

18<sup>e</sup>

Journée des Référents en Antibiothérapie  
(des établissements de santé)



Mercredi 7 JUN 2023  
GRENOBLE

# Traitement des endocardites infectieuses

- Mercredi 7 juin 2023 -  
David Lebeaux – Eric Bonnet

# Traitement probabiliste

---

Bonjour,

Pour l'atelier endocardite infectieuses:

En pratique, en l'absence de documentation, que faites vous comme traitement probabiliste? selon les recommandations Amox Cloxa Genta? ou Augmentin Genta ? ou autre?

Cordialement,  
Marie Elodie Langlois

# Traitement probabiliste des EI

---

- **Valve native :**

- **si gravité hémodynamique :**

- Amox + cloxa + gentamicine (ESC 2015)
    - Ou Amox + céfazo + genta
    - Ou Amox + céfazo (plus atypique)

A simplifier rapidement (H24-36) :  
arrêt cloxa si hémoc négatives  
Puis arrêt genta J4-J5

But : couverture strepto, entéro (E faecalis) et staphylo méti-S

# Traitement probabiliste des EI

---

- **Valve native :**
  - **si gravité hémodynamique :**
    - Amox + cloxa + gentamicine (ESC 2015)
    - Ou Amox + céfazo + genta
    - Ou Amox + céfazo (plus atypique)
  - Sinon attendre les hémoc + certitude diagnostique (36-48h) :
    - Streptocoque : amoxicilline (100 à 200 mg/kg/J) +/- gentamicine (3 mg/kg/J)
      - Durée amoxi : 2 à 4 semaines
      - Durée genta : 2 semaines

# Traitement probabiliste des EI

---

- **Valve native :**
  - **si gravité hémodynamique :**
    - Amox + cloxa + gentamicine (ESC 2015)
    - Ou Amox + céfazo + genta
    - Ou Amox + céfazo (plus atypique)
  - Sinon attendre les hémoc + certitude diagnostique (36-48h) :
    - Streptocoque : amoxicilline (100 à 200 mg/kg/J) +/- gentamicine (3 mg/kg/J)
      - Durée amox : 2 à 4 semaines
      - Durée genta : 2 semaines
- **Valve prothétique :**
  - Si pose < 1 an : vancomycine (ou daptomycine) + gentamicine + (rifampicine)
  - Si pose > 1 an :
    - Amox + cloxa + gentamicine (ESC 2015) **si gravité hémodynamique**
    - Sinon attendre les hémoc + certitude diagnostique (36-48h) :
      - Streptocoque : amoxicilline (100 à 200 mg/kg/J) +/- gentamicine (3 mg/kg/J)
        - Durée amox : **6** semaines
        - Durée genta : 2 semaines
  - Sérologie *Coxiella* : **urgente**

# Traitement médical : déclin des aminosides

*Streptococcus* spp.

Si CMI péni < 0,25 mg/l  
(voire plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup>	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 4 4	I I I	B B B
<i>combined with</i> Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

# Traitement médical : déclin des aminosides

*Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 4 4	I I I	B B B
Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

*Enterococcus* spp.

# Et le traitement suppressif ?

---

Bonjour,

Pour l'atelier endocardite infectieuses:

Pour les endocardites à entérocoques, difficultés pratique de l'antibiothérapie recommandée entre grosses doses de betalactamines sur le plan neuro, et 2 semaines de genta sur le plan rénal

Cordialement,  
Marie Elodie Langlois



# Traitement médical : déclin des aminosides

*Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B
Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

*Enterococcus* spp.

Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see <sup>a,b,c</sup> )				
Amoxicillin* with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B
Gentamicin <sup>d</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

Olaison, N. *et al* 2002 Clin Infect Dis  
Dahl, A. *et al* 2013 Circulation

# Traitement médical : déclin des aminosides

*Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B
Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

*Enterococcus* spp.

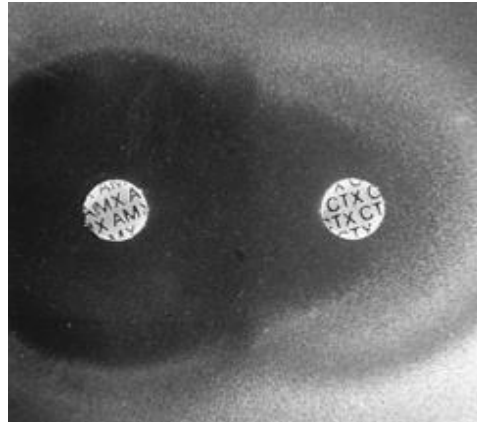
Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see <sup>a,b,c</sup> )				
Amoxicillin* with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B
Gentamicin <sup>d</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B
Ampicillin with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	6	I	B
Ceftriaxone	4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses	6	I	B
<b>Paediatric doses:</b> <sup>e</sup> Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/kg/12 h i.v. or i.m.				

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

# Traitement : entérocoque et amox/C3G

*Enterococcus* : C3G-R

*E. faecalis* : Synergie AMX/C3G



Saturation de PLP  
différentes par  
l'amoxicilline et le  
céfotaxime

Etude prospective ouverte : 246 EI à *E. faecalis*

Genta  $\geq$  2 semaines en 1, 2 ou 3 injections/j (obj 0,5-1 résiduelle)

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 <sup>a</sup> (4%)	0.67

<sup>a</sup> These patients had received 28, 36, and 42 days of ampicillin plus gentamicin, respectively.

# Traitement : entérocoque et amox/céphalosporines

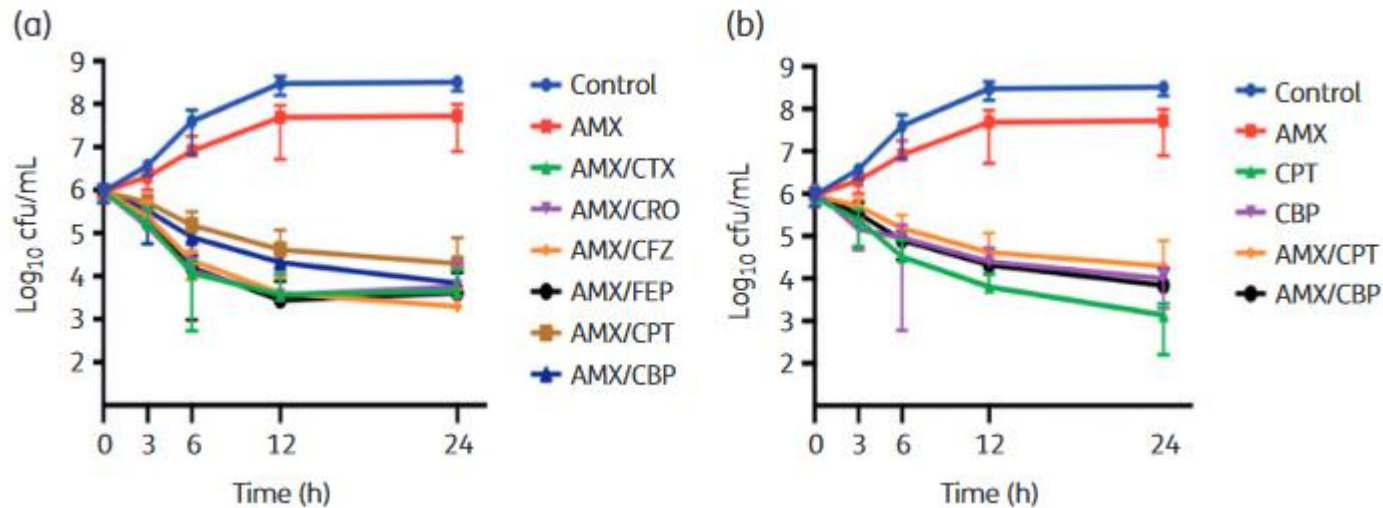
J Antimicrob Chemother 2019; 74: 3511–3514  
doi:10.1093/jac/dkz388 Advance Access publication 8 September 2019

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

## ***In vitro* bactericidal activity of amoxicillin combined with different cephalosporins against endocarditis-associated *Enterococcus faecalis* clinical isolates**

Nathan Peiffer-Smadja<sup>1,2†</sup>, Elena Guillotel<sup>1†</sup>, David Luque-Paz<sup>3</sup>, Naouale Maataoui<sup>2,4</sup>, F.-Xavier Lescure<sup>1,2</sup> and Vincent Cottair<sup>3,5,6\*</sup>

<sup>1</sup>Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>2</sup>Inserm, IAME, UMR 1137, Université Paris Diderot, Paris, France; <sup>3</sup>CHU de Rennes, Service de Bactériologie-Hygiène hospitalière, Rennes, France; <sup>4</sup>Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>5</sup>CNR de la Résistance aux Antibiotiques (laboratoire associé 'Entérocoques'), Rennes, France; <sup>6</sup>Unité Inserm U1230, Université de Rennes 1, Rennes, France



# Traitement médical : déclin des aminosides

*Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B
Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

*Enterococcus* spp.

Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see <sup>a,b,c</sup> )					
Amoxicillin* with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B	6,8, 129, 135, 136, 186
Gentamicin <sup>d</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B	
Ampicillin with	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	6	I	B	183– 185
Ceftriaxone	4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses	6	I	B	
<b>Paediatric doses:</b> <sup>e</sup> Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/kg/12 h i.v. or i.m.					

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

Amox (6 sem)  
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

# Traitement médical : déclin des aminosides

*Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with Gentamicin <sup>h</sup>	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 4 4 2	I I I I	B B B B

*Enterococcus* spp.

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)  
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

# Traitement médical : déclin des aminosides

Clinical Infectious Diseases

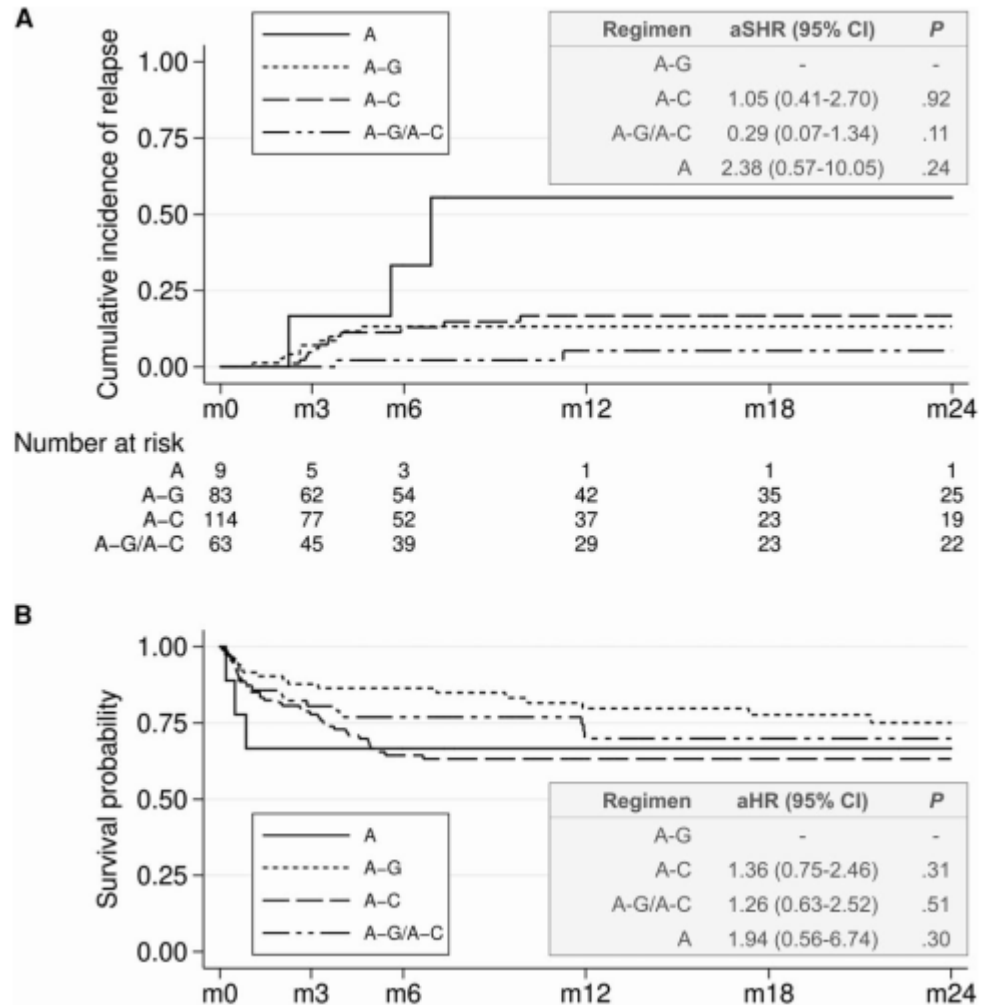
MAJOR ARTICLE



## Impact of *Enterococcus faecalis* Endocarditis Treatment on Risk of Relapse

Pierre Danneels,<sup>1,2,6</sup> Jean-François Hamel,<sup>9</sup> Léa Picard,<sup>4,5</sup> Schéhérazade Rezig,<sup>5,2</sup> Pauline Martinet,<sup>5,2</sup> Aurélien Lorleac'h,<sup>6,2</sup> Jean-Philippe Talarmin,<sup>7,2</sup> Rodolphe Buzeló,<sup>6,2</sup> Thomas Guimard,<sup>9,2</sup> Gwenaél Le Moal,<sup>10,2</sup> Julia Brochard-Libois,<sup>11,2</sup> Aurélie Beaudron,<sup>12,2</sup> Julien Lethuille,<sup>13,2</sup> Cyrielle Codde,<sup>14,2</sup> Rachel Chenouard,<sup>15,2</sup> David Boutoille,<sup>16,2,6</sup> Adrien Lemaignan,<sup>17,2</sup> Louis Bernard,<sup>17,2</sup> Vincent Cattoir,<sup>18,19,20,6</sup> and Vincent Dubé,<sup>1,2,21,6</sup> the EFEMER study group\*

NB : groupe amoxi : petit effectif



# Traitement médical : déclin des aminosides

[Ampicillin and Ceftriaxone Solution Stability at Different Temperatures Useful for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy \(OPAT\). | Antimicrob Agents Chemother . 2020 May 11;AAC.00309-20. doi: 10.1128/AAC.00309-20. L. Herrera-Hidalgo et al.](#)

## Objectif

Déterminer la stabilité des solutions d'ampicilline et d'ampicilline plus ceftriaxone dans des conditions ambulatoires simulées.

## Méthode

Les antibiotiques ont été dilués dans des poches de perfusion en polypropylène chlorure de sodium à 0,9%, pour obtenir des concentrations de 24g/L d'Ampicilline et 8g/L de ceftriaxone. Équivalentes aux doses habituelles pour le traitement de l'EI à *E. faecalis*, soit 12 g dans 0,5 L et 4 g dans 0,5 L .

Les solutions ont été conservées à  $25 \pm 2$ ,  $30 \pm 2$  et  $37 \pm 2^\circ$  C pendant 48 heures. La stabilité chimique et physique a été évaluée à 20, 24, 30 et 48 heures après la préparation.

Les concentrations ont été mesurées par HPLC couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

Les solutions étaient considérées comme stables si le pourcentage de médicament intact était de  $\geq 90\%$  et si la couleur et la clarté restaient inchangées.

## Résultats

- Ampicilline 24g/L : après 24 heures de stockage, la concentration est restée  $>90\%$  de la concentration initiale à 25, 30 et  $37^\circ$  .
- Ampicilline 24g/L + ceftriaxone 8g/L : après 30 heures de stockage, les concentrations des deux médicaments sont restées  $>90\%$  de la concentration initiale à 25 et  $30^\circ$  , mais à 37 , le critère de stabilité n'a été satisfait à aucun des points de mesure.

## Conclusion

Ampi OK en perf continue sur 24H, ceftriaxone non.

NB : données antérieures sur stabilité Amoxi pendant 12H. Possibilité de faire ceftriaxone ( 4g) en une fois.



# Traitement médical : déclin des aminosides

## *Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup>	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	4	I	B
or Ceftriaxone <sup>f</sup>	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4	I	B
combined with	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B
Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

## *Enterococcus* spp.

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)  
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?\*

## *Staphylococcus* spp.

Si valve native =  
Pas d'aminoside

# Traitement médical : *S. aureus* et aminosides

---

- **Etude randomisée** en ouvert, valves natives
- **Endocardites à *S. aureus*** (n=78, surtout EI droites)
- Nafcilline 2 g x 6/j x 42 j +/- gentamicine 1 mg/kg x 3/j x 14 j
- **Aucun bénéfice mortalité ou morbidité**
- **Hémocultures négativées 24 h plus tôt avec gentamicine, en moyenne**

# Traitement médical : *S. aureus* et aminosides

---

- **Etude randomisée** en ouvert, valves natives
- **EI du cœur droit à *S. aureus*** (IVDU, n=90)
- Cloxacilline 2 g x 6/j +/- gentamicine 1 mg/kg x 3/j x **14 j**
- **Aucun bénéfice clinique ni microbio**
  - Guérison 89% mono vs. 86% bi

# Traitement médical : déclin des aminosides

## *Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B
Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

## *Enterococcus* spp.

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)  
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

## *Staphylococcus* spp.

Si valve native =  
Pas d'aminoside

Endocardite à *Staphylococcus*  
spp. sur valve prothétique ??

# Cas clinique Dr Valence

---

## Patiente de 72 ans

### Antécédents :

- HTA ;
- Dyslipidémie ;
- Diabète type II insulino-requérant compliqué d'une rétinopathie diabétique ;
- Cardiopathie ischémique stentée (angioplastie IVA 2014) ;
- **Remplacement valvulaire aortique par bioprothèse pour sténose aortique calcifiée serrée symptomatique le 15/12/2022**
- Arthrose ; Chirurgie de la colonne vertébrale pour arthrose

# Cas clinique Dr Valence

---

## Patiente de 72 ans

### Antécédents :

- HTA ;
- Dyslipidémie ;
- Diabète type II insulinorequérant compliqué d'une rétinopathie diabétique ;
- Cardiopathie ischémique stentée (angioplastie IVA 2014) ;
- **Remplacement valvulaire aortique par bioprothèse pour sténose aortique calcifiée serrée symptomatique le 15/12/2022**
- Arthrose ; Chirurgie de la colonne vertébrale pour arthrose
- Notion **d'allergie aux pénicillines** avec selon la patiente **gonflement du visage**, et possible **éruption cutanée urticarienne** des deux membres supérieurs. Pas de notion de choc anaphylactique ou de difficultés respiratoires.

# Cas clinique Dr Valence

---

## Patiente de 72 ans

### Histoire de la maladie/bilan initial :

- Remplacement valvulaire aortique le **15/12/2022**.
- **Asthénie** majeure depuis début **février 2023**, et apparition de vertiges.
- Le 14/02/2023 tremblements et confusion constatés au domicile par auxiliaire de vie.
- Appel du SAMU : patiente apyrétique, hémodynamique stable, non confuse.
- Transfert aux Urgences : **Température : 37.9**, asthénique, pas d'anomalie notable à l'examen cardio-vasculaire ni neurologique. **Cicatrice de sternotomie bien fermée** non inflammatoire, sternum solide.
- Leucocytes 8,92 G/l, PNN 7,29 G/l. CRP 227 mg/l.
- Hyponatrémie à 126 mmol/l, créatinine 38 µmol/l, clairance 102 ml/min.
- **Hémocultures 14/02 à *Staphylococcus epidermidis* (4 flacons) puis hémocultures de contrôle du 16/02 et 17/02, du 19/02 et 20/02 positives.**

# Cas clinique Dr Valence

Examen Bactériologique  
d'une Hémoculture  
aérobie

## 1. Staphylococcus epidermidis

·  
Infections systémiques : les Aminosides S ne peuvent être administrés qu'en association avec une autre thérapie active

MLS : phénotype sauvage

Ne pas utiliser la Rifampicine en monothérapie.

Ne pas utiliser l'acide fusidique en monothérapie.

1

OXACILLINE	S ( $\leq 0.25 / ?$ )
ERYTHROMYCINE	S ( $0.5 / ?$ )
CLINDAMYCINE	S ( $0.25 / ?$ )
QUINUPRISTINE + DALFOPRISTINE	S ( $\leq 0.25 / ?$ )
LEVOFLOXACINE	I ( $0.25 / ?$ )
ACIDE FUSIDIQUE	S ( $\leq 0.5 / ?$ )
NITROFURANTOINE	S ( $\leq 16.0 / ?$ )
FOSFOMYCINE	S ( $\leq 8.0 / ?$ )
RIFAMPICINE	S ( $\leq 0.03 / ?$ )
DAPTOMYCINE	S ( $0.5 / ?$ )
LINEZOLIDE	S ( $2.0 / ?$ )
TETRACYCLINE	S ( $\leq 1.0 / ?$ )
GENTAMICINE	S ( $\leq 0.5 / ?$ )
KANAMYCINE	S ( $\leq 4.0 / ?$ )
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	R ( $\geq 320.0 / ?$ )
VANCOMYCINE	S ( $1.0 / ?$ )

Légende: Susceptibilité (CMI / E-test)



# Cas clinique Dr Valence

---

**Patiente de 72 ans**

Explorations :

- **ETT 14/02/2023** : Examen rassurant, bon fonctionnement de la bioprothèse aortique sans fuite ni sténose, pas d'abcès ni de végétation.
- **ETO 17/02/2023** : **endocardite infectieuse mitrale (végétation de 16 mm)**. Bioprothèse aortique fonctionnelle sans fuite ni sténose, pas de déhiscence, pas de végétation ou d'abcès péri prothétique.
- **IRM cérébrale 17/02/2023** : hypersignaux confluents dans le lobe cérébelleux gauche ainsi que dans la région des noyaux gris centraux et dans la région de la corona rayonnante gauche (diffusion). Pas de composante hémorragique. **Petites lésions ischémiques emboliques** mais également dans ce contexte septique avec des microabcès.
- **TEP Scanner 21/02/2023** : **Hypermétabolisme valvulaire aortique et mitral** en faveur d'une endocardite évolutive. Pas d'autre foyer infectieux décelé.

# Cas clinique Dr Valence

---

**Patiente de 72 ans**

Questions :

- **Quelle antibiothérapie ?**

# Traitement médical : déclin des aminosides

## *Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B
Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

## *Enterococcus* spp.

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)  
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

## *Staphylococcus* spp.

Si valve native =  
Pas d'aminoside

Prosthetic valves				
Methicillin-susceptible staphylococci				
(Flu)cloxacillin or oxacillin with Rifampin <sup>e</sup> and Gentamicin <sup>f</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	≥ 6	I	B
		≥ 6	I	B
		2	I	B

# Traitement médical : déclin des aminosides

*Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously  200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses  2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4  4  4	I  I  I	B  B  B
Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

*Enterococcus* spp.

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)  
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

*Staphylococcus* spp.

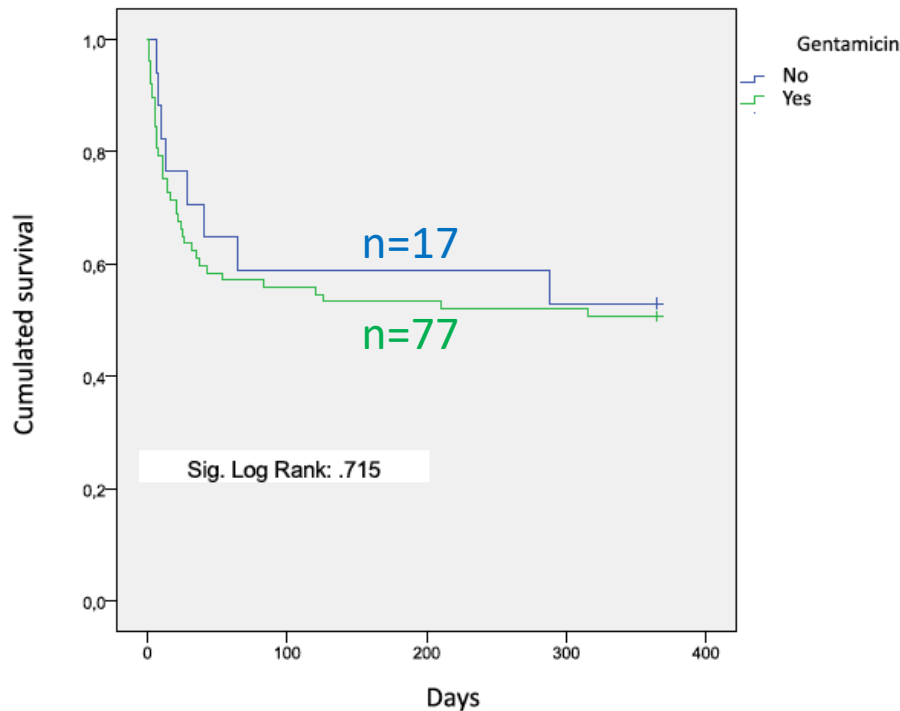
Si valve native =  
Pas d'aminoside

Prosthetic valves				
Methicillin-susceptible staphylococci				
(Flu)cloxacillin or oxacillin with Rifampin <sup>e</sup> and	12 g/day i.v. in 4–6 doses  900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6  ≥ 6	I  I	B  B
Gentamicin <sup>f</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B

??

# Aminosides et EI à *S. aureus* sur valve prothétique

- Etude rétrospective multicentrique espagnole
- 2008 – 2016, 334 PVIE à *S. aureus* (240 exclus : dapto, fosfo ou linézolid)
- 94 patients :  $\beta$ -lactamine ou vanco + rifamp +/- genta (3mg/kg en 1x). Obj = 14j

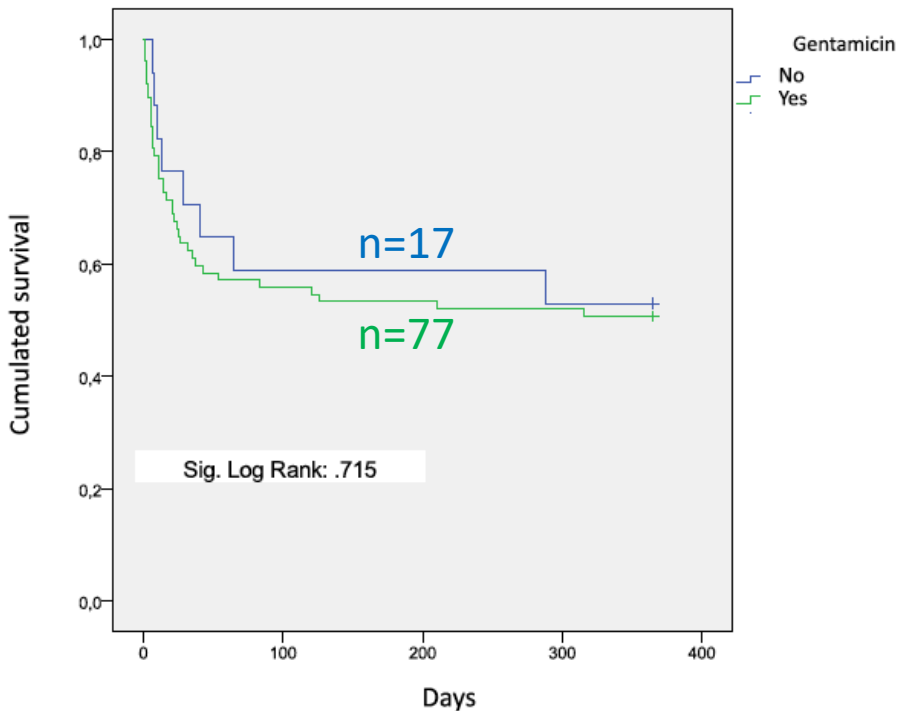


Ramos-Martinez, A. et al 2018 J Infect Chemother

	Without gentamicin (n = 17)	Gentamicin (n = 77)	p
Age (years)	72 (56–80)	69 (58–77)	0.382
Renal insufficiency <sup>1</sup>	6 (35.3)	18 (23.4)	0.310
Neoplasia	2 (11.8)	8 (10.4)	0.868
Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (points)	5 (2–7)	4 (3–6)	0.329
EuroScore; median (IQR)	12 (9–16)	12 (9–15)	
Clinical complications			
Septic shock	4 (23.5)	11 (14.7)	0.372
Persistent bacteremia	2 (11.8)	9 (12.3)	0.915
CNS vascular events	5 (29.4)	26 (34.2)	0.704
Non-neurologic embolisms	4 (23.5)	17 (22.1)	0.915
Heart failure	5 (29.4)	34 (44.2)	0.264
Renal function impairment	9 (52.9)	42 (54.5)	0.904
C-reactive protein [mg/dl; median (IQR)]	29 (8–139)	25 (9–91)	0.667
Intracardiac complications			
Perivalvular abscess	9 (52.9)	22 (28.6)	0.053
Pseudoaneurysm	2 (11.8)	7 (9.1)	0.849
Intracardiac fistula	0	3 (3.9)	0.408
Antibiotic based treatment			
Cloxacillin	9 (52.9)	32 (41.6)	0.392
Vancomycin	8 (47.1)	45 (58.4)	0.392
Surgery performed	8 (47.1)	33 (42.9)	0.752
Surgery indicated (but not performed)	8 (47.1)	23 (29.9)	0.173
In-hospital mortality	7 (41.2)	33 (42.9)	0.899
One-year mortality	8 (47.1)	38 (49.4)	0.864

# Aminosides et EI à *S. aureus* sur valve prothétique

- Etude rétrospective multicentrique espagnole
- 2008 – 2016, 334 PVIE à *S. aureus* (240 exclus : dapto, fosfo ou linézolid)
- 94 patients :  $\beta$ -lactamine ou vanco + rifamp +/- genta (3mg/kg en 1x). Obj = 14j

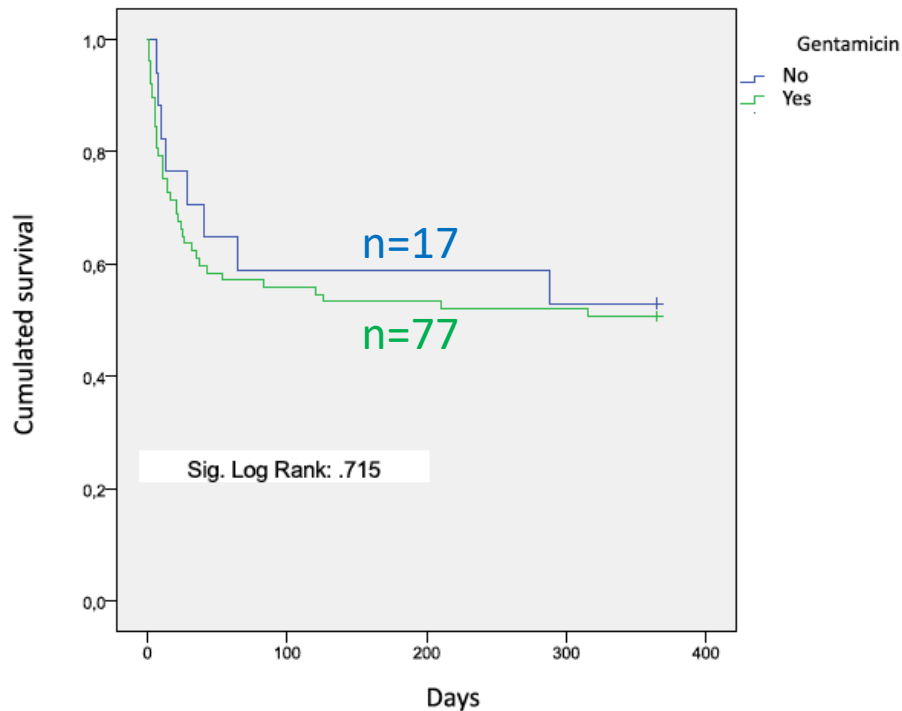


Ramos-Martinez, A. et al 2018 J Infect Chemother

	Without gentamicin (n = 17)	Gentamicin (n = 77)	p
Age (years)	72 (56–80)	69 (58–77)	0.382
Renal insufficiency <sup>1</sup>	6 (35.3)	18 (23.4)	0.310
Neoplasia	2 (11.8)	8 (10.4)	0.868
Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (points)	5 (2–7)	4 (3–6)	0.329
EuroScore; median (IQR)	12 (9–16)	12 (9–15)	
Clinical complications			
Septic shock	4 (23.5)	11 (14.7)	0.372
Persistent bacteremia	2 (11.8)	9 (12.3)	0.915
CNS vascular events	5 (29.4)	26 (34.2)	0.704
Non-neurologic embolisms	4 (23.5)	17 (22.1)	0.915
Heart failure	5 (29.4)	34 (44.2)	0.264
Renal function impairment	9 (52.9)	42 (54.5)	0.904
C-reactive protein [mg/dl; median (IQR)]	29 (8–139)	25 (9–91)	0.667
Intracardiac complications			
Perivalvular abscess	9 (52.9)	22 (28.6)	0.053
Pseudoaneurysm	2 (11.8)	7 (9.1)	0.849
Intracardiac fistula	0	3 (3.9)	0.408
Antibiotic based treatment			
Cloxacillin	9 (52.9)	32 (41.6)	0.392
Vancomycin	8 (47.1)	45 (58.4)	0.392
Surgery performed	8 (47.1)	33 (42.9)	0.752
Surgery indicated (but not performed)	8 (47.1)	23 (29.9)	0.173
In-hospital mortality	7 (41.2)	33 (42.9)	0.899
One-year mortality	8 (47.1)	38 (49.4)	0.864

# Aminosides et EI à *S. aureus* sur valve prothétique

- Etude rétrospective multicentrique espagnole
- 2008 – 2016, 334 PVIE à *S. aureus* (240 exclus : dapto, fosfo ou linézolid)
- 94 patients :  $\beta$ -lactamine ou vanco + rifamp +/- genta (3mg/kg en 1x). Obj = 14j



	Without gentamicin (n = 17)	Gentamicin (n = 77)	p
Age (years)	72 (56–80)	69 (58–77)	0.382
Renal insufficiency <sup>1</sup>	6 (35.3)	18 (23.4)	0.310
Neoplasia	2 (11.8)	8 (10.4)	0.868
Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (points)	5 (2–7)	4 (3–6)	0.329
EuroScore; median (IQR)	12 (9–16)	12 (9–15)	
Clinical complications			
Septic shock	4 (23.5)	11 (14.7)	0.372
Persistent bacteremia	2 (11.8)	9 (12.3)	0.915
CNS vascular events	5 (29.4)	26 (34.2)	0.704
Non-neurologic embolisms	4 (23.5)	17 (22.1)	0.915
Heart failure	5 (29.4)	34 (44.2)	0.264
Renal function impairment	9 (52.9)	42 (54.5)	0.904
C-reactive protein [mg/dl; median (IQR)]	29 (8–139)	25 (9–91)	0.667
Intracardiac complications			
Perivalvular abscess	9 (52.9)	22 (28.6)	0.053
Pseudoaneurysm	2 (11.8)	7 (9.1)	0.849
Intracardiac fistula	0	3 (3.9)	0.408
Antibiotic based treatment			
Cloxacillin	9 (52.9)	32 (41.6)	0.392
Vancomycin	8 (47.1)	45 (58.4)	0.392
Surgery performed	8 (47.1)	33 (42.9)	0.752
Surgery indicated (but not performed)	8 (47.1)	23 (29.9)	0.173
In-hospital mortality	7 (41.2)	33 (42.9)	0.899
One-year mortality	8 (47.1)	38 (49.4)	0.864

# Traitement médical : déclin des aminosides

## *Streptococcus* spp.

Si CMI péni <0,25 mg/l  
(voir plus)  
=  
Pas d'aminoside

Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l) <sup>k</sup>				
Standard treatment				
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> combined with	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B
Gentamicin <sup>h</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2	I	B

## *Enterococcus* spp.

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)  
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

## *Staphylococcus* spp.

Si valve native =  
Pas d'aminoside

??

Prosthetic valves				
Methicillin-susceptible staphylococci				
(Flu)cloxacillin or oxacillin with	12 g/day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I	B
Rifampin <sup>e</sup> and	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B
Gentamicin <sup>f</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B



# Rifampicine et EI sur prothèse à staphylocoque

## Is Rifampin Use Associated With Better Outcome in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis?

### A Multicenter Retrospective Study

Audrey Le Bot,<sup>1</sup> Raphaël Lecomte,<sup>2</sup> Pierre Gazeau,<sup>3</sup> François Benezit,<sup>1</sup> Cédric Arvieux,<sup>1</sup> Séverine Ansart,<sup>3</sup> David Boutoille,<sup>2</sup> Rozenn Le Berre,<sup>4</sup> Céline Chabanne,<sup>5</sup> Matthieu Lesouhaitier,<sup>1</sup> Loren Dejoies,<sup>6,7</sup> Erwan Flecher,<sup>8</sup> Jean-Marc Chaplain,<sup>1</sup> Pierre Tattevin,<sup>1,7,8</sup> and Matthieu Revest<sup>1,7,8</sup>; Pour le Groupe d'Epidémiologie et Recherche en Infectiologie Clinique du Centre et de l'Ouest (GERICCO)

- 180 patients (114 *S. aureus*, 66 staph coag neg)
- 51/180 opérés
- 101/180 (56,1%) ont reçu de la rifampicine (durée médiane 33 jours)
- Tous ont reçu de la genta

Table 4. Univariate and multivariate analysis regarding 1-year-mortality

Variable	Univariate	Multivariate	
	P Value	Odd-Ratio (CI 95%)	P Value
SARM	.17	6.04 (1.34-27.26)	.019
Rifampin treatment, no. (%)	.50	0.90 (0.38-2.11)	.81
Cerebral emboli	.006	2.95 (1.30-6.70)	.009

# Aminosides et PVEI à *Staphylococcus*

---

- Etude rétrospective monocentrique néo-zélandaise
- 1963-1999, 61 PVIE opérées à *Staphylococcus* (*S. aureus* = 29, CNS = 32)
- Critère de jugement = positivité de la valve en culture
- Ajustement sur durée de traitement pré-opératoire

## Combinaison

(2 ou 3 molécules parmi  $\beta$ -lactamine/vanco, rifamp, aminosides)

=

Fréquence de stérilisation  
x 6 par rapport à monothérapie

# Synthèse : traitement de l'EI sur prothèse à *Staphylococcus*

---

- Niveau de preuve très bas :
  - $\beta$ -lactamine anti-staphylococcique (cloxa ou céfazo) si SASM OU vanco ou dapto (si SARM)
  - +/- gentamicine initialement (jusqu'à négativation des hémocultures ou chirurgie ?).  
Intégrer l'insuffisance rénale à la prise de décision = balance bénéfique/risque
  - +/- rifampicine (après négativation des hémocultures ou post-chirurgie ?) = balance bénéfique/risque
- Autres stratégies (si SARM) ?
  - daptomycine/ $\beta$ -lactamine anti-staphylococcique ?
  - daptomycine/fosfomycine (à l'Espagnole) ?

**Proposition pragmatique :**  
**Genta jusqu'à chir ou hémoc négative**  
**Puis introduction rifamp**

# Cas clinique Dr Valence

---

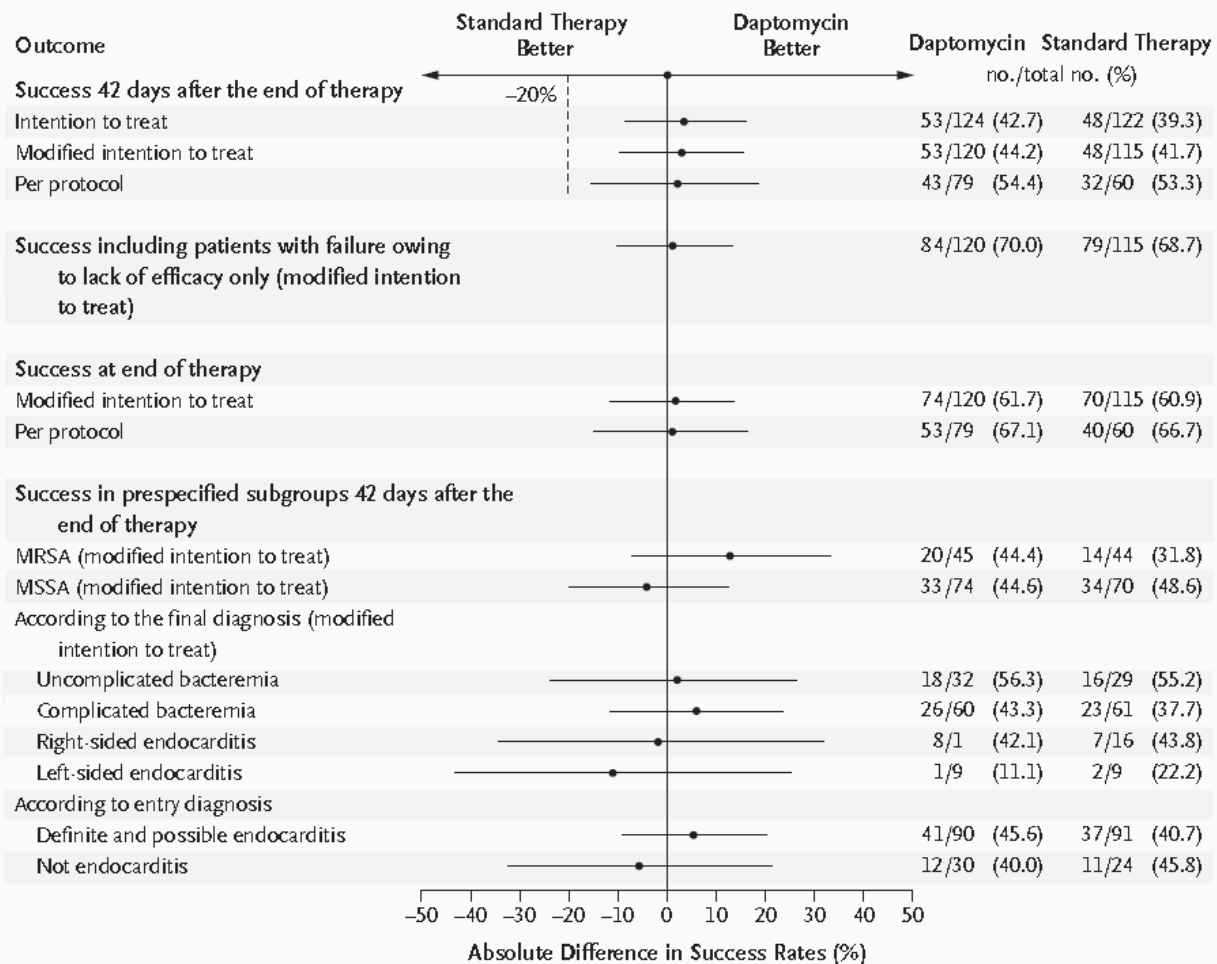
**Patiente de 72 ans**

Questions :

- Gestion de l'antibiothérapie avec cette notion floue d'allergie aux pénicillines, mais potentiellement grave : céfazoline possible ?
- Place de la daptomycine dans les infection à *Staphylococcus epidermidis* : toxicité rénale de la vancomycine chez cette patiente, sélection d'ERV

# Dapto : émergence de résistance ?

## Vancomycine vs Daptomycine



RCT ouvert  
Bactériémie / EI cœur droit  
124 pts / Dapto  
122 pts / Vanco  
Evaluation J42 post ttt

Non inférieure  
Moins d'IR

SARM et SASM  
Peu de pts évaluables en fin d'étude  
Pas de dosage

**Emergence R à la dapto chez 6 pts en échec**

# Daptomycine dans l'endocardite...

- Etude rétrospective (2005-2011), *S. aureus* (84%)
- 70 endocardites du cœur droit ou gauche : dapto ( $\geq 8$  mg/kg)
- Bithérapie = 34,3% (fosfo, rifampicine, ...)
- Succès clinique = 86%
- Emergence de résistance.... 6 patients
  - Impact de l'inoculum ?
  - Place de la bithérapie ?
  - Dose de dapto (6 mg/kg)

**Table 2.** Patients with MRSA IE developing non-susceptibility to daptomycin

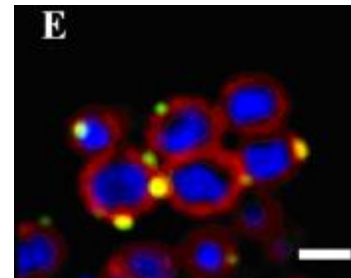
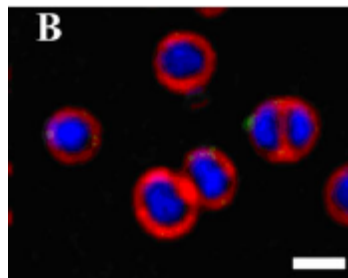
IE	DAP MIC (mg/L)	DAP MIC change	VAN MIC (mg/L)	VAN exposure (days)	Outcome
RIE	0.38→4	day 7 HD DAP	1.5→2	17	cleared on SXT
RIE	1→4	day 1 HD DAP	2→2	5	cleared on SXT
RIE	0.5→4	day 21 HD DAP	1→2	≤30 days prior to admission	organism persisted
LIE	1→4	day 8 HD DAP	2→2	2	cleared on HD DAP
RIE/LIE	0.5→4	day 11 HD DAP	hVISA 2→4	prior to admission VAN ×6 weeks	cleared on HD DAP
RIE/LIE	1→2	day 18 HD DAP	1.5→2	20	cleared on HD VAN

DAP, daptomycin; VAN, vancomycin; HD, high-dose; hVISA, heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus*; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole.

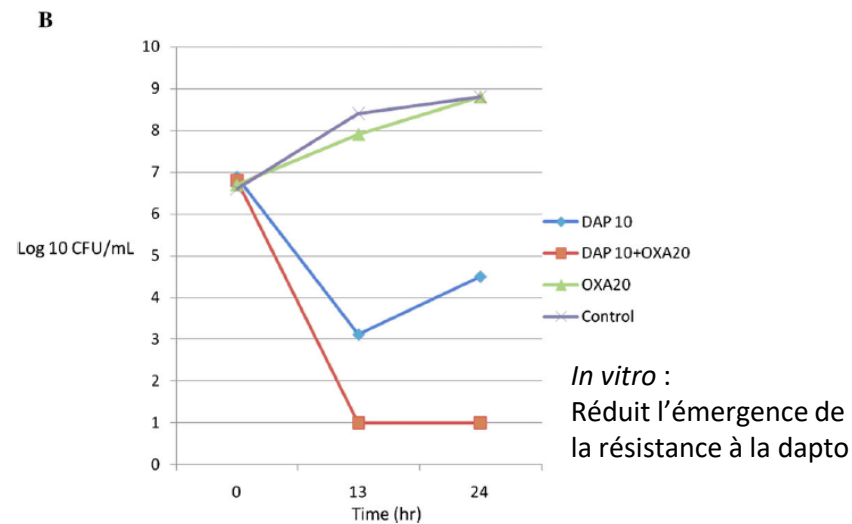
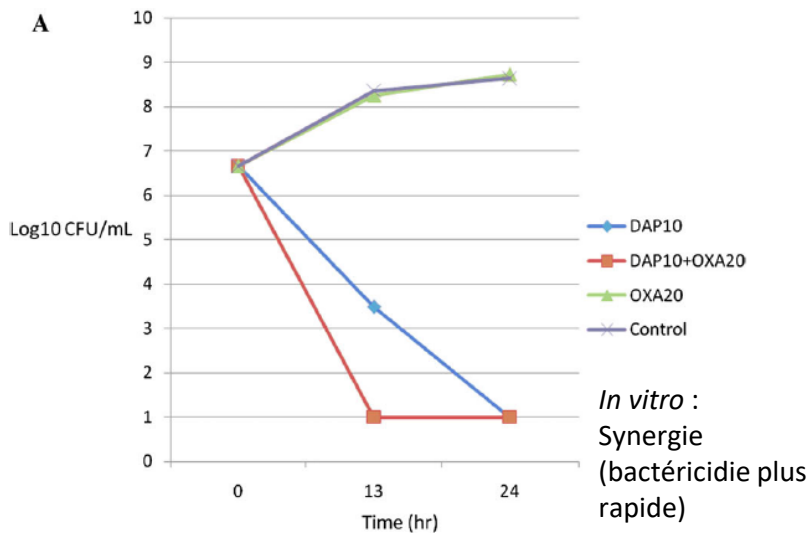
# Daptomycine + $\beta$ -lactamine

Use of Antistaphylococcal  $\beta$ -Lactams to Increase Daptomycin Activity in Eradicating Persistent Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Role of Enhanced Daptomycin Binding

Abhay Dhand,<sup>1</sup> Arnold S. Bayer,<sup>3,4</sup> Joseph Pogliano,<sup>5</sup> Soo-Jin Yang,<sup>3,4</sup> Michael Bolaris,<sup>3</sup> Victor Nizet,<sup>5</sup> Guiqing Wang,<sup>2</sup> and George Sakoulas<sup>1,5,6</sup>



Augmentation de la fixation membranaire de la dapto



- 7 bactériémies « prolongées » (7-22j) à *S. aureus* MR
- Dapto +  $\beta$ -lactamine anti-staph méti-S
- 5 guérisons, 2 rechutes

# Daptomycine + $\beta$ -lactamine

Daptomycin plus beta-lactam combination therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream

infections: a retrospective, comparative cohort study

## Authors

Sarah C.J. JORGENSEN<sup>1</sup>

229 *S. aureus* MR BSI  
(72 bi, 157 mono)  
Cefepime > cefazoline >  
ceftaroline > autres  
Etude de cohorte  
rétrospective  
Monocentrique

	Overall N=229	Daptomycin monotherapy N=157	Daptomycin + beta-lactam N=72	P value
Composite clinical failure, n (%) 60-day mortality and/or 60-day recurrence	52 (22.7)	43 (27.4)	9 (12.5)	0.013
60-day mortality, n (%)	31 (13.5)	24 (15.3)	7 (9.7)	0.253
30-day mortality, n (%)	23 (10.0)	18 (11.5)	5 (6.9)	0.351
60-day recurrence, n (%)	27 (11.8)	23 (14.6)	4 (5.6)	0.50
30-day recurrence, n (%)	12 (5.2)	11 (7.0)	1 (1.4)	0.110

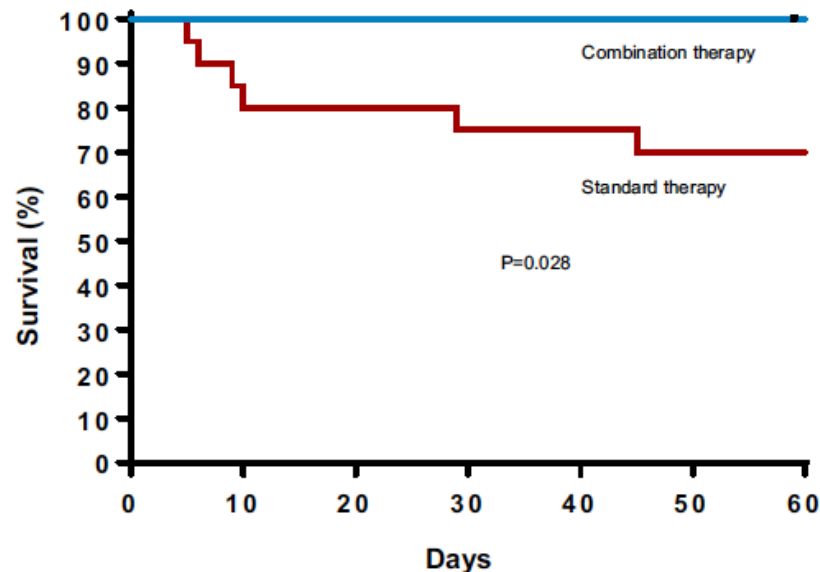
Jorgensen, S.C.J. *et al* CID 2019



# Daptomycine + $\beta$ -lactamine

## Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Matthew Geriak,<sup>a</sup> Fadi Haddad,<sup>b</sup> Khulood Rizvi,<sup>c</sup> Warren Rose,<sup>d</sup> Ravina Kullar,<sup>e</sup> Kerry LaPlante,<sup>f</sup> Marie Yu,<sup>b</sup> Logan Vasilakou,<sup>g</sup> Krista Ouellette,<sup>a</sup> Marcus Zervos,<sup>c</sup> Victor Nizet,<sup>f</sup> George Sakoulas<sup>a,g</sup>



- Dapto + Ceftaroline (n= 17) VS vanco (n = 23)
- MRSA BSI
- Prospectif, randomisé
- Interruption précoce
- Multiples biais mais prometteur...

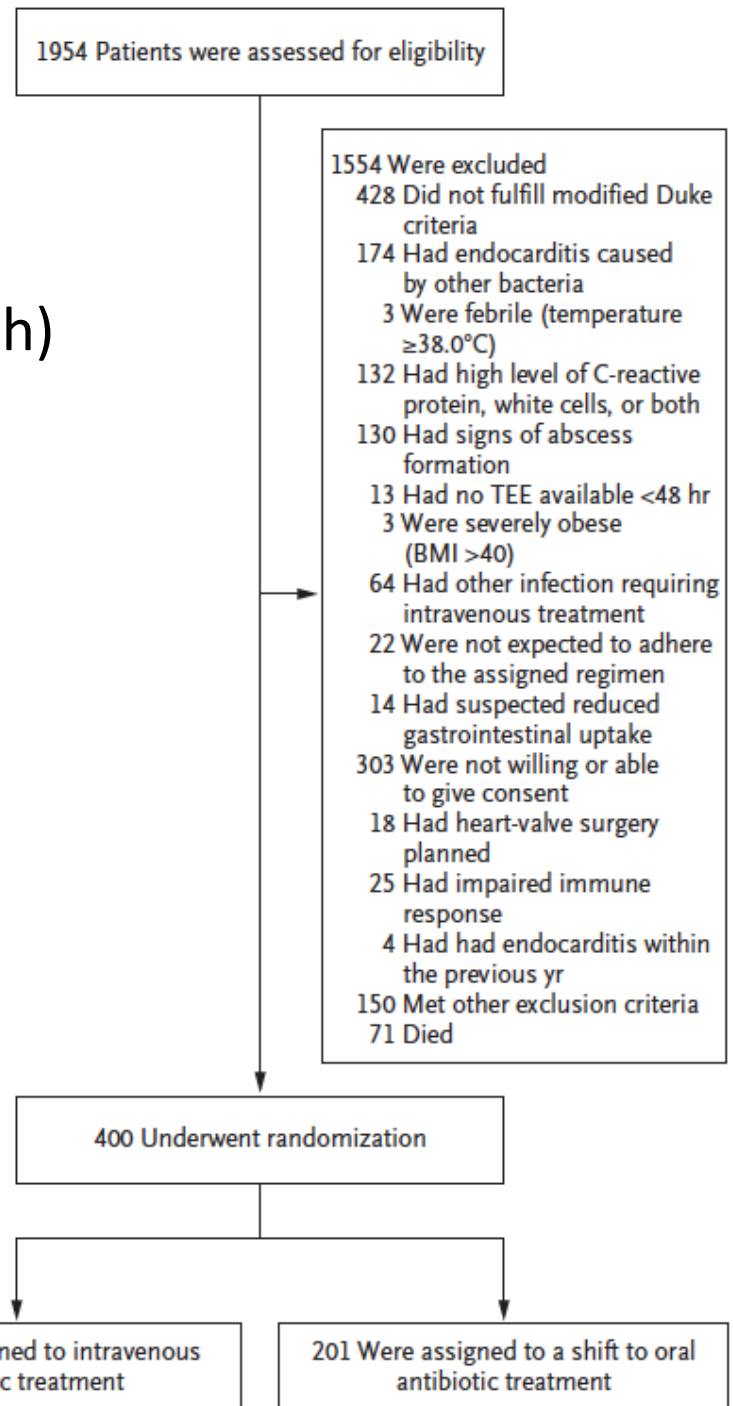
# Traitement : relais per-os

---

- Reco européennes : seulement si **EI du cœur droit à *S. aureus***
- Données HEGP : 214/426 relais per-os
- Fonction du micro-organisme impliqué
  - **43% Streptocoques**
  - **13% *Staphylococcus aureus***
  - 12% Staphylocoques à coagulase négative
  - 11% Entérocoques
- Résultats encourageants
  - <1% de récurrence groupe PO versus 5% groupe IV
  - 2% de rechute groupe PO versus 4% groupe IV

# Traitement : relais per-os

- Etude prospective danoise
- 400 EI du cœur gauche (strepto ou staph)
- Relais per-os après > 10j de traitement



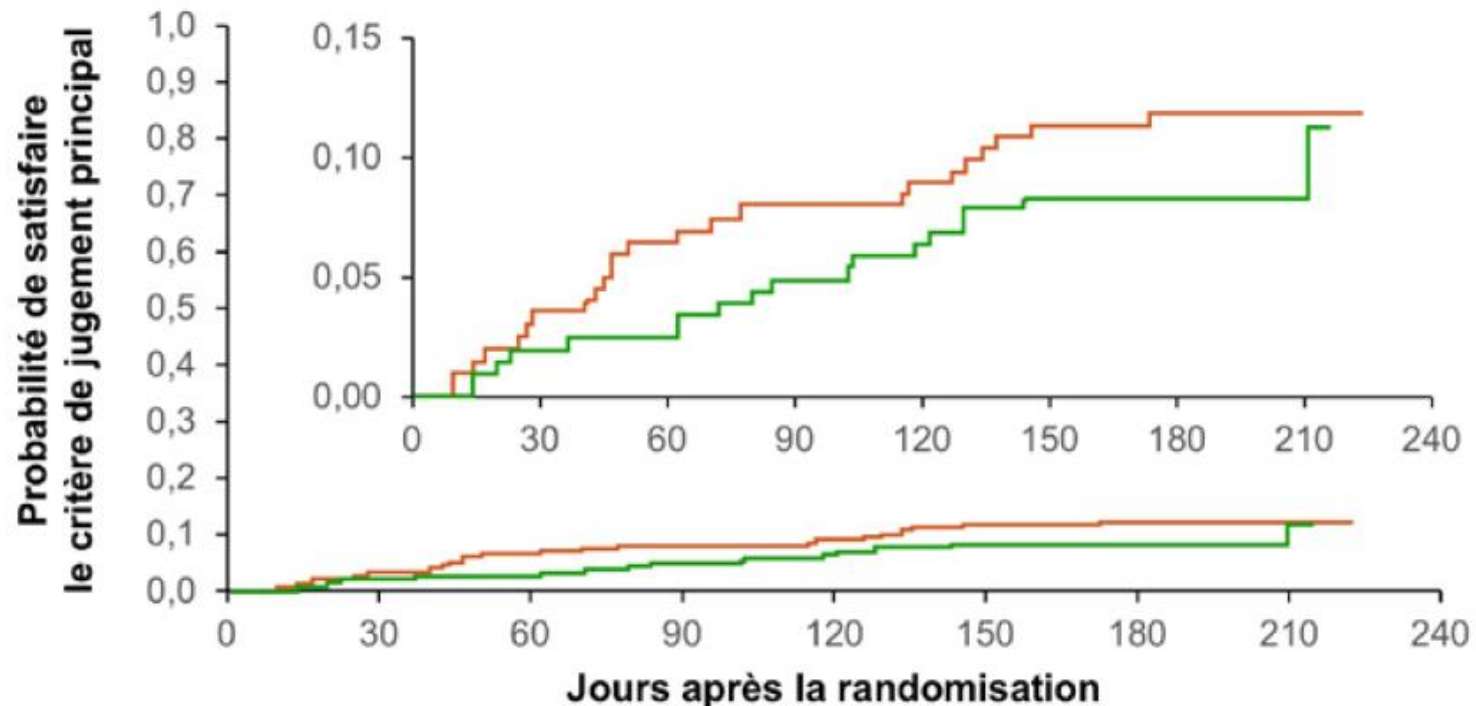
# Traitement : relais per-os

- Etude prospective danoise
- 400 EI du cœur gauche (strepto ou staph)
- Relais per-os après > 10j de traitement

Composante, n (%)	Traitement i.v. exclusif (n = 199)	Relais per-os partiel (n = 201)	Différence, en % (IC <sub>95</sub> )	Hazard Ratio (IC <sub>95</sub> )
Mortalité toutes causes	13 (6,5)	7 (3,5)	3,0 (-1,4 à 7,7)	0,53 (0,21 à 1,32)
Chirurgie cardiaque non planifiée	6 (3,0)	6 (3,0)	0 (-3,3 à 3,4)	0,99 (0,32 à 3,07)
Survenue d'un phénomène embolique	3 (1,5)	3 (1,5)	0 (-2,4 à 2,4)	0,97 (0,20 à 4,82)
Rechute d'une bactériémie avec le pathogène initialement identifié	5 (2,5)	5 (2,5)	0 (-3,1 à 3,1)	0,97 (0,28 à 3,33)

# Traitement : relais per-os

- Etude prospective danoise
- 400 EI du cœur gauche (strepto ou staph)
- Relais per-os après > 10j de traitement



# Traitement : relais per-os

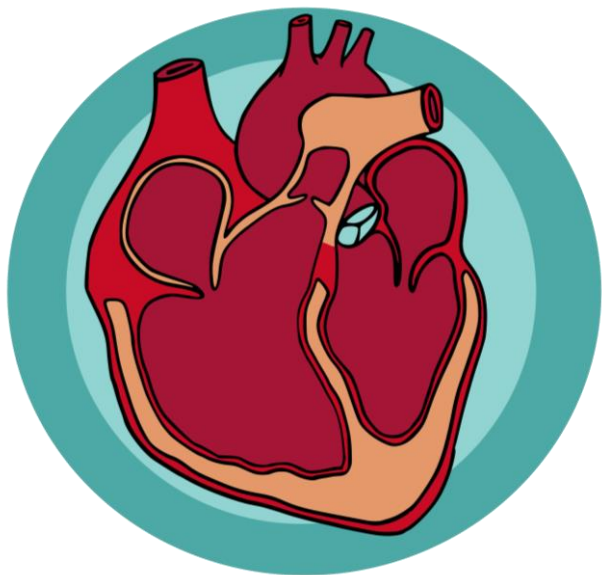
Antibiotic regimens in the POET trial.

	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)
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)

# RODEO

Relais Oral Dans le traitement des Endocardites à staphylocoques  
ou streptocoques multirisistants

Pr L BERNARD



# Traitement : relais per-os

Clin Microbiol Infect  
2023 May 11;S1198-743X(23)00209-4.  
doi: 10.1016/j.cmi.2023.04.030.

## **Choosing Patients Over Placebos: Oral Transitional Therapy vs. IV-Only Therapy for Bacteremia and Infective Endocarditis**

Matthew C Phillips<sup>1</sup>, Noah Wald-Dickler<sup>2</sup>, Kusha Davar<sup>2</sup>, Rachael Lee<sup>3</sup>, Rachel Baden<sup>2</sup>, Paul Holtom<sup>2</sup>, Brad Spellberg<sup>2</sup>

We identified three large, retrospective cohort studies, one quasi-experimental, pre-post study, and 3 RCTs of patients with endocarditis totaling 748 patients in the retrospective cohorts and 815 patients in prospective, controlled studies. In all these studies, no worse outcomes were observed in the oral transitional therapy arm as compared to IV-only therapy. The main difference has consistently been longer durations of inpatient hospitalization and increased risk of catheter-related adverse events like venous thrombosis and line-associated blood stream infections in the IV-only groups.



# Traitement : relais per-os

[Attainment of target antibiotic levels by oral treatment of left-sided infective endocarditis: a POET substudy. |](#)

[Clin Infect Dis. 2023 Mar 22;ciad168. doi:10.1093/cid/ciad168](#)

[Magnus Bock et al.](#)

Sous étude de POET

## Méthode

Les concentrations plasmatiques (C) des différentes molécules avaient été mesurées à J1 et J5 du début des traitements oraux. Les cibles PKPD retenues étaient  $fT > CMI$  ( $\geq 50\%$  pour amoxicilline et dicloxacilline), ou  $AUC_{24}/CMI$  ( $\geq 100$  pour linézolide,  $\geq 30$  pour moxifloxacine,  $\geq 950$  pour rifampicine) La probabilité d'atteindre la cible (**PTA**) PKPD a été calculée pour la concentration critique d'une part, et rapportée aux CMI des bactéries isolées d'autre part.

### Résultats

236 malades ont été inclus dans cette sous étude.

	PTA (%) pour la concentration critique (J1/J5)		
	enterocoques	streptocoques	staphylocoques
amoxicilline	75/85	100/100	100/100
linézolide	27/54	67/84	27/54
moxifloxacine	34/49	34/49	82/83
rifampicine	ND	81/66	81/66
dicloxacilline	ND	ND	9/17

	PTA (%) rapportée à la CMI des bactéries isolées (J1/J5)		
	enterocoques	streptocoques	staphylocoques
amoxicilline	97/100	100/100	ND
linézolide	88/90	100/92	90/100
moxifloxacine	81/79	75/81	100/100
rifampicine	ND	78/71	100/100
dicloxacilline	ND	ND	9/17

# Et le traitement suppressif ?

---

Bonjour Christèle,

Une idée pour l'atelier sur les endocardites : endocardites aortiques sur valve posée par TAVI / ou sur matériel non "extirpable" - place de l'antibiothérapie suppressive - modalités pratiques de l'antibiothérapie suppressive.

Bien à vous,

Anne-Lise Lecapitaine

Bonjour,

Pour l'atelier endocardite infectieuses:

les contextes où on discute des traitements suspensifs après une EI? (candida, prothèse mécanique, TAVI...) Quels sont les arguments pour prolonger l'antibiothérapie au-delà de 6 semaines.

Cordialement,  
Marie Elodie Langlois

# Antibiothérapie suppressive dans l'EI

---

- Patients ayant une indication chirurgicale théorique en raison d'infection non contrôlée et ne pouvant (ou ne voulant) pas être opérés.
- En cas d'infection de DECI documentée, une antibiothérapie suppressive est indiquée en l'absence d'extraction complète, devant le risque élevé de rechute.

# Indications chirurgicales

**Table 22** Indications and timing of surgery in left-sided valve infective endocarditis (native valve endocarditis and prosthetic valve endocarditis)

Indications for surgery	Timing <sup>a</sup>	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>
<b>1. Heart failure</b>			
Aortic or mitral NVE or PVE with severe acute regurgitation, obstruction or fistula causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B
Aortic or mitral NVE or PVE with severe regurgitation or obstruction causing symptoms of HF or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance	Urgent	I	B
<b>2. Uncontrolled infection</b>			
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B
Infection caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/ elective	I	C
Persisting positive blood cultures despite appropriate antibiotic therapy and adequate control of septic metastatic foci	Urgent	IIa	B
PVE caused by staphylococci or non-HACEK gram-negative bacteria	Urgent/ elective	IIa	C
<b>3. Prevention of embolism</b>			
Aortic or mitral NVE or PVE with persistent vegetations > 10 mm after one or more embolic episode despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B
Aortic or mitral NVE with vegetations > 10 mm, associated with severe valve stenosis or regurgitation, and low operative risk	Urgent	IIa	B
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated very large vegetations (> 30 mm)	Urgent	IIa	B
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated large vegetations (> 15 mm) and no other indication for surgery <sup>e</sup>	Urgent	IIb	C

# Antibiothérapie suppressive dans l'EI

---

- Selon les recommandations actuelles, plus de 70 % des patients atteints d'EI ont une indication chirurgicale,
- mais moins de 50 % sont finalement opérés, en raison du risque chirurgical.
- La mortalité hospitalière (toutes causes confondues) est élevée (~70%) chez les patients atteints d'IE avec indication chirurgicale théorique non opérés.

# Antibiothérapie suppressive dans l'EI

---

- L'indication et les modalités doivent être discutées en RCP (Endocarditis team si en place)
- Antibiotiques par voie orale
  - doxycycline (100 mg à 200 mg/j)
  - ou céfalexine (1 g × 2/j)
  - ou clindamycine (600 mg × 2/j)
  - ou cotrimoxazole (800 mg (SMZ) × 2/j)
  - ou amoxicilline si *E faecalis* ? (2g x 2/j ?)
- Place de la dalbavancine ?
  - quand les autres options ne sont pas possibles
  - Rythme d'administration ? (selon dosage ?). Possible 1/mois
- Durée de l'antibiothérapie : non déterminée.
- Suivi clinique et échographique

# Et la dalbavancine ?

---

Bonjour,

Je vous transmets 2 questions :

- Atelier endocardites : quelle place pour la dalbavancine dans le traitement des endocardites ? germes résistantes à la méticilline ? patient avec difficultés de soins ?

Bien cordialement



**Julien MACHON**

# Dalbavancine et endocardite



# Données générales sur la dalbavancine

- Dalbavancine = lipoglycopeptide
  - spectre similaire à celui de la vancomycine, de la daptomycine, incluant staphylocoques méti-R, entérocoques amoxi-R, anaérobies à Gram+ type *Cutibacterium*,...).
  - longue demi-vie (372 heures en moyenne) => administration possible tous les 15 jours (voire +) si dose = 1500 mg.
  - Bonne tolérance.
  - AMM : traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte.

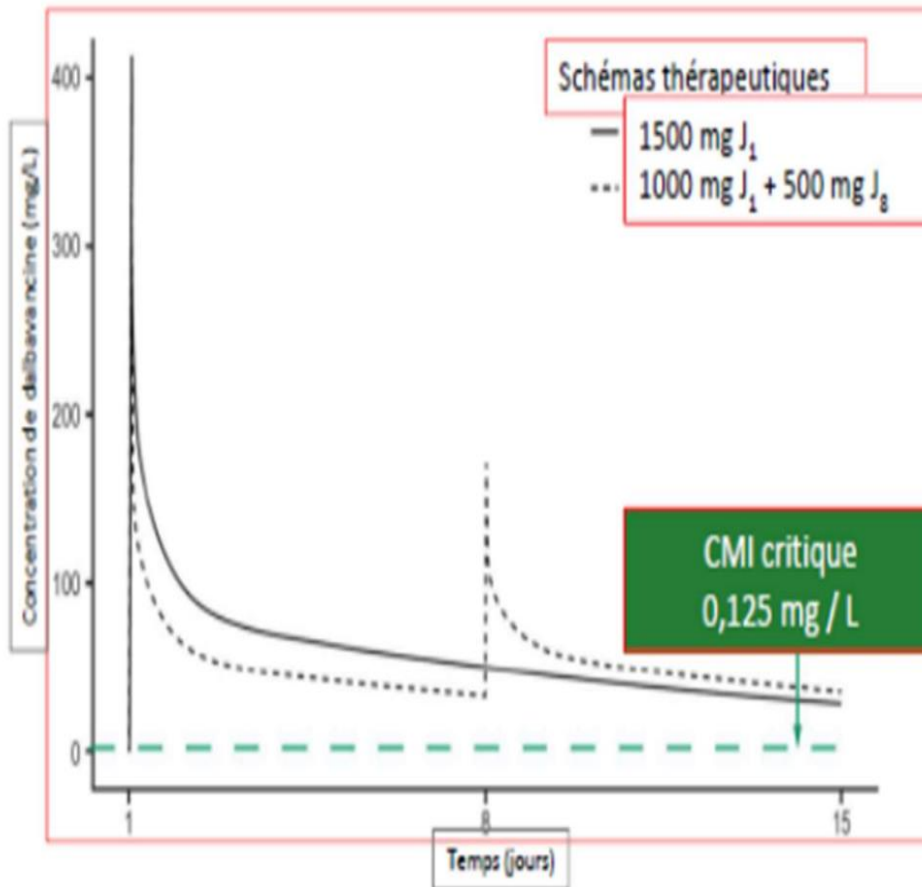








Figure 8 : Pharmacocinétique de la dalbavancine

# Activité *in vitro* de la dalbavancine

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2022) 41:867–873  
<https://doi.org/10.1007/s10096-022-04437-0>

BRIEF REPORT

## Antimicrobial activity of dalbavancin against Gram-positive bacteria isolated from patients hospitalized with bloodstream infection in United States and European medical centers (2018–2020)

Helio S. Sader<sup>1</sup>  · Mariana Castanheira<sup>1</sup>  · Michael D. Huband<sup>1</sup>  · Dee Shortridge<sup>1</sup>  · Cecilia G. Carvalhaes<sup>1</sup>   
Rodrigo M. Mendes<sup>1</sup> 

**Table 1** Antimicrobial activity of dalbavancin tested against the most common organisms and organism groups

Organism (no. of isolates)	No. and cumulative % of isolates inhibited at dalbavancin MIC (mg/L) of:												MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	>2			
<i>S. aureus</i> (3908)	4	31	970	2,840	62	1							0.03	0.03
	0.1	0.9	25.7	98.4	>99.9	100.0								
MSSA (2607)	3	25	661	1882	35	1							0.03	0.03
	0.1	1.1	26.4	98.6	>99.9	100.0								
MRSA (1301)	1	6	309	958	27								0.03	0.03
	0.1	0.5	24.3	97.9	100.0									
<i>E. faecalis</i> (1053)			159	752	117	6	1	0	0	1	17		0.03	0.06
			15.1	86.5	97.6	98.2	98.3	98.3	98.3	98.4	100.0			
VAN-S (≤4 mg/L) (1030)			159	752	112	6	1						0.03	0.06
			15.4	88.4	99.3	99.9	100.0							
<i>S. epidermidis</i> (765)	3	17	201	436	90	17	1						0.03	0.06
	0.4	2.6	28.9	85.9	97.6	99.9	100.0							
β-hemolytic streptococci (735)	130	213	307	66	17	2							0.015	0.03
	17.7	46.7	88.4	97.4	99.7	100.0								
<i>E. faecium</i> (659)			71	155	138	52	15	6	3	11	208		0.06	>2
			10.8	34.3	55.2	63.1	65.4	66.3	66.8	68.4	100.0			
VAN-S (≤4 mg/L) (397)			68	143	133	47	6						0.03	0.12
			17.1	53.1	86.6	98.5	100.0							
Viridans group streptococci (508)	116	126	140	100	20	6							0.015	0.03
	22.8	47.6	75.2	94.9	98.8	100.0								
<i>S. pneumoniae</i> (461)	12	245	187	16	1								0.008	0.015
	2.6	55.7	96.3	99.8	100.0									
<i>S. hominis</i> (175)	1	4	52	95	19	4							0.03	0.06
	0.6	2.9	32.6	86.9	97.7	100.0								
<i>S. haemolyticus</i> (104)			3	16	51	29	4	1					0.06	0.12
			2.9	18.3	67.3	95.2	99.0	100.0						

Abbreviations: VAN-S, vancomycin-susceptible

# Données spécifiques dans le traitement des endocardites

- Activité dans biofilm (étude in vitro et in vivo) de la dalba > autres ATB actifs sur cocci-Gram + ?
- Modèles animaux d'endocardite : dalba équivalente à vanco ou téïco.
- Pas d'études cliniques randomisées, que des études observationnelles dans cette indication.

## The current and future off-label uses of dalbavancin: a narrative review

A. DE VITO<sup>1</sup>, V. FIORE<sup>1</sup>, A. COLPANI<sup>1</sup>, B. ZAULI<sup>1</sup>, C. FANELLI<sup>1</sup>, G. TISEO<sup>2</sup>, S. OCCHINERI<sup>2</sup>, S. BABUDIERI<sup>1</sup>, M. FALCONE<sup>2</sup>, G. MADEDDU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Surgery and Pharmacy, Unit of Infectious Diseases, University of Sassari, Sassari, Italy

<sup>2</sup>Infectious Diseases Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

Design of the study	Authors	Sample size	Site of infection	Organism isolated	Prior antibiotic therapy	Dalbavancin regimens	Follow-up	Rate of success
Retrospective	Ajaka et al <sup>67</sup>	18	Bacteriemia = 78%; Endocarditis = 22%	MRSA = 39%; MSSA = 17%; polymicrobial GRAM-P and GRAM-N = 17%; polymicrobial GRAM-P = 11%; others = 16%	100.00%	SR1 = 72.2%; SR2 = 5.6%; OR1 = 11.1%; 1500 mg + 1000 mg = 11.1%;	90 days	44.44%
Retrospective	Arrieta-Loitegui et al <sup>64</sup>	102	ABSSSI = 30.4%; Bacteriemia = 31.4%; Endocarditis = 13.7%; Osteomyelitis = 10.8%; PJI = 10.8%; Others = 2.9%.	Enterococcus spp 9.7%; <i>Staphylococcus</i> spp 70.6%; Streptococcus spp 4%; Others 6%; No microbiological isolations 10.7%	100%	SR1 = 58.8%; SR2 = 7.8%; OR1 × 2 = 13.7%; OR1 × 3 = 2.9%; OR1 × 6 = 1.9%. 1000 mg = 2.9%; SR2 + 500 mg × 4w = 1.9%; Others = 1.0%	90 days since the end of treatment	93.7%
Retrospective	Bai et al <sup>54</sup>	206	ABSSSI = 60.2%; Endocarditis = 2.9%; Osteomyelitis = 16% PJI = 8.3%; others = 12,6%	CoNS = 11.2%; MRSA = 12.1%; MSSA = 6.8%; No microbiological isolations = 2.9%; DNP = 59.2%	77.8%	SR1 = 60.2%; Others = 39,8%	30-180 days	75.00%
Retrospective	Bork et al <sup>47</sup>	45	ABSSI = 37.8% Osteomyelitis = 46%, Others = 39%	CoNS = 14%; MRSA = 29% MSSA = 21%; Mixed GRAM positive = 29%; DNP = 18%	68.00%	Not provided	30 and 90 days	71.00%

Design of the study	Authors	Sample size	Site of infection	Organism isolated	Prior antibiotic therapy	Dalbavancin regimens	Follow-up	Rate of success
Retrospective	Bouza et al <sup>46</sup>	69	ABSSI = 21.7%, Endocarditis = 10.1%, Osteomyelitis = 18.5%, PJI = 29.0%; Others: 17.3%	CoNS = 34.8%; <i>Enterococcus</i> spp. = 15.9%; MRSA = 23.2%; MSSA = 15.9%; <i>Streptococcus</i> spp. = 2.9%; Others = 5.8% No microbiological isolations = 5.8%	97.1%	Not provided	≥ 1 month	84.1%
Retrospective	Brescini et al <sup>44</sup>	55	ABSSSI = 51%; Endocarditis = 2%; Osteomyelitis = 14%; PJI = 24%; Others = 11%	<i>E. faecalis</i> 4%; MRSA 16%; MSSA 2%; MRSE 2%; MSSE = 5%; Polimicrobial infection 11%; Others 15%; No microbiological isolations = 45%	96.00%	SR1 = 54%; OR1 = 18%; Others = 24%	30-90 days	91% (96% of ABSSSI; 69% of PJIs)
Retrospective	Bryson-Cahn et al <sup>50</sup>	32	ABSSSI = 18.8% Endocarditis = 28.1% Osteomyelitis = 25% Others = 28.1%	MRSA = 88%; DNP=12% 1 × 500 mg = 3.1%, SR2 = 18.9%, Others: 12.4%	100.00%	1 × 1000 mg = 65.6%,	30-365 days	56.00%
Retrospective	Dinh et al <sup>56</sup>	75	ABSSI = 17.3%; Endocarditis = 25.3%; Osteomyelitis = 64.0%	CoNS = 44.4%; <i>Corynebacterium</i> spp. = 6.9%; <i>E. faecalis</i> = 6.9%; MRSA = 18.6%; MSSA = 30.7%. OR1 + OR1 = 3%; SR2 + 500 for 2 w = 3%; Others: 19.5%;	98.7%	OR1 = 50.6%; 1000 mg = 3%, SR1 = 17.08%, SR2 = 1.5%, 1000 mg × 2 = 1.5%, OR1 + 1500 mg = 1.5;	87.8 ± 86.9	79.4%
Retrospective	Morrisette et al <sup>47</sup>	56	ABSSIs = 36%; Endocarditis = 9%; Osteomyelitis = 27%; Others = 30%	CoNS = 11%; <i>E. faecalis</i> = 11%; MRSA = 19%; MSSA = 25%; VRE = 8% No microbiological isolations = 14%	91.00%	Not provided	180 days (median)	80.00%

**Table III.** List of studies including **only infective endocarditis** treated with dalbavancin.

Design of the study	Authors	Sample size	Site of infection	Organism isolated	Prior antibiotic therapy	Dalbavancin regimens	Follow-up	Rate of success
Retrospective	Durante-Mangoni et al <sup>85</sup>	10	Endocarditis	CoNS = 20%; <i>E. faecium</i> = 20%; <i>E. faecalis</i> = 20%; MRSE = 20%; MSSA = 10%; <i>S. gallolyticus</i> = 20%; <i>S. hominis</i> 10%; <i>S. mitis</i> 10%	100%	SR1 = 40%; SR2 = 20%; SR2 + 500 mg = 10%; SR2 + 500 × 2 = 10%; SR2 + 500 × 4 = 10%; OR 1 = 10%	Different for each patient and microorganism isolated. Not defined (every 2 months from the end of treatment)	70.00%
Case series	Guleri et al <sup>86</sup>	11	Endocarditis	<i>S. gallolyticus</i> 9.1%; <i>S. mitis</i> = 9.1%; <i>S. oralis</i> = 18.2%; MSSA = 27.3%; <i>E. faecalis</i> = 36.4%	100%	OR1 = 54.6%; SR1 = 46.4%	12 months	90.9%
Retrospective	Hidalgo Tenorio et al <sup>86</sup>	34	Endocarditis = 100%	MSSA = 20%, MRSA = 8.6%, CoNS 42.9%, <i>E. faecalis</i> 8.6%, <i>Streptococcus</i> spp. 20%	100%	SR1 = 35.3%; SR2 = 29.4%, 1000 mg = 14.7%; 1500 mg + 1000 mg = 8.8%; Other: 11.6%	12 months	100.00%
Retrospective	Tobudic et al <sup>83</sup>	27	Endocarditis	CoNS = 25.9%; <i>E. faecalis</i> = 14.8%; MSSA = 33.3%; <i>Streptococcus</i> spp = 29.6%; Others = 3.7%	88.9%	SR2 = 3.7%; SR2 + 500 mg = 7.4%; SR2 + 500 × 5w = 11.1%; 1500 + 1000 = 7.4%; 1500 mg + 1000 mg × 2 = 14.8%; 1500 mg + 1000 mg × 3 = 25.9%; Others = 29.6%	6 months	92.6%



**Taux global de succès = 78%**

mais situations très hétérogènes et  
utilisation de la dalba en relais +++

# Autres nouvelles options thérapeutiques

- Ertapénème + céfazoline ou (cl)oxacilline
  - Cefazolin and Ertapenem Salvage Therapy Rapidly Clears Persistent Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia. Erlinda R. Ulloa et al. CID 2020.
  - Potent Activity of Ertapenem Plus Cefazolin Within Staphylococcal Biofilms: A Contributing Factor in the Treatment of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Endocarditis Jessica Gilbertie et al. Open Forum Infect Dis 2022.
- Daptomycine + fosfomycine
  - The Combination of Daptomycin and Fosfomycin Has Synergistic, Potent, and Rapid Bactericidal Activity against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in a Rabbit Model of Experimental Endocarditis. Garcia de la Maria C et al. AAC 2018.
- Prométhazine en complément de l'antibiothérapie : action anti-biofilm
  - Effect of promethazine on biofilms of gram-positive cocci associated with infectious endocarditis. Gláucia Morgana de Melo Guedes. Biofouling 2023.
- Phagothérapie ?

# Traitement chirurgical

Emergency = Le jour même  
 Urgent = « within a few days »  
 Elective = après 7-14 jours d'ATB

## Indications for surgery

### 1. Heart failure

Aortic or mitral NVE or PVE with severe acute regurgitation, obstruction or fistula causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock

Emergency

I

B

Aortic or mitral NVE or PVE with severe regurgitation or obstruction causing symptoms of HF or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance

Urgent

I

B

### 2. Uncontrolled infection

Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)

Urgent

I

B

Infection caused by fungi or multiresistant organisms

Urgent/  
elective

I

C

Persisting positive blood cultures despite appropriate antibiotic therapy and adequate control of septic metastatic foci

Urgent

IIa

B

PVE caused by staphylococci or non-HACEK gram-negative bacteria

Urgent/  
elective

IIa

C

### 3. Prevention of embolism

Aortic or mitral NVE or PVE with persistent vegetations > 10 mm after one or more embolic episode despite appropriate antibiotic therapy

Urgent

I

B

Aortic or mitral NVE with vegetations > 10 mm, associated with severe valve stenosis or regurgitation, and low operative risk

Urgent

IIa

B

Aortic or mitral NVE or PVE with isolated very large vegetations (> 30 mm)

Urgent

IIa

B

Aortic or mitral NVE or PVE with isolated large vegetations (> 15 mm) and no other indication for surgery<sup>e</sup>

Urgent

IIb

C

**Indications  
faciles à poser**

# Traitement chirurgical

Emergency = Le jour même  
 Urgent = « within a few days »  
 Elective = après 7-14 jours d'ATB

## Indications for surgery

### 1. Heart failure

Aortic or mitral NVE or PVE with severe acute regurgitation, obstruction or fistula causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B
Aortic or mitral NVE or PVE with severe regurgitation or obstruction causing symptoms of HF or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance	Urgent	I	B

### 2. Uncontrolled infection

Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B
Failure to achieve adequate control of infection	Urgent/elective	I	C
Failure to achieve adequate control of infection	Urgent	IIa	B
Failure to achieve adequate control of infection	Urgent/elective	IIa	C

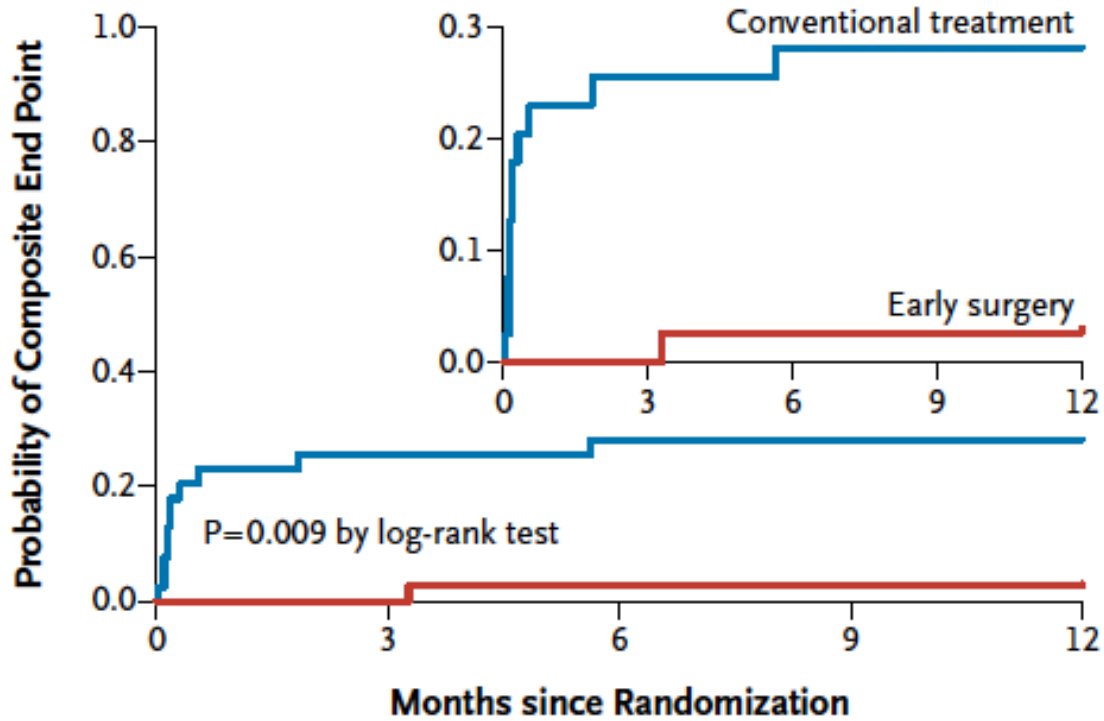
**Beaucoup plus difficile = approche pluridisciplinaire indispensable (« endocarditis-team »)**

### 3. Prevention of embolism

Aortic or mitral NVE or PVE with persistent vegetations > 10 mm after one or more embolic episode despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B
Aortic or mitral NVE with vegetations > 10 mm, associated with severe valve stenosis or regurgitation, and low operative risk	Urgent	IIa	B
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated very large vegetations (> 30 mm)	Urgent	IIa	B
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated large vegetations (> 15 mm) and no other indication for surgery <sup>e</sup>	Urgent	IIb	C

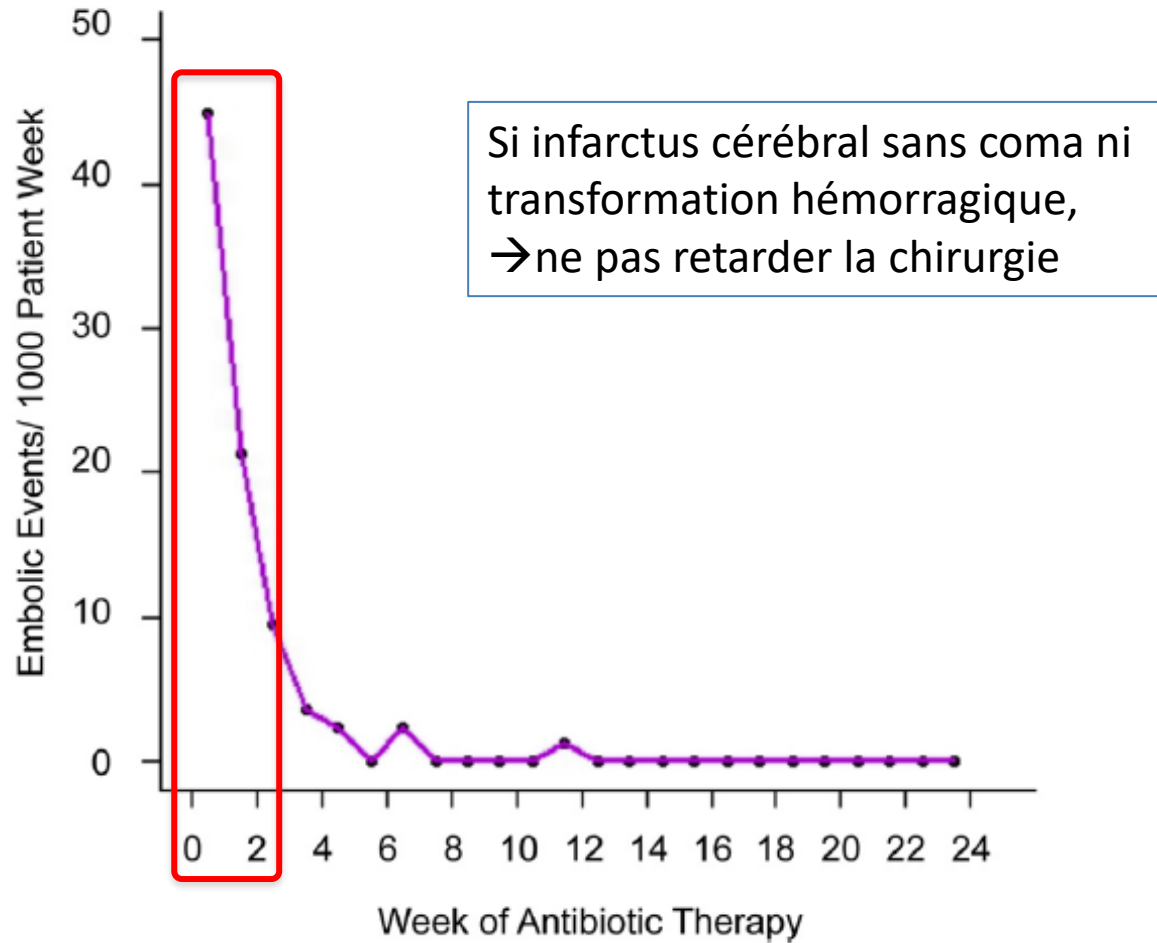
# Traitement chirurgical / complication neuro

- Une se
- « sever
- Chir pro
- Tt conv
- 30/30
- sema
- Mortal
- Critère
- hospita



No. at Risk		0	3	6	9	12
Early surgery	37	37	36	34	33	33
Conventional treatment	39	29	28	25	24	24

# Traitement chirurgical / complication neuro



Hubert, S. *et al* J Am Col Cardio 2013

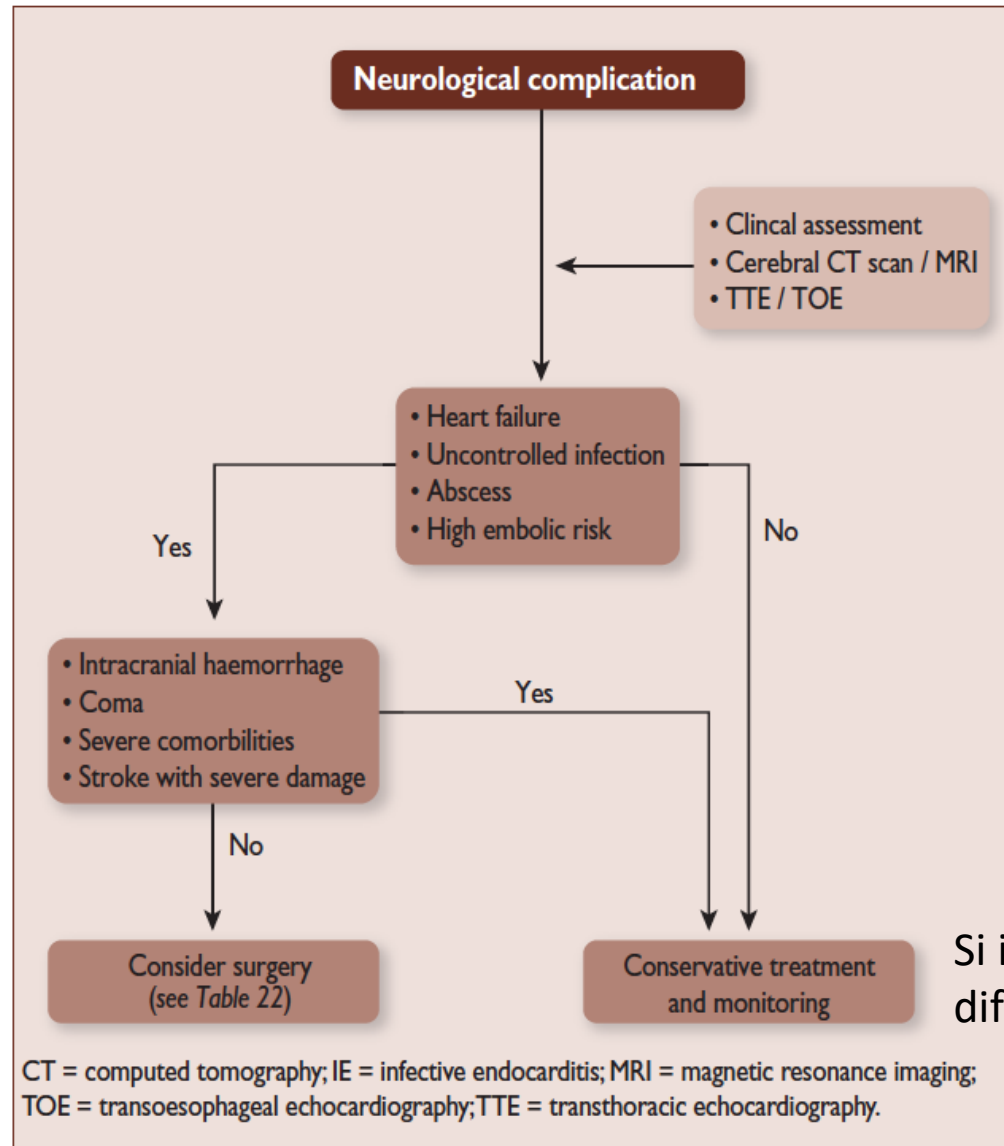
Dickerman, S.A.. *et al* 2007 Am Heart J

Okita, Y *et al* 2015 Euro J Cardio Thor Surgery

Piper, C. *et al* 2011 J Herat Valve Dis

Barsic, B. *et al* 2013 Clin Infect Dis

# Traitement chirurgical / complication neuro



Si indication chir,  
différer de 4 semaines

# Traitement chirurgical /alternatives

## VALVE in VALVE : TAVI (ou TAVR)

Cardiol Ther (2023) 12:297–306  
<https://doi.org/10.1007/s40119-023-00314-9>

REVIEW

### Transcatheter Aortic Valve Replacement for Aortic Valve Infective Endocarditis: A Systematic Review and Call for Action

Milos Brankovic · Ashkan Hashemi · Julia Ansari · Abhishek Sharma

### Emergent Off-Label TAVR for Native Aortic Valve Endocarditis

Andreas S. Kalogeropoulos, PhD, FRCP<sup>1,2</sup>; Simon R. Redwood, FRCP<sup>1</sup>; John Klein, MRCP, FRCPATH<sup>1</sup>; Bernard Prendergast, PhD, FRCP<sup>1</sup>; Tiffany Patterson, MBBS, PhD, FRCP<sup>1</sup>

November 2022

ISSN 1557-2501

Index J INVASIVE CARDIOL 2022;34(11):E820-E821.



# Conclusion

---

- Réduction de la place (indications et durée) des aminosides
- Relais per-os souvent possible
- Indications chirurgicales mieux définies et souvent précoces
- Mais importance d'une discussion pluridisciplinaire

# Prévention

- Réduction importante des indications de la prophylaxie de l'endocardite infectieuse depuis 2002 (France), 2009 (ESC) et 2007 (AHA)
- UK NICE guideline (2008) : aucune prophylaxie !

## Populations à risque

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Antibiotic prophylaxis should be considered for patients at highest risk for IE: (1) Patients with any prosthetic valve, including a transcatheter valve, or those in whom any prosthetic material was used for cardiac valve repair. (2) Patients with a previous episode of IE. (3) Patients with CHD: (a) Any type of cyanotic CHD. (b) Any type of CHD repaired with a prosthetic material, whether placed surgically or by percutaneous techniques, up to 6 months after the procedure or lifelong if residual shunt or valvular regurgitation remains.	IIa	C
Antibiotic prophylaxis is not recommended for other forms of valvular or		


## Soins à risque

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>A. Dental procedures</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotic prophylaxis should only be considered for dental procedures requiring manipulation of the gingival or periapical region of the teeth or perforation of the oral mucosa</li> </ul>	IIa	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotic prophylaxis is not recommended for local anaesthetic injections in non-infected tissues, treatment of superficial caries, removal of sutures, dental X-rays, placement or adjustment of removable prosthodontic or orthodontic appliances or braces or following the shedding of deciduous teeth or trauma to</li> </ul>	III	C

→ Quel impact épidémiologique ?



# Antibiotic prophylaxis before dental procedures to prevent infective endocarditis: a systematic review

Judith Bergadà-Pijuan<sup>1</sup> · Michelle Frank<sup>2</sup> · Sara Boroumand<sup>2</sup> · Frédérique Hovaguimian<sup>1,4</sup> · Carlos A. Mestres<sup>3</sup> · Robert Bauernschmitt<sup>3</sup> · Thierry Carrel<sup>3</sup> · Bernd Stadlinger<sup>5</sup> · Frank Ruschitzka<sup>2</sup> · Annelies S. Zinkernagel<sup>1</sup> · Roger D. Kouyos<sup>1</sup> · Barbara Hasse<sup>1</sup> 

## Abstract

**Purpose** Infective endocarditis (IE) is a severe bacterial infection. As a measure of prevention, the administration of antibiotic prophylaxis (AP) prior to dental procedures was recommended in the past. However, between 2007 and 2009, guidelines for IE prophylaxis changed all around the world, limiting or supporting the complete cessation of AP. It remains unclear whether AP is effective or not against IE.

**Methods** We conducted a systematic review whether the administration of AP in adults before any dental procedure, compared to the non-administration of such drugs, has an effect on the risk of developing IE. We searched for studies in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via OVID, and EMBASE. Two different authors filtered articles independently and data extraction was performed based on a pre-defined protocol.

**Results** The only cohort study meeting our criteria included patients at high-risk of IE. Analysis of the extracted data showed a non-significant decrease in the risk of IE when high-risk patients take AP prior to invasive dental procedures (RR 0.39, *p*-value 0.11). We did not find other studies including patients at low or moderate risk of IE. Qualitative evaluation of the excluded articles reveals diversity of results and suggests that most of the state-of-the-art articles are underpowered.

**Conclusions** Evidence to support or discourage the use of AP prior to dental procedures as a prevention for IE is very low. New high-quality studies are needed, even though such studies would require big settings and might not be immediately feasible.

# Importance of the Aminoglycoside Dosing Regimen in the Penicillin-Netilmicin Combination for Treatment of *Enterococcus faecalis*-Induced Experimental Endocarditis

BRUNO FANTIN AND CLAUDE CARBON\*

TABLE 1. Antibiotic concentrations in the sera of infected rabbits after 4 days of treatment

Antibiotic (no. of animals)	Regimen	Concn ( $\mu\text{g/ml}$ ) (mean $\pm$ SD)	
		Peak (1 h)	Trough (sampling time)
Penicillin (3)	$10^6$ U every 12 h	$34.2 \pm 11.5$	$3.5 \pm 1.9$ (12 h)
Netilmicin (3)	2 mg/kg every 8 h	$5.6 \pm 1.1$	$<0.1$ (8 h)
Netilmicin (3)	4 mg/kg every 8 h	$9.8 \pm 2.4$	$0.2 \pm 0.2$ (8 h)
Netilmicin (3)	12 mg/kg every 24 h	$20.6 \pm 5.6$	$<0.1$ (24 h)

TABLE 2. Results of therapy and bactericidal titers in serum after treating *E. faecalis*-infected rabbits for 4 days

Treatment (no. of animals)	Regimen <sup>a</sup>	Log <sub>10</sub> CFU/g of vegetation (mean $\pm$ SD)	Median SBT <sup>b</sup> (range) after:	
			1 h	24 h
Control (7)		$8.98 \pm 0.56$		
Penicillin (8)	$10^6$ U bid	$7.06 \pm 0.50^c$	1/2 ( $<1/2$ -1/2)	$<1/2$ ( $<1/2$ - $<1/2$ )
Penicillin + netilmicin (7)	$10^6$ U bid + 2 mg/kg tid	$6.30 \pm 0.61^c$	1/4 (1/2-1/4)	$<1/2$ ( $<1/2$ - $<1/2$ )
Penicillin + netilmicin (8)	$10^6$ U bid + 4 mg/kg tid	$4.93 \pm 0.89^{c,d,e}$	1/8 (1/8-1/16)	1/2 (1/2-1/4)
Penicillin + netilmicin (8)	$10^6$ U bid + 12 mg/kg od	$6.20 \pm 1.05^c$	1/32 (1/32-1/64)	$<1/2$ ( $<1/2$ - $<1/2$ )

<sup>a</sup> bid, Twice daily; tid, three times daily; od, once daily.

<sup>b</sup> SBT, Bactericidal titer in serum, which was the highest dilution that killed at least 99.9% of the original inoculum; five animals were tested per regimen.

<sup>c</sup> More effective than controls ( $P < 0.01$ ).

<sup>d</sup> More effective than penicillin alone ( $P < 0.01$ ).

<sup>e</sup> More effective than any other combination ( $P < 0.05$ ).

# Treatment of Experimental Endocarditis Due to *Enterococcus faecalis* Using Once-Daily Dosing Regimen of Gentamicin plus Simulated Profiles of Ampicillin in Human Serum

JOAN GAVALDÀ,<sup>1\*</sup> PERE JOAN CARDONA,<sup>1</sup> BENITO ALMIRANTE,<sup>1</sup> JOSEP ANTÓN CAPDEVILA,<sup>1</sup> MONTSERRAT LAGUARDA,<sup>1</sup> LEONOR POU,<sup>2</sup> ERNÉSTO CRESPO,<sup>3</sup> CARLES PIGRAU,<sup>1</sup> AND ALBERT PAHISSA<sup>1</sup>

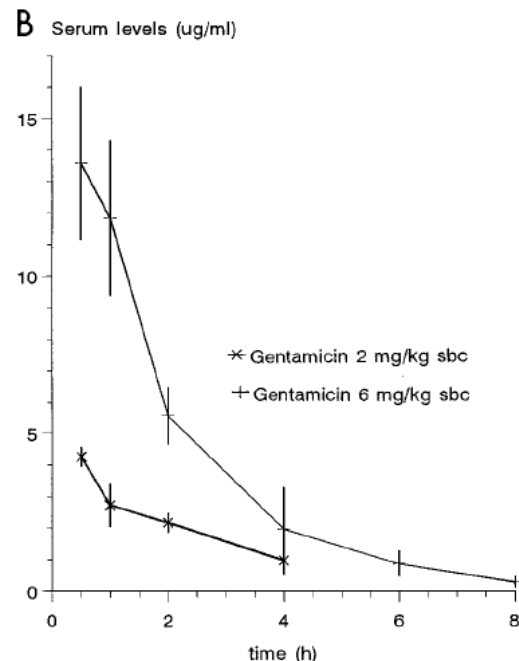


FIG. 2. Results of pharmacokinetic studies of rabbits using humanlike pharmacokinetics of 2 g of ampicillin i.v. (A) or gentamicin at 2 or 6 mg/kg given subcutaneously (sbc) (B).

TABLE 2. Treatment of experimental endocarditis caused by *E. faecalis* J4 with a humanlike profile of ampicillin alone or in combination with gentamicin

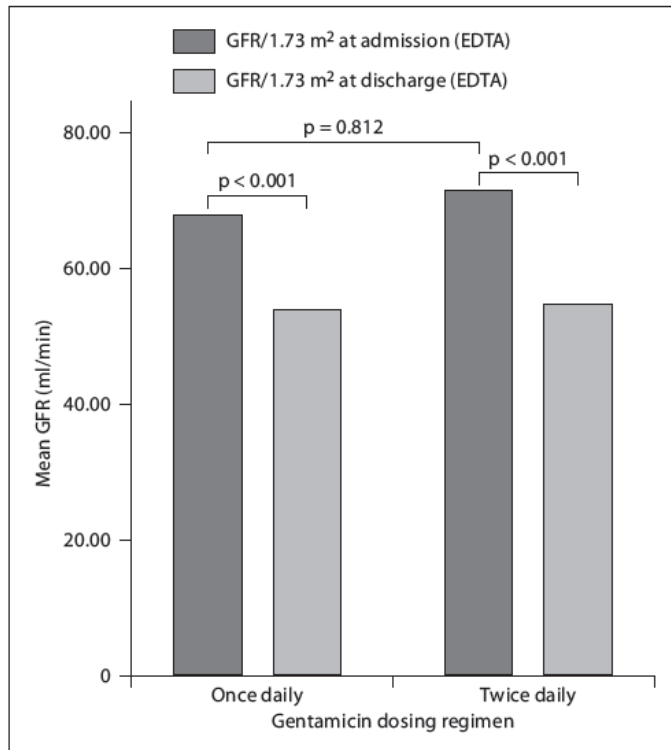
Treatment group <sup>a</sup> (n)	Log <sub>10</sub> CFU/g of vegetation	
	Mean ± SD	Median (range) <sup>b</sup>
Control without treatment (9)	11.23 ± 0.6	11.6 (10.39–11.85)
A at humanlike 2 g i.v./4 h (10)	7.7 ± 0.54	7.5 (7.13–8.84)*
A at humanlike 2 g i.v./4 h + G at 2 mg/kg/8 h s.c. (8)	5.95 ± 0.49	6 (5.26–6.6)*†
A at humanlike 2 g i.v./4 h + G at 6 mg/kg/24 h s.c. (9)	6.11 ± 0.75	6.1 (4.95–7.42)*†‡

<sup>a</sup> A, ampicillin; G, gentamicin; s.c., subcutaneously.

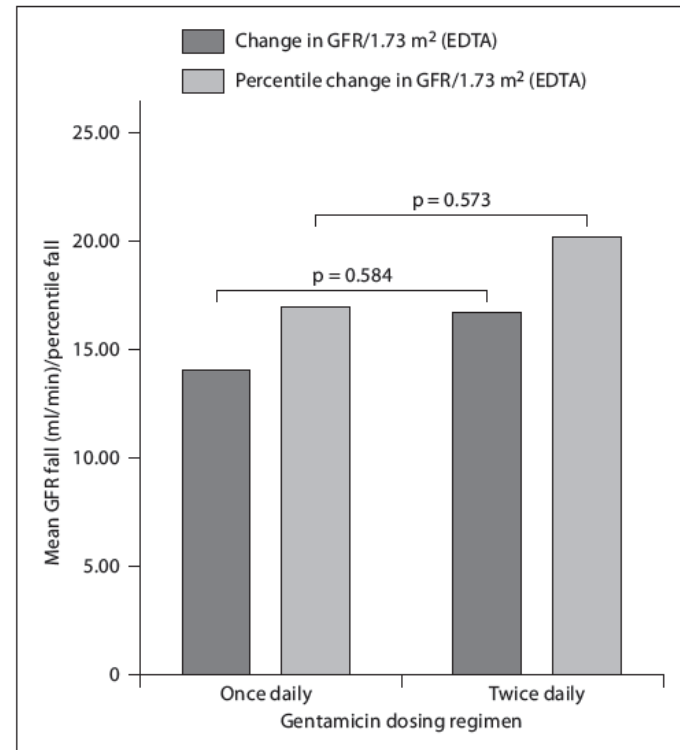
<sup>b</sup> \*,  $P < 0.001$  versus control; †,  $P < 0.01$  versus ampicillin alone; ‡,  $P = 0.673$  versus ampicillin plus gentamicin at 2 mg/kg/8 h s.c.

## Once versus Twice Daily Gentamicin Dosing for Infective Endocarditis: A Randomized Clinical Trial

- Exclusion Staph
- Valve prothétique 25%
- Genta (3mg/kg/j)  $\geq 14j$
- Streptocoques (55-65%)
- Entérocoques (16-23%)
- Même mortalité (5,4 VS 8,8%)



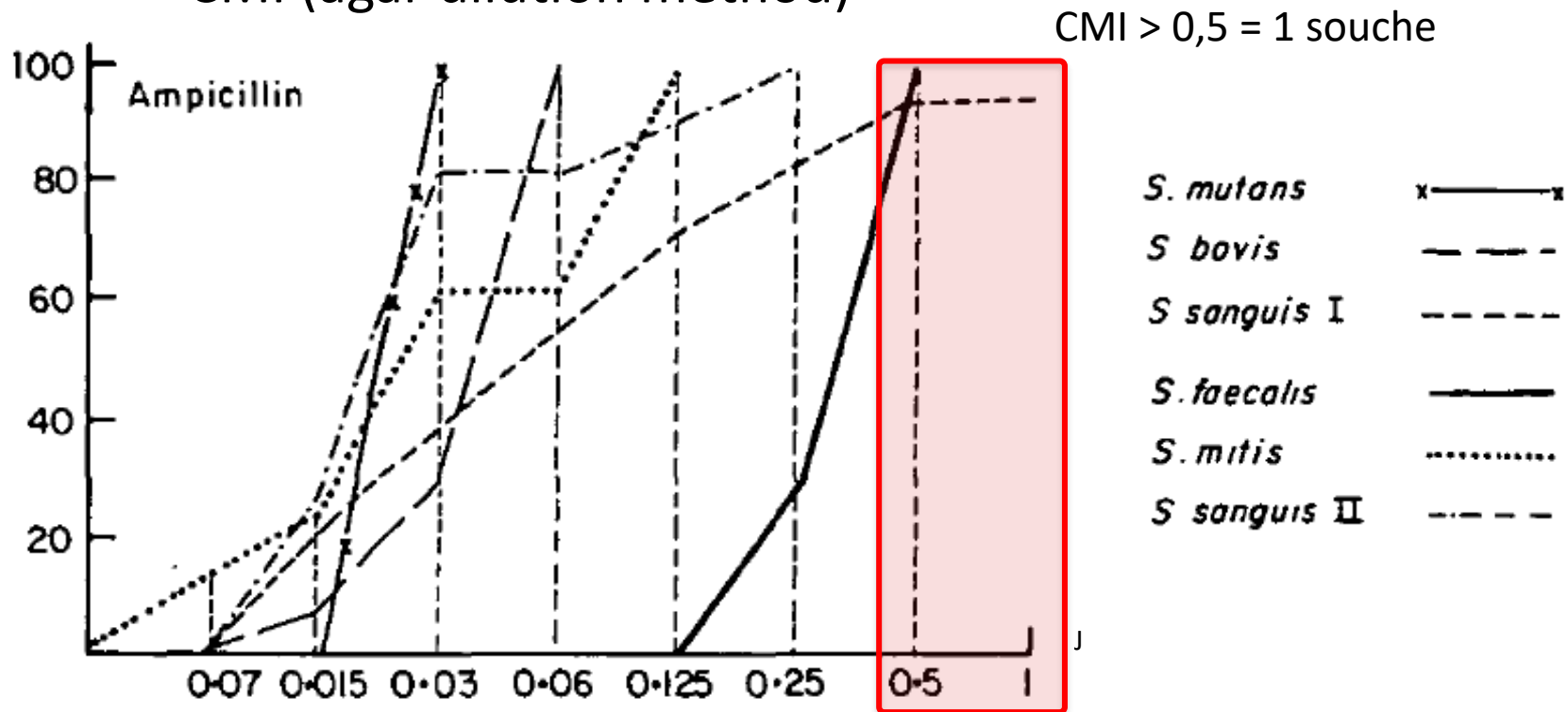
**Fig. 2.** GFR at admission and discharge according to the gentamicin dosing regimen.



**Fig. 3.** Fall in GFR from admission to discharge according to the gentamicin dosing regimen.

# Les endocardites à streptocoques « moins sensibles »

- 76 souches de streptocoques responsables d'endocardite
  - Streptocoques oraux = 48
  - *Enterococcus* spp. (7 *faecalis*, 1 *faecium*) = 8
  - Streptocoques du groupe « *bovis* » = 13
  - Autres (dont *S. pneumoniae* et  $\beta$ -hémolytiques) = 7
- CMI (agar dilution method)





# Traitement : entérocoque et gentamicine

Etude prospective suédoise, ouverte : 93 EI à *E. faecalis*

Durée médiane genta = 15j

Reference, author	Year of study	No. of episodes	Cure, % <sup>a</sup>	Antibiotic therapy in cured episodes, median days	
				Cell wall active <sup>b</sup>	Aminoglycoside <sup>c</sup>
[5] Geraci and Martin	1954	14	50	38	38
[6] Vogler et al.	1962	13	77	—	—
[7] Mandell et al.	1970	36	83	42 <sup>d</sup>	42 <sup>d</sup>
[8] Moellering et al.	1974	14	57	36	24
[9] Wilson et al.	1984	56	88	28 <sup>d</sup>	28 <sup>d</sup>
[10] Rice et al.	1991 <sup>e</sup>	40	73	39 <sup>d</sup>	35 <sup>d</sup>
Present study	2002	93	81	42	15



# Traitement : entérocoque et gentamicine

Etude prospective danoise, ouverte : EI du cœur gauche à *E. faecalis*

Deux groupes : 2002-2007 (n=41) VS 2007-2011 (n=43)

Variable	Before 2007 (n=41)	After January 1, 2007 (n=43)	PValue
Gentamicin treatment, median (IQR), d	28 (18 to 42)	14 (7 to 15)	<0.001
eGFR admittance, median (IQR), mL/min	66 (41 to 95)	75 (52 to 99)	0.22
eGFR at 14 days, median (IQR), mL/min	57 (40 to 90)	67 (38 to 95)	0.65
eGFR discharge, median (IQR), mL/min	45 (32 to 75)	66 (50 to 93)	0.008
eGFR change, median (IQR), mL/min	-11(-25 to -3)	-1 (-13 to 4)	0.009

# Traitement : entérocoque et gentamicine

Etude prospective danoise, ouverte : EI du cœur gauche à *E. faecalis*

Deux groupes : 2002-2007 (n=41) VS 2007-2011 (n=43)

	Before 2007 (n=41), n (%)	After January 1, 2007 (n=43), n (%)	PValue	Absolute Difference in Proportions, % (95% CI)
Complications				
Heart failure	7 (17)	10 (23)	0.48	6 (-11 to 23)
Stroke	6 (15)	2 (5)	0.15	10 (-3 to 23)
Other embolisms	4 (10)	3 (7)	0.71	3 (-9 to 15)
Ostitis	3 (7)	1 (2)	0.35	5 (-4 to 14)
1-y event-free survival*	27 (66)	27 (69)	0.75	3 (-17 to 23)
PVE, 1-y event-free survival†	9 (64)	11 (69)	1.00	5 (-29 to 39)
NVE, 1-y event-free survival‡	18 (67)	16 (70)	0.83	3 (-22 to 28)
Relapse*	3 (7)	2 (5)	0.67	2 (-8 to 12)
In-hospital mortality	4 (10)	2 (5)	0.43	5 (-6 to 16)