



**PRÉSERVER** l'efficacité  
des antibiotiques,  
**LIMITER** l'émergence  
des bactéries multirésistantes



# Actualités dans la prise en charge des endocardites

## En 25 minutes: Vous êtes sérieux?



**1ères journées d'infectiologie de Polynésie française**  
**14-18 octobre 2024**

Dr Bernard Castan  
SMIT  
Responsable EMA<sup>24</sup>  
Centre hospitalier de Périgueux.  
Président de la SPILF



# Cadre du Position Statement SPILF/AEPEI

- ❖ ***Uniquement la partie antibiothérapie des recos ESC 2023***
- ❖ ***Ne concerne pas la partie pédiatrique***
- ❖ ***Questions posées :***
  - Quelle antibioprophylaxie ?
  - Antibioprophylaxie lors de la pose de TAVI ?
  - Antibiothérapie pour les streptocoques ?
  - Antibiothérapie pour les entérocoques ?
  - Antibiothérapie pour les staphylocoques ?
  - Quelle place pour le traitement oral ?
  - Traitement empirique ?
  - Quel traitement des EI à germe non identifié après bilan ad hoc ?

# Antibioprophylaxie de l'EI: indications

- ❖ **Uniquement** chez sujets à haut risque d'EI
  - ATCD d'EI
  - Prothèses valvulaires (y compris TAVI et mitraclip)
  - Cardiopathies congénitales (cyanogènes non opérées ou opérées depuis moins de 6 mois, ou avec matériel)
  - Assistance ventriculaire
  
- ❖ **Uniquement** pour les gestes dentaires à risque (cf. recommandations HAS 2024 pour le détail)

# Antibioprophylaxie de l'EI: modalités

## Dans l'heure précédant le geste

Situation	Molécule	Adultes	Enfants
Absence d'allergie à la pénicilline	Amoxicilline	2 g	50 mg/kg
Allergie à la pénicilline	Azithromycine	500 mg	20 mg/kg
	ou Pristinamycine	1 g	25 mg/kg CI < 6 ans

L'amoxicilline est le traitement dont l'efficacité est la mieux démontrée dans cette indication (grade A).

En cas de doute sur une allergie à l'amoxicilline, il est utile de faire des tests pour la confirmer\* afin de ne pas inutilement priver un patient de ce traitement de référence. D'autant plus que le patient sera amené à avoir des soins dentaires répétés.

# Antibioprophylaxie de l'EI

## Autres gestes invasifs : ESC 2023

### Section 3. Recommendation Table 2 — Recommendations for infective endocarditis prevention in high-risk patients

Systemic antibiotic prophylaxis **may be considered** for high-risk patients undergoing an invasive diagnostic or therapeutic procedure of the respiratory, gastrointestinal, genitourinary tract, skin, or musculoskeletal systems.

**IIb**

**C**

Sur la base des résultats de 2 études sur bases de données médico-administratives

# Antibioprophylaxie avant pose de TAVI

- ❖ **Les RFE SFAR-SPILF prévalent sur les recommandations ESC 2023**
- ❖ Rationnel: couvrir *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus* (SAMS)
- ❖ **Amoxicilline-acide clavulanique 2 g IV**
  - Allergie: vancomycine 20 mg/kg ou teicoplanine 12 mg/kg
- ❖ Idem pour toute implantation de matériel intracardiaque par voie fémorale

- **Sensibilité**
  - 10 ml : 20 - 25 %
  - 20 mL : 65 -70 %
  - 40 mL : 80 - 90 %
  - 60 mL : 96 - 98 %
  
- **+ 1 mL = + 2,4 % positivité (0,25 cfu/mL)**







# Hémocultures bactériennes

IDE



## Le problème en 3 chiffres au CHU de Rennes :

80 000 flacons d'hémocultures (H) / an

30 à 80 % non conformes (idem ailleurs) :

- Volume insuffisant (25 à 40 %)
- Séquençage inadéquat : H solitaire +++ (50 %) ou répétitives prolongées

8,5 % positivité

## Indications

Uniquement sur prescription médicale

Sauf situation caricaturale : fièvre d'apparition brutale et/ou frissons intenses.

## Modalités

- Plan de travail propre et dégagé, matériel de prélèvement spécifique, 4 flacons (2 aérobies, 2 anaérobies) décapsulés et vérifiés.
- Mains désinfectées (SHA), bouchons désinfectés (chlorhexidine 2 % alcoolique), antiseptie de peau large et rigoureuse (chlorhexidine 2 % alcoolique).
- Gants stériles.
- 35 à 40 mL soit 4 flacons remplis à 8-10 mL en une seule prise sur site unique dans l'ordre aérobie-anaérobie-aérobie-anaérobie.
- Bien identifier tous les flacons et remplir un bon de prescription (avec date et heure) par paire.
- Acheminer au laboratoire à température ambiante.
- Assurer une traçabilité.
- Ne pas répéter sauf indication médicale.

Protocole hémocultures aux Urgences 2021

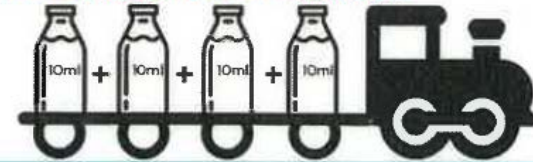
## NE RATE PAS LE TRAIN !



### C'EST QUOI UN TRAIN D'HÉMOCULTURE ?

Deux paires d'hémocultures prélevées en un seul temps sur un seul site, selon le schéma suivant :

AEROBIE ANAEROBIE AEROBIE ANAEROBIE



### QUAND PRESCRIRE UN TRAIN D'HÉMOCULTURE ?

- Fièvre > 38,3 °C ou hypothermie < 36 °C à l'admission ou d'apparition récente.
- Choc septique, sepsis, suspicion d'endocardite ou d'infection endo-vasculaire.
- Avant décision de mise sous antibiothérapie.
- Contrôle de négativation des Hémocultures sous traitement lors des bactériémies à staphylocoques et d'endocardites.



### QUAND NE PAS PRESCRIRE ?

- Durant les 48 h après mise sous ATB.
- Hémocultures récentes < 48h.
- Fièvre des 48h postopératoire.
- Cellulite non compliquée.
- Pneumopathie communautaire ou liée aux soins (hors sepsis).
- Infection urinaire basse.
- Pyélonéphrite aiguë non compliquée

Ne pas négliger pour autant le prélèvement au site primaire ! (ECBC, ECBU...)

# ETT/ETO

## 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis

Végétations	Sensibilité	Spécificité
ETT	70%	50%
ETO	90%	92%

Abcès	Sensibilité	Spécificité
ETT	50%	90%
ETO	90%	96%



# Portes d'entrée des EI

Pathogène	Porte(s) d'entrée
<b>Staphylocoques:</b> <i>S. aureus</i> ⇔ virulence Coag. négative ⇔ matériel étranger	Cutanée Veineuse (usage drogues, iatrogénie)
<b>Streptocoques oraux</b> (synonymes: non groupables, <i>viridans</i> , alpha-hémolytiques...)	Bucco-dentaire
<b>Streptocoques du groupe D</b> ( <i>S. gallolyticus</i> , ex <i>S. bovis</i> )	Colon ( <b>dysplasie, 50%</b> )
<b>Entérocoques</b>	Colon, voies urinaires
<b>HACEK</b> ( <i>Haemophilus</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Kingella</i> )	Bucco-dentaire
<i>Coxiella burnetti</i> <i>Bartonella henselae</i> , <i>B. quintana</i>	Zoonoses (griffes du chat, fièvre Q) Puces et poux (SDF, <i>B. quintana</i> )

# Indications du traitement empirique :

- ❖ Apparition aiguë avec progression rapide des symptômes au cours de la dernière semaine
  - ❖ Vegetation >10 mm
  - ❖ Sepsis
  - ❖ Chirurgie indiquée en urgence
- 
- ❖ **Dans toutes les autres situations, le traitement antibiotique peut être différé jusqu' à ce que les résultats des hémocultures soient disponibles. +++**

# Traitement empirique :

## ❖ El valvulaire native et El valvulaire prothétique de survenue tardive (> 1 an après chir) :

- Cibles : SAMS (35%), streptocoques (35%), entérocoques (10%)
- Amoxicilline IV (200 mg/kg/jour) + céfazoline IV (100 mg/kg/jour)  
+ ( gentamicine IV (5 mg/kg/jour) uniquement chez les patients en sepsis)
- Si allergie aux bêtalactamines :  
Daptomycine IV (12 mg/kg/jour) + gentamicine IV (3 mg/kg/jour)  
Alternative : vancomycine IV  
(30 mg/kg/jour, perfusion continue après dose de charge)

**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>3†</sup>, David Luque-Paz<sup>3</sup>, Naouale Maataoui<sup>2,4</sup>, F.-Xavier Lescure<sup>1,2</sup> and Vincent Cattoir<sup>3,5,6\*</sup>

- ❖ Étude **in vitro** sur 10 souches d'*Enterococcus faecalis* d'EI et 2 souches de référence
- ❖ Une synergie a été observée à 12 & 24h :
  - amoxicilline/cefazoline et amoxicilline/ceftriaxone pour 12/12 souches
- ❖ Un effet bactéricide a été observé à 24 h :
  - amoxicilline/cefazoline pour 8/12 souches
  - amoxicilline/ceftriaxone pour 6/12 souches
- ❖ **En moyenne, amoxicilline/cefazoline était l'association la plus bactéricide à 24h**
- ❖ **Intérêt car moins néphrotoxique / schéma ESC avec gentamicine**

# Traitement empirique :

**En cas d'EI valvulaire prothétique de survenue précoce (apparition des symptômes < 1 an après chir) :**

**Cibles : Staphylocoques dont SARM, entérocoques, BGN**

- Daptomycine IV (12 mg/kg/jour)  
+ céfépime IV (80 mg/kg/jour, perfusion continue après une dose de charge)
- + gentamicine IV (5 mg/kg/jour) uniquement chez les patients en sepsis



# EI à streptocoques sensibles CMI Péni G $\leq 0,25$ mg/l :

Antibiotique	Dosage	Durée (semaines)	Commentaires
<b>Traitement standard de 4 semaines</b>			
Amoxicilline ou Ceftriaxone	150 mg/kg/j, IV en 4 à 6 fois  2 g/j, IV en 1 fois	4  4	Ce schéma de 4 semaines sans aminosides est préféré chez les patients > 65 ans et/ou Insuffisance rénale chronique 6 semaines si EI sur VP
<b>Traitement de 2 semaines</b>			
Amoxicilline ou Ceftriaxone	150 mg/kg/j, IV en 4 à 6 fois  2 g/d IV en 1 fois	2  2	Uniquement si EI sur valve native et à fonction rénale normale
avec Gentamicine	3 mg/kg/d, IV en 1 fois	2	
<b>Allergie aux beta-lactamamines</b>			
Vancomycine	30 mg/kg/j, IV, en 2 fois ou en continu	4	6 semaines si EI sur VP

# CMI amoxicilline



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)

Narrative review

Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye?

D. Lebeaux <sup>1,\*</sup>, N. Fernández-Hidalgo <sup>2,3</sup>, B. Pilmis <sup>4</sup>, P. Tattevin <sup>5</sup>, J.-L. Mainardi <sup>1</sup>

- ❖ CMI amoxicilline  $\geq 0,25$  mg/l a un impact sur la mortalité (2)
- ❖ Répartition en fonction CMI amoxicilline (2) :
  - CMI entre 0,25 et 2 mg/l : 27 %
  - CMI > 2 mg/l : 1%
- ❖ Pas d'effet bénéfique de la gentamicine (2) (3) pour CMI amoxicilline notamment entre 0,125 et 0,5 mg/l (1)
- ❖ PK/PD amox à 12 g/j en continu (4) : concentration à 50 fois la CMI amoxicilline à 0,5 mg/l

(1) Lebeaux D. Clin Microbiol Infect 2020

(2) Pilmis B. Int J Antimicrobiol Ag 2019

(3) Escrhuella-Vidal F. Clin Infect Dis 2023

(4) Arensdorff L. J Antimicrobiol Chemother 2017

# EI à streptocoques SFP à la Péni G (CMI > 0,250 mg/l)

- ❖ Si CMI amoxicilline  $\leq 0,5$  mg/l :
  - Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 à 6 fois en monothérapie
- ❖ Si  $0,5$  mg/l < CMI amoxicilline  $\leq 2$  mg/l :
  - Si CMI ceftriaxone  $\leq 0,5$  mg/l (S) : ceftriaxone 2 g/j en 1 fois
  - Si CMI ceftriaxone > 0,5 mg/l (R) : amoxicilline (dose idem) + gentamicine \*
- \* Gentamicine : 3 mg/kg en 1 fois
- ❖ Durée :
  - 4 semaines de beta-lactamine si EI VN
  - 6 semaines de beta-lactamine si EI VP
  - 15 jours pour la gentamicine

# EI à streptocoques R à toutes les B-Lact. ou allergie BL

- ❖ Vancomycine :
  - 30 mg/kg/jour IV en 2 fois ou en continu
- ❖ Durée :
  - 4 semaines si EI VN
  - 6 semaines si EI VP

# El à entérocoques :

## *Enterococcus faecalis*

	Schéma d'antibiothérapie par voie IV	Durée
<b>Sans allergie aux bêta-lactamines</b>	Amoxicilline + ceftriaxone	6S/ 6S
<b>Allergie aux bêta-lactamines</b>	Daptomycine +/- ceftaroline *	6S
	Vancomycine + gentamicine	6S / 2S

## *Enterococcus faecium* sans haut niveau de résistance aux aminosides

<b>Quelque soit la sensibilité à l'amoxicilline</b>	Vancomycine + gentamicine	6S/ 2S
---	---------------------------	--------

# Antibiothérapie des EI staphylococciques (valves natives)

Situation	Molécule(s)	Commentaires
<b>SASM</b>		
Pas d'allergie aux bêtalactamines	<b>Céfazoline</b>	A privilégier si infection du SNC (diffusion)
	Ou <b>Cloxacilline</b>	A privilégier si foyers profonds ou bactériémie persistante
Allergie à la pénicilline	<b>Céfazoline</b>	
Allergie aux bêtalactamines	<b>Daptomycine</b> + <b>Fosfomycine</b>	Association pendant au plus 7 jours après la première hémoculture positive
<b>SARM</b>		
	<b>Daptomycine</b> + <b>Ceftaroline</b> Ou <b>Fosfomycine</b>	Association pendant au plus 7 jours après la première hémoculture positive

# Antibiothérapie des EI staphylococciques (valves natives)

## ❖ Durée:

- 4 semaines si hémocultures négatives à 48 heures
- 6 semaines sinon
- EI du cœur droit: 2 à 4 semaines

# EI staphylococciques: accompagner la daptomycine

- ❖ Risque de **sélection de résistance** dans les EI gauches (cf. Fowler NEJM 2006 confirmé par de nombreuses observations plus récentes)
- ❖ **Quel partenaire ?**
  - Ceftaroline: un essai randomisé positif mais dont la méthodologie est très discutable
  - Fosfomycine: un bel essai négatif (mais raccourcissement de la durée de bactériémie)
  - Rifampicine (cf.)
  - Gentamicine: pas de données



# Daptomycine-fosfomycine: clairance plus rapide de la bactériémie au prix d'effets indésirables

Essai randomisé ouvert en Espagne; SARM

DAP: 10 mg/kg/j; FOS: 2 g/6h

Arrêts pour EI : OAP, troubles électrolytiques

Outcome	Daptomycin Plus Fosfomycin, No. of Patients/Total (%)	Daptomycin Alone, No. of Patients/Total (%)	Relative Risk (95% CI)
Primary endpoint			
Treatment success at TOC	40/74 (54.1)	34/81 (42.0)	1.29 (.93–1.8)
Secondary endpoints			
Positive blood cultures at day 3	2/74 (2.7)	15/81 (18.5)	0.15 (.04–.63)
Positive blood cultures at day 7	0/74 (0.0)	5/81 (6.2)	–6.2 (–11.4 to –.9) <sup>a</sup>
Positive blood cultures at TOC	0/74 (0.0)	4/81 (4.9)	–4.9 (–9.7 to –.2) <sup>a</sup>
Microbiological failure at TOC	0/74 (0.0)	9/81 (11.1)	–11.1 (–18.0 to –4.3) <sup>a</sup>
No. of episodes of complicated bacteremia at TOC	12/74 (16.2)	26/81 (32.1)	0.51 (.28–.94)
Any AE leading to treatment discontinuation	13/74 (17.6)	4/81 (4.9)	3.56 (1.21–10.44)
Overall mortality at day 7	3/74 (4.1)	6/81 (7.4)	0.55 (.14–2.12)
Overall mortality at TOC	18/74 (24.3)	22/81 (27.2)	0.9 (.53–1.54)

# Place de la gentamicine ?

- ❖ Tous les infectiologues de l'AEPEI prescrivent de la gentamicine en cas d'EPV staphylococcique mais seulement 54% la poursuivent pendant 2 semaines
- ❖ Néphrotoxicité
- ❖ Synergie non nécessaire
- ❖ Protection de la rifampicine si ajoutée tôt
  
- ❖ Seules données cliniques: une étude rétrospective chez 10 patients atteints de PVE à *S. epidermidis*
  
- ❖ Proposition de rationalisation en ligne avec un groupe d'experts franco-espagnol: période préopératoire ou jusqu'à négativation des hémocultures et en l'absence d'insuffisance rénale (Lebeaux D. et al., CMI 2020)

# Prothèses et rifampicine ?

- ❖ Effet anti-biofilm démontré *in vitro* mais dont l'intérêt clinique n'est pas établi
- ❖ Pas de bénéfice de la rifampicine dans les bactériémies à *S. aureus* (Essai ARREST)
- ❖ Étude d'observation du GERICCO (Le Bot A., et al, CID 2020): l'adjonction de rifampicine ne modifie pas le pronostic mais allonge la durée d'hospitalisation et augmente le risque de complication des anticoagulants
- ❖ Essai RIFREE en attente de financement par le PHRC-N

# EI staphylococciques: doses



Antibiotic	Daily dosage (normal kidney function)
<b>(Cl)oxacillin</b>	12 g/24h in 4-6 IV doses
<b>Cefazolin</b>	80-100 mg/kg/24h in 3 IV doses Or, IV loading dose of 30 mg/kg over 1 hour (max. 2g) and starting at the same time (bypass) IV maintenance dose of 80-100 mg/kg/24h (max. 8g/24h) in 2 12-hour infusions
<b>Ceftarolin</b>	1800 mg/24h in 3 IV doses
<b>Daptomycin</b>	10 mg/kg/24h in 1 IV dose
<b>Vancomycin</b>	24 hour-continuous infusion with loading dose; vancocinemia target around 20-25 mg/L
<b>Fosfomicin</b>	8 g/24h hour in 4 IV doses

# Modalités du relais oral

- ❖ Cf. Étude POET (Iversen K et al. NEJM 2019)
- ❖ Après au moins 10 jours d'AB IV et au plus tôt 7 jours après chirurgie
- ❖ EI stabilisée (apyrexie, CRP et leucocytose en baisse)
- ❖ ETO récente: absence d'indication chirurgicale résiduelle
- ❖ Pas de risque de sous-dosage (IMC < 40 kg/m<sup>2</sup>)
- ❖ Pas de risque de mauvaise observance
- ❖ Streptocoques et BGN
- ❖ *Réserves pour entérocoques (PK/PD) et staphylocoques : attendre les résultats de RODEO*

# BMJ Open Oral switch versus standard intravenous antibiotic therapy in left-sided endocarditis due to susceptible staphylococci, streptococci or enterococci (RODEO): a protocol for two open-label randomised controlled trials

---

Adrien Lemaignan ,<sup>1,2</sup> Louis Bernard ,<sup>1</sup> Pierre Tattevin,<sup>3</sup> Jean-Pierre Bru,<sup>4</sup> Xavier Duval,<sup>5,6</sup> Bruno Hoen,<sup>7</sup> Solène Brunet-Houdard,<sup>8</sup> Jean-Luc Mainardi,<sup>9</sup> Agnes Caille,<sup>8,10</sup> On behalf of the RODEO (Relais Oral Dans le traitement des Endocardites à staphylocoques ou streptocoques) and AEPEI (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse) study groups

For left-sided IE due to multisusceptible *Staphylococcus* sp, patients  $\leq 70$  kg receive levofloxacin 500 mg one time a day in combination with rifampin 600 mg one time a day; patients  $> 70$  kg receive levofloxacin 750 mg one time a day in combination with rifampin 900 mg one time a day, as proposed for prosthetic joint infections.<sup>11</sup>

For left-sided IE due to multisusceptible *Streptococcus* sp or *Enterococcus* sp (ie, susceptible to amoxicillin with an MIC  $\leq 0.5$  mg/L), patients  $\leq 70$  kg receive amoxicillin 1500 mg three times a day and patients  $> 70$  kg receive amoxicillin 2000 mg three times a day.

# Antibiothérapie EI : relai oral

	Relai oral de 1ère ligne	Relai oral en alternative
<b><i>Streptococcus spp.</i></b>	Amoxicilline + rifampicine ou Amoxicilline + moxifloxacine	Attente des résultats de l'essai RODEO Amoxicilline
<b><i>Enterococcus faecalis</i></b>	Amoxicilline + moxifloxacine	Attente des résultats de l'essai RODEO Amoxicilline
<b><i>Staphylococcus spp.</i></b>	Attente des résultats de l'essai RODEO Rifampicine + levofloxacine	Cotrimoxazole
<b>BGN</b>	Ciprofloxacine	



# Antibiothérapie EI : relai oral

Antibiotique oral	Dosage si patient $\leq$ 70kg	Dosage si patient $>$ 70kg
Amoxicilline	1.5g* 3 /jour	2g *3 / jour
Rifampicine	600mg *1 /jour	900mg* 1/ jour
Moxifloxacine	400mg *1 / jour	400mg* 1/jour
Levofloxacine	500mg *1 /jour	750mg *1/ jour
Cotrimoxazole	320/1600 mg *3 /jour	320/1600 mg *3 / jour
Ciprofloxacine	750 mg* 2 / jour	750 mg *2/jour

# Messages clés du position statement :

- ❖ Situations de mise en route du traitement empirique sont définies
- ❖ Cefazoline IV + amoxicilline IV en empirique sur EI VN ou EI VP tardives
- ❖ CMI amoxicilline +++ dans la décision thérapeutique des EI à streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline
- ❖ Le schéma amoxicilline + gentamicine n'est pas retenu dans les EI à *Enterococcus faecalis*

# Messages clés du position statement (2)

- ❖ SAMS: indications respectives de la céfazoline (SNC, insuffisance rénale) et de la cloxacilline (fort inoculum)
- ❖ SARM et SERM: oublier la vancomycine, accompagner la daptomycine
- ❖ Staphylocoques et prothèses:
  - Gentamicine au plus jusqu'à négativation des hémocultures
  - Rifampicine après négativation des hémocultures
- ❖ Relai per os possible à partir de J10 et au moins J7 post chirurgie dans des conditions bien définies (streptocoques et BGN surtout)
  - Schémas issus de l'étude POET (et d'études rétrospectives françaises) à adapter en fonction des résultats de l'étude RODEO