

Position Statement SPILF/AEPEI Endocardites Infectieuses Recommandations ESC 2023

V. Le Moing

CHU de Montpellier

Groupe Recommandations SPILF/AEPEI

Déclaration d'intérêt de 2014 à 2023

- Pfizer®: conseil, présentations, congrès
- Advanz Pharma®: présentations

Cadre du Position Statement SPILF/AEPEI

- ❖ Uniquement la partie consacrée aux antibiotiques des recommandations ESC 2023
- ❖ 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 ?

Cf Session SPILF:
C. Strady

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.

** cf. présentation du groupe recommandations de la SPILF tout à l'heure*

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

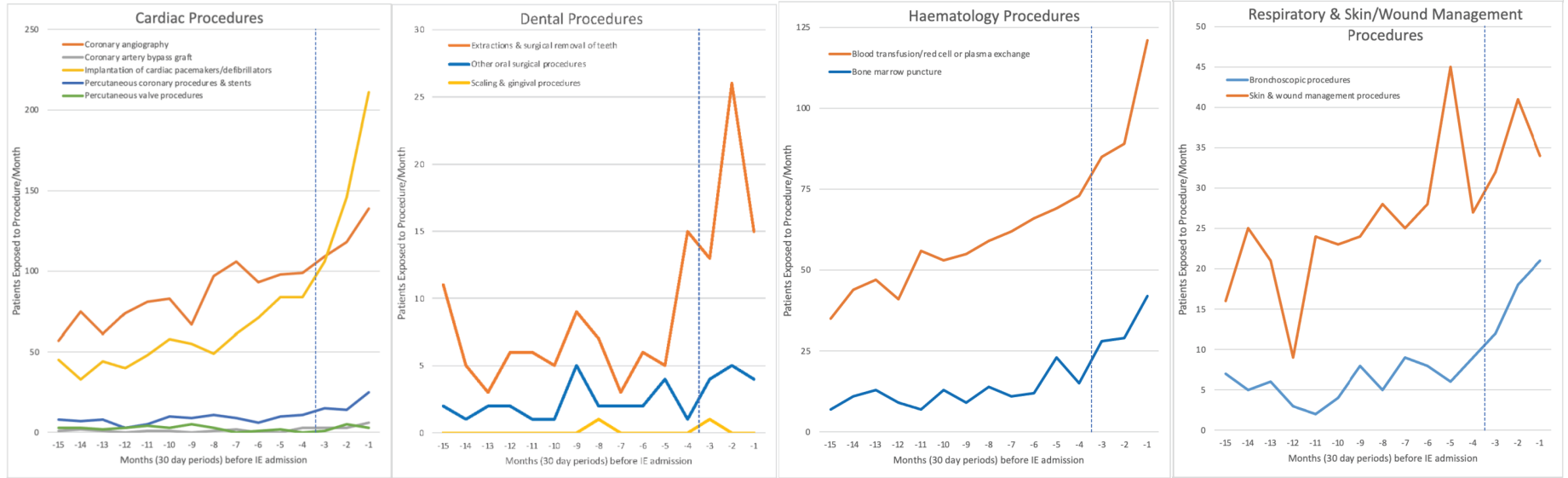
Sur la base des résultats de 2 études sur bases de données médico-administratives

Pourquoi est-il trop tôt pour élargir à nouveau les indications aux gestes autres que dentaires ?

- ❖ Risques liés à une prescription antibiotique indiscriminée
- ❖ Recommandations d'élargissement de l'ESC 2023 fondées sur deux études rétrospectives de faible niveau de preuve:
 - Codage ICD surestime la fréquence des EI (x 2 environ)
 - Biais d'indication probables (exemple de la BOM, des biopsies cutanées, des transfusions...)
- ❖ L'ESC ne propose pas de protocole d'antibioprophylaxie pour ces nouvelles recommandations

Temporal association between invasive procedures and infective endocarditis

Thomhill et al, Heart 2023;109:223–231



❖ Méthodologie: points positifs

- Exclusion des procédures réalisées pendant l'hospitalisation pour EI
- Période étudiée: 2008-2016 (prophylaxie non recommandée au RU quelle que soit la procédure)

❖ Méthodologie: points négatifs

- Seules les procédures réalisées en hospitalisation ont été prises en considération
- Les procédures choisies sont celles qui ont été associées à l'EI dans le précédent article suédois

❖ Résultats et discussion

- Associations observées surtout chez les patients à haut risque d'EI
- L'augmentation du nombre de procédures au cours de la période de 12 mois est en faveur d'un biais d'indication (par exemple, procédure réalisée chez un patient exploré pour une affection qui s'avérera être une EI)
- Les auteurs eux-mêmes ne croient pas à l'association BOM-EI

Antibioprophylaxie avant pose de TAVI

- ❖ Les RFE SFAR-SPILF prévalent sur les recommandations ESC 2023
- ❖ Rationnel: couvrir *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus*
- ❖ 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

Antibiothérapie des EI staphylococciques (valves natives)

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

❖ Effet inoculum de la céfazoline ?

- Sous réserve des résultats de l'essai Cloceba
- *Nous faisons l'hypothèse qu'une bactériémie prolongée ou la présence de multiples foyers infectieux pourraient être le reflet d'un inoculum élevé...*
- Un drainage des collections est requis

El staphylococciques: accompagner la daptomycine

- ❖ Risque de **sélection de résistance** dans les EI du cœur gauche (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

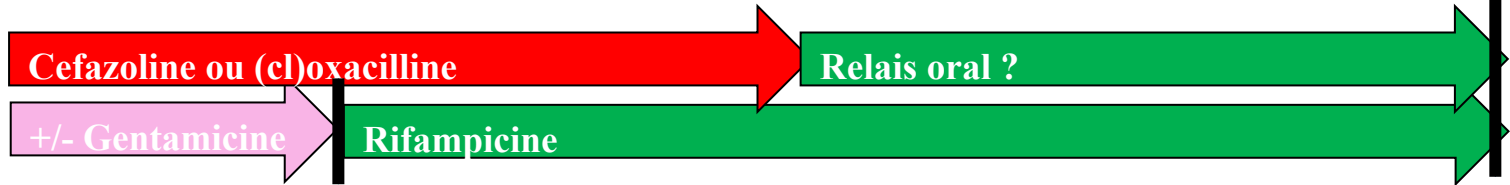
Essai randomisé ouvert en Espagne; SARM
DAP: 10 mg/kg/j; FOS: 2 g/6h
Arrêts pour EI : OAP, troubles électrolytiques
DOOR favorable à association

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) ^a
Positive blood cultures at TOC	0/74 (0.0)	4/81 (4.9)	–4.9 (–9.7 to –.2) ^a
Microbiological failure at TOC	0/74 (0.0)	9/81 (11.1)	–11.1 (–18.0 to –4.3) ^a
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)

Antibiothérapie des EI staphylococciques (valves prothétiques)

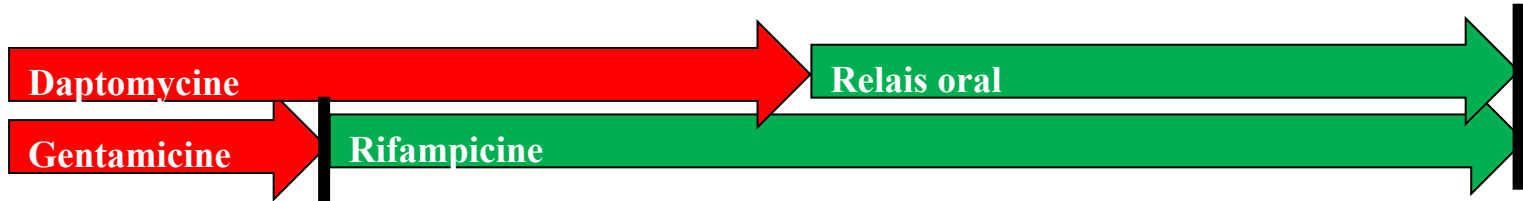
SASM

≥ 6 semaines



Hémocultures stériles

SARM



Hémocultures stériles

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)

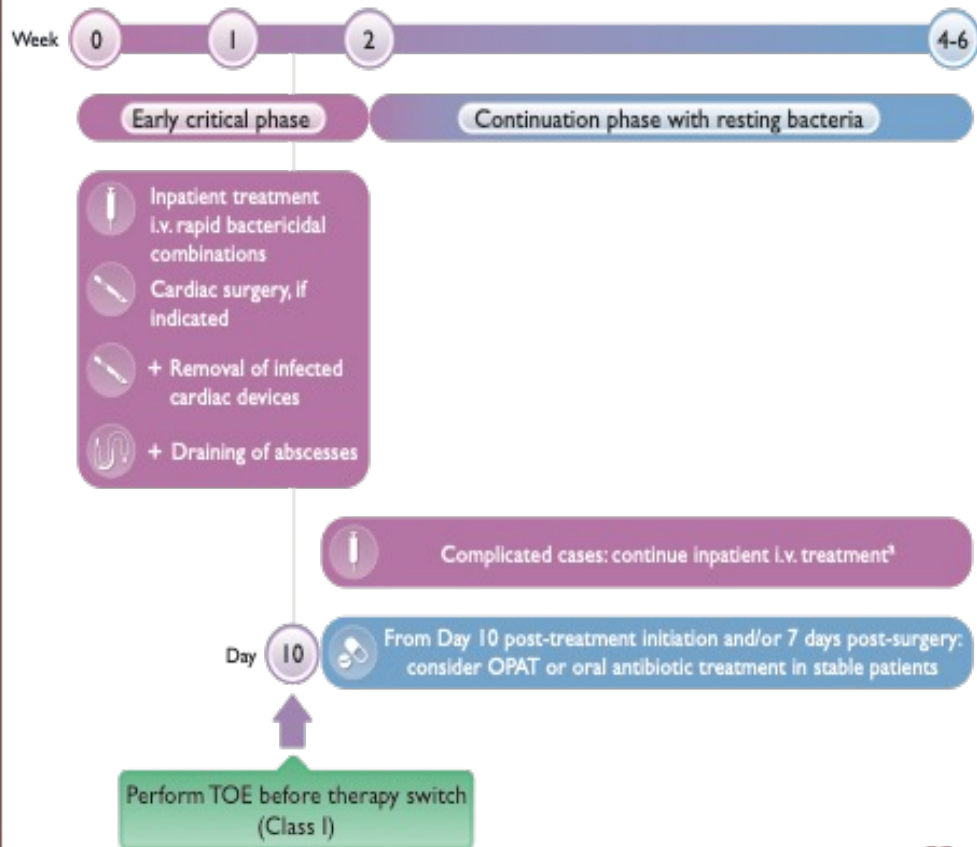
Prothèses et rifampicine ?

- ❖ 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

El staphylococciques: doses

Antibiotic	Daily dosage (normal kidney function)
(Cl)oxacillin	12 g/24h in 4-6 IV doses
Cefazolin	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
Ceftarolin	1800 mg/24h in 3 IV doses
Daptomycin	10 mg/kg/24h in 1 IV dose
Vancomycin	24 hour-continuous infusion with loading dose; vancocinemia target around 20-25 mg/L
Fosfomycin	8 g/24h hour in 4 IV doses

Phases of antibiotic treatment of infective endocarditis



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/m²)
- ❖ Pas de risque de mauvaise observance

- ❖ **Streptocoques** et BGN

- ❖ *Réserves pour entérocoques (PK/PD) et staphylocoques (molécules de POET non disponibles en France) : attendre les résultats de RODEO*

Relai oral EI à staphylocoques: données de la littérature

- ❖ Tissot-Dupont et al., Int J Antimicrob Agents 2019
 - Étude observationnelle
 - Cotrimoxazole fortes doses (Forte 6/j): 171 patients
 - Rechutes: 6%; **arrêts pour intolérance: 19%**
 - Nombreux biais
- ❖ Mzabi et al., CMI 2016
 - Étude observationnelle
 - Diverses associations
 - Rechutes: 7%
- ❖ Étude POET:
 - Diverses associations, beaucoup de dicloxacilline (PK/PD non favorable)
 - Échecs: 6,4%

Antibiothérapie EI : relai oral

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

Antibiothérapie EI : relai oral

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

Messages clés du position statement (1)

- ❖ Antibioprophylaxie seulement pour soins dentaires à risque chez sujets à haut risque
 - Azithromycine ou pristinamycine chez allergique
- ❖ 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 (SFP)
- ❖ 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

Groupe de travail

❖ Pilotage :

- V. Le Moing (AEPEI), E. Bonnet et C. Strady (Gpe reco SPILF)

❖ Autres membres :

- C. Chirouze, L. Deconinck, X. Duval, B. Hoen, N. Issa, R. Lecomte, P. Tattevin, A. Tazi, V. Cattoir, F. Vandenesch