

Protocoles de recherche sur l'endocardite

Dr G. WIRTH-SOUBRANE

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Pellegrin



Groupe Réflexion autour de l'Endocardite du CHU
www.endocardites-aquitaine.fr



Etudes en cours

- Etudes en cours:
 - Elder-IE (Dr C. Roubaud)
 - EndoTEP (Dr S. Amraoui)
- PHRC à venir:
 - RODEO



www.coeur-recherche.fr



Etude ElderI-IE

Endocardite infectieuse (EI) du sujet âgé:

Description des caractéristiques gériatriques et de leur influence sur la prise en charge thérapeutique et la morbi-mortalité à 3 mois

- Etude portée par
 - Association d'Etude et de Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI)
 - Intergroupe entre la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG)
- Financement: Fondation Cœur & Recherche (100 000 euros)
- Promoteur: CHU de Nancy
- Coordination:
 - Christine Selton-Suty (Cardiologue – CHU Nancy)
 - Claire Roubaud-Baudron (Géiatre – CHU Bordeaux)
 - Emmanuel Forestier (Infectiologue – CH Chambéry)

Contexte

- L'âge moyen de survenue de l'EI augmente dans les pays industrialisés (1/3 patients > 70 ans).
- Caractéristiques particulières
 - Signes cliniques aspécifiques
 - ↗ Origine nosocomiale
 - ↘ Recours à la chirurgie
 - ↗ Mortalité
- Pas de donnée sur l'influence des caractéristiques gériatriques (comorbidités, état cognitif, autonomie, statut nutritionnel, équilibre et marche) sur les mesures thérapeutiques et l'évolution.
- Peu de données sur la morbidité et la mortalité de l'EI après l'hospitalisation.

Objectifs de la recherche

- Objectif principal
 - Décrire les caractéristiques gériatriques des patients âgés de 75 ans ou plus atteints d'EI
- Objectifs secondaires
 - Evaluer l'impact des caractéristiques gériatriques sur la prise en charge médico-chirurgicale et sur la morbidité et la mortalité à 3 mois de la fin de l'hospitalisation
 - Décrire la présentation clinique initiale et les modalités diagnostiques de l'EI chez le sujet âgé

Méthodes

- Etude prospective observationnelle multicentrique nationale
- Nombre de sujets
 - 120 patients seront inclus sur 12 mois
- Nombre de centres participants : 16
 - CHU Besançon, Bordeaux, Grenoble, Guadeloupe, Lyon, Montpellier, Nancy, Paris-Bichat, Poitiers, Reims, Rennes
 - CH Alès, Annecy, Villeneuve St Georges, Chambéry
 - Clin St André Reims
- Equipes locales
 - **Trio d'investigateurs cardiologue-infectiologue-gériatre**

Critères d'inclusion

- **Patient âgé de 75 ans ou plus pris en charge dans un centre investigateur**
- **Pouvant bénéficier d'une évaluation gériatrique au cours de la première semaine d'hospitalisation**
- Le patient est éligible dès lors qu'il est considéré et traité comme un cas d'EI par les médecins assurant sa prise en charge
- Seuls les cas d'endocardite certaine selon les critères de Duke modifiés par Li appliqués a posteriori seront retenus pour l'analyse

Modalités pratiques d'inclusion

Devant tout patient de plus de 75 ans
qui va être traité comme une endocardite

Qui ?	Fait quoi ?	Quand ?
Clinicien et/ou échocardiographe	Envoie le formulaire d'inclusion (fax ou mail)	J0
CIC de Nancy	Envoie le bordereau d'attestation d'évaluation gériatrique	J0-J2
Gériatre	Fait l'évaluation gériatrique	J0-J7
Clinicien ou gériatre	Renvoie le bordereau d'attestation d'évaluation gériatrique une fois rempli	J7-J10
Gériatre	Fait l'évaluation gériatrique	M3

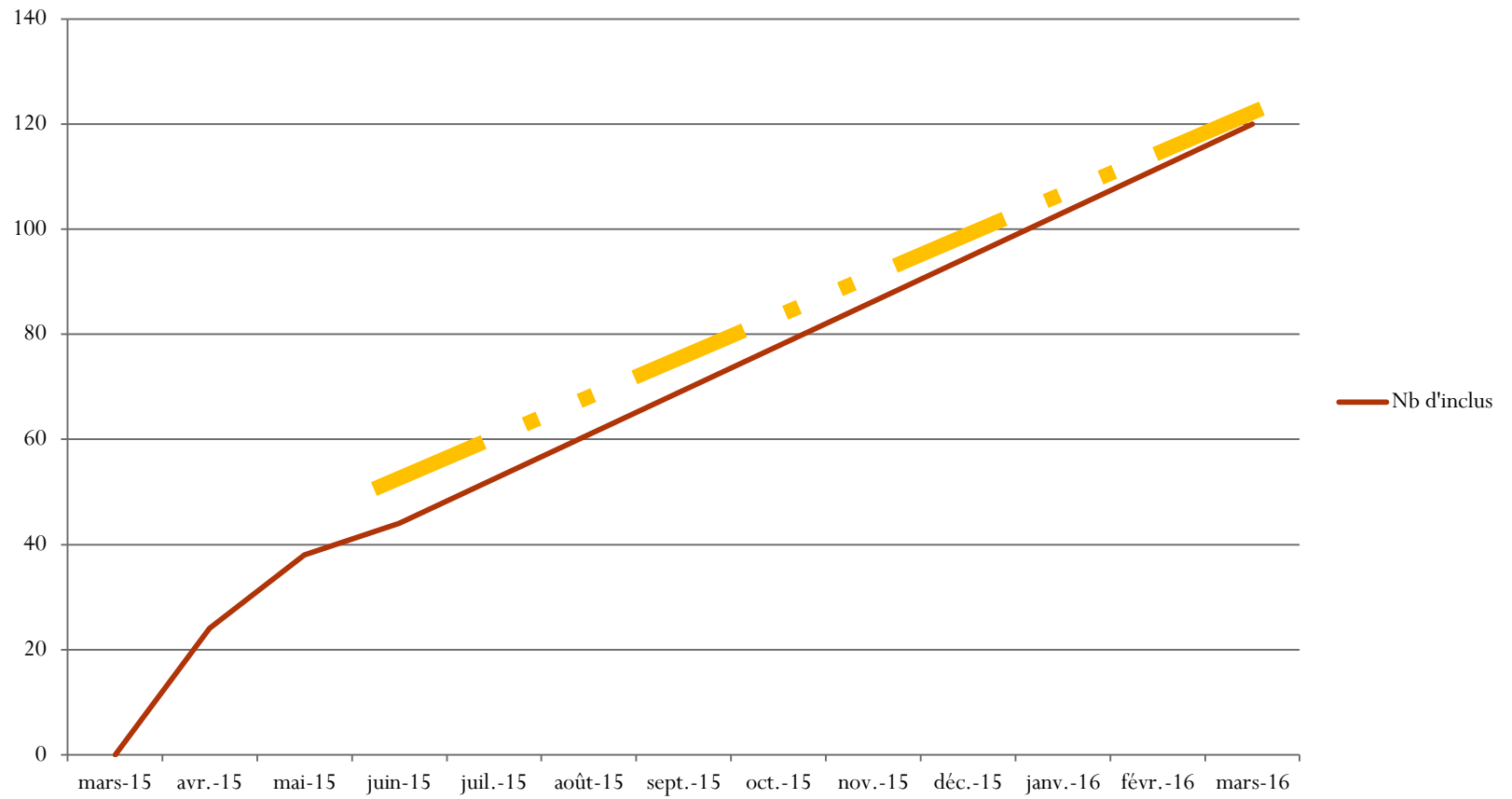
Données recueillies

- Données génériques habituelles de l'EI
 - Bordereau générique EI
- Données supplémentaires sur l'EI spécifiques à cette enquête
 - Bordereau de données non gériatriques
- Evaluation gériatrique Semaine 1 et à 3 mois après l'inclusion
 - Bordereau de données gériatriques

Calendrier

- Mars 2015: Début des inclusions
- Mars 2015: Fin des inclusions
- Juin 2016: Fin de suivi des derniers patients inclus
- Décembre 2016: Résultats de l'étude

Nb d'inclus



Merci pour votre collaboration

- Contacts

- Christine Selton-Suty (Cardiologue – CHU Nancy)

- c.suty-selton@chu-nancy.fr

- Claire Roubaud-Baudron (Gériatre – CHU Bordeaux)

- claire.roubaud@chu-bordeaux.fr

- Emmanuel Forestier (Infectiologue – CH Chambéry)

- emmanuel.forestier@ch-chambery.fr

- CIC du CHU de Nancy, Catherine Campagnac

- c.campagnac@chu-nancy.fr

- Tél: 03.83.15.12.98

- Fax: 03.83.85.12.05

Elderl-IE

Patient > 75 ans

+

Endocardite

Appeler

Jessica Durrieu 77020



université
de **BORDEAUX**



ENDOTEP

Evaluation de l'exactitude diagnostique du ^{18}F FDG-TEP-TDM dans le diagnostic d'infection sur sonde de stimulation ou de défibrillation cardiaque: étude prospective multicentrique



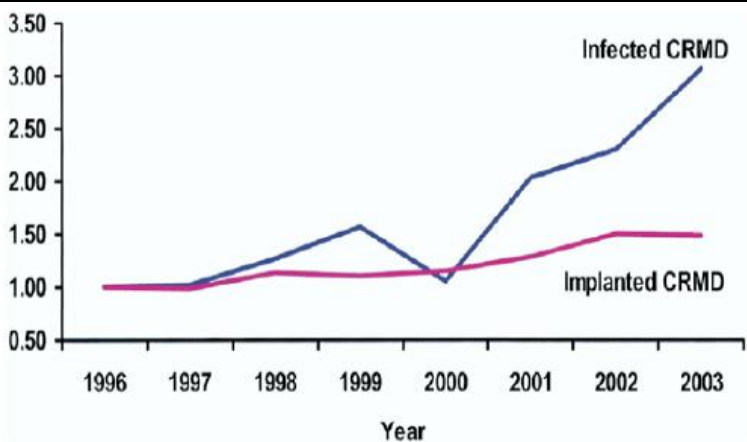
Sana AMRAOUI

CCA service de rythmologie du Pr Haissaguerre

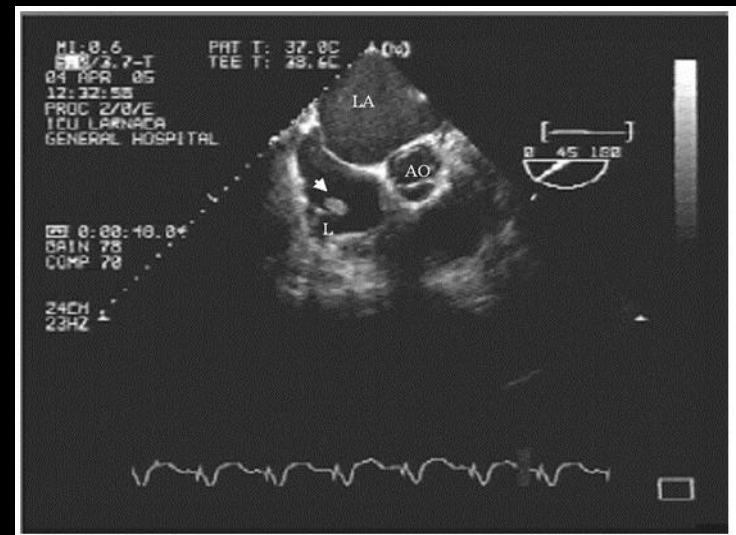
Investigateur coordonnateur: Pr Bordachar

Background

- ↗ taux d'implantation des PM et DAI
- ↗ taux d'infection de PM et DAI
- Diagnostic:
 - infection locale
 - endocardite sur sondes
- Traitement:
 - AB
 - Extraction



Voigt A, Shalaby A, Saba S. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):590-591.



Le diagnostic peut-être difficile dans certains cas...

Fièvre
d'origine
inconnue

Absence de
signes locaux
infectieux

HC négatives

ETO
négative



Absence de preuves pour le
diagnostic d'endocardite sur
sonde...

Dilemme:

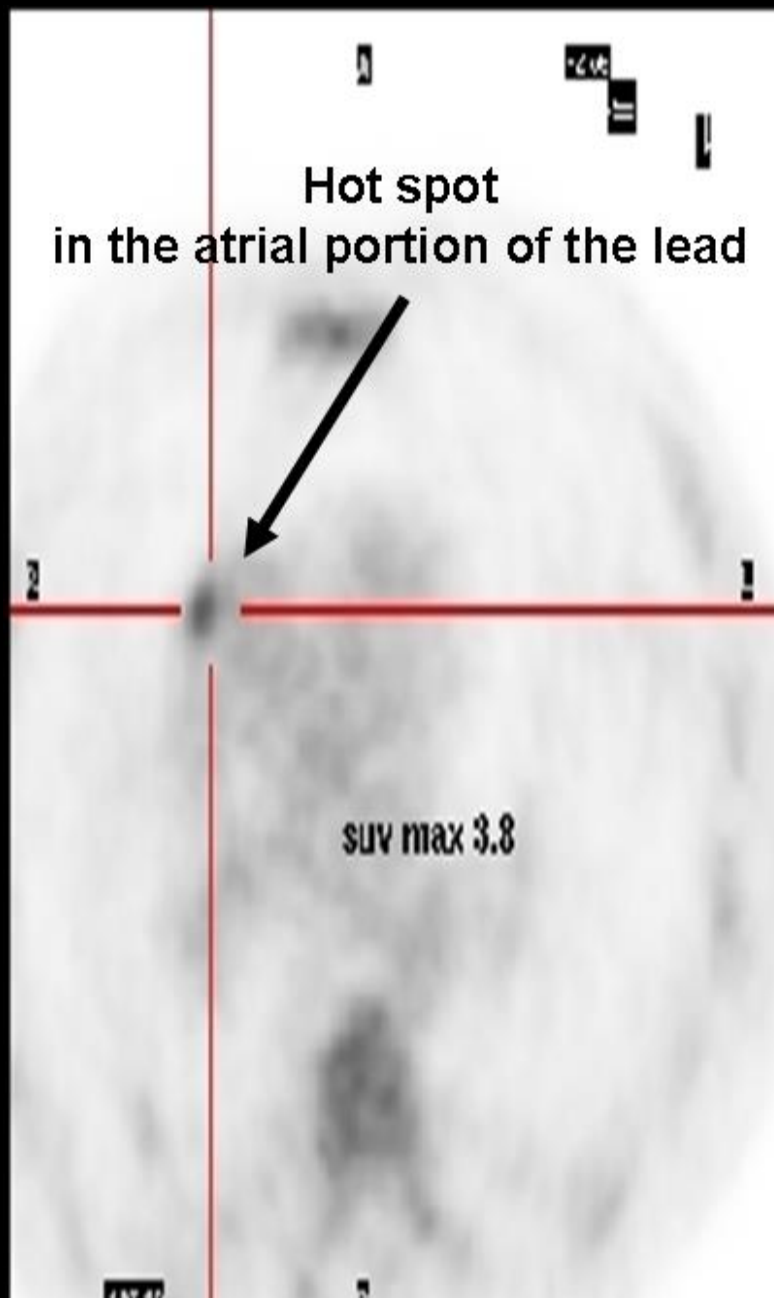
- 1) Extraction: risques de complications
- 2) Sans extraction: complications de l'endocardite sur sonde

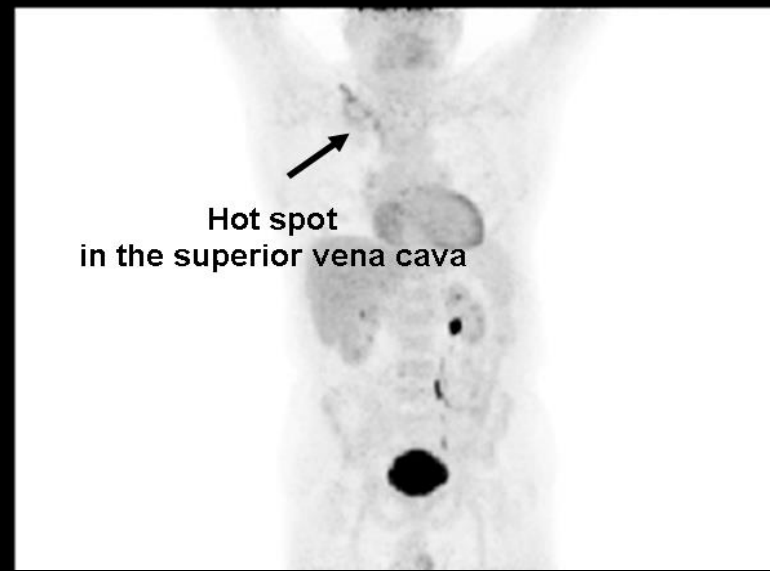
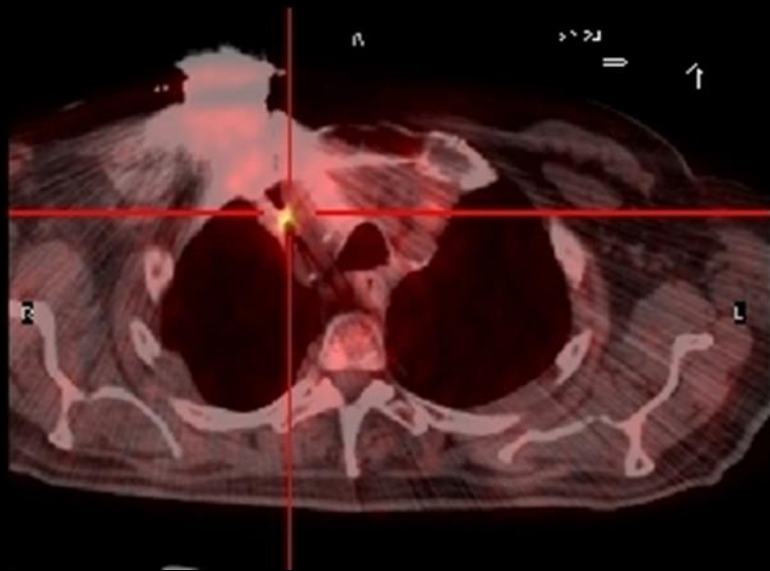
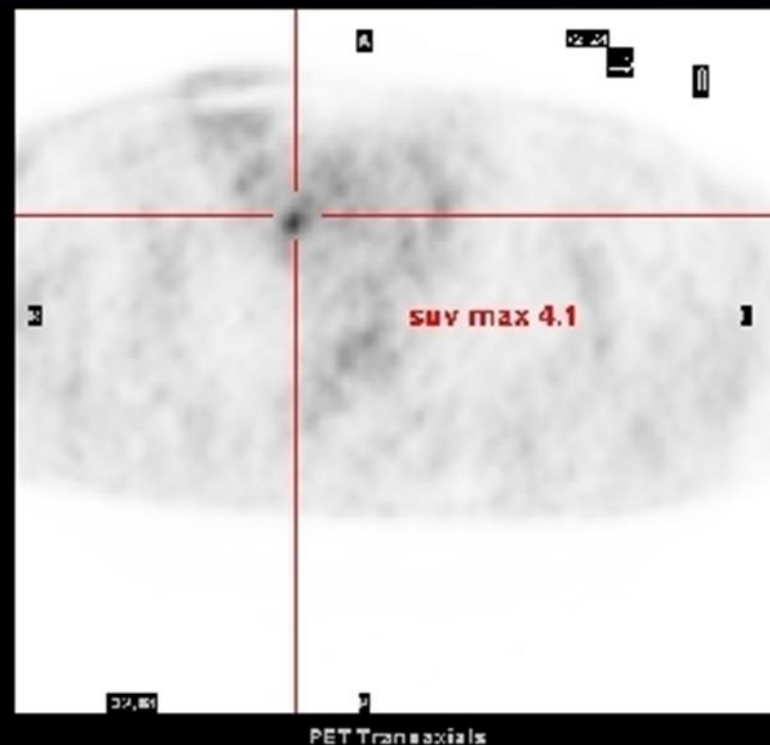
18-Fluorodeoxyglucose-Tomographie par Emission de Positrons/Tomodensitométrie (^{18}F FDG-TEP-TDM)

- ^{18}F FDG
 - Traceur non spécifique du métabolisme glucidique
 - Très sensible pour la détection des cellules malignes
 - Localisation des sources infectieuses
- PET
 - Information métabolique
- TDM
 - Résolution spatiale importante et information anatomique




Activité métabolique anormale localisée sur une structure anatomique





Objectifs

1) Evaluer l'exactitude diagnostique du ^{18}F FDG-TEP-TDM (par rapport au test de référence)

 Utilisation du ^{18}F FDG-TEP-TDM chez les patients implantés d'un PM ou DAI et présentant un tableau de F.O.I.

2) Secondaires:

- Déterminer les paramètres quantitatifs de fixation
- Courbes ROC correspondant au diagnostic d'infection sur sonde
- Reproductibilité inter-observateurs
- Influence AB
- Extension 2ndr

Méthodes

- Promoteur: CHU
- Etude prospective
- 250 pts (dont 90 à Bx), 6 centres
- Période d'inclusion: 24 mois
- Patients inclus: extraction pour infection de PM ou DAI et sans CI au ^{18}F FDG-TEP-TDM
- ^{18}F FDG-TEP-TDM 48 h avant extraction (jusqu'à 7j si absence AB)
- Extraction: culture du matériel (ref)
- Comparaison aux résultats du ^{18}F FDG-TEP-TDM

RODEO: « Relais Oral Dans les Endocardites à
Staphylocoques et Streptocoques
multi-sensibles »

Rationnel

- Endocardites difficiles à traiter, nécessitent des TTT prolongés
- Modalités de TTT reposent sur un faible niveau de preuve (pas d'étude randomisée de niveau satisfaisant)
- Coût important lié à la durée de l'ATB
- EI dues staphylocoques et streptocoques souvent sensibles à ATB oraux

- Nombre croissant d'équipes s'autorise relais per os après 2 semaines de TTT IV, si les patients vont bien et que des molécules satisfaisantes sont disponibles (bactéricides, bonne absorption)
- Relais per os validé ds EI du cœur D (Heldman AW *et al*, , Am J Med, 1996)
- Etude observationnelle récente:
 - 29% (19/66) ont eu un relais oral
 - EI du cœur G /compliquée/ valves prothétiques
 - Relais oral basé sur antibiogramme, PKPD et feeling du clinicien !

=> 100% de succès !!!

Objectifs

- Objectif principal de l'étude:
 - Évaluer efficacité d'un relais par ATB par voie orale
 - Ds EI du cœur G
 - A staphylocoque ou à streptocoque
 - Avec ou sans matériel prothétique
 - Avec ou sans chirurgie valvulaire
 - Pr patients ayant reçu au moins 10 jours ATB IV
 - Relais per os entre J14 et J28 du TTT IV (au moins 14j d'ATB per os)
 - Evaluation à M3 de arrêt de l'ATB

Critère jugement principal

- Proportion de patients en échec ds les 3 mois suivant la fin du TTT ATB
 - Rechute microbiologique
 - Décès (qqs étiologie)
 - Apparition embolie septique
 - Nécessité chirurgie valvulaire non planifiée au moment de la randomisation
- Evaluation par comité d'adjudication indépendant qui évaluera échecs en aveugle de groupe de TTT
- Analyse en ss-groupe selon micro-organisme
- Analyse intermédiaire de sécurité après les 40 premiers patients

Objectifs secondaires

- Etude des coûts (longueur hospitalisation, ré-hospitalisation)
- Qualité de vie (EuroQol EQ5D)
- Évaluation cardiologique (échocardiographie)
- Compliance avec le TTT ATB per os
- Evènements indésirables:
 - Taux infections nosocomiales
 - Complications non liées à des infections associées à l'accès par voie IV
- Pour les EI à streptocoque: pharmacocinétique de l'amoxicilline administrée par voie orale

Schéma de l'étude

- Etude nationale de non-infériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert
- Randomisation après 10j au moins de TTT IV
- Randomisation entre le 10^e et 24^e jour (au moins 14j de TTT per os pr bras expérimental)
- Stratification selon réalisation ou non d'une chirurgie valvulaire initiale
- Pas d'aveugle pr raison de faisabilité ms évaluation par comité indépendant pr juger des échecs
- Investigateur coordonnateur: Pr Louis Bernard, CHU Tours

Critères inclusion

- EI cœur G (Duke) sur VN ou VP
- 18 ans minimum
- EI due à *Staphylococcus* (*aureus* ou SCN), sensible FQ et rifampicine/ ou à *Streptococcus* sensible à amoxicilline (CMI < 0,125mg/L)
- Au moins 10j ATB IV adapté
- Minimum 14j d'ATB per os à poursuivre au moment de randomisation
- Apyrexie (<38°C) durant les 48 dernières heures
- Hémocs négatives depuis au moins 5j
- Patient capable de prendre TTT per os
- Consentement éclairé signé
- Couverture sociale

Critères de non-inclusion

- IMC > 40
- Clairance créatinine < 30mL/min
- Femme enceinte, allaitante ou en âge de procréer sans contraception efficace
- Patient porteur de matériel intracardiaque implantable (PM, DAI)
- Atcd d'EI ds les 3 derniers mois
- CI aux FQ ou à la rifampicine ou à amoxicilline (notamment interactions médicamenteuses)
- Chirurgie valvulaire nécessaire ds les 3 mois de suivi
- Durée prévisible suivi de 3,5 mois au moment randomisation
- Nécessité d'ATB pour une autre infection

Procédures

- Randomisation stratifiée selon
 - Strate A: patient ayant subi chirurgie valvulaire
 - Strate B: patient ayant reçu uniquement un TTT médical
- Groupe expérimental:
 - EI à *Staphylococcus*:
 - Poids < 70kg: lévofloxacine 500mg x 1/j + rifampicine 600mg x 1/j
 - Poids ≥ 70kg: lévofloxacine 750 mg x 1/j + rifampicine 900 mg x 1/j
 - EI à *Streptococcus*:
 - Poids < 70kg: amoxicilline 1,5g x 3/j
 - Poids ≥ 70kg: amoxicilline 2g x 3/j
- Groupe contrôle: recommandations européennes (Habib G, Eur. Heart J. 2009)

Retombées attendues

- Si non-infériorité démontrée, possible modification des recommandations internationales
 - Amélioration confort du patient pr 2 dernières semaines de TTT
 - Sortie plus précoce
 - Baisse des coûts
 - Baisse durée séjour
 - Baisse des effets indésirables liés aux soins (infection ou autre)

Conclusion

- Important de participer à ces protocoles
- Penser à ces différents protocoles (intérêt RCP)
- Capacités d'inclure
- MERCI pr votre collaboration!