Au cœur des nouvelles recommandations :

Quoi de neuf pour l'infectiologue ?

David Boutoille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes

EA3826 : « Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections »

AHA Scientific Statement

Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

Endorsed by the Infectious Diseases Society of America

Circulation. 2015

European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehv319

ESC GUIDELINES

2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)

Eur Heart J 2015

Traitement probabiliste

Traitement probabiliste :
Valves natives ou valves prothétiques > 1 an

Valves natives ou prothèse > 1 an	
Amoxicilline-acide clavulanique	12 g/j IV en 4-6 X
+ Gentamicine	3 mg/kg/j

Reco ESC 2009

Les nouvelles recommandations ne prévoient pas le cas où les hémocultures restent négatives…

Valves natives ou prothèse > 1 an	
Amoxicilline	12 g/j IV en 4-6 X
+ (Cl)Oxacilline	12 g/j IV en 4-6 X
+ Gentamicine	3 mg/kg/j

Reco ESC 2015

Cohorte rétrospective de 736 bactériémies à SASM.

- Cloxacilline : n = 404
- Céfazoline : n = 100
- Autres :
- Dont 63 Pénicilline + Inhibiteur de pénicillinase

- **Seulement 25 endocardites**

Variable[b]	OR, 95% CI n = 541 patients, deaths = 202	p-value
Empirical antibiotic treatment		
Oxacillin/cefazolin	Reference	
Cefuroxime	1.98 (0.98–4.01)	0.058
Ceftriaxone/cefotaxime	2.24 (1.23–4.08)	0.008
Beta-lactam-beta-lactamase	2.68 (1.23–5.85)	0.013
[illegible]	[illegible]	[illegible]
Age (per 1 year increment)	1.04 (1.02–1.06)	<0.001
Female sex	1.69 (1.08–2.63)	0.021
Poor functional capacity (bedridden)	1.73 (1.02–2.93)	0.041
Malignancy	1.89 (1.15–3.09)	0.012
Shock at onset	5.61 (2.75–11.45)	<0.001
Urea (per 1 mg/dL increment)	1.01 (1.007–1.016)	<0.001
Albumin (per 1 mg/dL increment)	0.54 (0.38–0.78)	0.001
Thrombocytes (per 1 K/μL increment)	0.996 (0.994–0.998)	<0.001
Mechanical ventilation	Not retained in final model	0.078
Skin/soft tissue source of infection		0.111

Paul M. *et al*. Clin Microbiol Infect 2011

La différence n'existe que pour le traitement probabiliste…

Aucune indication sur les posologies.

Traitement probabiliste :
Valves natives ou valves prothétiques > 1 an
Allergie à la pénicilline

Valves natives ou prothèse > 1 an	
Vancomycine	30 mg/kg/j en 2 X
+ Gentamicine	3 mg/kg/j en 2-3 X
+ Ciprofloxacine	1000 mg/j PO en 2 X Ou 800 mg/j IV en 2 X

Reco ESC 2009

Valves natives ou prothèse > 1 an	
Vancomycine	30-60 mg/kg/j IV en 2-3 X
+ Gentamicine	3 mg/kg/j en 1 X

Reco ESC 2015

Traitement probabiliste :
Valves natives ou valves prothétiques > 1 an
Allergie à la pénicilline

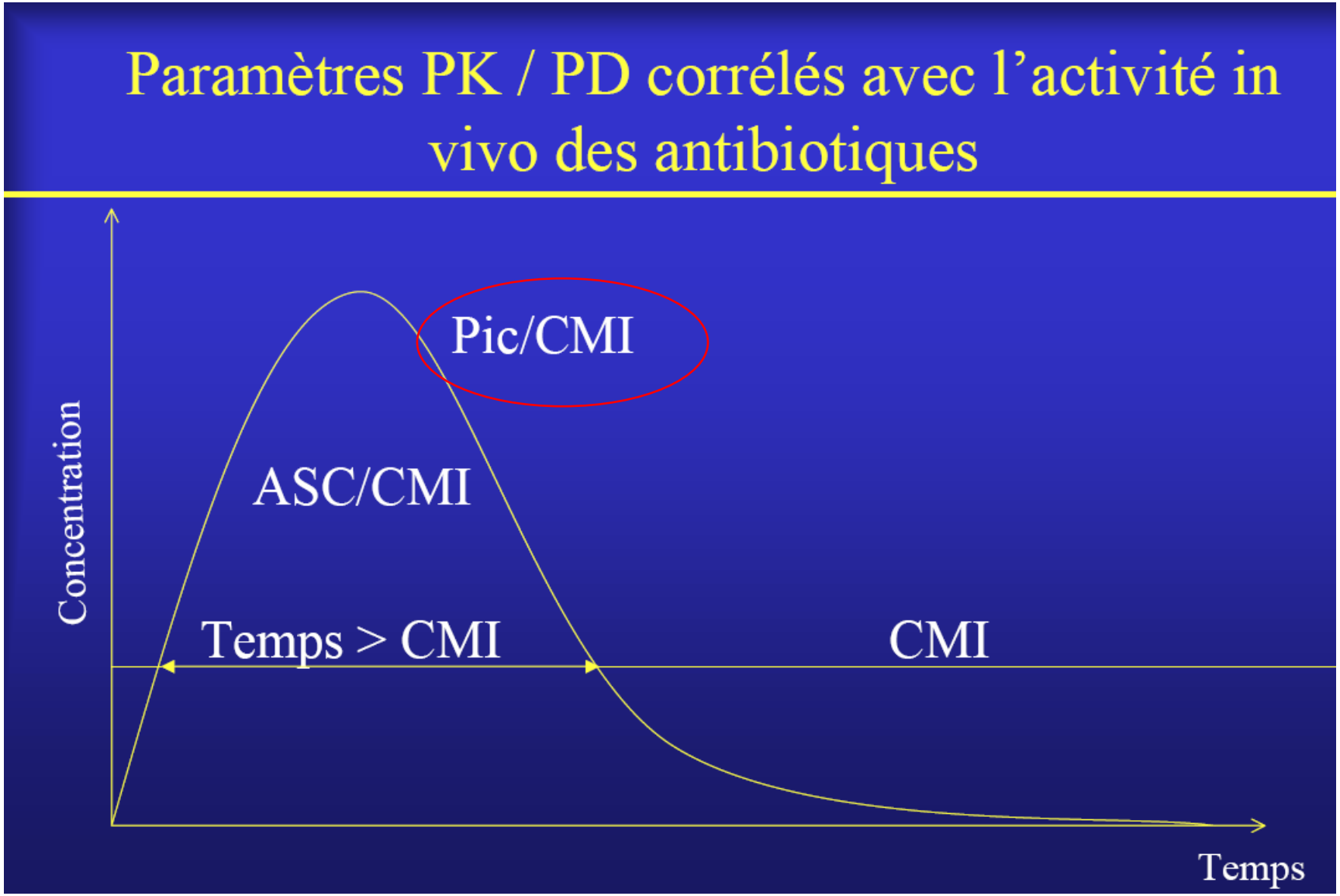
Valves natives ou prothèse > 1 an	
Vancomycine	30 mg/kg/j en 2 X
+ Gentamicine	3 mg/kg/j en 2-3 X
+ Ciprofloxacine	1000 mg/j PO en 2 X Ou 800 mg/j IV en 2 X

Reco ESC 2009

Valves natives ou prothèse > 1 an	
Vancomycine	**30-60 mg**/kg/j IV en 2-3 X
+ Gentamicine	3 mg/kg/j **en 1 X**

Reco ESC 2015

Aminoside = antibiotique concentration-dépendant



Relation pic-efficacité

Relation Cmax / CMI pour les aminosides chez 50 patients avec bactériémie à *P. aeruginosa*

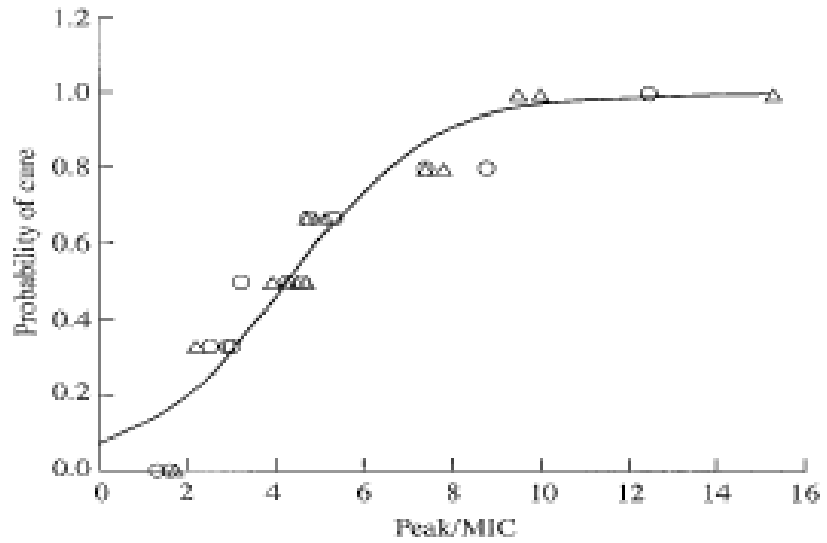


Figure 2. Probability of clinical cure in relation to peak/MIC based on the logistic regression model (solid line). Data points for aminoglycosides (open triangles) and ciprofloxacin (open circles) were derived by forming ranges with 4–6 individual peak/MICs and calculating mean probability of cure. Each case was then plotted using the mean probability of the respective range.

Analyse multivariée: Pic/CMI

Probabilité de guérison: >90% si pic/CMI> 8

Zelenitzky et al, JAC 2003

SASM et Vancomycine ?

- Etude prospective, monocentrique
- Bactériémies SASM, hémodialysés

	Vancomycine (n=77)	Céfazoline (n=46)	
APACHE II	18	18,8	P=0,3
Métastases septiques	11,7 %	36,7 %	P=0,001
Endocardites	5,2 %	17,4 %	P=0,06
Ablation source d'infection	70 %	75,6 %	
Echec	31,2 %	13 %	P=0,02
Mortalité 90 j	10,4 %	4,4 %	P=0,32
Récidive	20,8 %	8,7 %	P=0,08

ME Stryjewski *et al*. Clin Infect Dis 2007

SASM et Vancomycine ?

- Etude rétrospective, monocentrique
- Bactériémie SASM
- Ajustement sur la gravité

	Nafcilline ou Céfazoline (n = 38)	Bêta-lactamine + Vancomycine (n = 135)	Vancomycine (n = 94)	
Endocardite	23,7 %	20,7 %	3,2 %	P<0,01
Hémodialyse	0 %	9,6 %	19,2 %	P<0,01
Ablation KT	42 %	70,5 %	64,4 %	P=0,08
Mortalité	3 %	7 %	20 %	P<0,01

Le risque de DC diminue après switch de la vancomycine vers une bêta-lactamine

ML Schweizer *et al. BMC Infect Dis* 2011

Synergie Vancomycine-Cloxacilline…

TJ Dilworth. Antimicrob Ag Chemother 2014

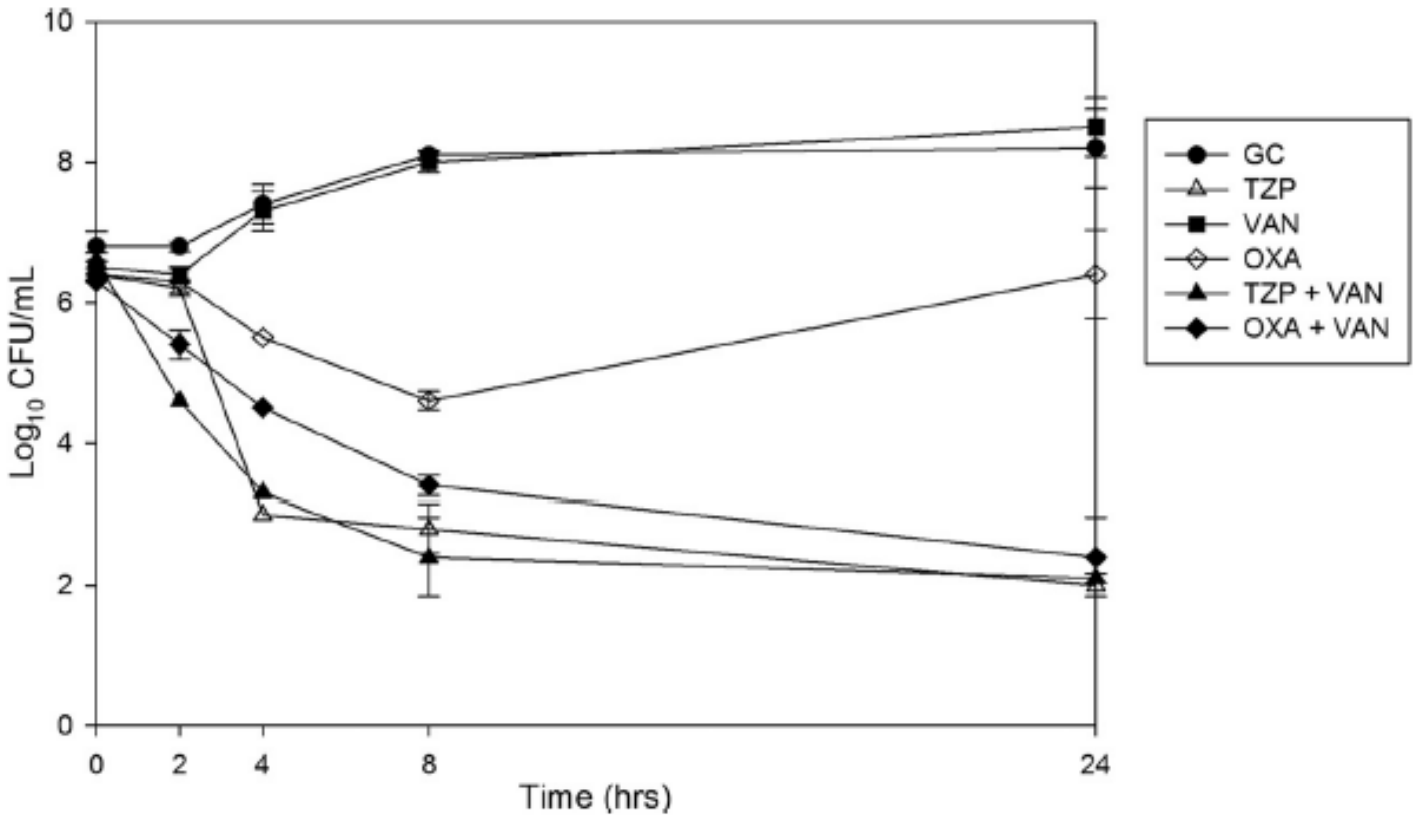


FIG 1 Representative 24-h time-kill curve (MRSA strain M3615).

Essai CAMERA 1

- Vancomycine ± flucloxacilline 7 j pour les bactériémies à SARM.
- Essai en cours (USA).

Traitement probabiliste : Valves prothétiques < 1 an

Valves natives ou prothèse > 1 an	
Vancomycine	30 mg/kg/j en 2 X
+ Gentamicine	3 mg/kg/j en 2-3 X
+ Rifampicine	1200 mg/j en 2 X

Reco ESC 2009

Valves natives ou prothèse > 1 an	
Vancomycine	**30 mg/kg/j** IV en 2 X
+ Gentamicine	3 mg/kg/j en **1 X**
+ Rifampicine	**900-**1200 mg/j en 2-3 X **Débuter après 3-5 j**

Reco ESC 2015

Traitement documenté des endocardites à *S. aureus*

Valves natives		
Staphylocoques sensibles à la méticilline		
Oxacilline **Ou cloxacilline**	12 g/j en 4-6 X (ou perf continue)	4-6 sem
+ Gentamicine	3 mg/kg/j en 1 X	3-5 j
Allergie ou résistance à la méticilline		
Vancomycine	30 mg/kg/j en 2 X (ou perf continue)	4-6 sem
+ Gentamicine	3 mg/kg/j en 1 X	3-5 j
Valves prothétiques		
Idem que pour les valves natives **+ Gentamicine** **+ Rifampicine**		≥ 6 sem 2 sem ≥ 6 sem

Recommandations ESC 2009

Valves natives		
Staphylocoques sensibles à la méticilline		
Oxacilline **Ou cloxacilline**	12 g/j en 4-6 X (ou perf continue)	4-6 sem
~~**+ Gentamicine**~~	~~3 mg/kg/j en 1 X~~	~~3-5 j~~
Allergie ou résistance à la méticilline		
Vancomycine	30 mg/kg/j en 2 X (ou perf continue)	4-6 sem
~~**+ Gentamicine**~~	~~3 mg/kg/j en 1 X~~	~~3-5 j~~
Valves prothétiques		
Idem que pour les valves natives		≥ 6 sem
+ Gentamicine		**2 sem**
+ Rifampicine		≥ 6 sem

Recommandations ESC 2015

E. Ribeira *et al*. Ann Intern Med 1996

Endocardites droites

Randomisation

Cloxacilline 2 g X 4 IV 14 j
+
Gentamicine 1 mg/kg X 3/j 7 j

Cloxacilline 2 g X 4 IV 14 j

Comparaison de :

- Négativité des hémocultures à 48 h
- Absence de guérison clinique/microbiologique à J14
- Rechutes au-delà de 14 j

- **74 patients**
- **Pas de différences entre les 2 groupes.**

- Cohorte prospective.
- Bactériémies et endocardites *S. aureus*
- Randomisation
- Daptomycine **monothérapie** vs Vancomycine ou Nafcilline/(cl)oxacilline **+ Gentamicine (4 j)**

Table 4. Incidence of decrease in creatinine clearance (CrCl), by receipt of any initial low-dose gentamicin.

Decrease	Received gentamicin, no. (%) of patients: Yes[a] (n = 122)	No[a] (n = 100)	P[b]
Clinically significant decrease in CrCl	27 (22)	8 (8)	.005
Sustained 50% decrease in CrCl	7 (6)	0 (0)	.02
Sustained 25% decrease in CrCl	26 (21)	9 (9)	.02
Discontinuation of use of study medication because of renal events	4 (3)	1 (1)	.38

[a] Number of patients with both baseline and at least 1 postbaseline value during treatment.
[b] Determined by Fisher's exact test.

Cosgrove SE *et al*. Clin Infect Dis 2009

Alternatives à la vancomycine en cas d'allergie aux pénicillines

Valves natives		
Allergie ou résistance à la méticilline		
Vancomycine	30 mg/kg/j en 2 X (ou perf continue)	4-6 sem
Daptomycine	10 mg/kg/j en 1 X	4-6 sem

Recommandations ESC 2015

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 17, 2006 VOL. 355 NO. 7

Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*

Vance G. Fowler, Jr., M.D., M.H.S., Helen W. Boucher, M.D., G. Ralph Corey, M.D., Elias Abrutyn, M.D., Adolf W. Karchmer, M.D., Mark E. Rupp, M.D., Donald P. Levine, M.D., Henry F. Chambers, M.D., Francis P. Tally, M.D., Gloria A. Vigliani, M.D., Christopher H. Cabell, M.D., M.H.S., Arthur Stanley Link, M.D., Ignace DeMeyer, M.D., Scott G. Filler, M.D., Marcus Zervos, M.D., Paul Cook, M.D., Jeffrey Parsonnet, M.D., Jack M. Bernstein, M.D., Connie Savor Price, M.D., Graeme N. Forrest, M.D., Gerd Fätkenheuer, M.D., Marcelo Gareca, M.D., Susan J. Rehm, M.D., Hans Reinhardt Brodt, M.D., Alan Tice, M.D., and Sara E. Cosgrove, M.D., for the *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group

Approbation par la FDA de la Daptomycine **pour les bactériémies et endocardites du cœur droit**.

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Daptomycin (N=120)	Standard Therapy (N=115)
Baseline pathogen — no. (%)		
Infection with MRSA	45 (37.5)	44 (38.3)
Diagnosis according to adjudication committee — no. (%)		
Baseline diagnosis		
Definite endocarditis	17 (14.2)	20 (17.4)
Possible endocarditis	73 (60.8)	71 (61.7)
Not endocarditis	30 (25.0)	24 (20.9)
Final diagnosis		
Uncomplicated bacteremia	32 (26.7)	29 (25.2)
Complicated bacteremia	60 (50.0)	61 (53.0)
Uncomplicated right-sided endocarditis	6 (5.0)	4 (3.5)
Complicated right-sided endocarditis	13 (10.8)	12 (10.4)
Left-sided endocarditis	9 (7.5)	9 (7.8)

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

2014

High-Dose Daptomycin Therapy for Left-Sided Infective Endocarditis: a Prospective Study from the International Collaboration on Endocarditis

Etude prospective, observationnelle, internationale.

Différence significative dans le groupe MRSA, **pour la durée de bactériémie**, en faveur de la daptomycine :
1 j en moyenne vs 8 j.

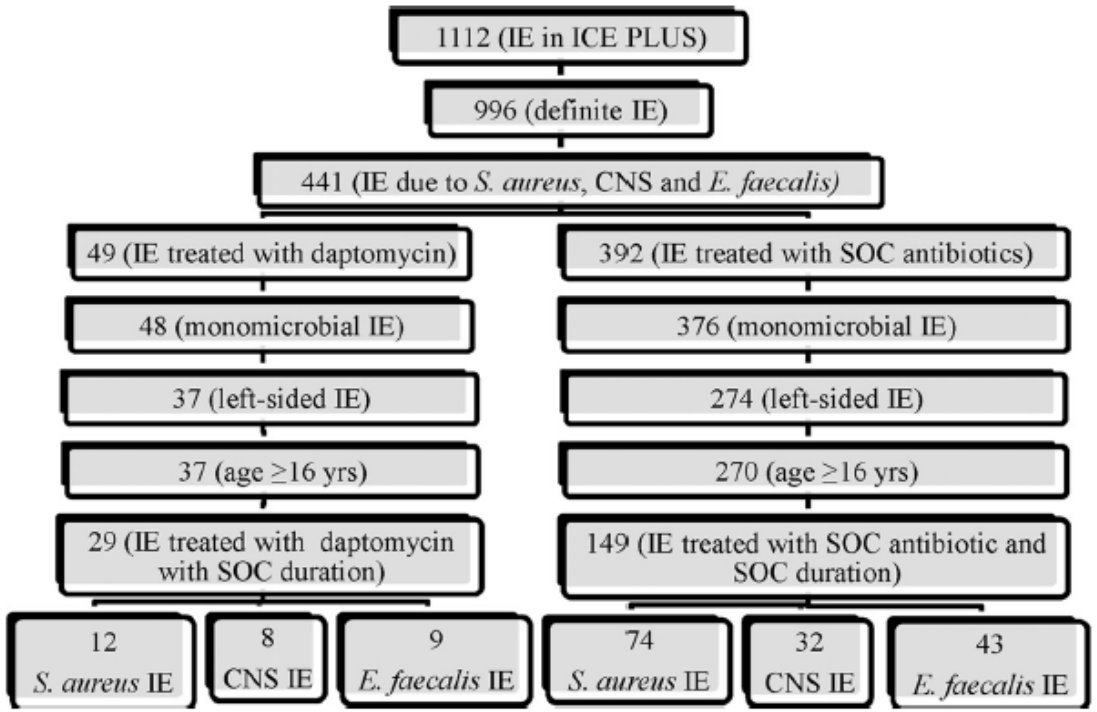


FIG 1 Study population.

Quelles associations avec la daptomycine ?

Le see-saw effect…

G Sakoulas *et al*. J Mol Med 2014

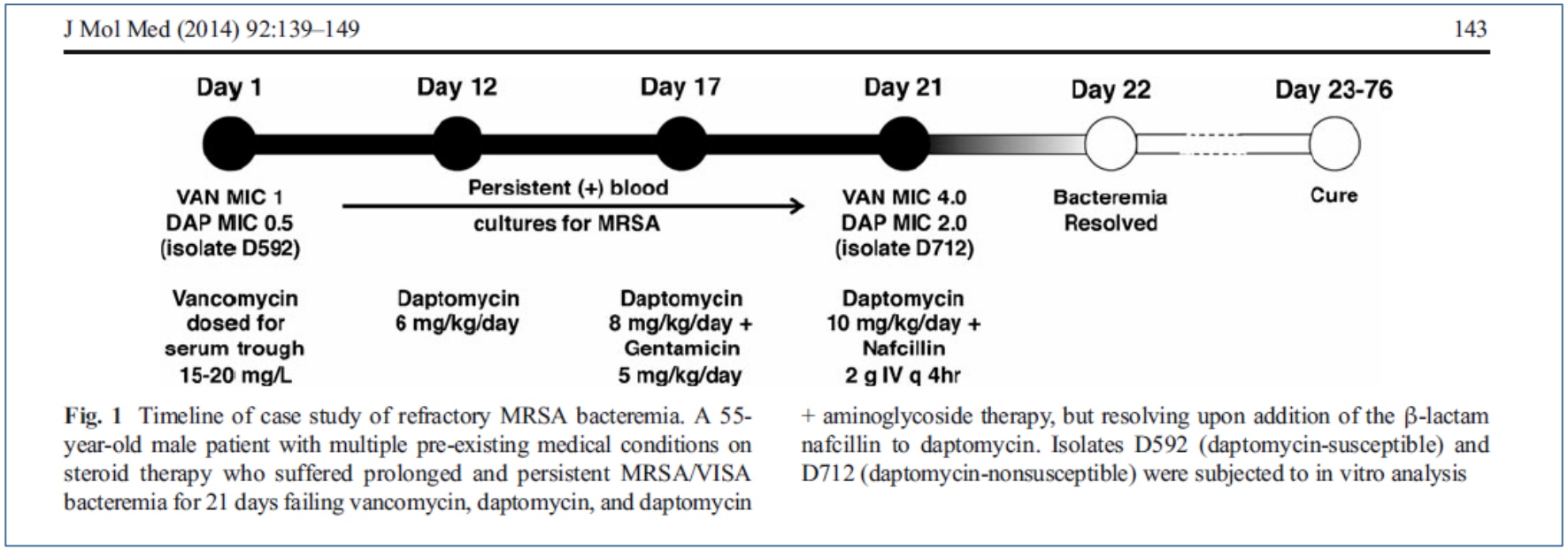
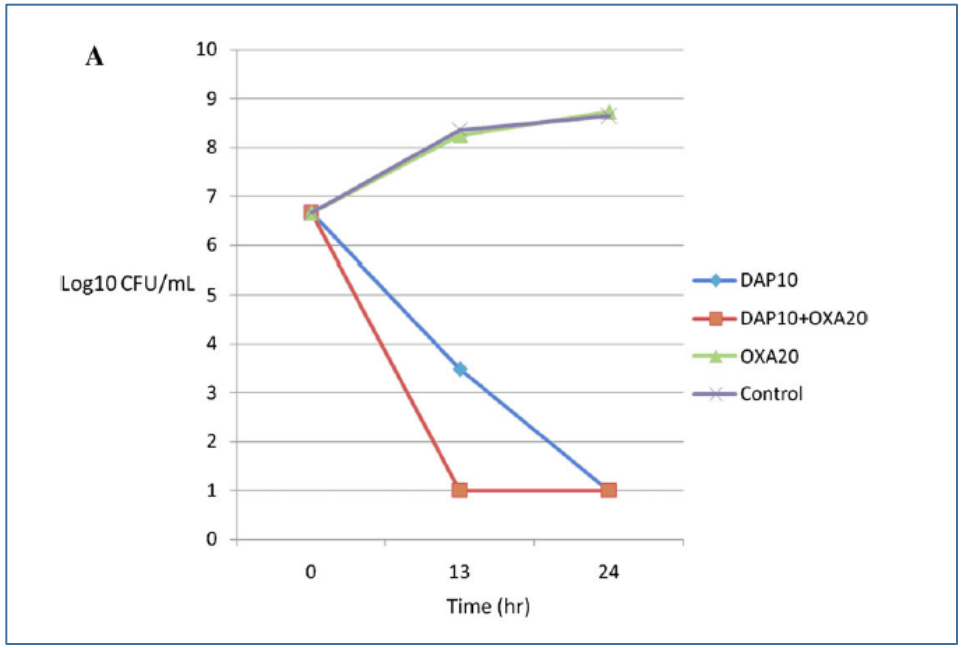


Fig. 1 Timeline of case study of refractory MRSA bacteremia. A 55-year-old male patient with multiple pre-existing medical conditions on steroid therapy who suffered prolonged and persistent MRSA/VISA bacteremia for 21 days failing vancomycin, daptomycin, and daptomycin + aminoglycoside therapy, but resolving upon addition of the β-lactam nafcillin to daptomycin. Isolates D592 (daptomycin-susceptible) and D712 (daptomycin-nonsusceptible) were subjected to in vitro analysis

La bêtalactamine, en modifiant les charges de surface de la bactérie, augmente la fixation de la daptomycine.

Ca marche aussi avec la Daptomycine…

A. Dhand *et al.* Clin Infect Dis 2011



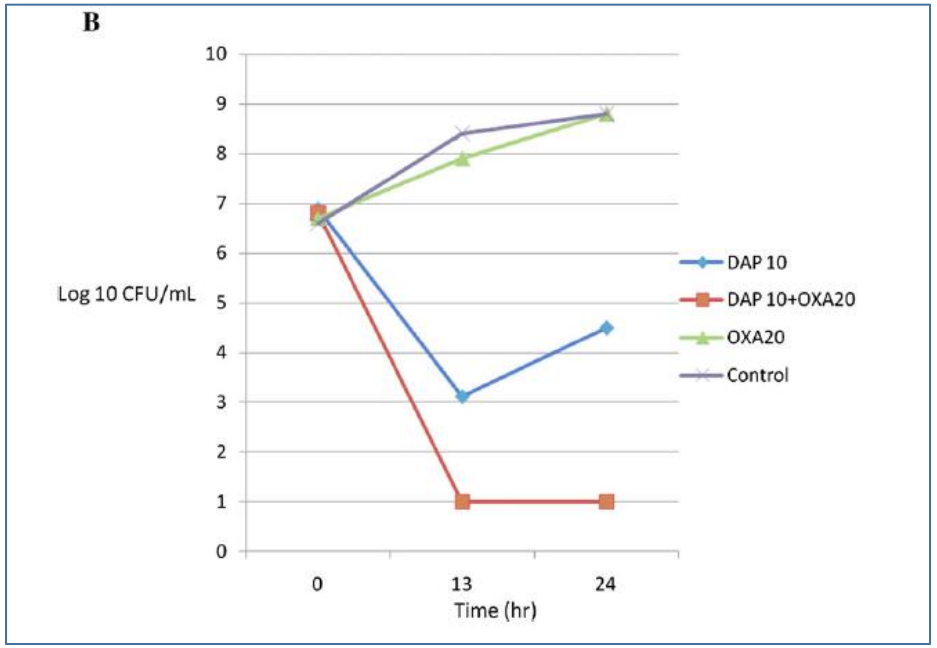


Table 2. Antimicrobial Susceptibilities (MIC, mg/L) of Select MRSA Isolates

				DAPTOMYCIN E-test in agar containing:			
	VAN	MET	NAF	No antibiotic	NAF 20 mg/L	NAF 80 mg/L	AMP 100 mg/L
Case 3 MRSA	2.0	>512	256	0.5–1.0	0.38	0.25	0.5
Case 3 VISA	3.0	>512	256	3.0–4.0	2.0	0.38	1.5
ATCC 29213	1.0	1.0	0.50	0.19		NOT PERFORMED	
ATCC 33591	1.0	256	128	0.19		NOT PERFORMED	

NOTE. MET, Methicillin; MRSA, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; NAF, nafeillin; VAN, vancomycin; VISA, vancomycin intermediate resistant *Staphylococcus aureus*.

Daptomycine + fosfomycine

J. Miro et al. AAC 2013

Données in vitro.
+ 3 patients traités avec succès pour endocardite à SARM.

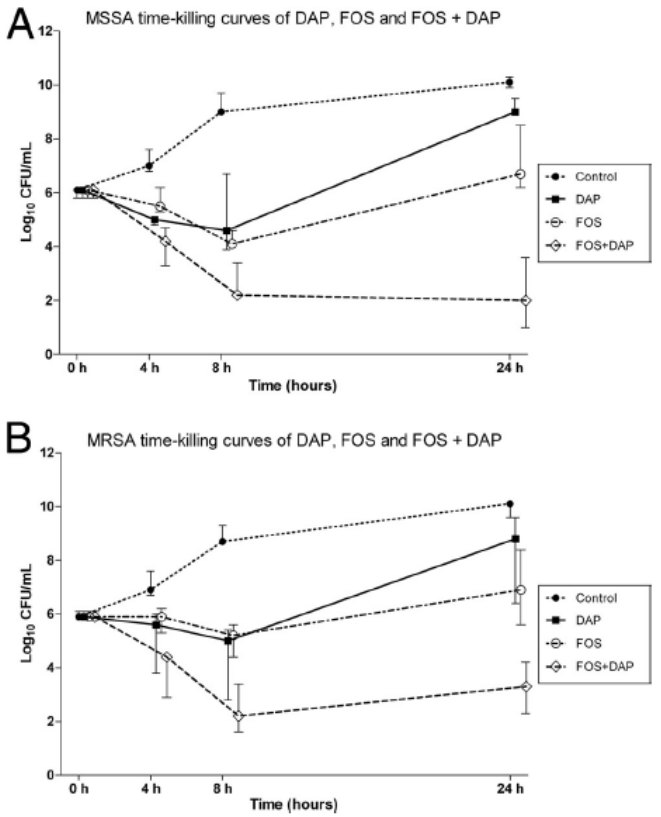


FIG 1 Time-kill curves of fosfomycin (FOS), daptomycin (DAP), and FOS plus DAP for 7 MSSA (A) and 7 MRSA (B) strains. Each result is expressed as a median and the interquartile range. Antibiotic concentrations were tested at the MIC, except for 2 MSSA strains (1112 and P7), where DAP was tested at 0.5 times the MIC.

Alternatives à la vancomycine en cas d'allergie aux pénicillines

Valves natives		
Allergie ou résistance à la méticilline		
Vancomycine	30 mg/kg/j en 2 X (ou perf continue)	4-6 sem
Daptomycine	10 mg/kg/j en 1 X	4-6 sem
Cotrimoxazole **+** **Clindamycine**	4800 mg/j en 4-6 X 1800 mg/j en 3 X	1 sem IV + 5 PO 6 sem

Recommandations ESC 2015

Recommandation basée sur un travail préliminaire observationnel sur 31 patients.

Casalta JP *et al*. Int J Antimicrob Ag 2013

MAIS

Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by meticillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial

Mical Paul,[1,2] Jihad Bishara,[1,2] Dafna Yahav,[2,3] Elad Goldberg,[2,4] Ami Neuberger,[5,6] Nesrin Ghanem-Zoubi,[7] Yaakov Dickstein,[6,8] William Nseir,[9] Michael Dan,[2,10] Leonard Leibovici[2,3]

BMJ 2015

- Essai randomisé
- 252 patients
- Bactériémies à SARM
- Bactrim (3200 mg/j) vs Vancomycine

Echec du Bactrim à atteindre la non-infériorité vs Vancomycine.

Significativement plus d'échecs : OR 2,0 (1,09 ; 3,65)

Expérience récente…

- M. R., né en 1949.
- Endocardite sur PM à SASM en 2014 : changement matériel + bioprothèse

- Récidive mai 2016 : CHU Marseille
- Changement PM et bioprothèse
- 2 sem Bactrim IV + Dalacine, puis 4 sem Bactrim PO (fin antibio 23/06).

- Récidive fièvre le 30/06 : CHU Nantes
- Abcès trigone, délabrement majeur valve mitrale.
- **Décision de greffe cardiaque.**

Valves prothétiques	
Idem que pour les valves natives	≥ 6 sem
+ Gentamicine	**2 sem**
+ Rifampicine 900 - 1200 mg/j PO ou IV en 2-3 X	≥ 6 sem

Recommandations ESC 2015

Posologie revue progressivement à la baisse.

Rationnel de la rifampicine : références citées par l'ESC

- **Miro JM *et al*. Antimicrobial Agents Chemother 2009.**

En résumé, « l'ajout de rifampicine n'augmente pas l'efficacité de la daptomycine dans un modèle d'endocardite expérimentale à SARM »…

- **Zimmerli W *et al*. JAMA 1998.**

Etude Ciprofloxacine + Rifampicine vs Ciprofloxacine seule dans les infections sur prothèse ostéo-articulaire…

- **Riedel DJ *et al*. Antimicrob Agents Chemother 2008.**

Ajout de Rifampicine dans les endocardites sur valve native.
52 % d'interactions médicamenteuses, une bactériémie plus longue (5,2 j vs 2,1 j ; $p<0,001$) et une survie moindre (79 % vs 95 % ; $p = 0,048$)…

Traitement documenté des endocardites à entérocoque

Souches sensibles à la pénicilline et aux aminosides		
Traitement standard		
Amoxicilline	200 mg/kg/j En 4-6 X (ou continu)	4-6* sem
+ Gentamicine	3 mg/kg/j en 1 X	**2**-6 sem
Alternative		
Amoxicilline **+ Ceftriaxone**	200 mg/kg/j 2 g X 2/j	6 sem
Allergie ou résistance aux β-lactamines		
Vancomycine	30 mg/kg/j en 2 X (ou perf continue)	6 semaines
+ Gentamicine	3 mg/kg/j en 1 X	6 sem

*6 semaines si :

- Symptômes > 3 mois
- Et/ou prothèse

ESC 2015

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association®

***Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis: A Pilot Study of the Relationship Between Duration of Gentamicin Treatment and Outcome**

Anders Dahl, Rasmus V. Rasmussen, Henning Bundgaard, Christian Hassager, Louise E. Bruun, Trine K. Lauridsen, Claus Moser, Peter Sogaard, Magnus Arpi and Niels E. Bruun

Circulation. 2013;127:1810-1817; originally published online March 29, 2013;

Changement des recommandations danoises en janvier 2007 :

Pour les endocardites à *Enterococcus faecalis*, passage de 4-6 semaines d'aminosides à 2 semaines.

Pas de différence en terme d'efficacité.

Significativement moins d'insuffisances rénales.

Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis

Nuria Fernández-Hidalgo,[1] Benito Almirante,[1] Joan Gavaldà,[1] Mercè Gurgui,[2] Carmen Peña,[3] Arístides de Alarcón,[4] Josefa Ruiz,[5] Isidre Vilacosta,[6] Miguel Montejo,[7] Nuria Vallejo,[8] Francisco López-Medrano,[9] Antonio Plata,[10] Javier López,[11] Carmen Hidalgo-Tenorio,[12] Juan Gálvez,[13] Carmen Sáez,[14] José Manuel Lomas,[15] Marco Falcone,[18] Javier de la Torre,[16] Xavier Martínez-Lacasa,[17] and Albert Pahissa[1]

Clinical Infectious Diseases 2013;56(9):1261–8

Etude **observationnelle.**
291 endocardites.
E. faecalis à bas niveau de résistance aux aminosides.

Table 3. Outcomes of 246 Episodes of *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis Treated With Ampicillin Plus Ceftriaxone or Ampicillin Plus Gentamicin

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[a] (4%)	0.67

[a] These patients had received 28, 36, and 42 days of ampicillin plus gentamicin, respectively.

Au total : que retenir ?

Ce qui est probablement acquis :

- La gentamicine se fait en une fois par jour.
- L'ajout systématique d'aminoside n'a pas d'intérêt dans les endocardites à SASM sur valves natives
- La vancomycine est un mauvais traitement du SASM.

- 2 semaines d'aminosides suffisent dans les endocardites à entérocoques.
- Intérêt de l'association amoxicilline + ceftriaxone dans les endocardites à entérocoques.

Au total : que retenir ?

Ce qui est peu étayé :

- Amoxicilline + Cloxacilline > amoxicilline-acide clavulanique en traitement probabiliste ?

Ce qui n’est pas du tout étayé (voire pas conseillé…)

- Cotrimoxazole + Clindamycine

Merci pour votre attention !