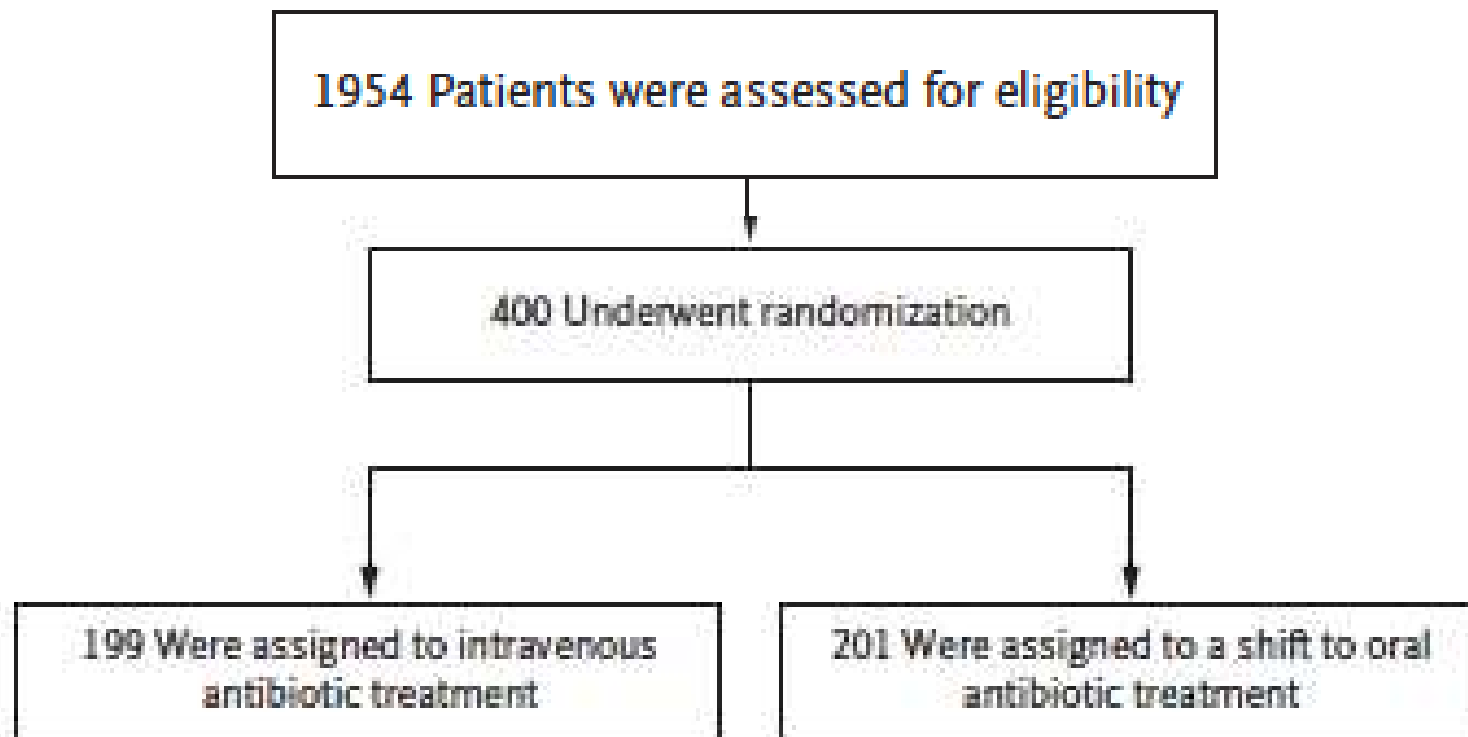


Figure 1. Enrollment and Randomization of Patients.

ORIGINAL ARTICLE

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

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

Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>number (percent)</i>		<i>percentage points (95% CI)</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)

Argumentaire

- ✓ Les endocardites figurent parmi les pathologies infectieuses les + coriaces
- ✓ Le relais PO est une prise de risques inutiles
- ✓ Les études qui suggèrent que les relais PO sont sans risque ont sélectionné des patients 'parfaits'



- ✓ **Pour le plaisir de dire le contraire de Louis Bernard !**

Conclusions

✓ Relais PO probablement possible si on est sûr qu'on aura des concentrations plasmatiques efficaces d'ATB bactéricides

Mais...

✓ **Multiples prises de risques**

observance

tolérance

Impact microbio (élargissement spectre)

✓ **Concerne finalement peu de patients (<10% des EI ?)**

✓ **Pour qui le bénéfice n'est pas majeur (vs. ATB i.v. à domicile)**



Au nom de l'ensemble des membres du GERICCO,
merci à tous nos sponsors pour ces journées 2019 !

correvio

