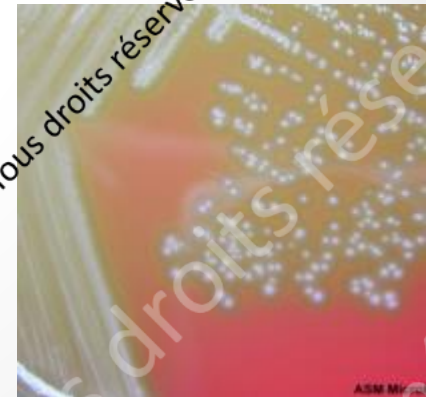


# Endocardites à Streptocoques et impact des CMI sur la survie



Pilmis B., Lourtet J., Barraud O., Cattoir V., Isnard C., Hery-Arnaud G., Amara M., Merens A., Farfour E., Corvec S., Jacquier H., Zahar J-R., Bonnet E., Le Monnier A. on behalf of the GMC Study group



# Epidémiologie des endocardites infectieuses (EI) - France



- **Etude épidémiologique française:**  
Enquête nationale 1991, 1999 et 2008  
Etude populationnelle sur 15 millions d'habitants  
EI certaines
- Incidence globalement stable depuis 1991  
**31.6 cas par millions d'habitants/ an**
- En 2008: 497 EI certaines



# Epidémiologie France



- Tendances

Patients âgés (âge médian 62 ans)

Hommes +++ sexe ratio H/F 2,9

Augmentation des comorbidités associées

Diminution des EI sur RAA

**Augmentation des EI sur prothèse valvulaire, sur PM/DI**

**Augmentation des EI liées aux soins**

**Augmentation des EI à Staphylocoque**

- Localisation

$\frac{2}{3}$  d'EI du cœur gauche

$\frac{1}{3}$  des cas sur prothèse ou PM/DI

$\frac{1}{2}$  des cas sur valvulopathie inconnue avant l'épisode d'EI

# Agents infectieux



Microorganisms	No. (%) of Patients (n = 497)	
Streptococcaceae	240	(48.3)
Streptococci	180	(36.2)
Oral streptococci <sup>d</sup>	93	(18.7)
Group D streptococci <sup>b</sup>	62	(12.5)
Pyogenic streptococci	25	(5.0)
Enterococci	55	(10.5)
Other Streptococcaceae <sup>c</sup>	8	(1.6)
Staphylococcaceae	180	(36.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	132	(26.6)
Coagulase-negative staphylococci	48	(9.7)
Other microorganisms <sup>d</sup>	42	(8.5)

# Agents infectieux



	Total Cohort n = 2781 n (%)	Patients admitted directly to study sites only <sup>a</sup> n= 1558 n (%)	Region				P value for the difference between regions
			North America n = 597 n (%)	South America n = 254 n (%)	Europe n = 1213 n (%)	Other n = 717 n (%)	
<i>S. aureus</i>	869 (31)	487 (31)	256 (43)	43 (7)	339 (28)	231 (32)	<0.001
Coag Neg staph.	304 (11)	161 (10)	69 (12)	18 (7)	156 (13)	61 (9)	0.005
Viridans group strep	483 (17)	288 (19)	54 (9)	66 (26)	198 (16)	165 (23)	<0.001
<i>S. bovis</i>	165 (6)	101 (7)	9 (2)	17 (7)	116 (10)	23 (3)	<0.001
Other strep	162 (6)	101 (7)	38 (6)	16 (6)	66 (5)	42 (6)	0.86
Enterococci	283 (10)	158 (10)	78 (13)	21 (8)	111 (9)	73 (10)	0.001
HACEK	44 (2)	26 (2)	2 (0.3)	6 (2)	19 (2)	17 (2)	0.02
Fungi / yeast	45 (2)	25 (2)	20 (3)	3 (1)	13 (1)	9 (1)	0.002
Polymicrobial	28 (1)	23 (2)	8 (1)	1 (0.4)	13 (1)	6 (1)	0.60
Culture negative	277 (10)	122 (8)	41 (7)	51 (20)	123 (10)	67 (9)	<0.001
Other	121 (4)	66 (4)	22 (4)	12 (5)	59 (5)	28 (4)	0.61

# 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)



Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>	Ref. <sup>d</sup>	Comments
<b>Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci</b>						
<b>Standard treatment: 4-week duration</b>						
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup>	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously  100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses  2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose  <b>Paediatric doses:<sup>g</sup></b> Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4  4  4	  I  I	  B  B	  6,8, 135–139	Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE
<b>Standard treatment: 2-week duration</b>						
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> <b>combined with</b> Gentamicin <sup>h</sup> or Netilmicin	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously  100–200 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  4–5 mg/kg/day i.v. in 1 dose  <b>Paediatric doses:<sup>g</sup></b> Penicillin G, amoxicillin, and ceftriaxone as above Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose or 3 equally divided doses	2  2  2  2	  I  I  I	  B  B  B	  6,8, 127, 135–138	Only recommended in patients with non-complicated NVE with normal renal function.  Netilmicin is not available in all European countries.

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

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

## A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association



**Table 8. Therapy of NVE Caused by Strains of VGS and *Streptococcus gallolyticus (bovis)* Relatively Resistant to Penicillin**

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation	Comments
Aqueous crystalline penicillin G sodium	24 million U/24 h IV either continuously or in 4–6 equally divided doses	4	<i>Class IIa; Level of Evidence B</i>	It is reasonable to treat patients with IE caused by penicillin-resistant (MIC $\geq 0.5$ $\mu\text{g/mL}$ ) VGS strains with a combination of ampicillin or penicillin plus gentamicin as done for enterococcal IE with infectious diseases consultation ( <i>Class IIa; Level of Evidence C</i> ). Ampicillin 2 g IV every 4 h is a reasonable alternative to penicillin if a penicillin shortage exists.
Plus				
Gentamicin sulfate†	3 mg/kg per 24 h IV or IM in 1 dose	2		Ceftriaxone may be a reasonable alternative treatment option for VGS isolates that are susceptible to ceftriaxone ( <i>Class IIb; Level of Evidence C</i> ).
Vancomycin hydrochloride‡	30 mg/kg per 24 h IV in 2 equally divided doses	4	<i>Class IIa; Level of Evidence C</i>	Vancomycin therapy is reasonable only for patients unable to tolerate penicillin or ceftriaxone therapy.

IE indicates infective endocarditis; IM, intramuscular; IV, intravenous; MIC, minimum inhibitory concentration; NVE, native valve infective endocarditis; and VGS, viridans group streptococcus. MIC is  $>0.12$  to  $<0.5$   $\mu\text{g/mL}$  for penicillin. The subdivisions differ from Clinical and Laboratory Standards Institute–recommended breakpoints that are used to define penicillin susceptibility.)

# Objectifs de l'étude



- Décrire la population des patients présentant une EI à Streptocoques.
- Comparaison de la population des EI à *Streptococcus viridans* group (VGS) et liées à *Streptococcus bovis* group (BGS).
- Evaluer l'impact de l'augmentation des CMI à l'amoxicilline des souches de Streptocoques.



# Matériel et méthodes



- Etude observationnelle rétrospective, multicentrique (12 hôpitaux)
- Inclusion de tous les patients hospitalisés de 2012 à 2017 avec un diagnostic d'endocardite infectieuse (base PMSI)
- Croisement de la base PMSI avec les résultats de microbiologie (hémocultures positives à *Streptococcus sp.*)
- Mesure des CMI à l'amoxicilline par E-test
- Analyse des dossiers de patients pour lequel le diagnostic d'endocardite infectieuse à *Streptococcus* a été retenu

# Résultats



## 414 patients inclus

72.8% de patients masculins

Age médian: 73,8 ans [61,3 – 80,9]

Endocardite sur valve native: 70,6%

Endocardite sur valve aortique: 60%

Traitement chirurgicale: 37.4%

Mortalité intra-hospitalière: 17.8%

- Porte d'entrée retrouvée

Orale: 30.4%

Digestive (non orale): 22.3%

Autres: 6.7%

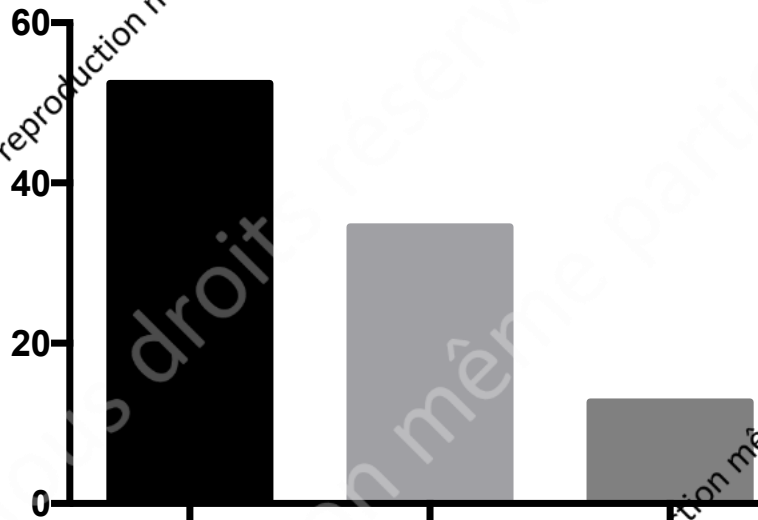
Non retrouvée: 40.2%

© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

<p><b>Viridans group streptococci (VGS)</b></p> <p><i>S. mitis/oralis group</i></p> <p><i>S. sanguinis</i></p> <p><i>S. gordonii</i></p> <p><i>S. salivarius</i></p> <p><i>S. mutans</i></p> <p><i>S. anginosus</i></p> <p><i>S. pneumoniae</i></p> <p><i>S. constellatus</i></p> <p><i>S. parasanguinis</i></p> <p><i>S. milleri</i></p> <p><i>S. canis</i></p> <p><i>Abiotrophia defectiva</i></p> <p><i>S. vestibularis</i></p> <p><i>S. sobrinus</i></p> <p><i>S. intermedius</i></p>	<p>217 (52.4)</p> <p>87 (21)</p> <p>37 (8.9)</p> <p>29 (7)</p> <p>15 (3.6)</p> <p>13 (3.1)</p> <p>9 (2.1)</p> <p>7 (1.7)</p> <p>6 (1.4)</p> <p>4 (1)</p> <p>3 (0.7)</p> <p>2 (0.5)</p> <p>2 (0.5)</p> <p>1 (0.3)</p> <p>1 (0.3)</p> <p>1 (0.3)</p>
<p><b>Streptococcus bovis-equinus group (SBG)</b></p> <p><i>S. gallolyticus</i></p> <p><i>S. bovis</i></p> <p><i>S. equinus</i></p> <p><i>S. lutetiensis</i></p> <p><i>S. infantarius</i></p>	<p>144 (34.5)</p> <p>121 (29.2)</p> <p>11 (2.7)</p> <p>5 (1.2)</p> <p>3 (0.7)</p> <p>3 (0.7)</p>
<p><b>Beta-hemolytic streptococci:</b></p> <p><i>S. agalactiae</i></p> <p><i>S. dysgalactiae</i></p> <p><i>S. pyogenes</i></p>	<p>53 (12.8)</p> <p>29 (7)</p> <p>18 (4.3)</p> <p>6 (1.4)</p>

# Résultats



CMf amoxicilline (mg/L)



© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Comparaison *Viridans* vs *Bovis*



RICAI

Variable	<i>Viridans</i> group	<i>Bovis</i> group	Univariée	Multivariée	OR [95%CI]
Age median [IQR]	68.9 [57.9-79.2]	76.3 [65.7-82.9]	< 0.01	0.24	
<b>MIC Amoxicillin</b>					
≤ 0.125 mg/L	54.8%	65.7%	0.04	0.1	
0.25-2 mg/L	43.8%	34.3%	0.079	0.17	
> 2 mg/L	1.4%	0%	0.27		
<b>Porte d'entrée infectieuse</b>					
Orale	49.8%	7%	<0.01	< 0.01	5.9 [3.3-10.4]
Digestive non orale	4.9%	95.2%	< 0.01	< 0.01	8.4 [4.1 – 16.9]
Autres	5.3%	0%	< 0.01	0.06	
Non retrouvée	40.1%	37.8%	0.58		
Mortalité intra-hospitalière	14.7%	22.3%	0.06	0.12	

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Analyse mortalité



Variable	Survie	Décès	Univariée	Multivariée	OR [95%CI]
Diabète	18.2%	28.8%	0.05	0.44	
Complications emboliques	16.2%	43.2%	<b>0.01</b>	0.55	
<b>MIC Amoxicillin</b>					
≤ 0.125 mg/L	50.6%	35.1%	<b>0.04</b>	0.72	
0.25-2 mg/L	35%	56.7%	<b>&lt; 0.01</b>	<b>0.04</b>	2.23 [1.03-4.9]
> 2 mg/L	1.4%	0%	0.41		
<b>Porte d'entrée infectieuse</b>					
Orale	32.9%	20.2%	<b>0.03</b>	0.08	
Digestive non orale	21.8%	24.3%	0.64		
Autres	6.8%	5.4%	0.72		
Non retrouvée	38.5%	50%	0.08	0.12	
Réalisation chirurgie si indiquée	39.7%	27%	<b>0.04</b>	<b>0.001</b>	0.2 [0.1 – 0.56]

Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Discussion



- Streptococcus du groupe viridans: 1<sup>ère</sup> cause d'EI à Streptocoques
- Augmentation des CMI à l'amoxicilline chez VGS de plus en plus souvent rapportée

## Infective Endocarditis Due to Penicillin-Resistant Viridans Group Streptococci

Bettina Knoll,<sup>1</sup> Imad M. Tleyjeh,<sup>3</sup> James M. Steckelberg,<sup>1,2</sup> Walter R. Wilson,<sup>1,2</sup> and Larry M. Baddour<sup>1,2</sup>

- Quelle est la meilleure option thérapeutique (C3G, Amoxicilline forte de dose, vancomycine)
- Intérêt de la chirurgie lorsque celle-ci est indiquée

# Merci de votre attention



- **Remerciements:** Lourtet-Hascoët J, Barraud O, Piau C, Isnard C, Hery-Arnaud G, Amara M, Merens A, Farfour E., Thomas E., Jacquier H., Zahar J-R, Bonnet E., Cattoir V., Corvec S., Boutoille D., Péan de Ponfilly G., Reissier S.
- **Remerciements:** Groupe de microbiologie clinique