

Endocardite infectieuse – Update. 2^e partie

Beat Sonderegger^a, Urs Führer^a, Stefan Portmann^b, Stefan Zimmerli^{a, c}

^a Klinik und Poliklinik für Infektiologie, Inselspital Bern

^b Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin Kälin und Eiholzer, Zell

^c Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern

Quintessence

- La dose, la durée et le choix du traitement antimicrobien sont fonction du pathogène, du résultat de l'examen des résistances et du type de valve cardiaque. Pour les coques Gram positifs, les preuves en faveur d'un traitement combiné avec aminoglycosides font défaut. Une utilisation avec retenue de ces substances est à recommander en fonction de leurs effets indésirables potentiels.
- L'intervention chirurgicale complète dans presque 50% des cas le traitement antibiotique. L'insuffisance cardiaque aiguë suite à une destruction valvulaire, les complications périvalvulaires (par ex. abcès) et de volumineuses végétations et embolies sont les indications les plus fréquentes à une opération en urgence.
- Les patients ayant *S. aureus* comme pathogène étiologique, en insuffisance cardiaque ou avec complications périvalvulaires ont un mauvais pronostic et doivent être traités dans un centre hospitalier.

Traitement médicamenteux

Le but du traitement de l'endocardite infectieuse (EI) est l'éradication du pathogène au foyer d'infection par antimicrobien seul ou, si indiquée, en association à une intervention chirurgicale. Dans les végétations valvulaires et le biofilm sur les prothèses valvulaires, les pathogènes sont en partie protégés contre les défenses immunitaires de l'organisme. Ils modifient en outre leur activité métabolique, parfois en raison de leur forte densité dans les végétations, et sont moins sensibles aux antimicrobiens agissant sur les parois cellulaires comme les bêta-lactames. Ces deux constatations expliquent entre autres la nécessité de la durée parfois prolongée du traitement [1]. Il doit en effet durer plus longtemps pour les prothèses valvulaires que pour les valves natives infectées (au moins 6 semaines). Pour ce qui est du choix des antimicrobiens, il y a cependant peu de différences à l'exception de la rifampicine, qui doit faire partie du traitement d'une PVE à *S. aureus* (pour autant que ce pathogène y soit sensible). Les recommandations pour le traitement antimicrobien empirique, à savoir avec suspicion clinique mais pathogène encore inconnu, sont présentées dans le tableau 1 [2].



Beat Sonderegger

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Streptocoques

En Suisse, nous pouvons pour le moment partir du principe que toutes les endocardites à streptocoques peuvent être traitées par pénicilline. La dose est fonction de la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène, qui doit toujours être déterminée (tab. 2 [3]). Les strepto-

coques des groupes A et D (*S. galloyticus*, anciennement *S. bovis*) sont universellement très sensibles à la pénicilline, alors que les streptocoques oraux par contre ont parfois une résistance intermédiaire (CMI plus élevée) imposant des doses plus hautes de pénicilline. Les EI à streptocoques des groupes A, B, C ou G sont rares [2]. Ces derniers 3 groupes de pathogènes ont tendance à former des abcès, ce qui fait qu'un traitement chirurgical doit être envisagé assez rapidement, surtout pour les streptocoques du groupe B [3].

Avec une résistance intermédiaire ou pour abréger la durée de traitement, pour des streptocoques très sensibles c'est souvent l'association synergique in vitro d'un antibiotique agissant sur les parois cellulaires (bêta-lactame, glycopeptide) et d'un aminoglycoside qui est recommandée. Il faut bien préciser que l'évidence d'un avantage clinique de cette recommandation issue d'observations in vitro fait largement défaut. 5 études randomisées et contrôlées ont comparé jusqu'ici une monothérapie par bêta-lactame au traitement combiné ci-dessus dans l'EI à Gram positifs (*S. aureus* et streptocoques). Une méta-analyse de ces travaux n'a trouvé aucune différence statistiquement significative pour la mortalité et les récurrences [4]. Toutes les études sont bien plus en faveur de la monothérapie par bêta-lactame (sans signification statistique).

Pour l'application des dernières directives, nous recommandons de s'assurer qu'aucune atteinte rénale ou auditive supplémentaire ne soit occasionnée par les aminoglycosides, indiqués sous réserve.

Entérocoques

E. faecalis est responsable de la plus grande partie des EI à entérocoques, contrairement à *E. faecium*. Ces 2 pathogènes peuvent rendre plus difficile le traitement antimicrobien en raison de leur éventuelle résistance à l'égard des bêta-lactames, des aminoglycosides et isolément de la vancomycine. Les souches sensibles à la pénicilline peuvent être traitées par une association aminopénicilline et aminoglycoside pendant 4 semaines (tab. 3 [4]). Un traitement de 6 semaines est recommandé si les symptômes durent depuis plus de 3 mois car ces patients font plus souvent des récurrences [5]. Une seule étude avec un traitement de plus brève durée par aminoglycoside (médiane 15 jours) a pour le moment pu documenter une réponse semblable à celle au traitement standard [6]. Il faut préciser ici aussi que pour autant que nous le sachions aucune étude randomisée et contrôlée n'a encore comparé le traitement combiné à la monothérapie par bêta-lactame dans l'EI à entérocoques [4].

Tableau 1

Antibiothérapie empirique proposée (pathogène connu ou inconnu).

Antibiotique	Posologie (adultes)	Durée de traitement (semaines)
Valves natives		
Amoxicilline-clavulanate <i>AVEC</i>	2,2 g i.v. toutes les 4 heures	4–6
Gentamicine	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 2 ou 3 doses	4–6
<i>Si intolérance aux bêta-lactames</i>		
Vancomycine <i>AVEC</i>	30 mg/kg/j i.v. en 2 doses	4–6
Gentamicine <i>AVEC</i>	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 2 ou 3 doses	4–6
Ciprofloxacine	1000 mg/j p.o. en 2 doses ou 800 mg/j i.v. en 2 doses	4–6
Valves prothétiques (précoce, <12 mois postopératoire)		
Vancomycine <i>AVEC</i>	30 mg/kg/j i.v. en 2 doses	6
Gentamicine <i>AVEC</i>	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 2 ou 3 doses	2
Rifampicine	1200 mg/j p.o. en 2 doses	
Valves prothétiques (tardive, >12 mois postopératoire)		
<i>Idem que traitement de l'EI de valves natives</i>		

Adapté d'après [29].

En cas de forte résistance à la gentamicine (CMI >500 mg/l), la synergie antimicrobienne de l'aminoglycoside n'existe plus. La streptomycine est parfois encore active mais avec son administration intramusculaire pendant plusieurs semaines cette substance n'est que rarement une alternative sérieuse. Avec des entérocoques résistant aux aminoglycosides, une étude espagnole propose un traitement combiné ampicilline et ceftriaxone pendant 6 semaines [7]. Mais ce n'est qu'une étude d'observation non randomisée d'un petit collectif. Aucune autre étude n'en a confirmé les résultats. Les entérocoques résistant à la vancomycine (en général *E. faecium*) sont plutôt rarement isolés en Suisse. Pour les souches révélant en plus une résistance aux bêta-lactames, plusieurs travaux discutent du recours possible à la daptomycine en association à une autre substance active [8, 9]. Mais les résultats cliniques sont peu nombreux et la dose exacte de cette substance bactéricide en fonction de sa concentration pour les entérocoques n'est pas encore clairement définie, mais devrait être de 8 à 12 mg/kg de poids corporel [10].

Staphylococcus aureus, méthicillino-sensible (MSSA) et -résistant (MRSA)

Les endocardites de valves natives à MSSA doivent être traitées par flucloxacilline ou, si sensibles, par pénicilline (24 millions U/j i.v. en 6 doses) pendant 4–6 semaines (tab. 4 ⬅). Il est possible que chez des patients s'injectant des drogues intraveineuses les endocardites du cœur droit sans complications (germe 100% sensible, aucune complication systémique ni cardiaque) puissent être traitées pendant 2 semaines avec succès [11]. Un ancien travail a décrit dans une telle situation une bonne réponse à un traitement oral de 4 semaines par ciprofloxacine et rifampicine [12].

Il n'y a aucune preuve en faveur de la recommandation «optionnelle» selon les directives d'un traitement parallèle par aminoglycosides pendant les 3–5 premiers jours. Il est vrai qu'un traitement complémentaire de 2 se-

Tableau 2

Antibiothérapie de l'EI à streptocoques.

Antibiotique	Posologie (adultes)	Durée de traitement (semaines)
Concentration minimale inhibitrice (CMI) <0,125 mg/l		
<i>Traitement standard</i>		
Pénicilline G ou	12–18 millions U/j i.v. en 6 doses	4
Amoxicilline ou	100–200 mg/kg/j i.v. en 4–6 doses	4
Ceftriaxone	2 g/j i.v. en 1 dose	4
<i>Traitement de 2 semaines</i>		
Pénicilline G ou	12–18 millions U/j i.v. en 6 doses	2
Amoxicilline ou	100–200 mg/kg/j i.v. en 4–6 doses	2
Ceftriaxone	2 g/j i.v. en 1 dose	2
AVEC Gentamicine	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 1 dose	2
<i>Si allergie aux bêta-lactames</i>		
Vancomycine	30 mg/kg/j i.v. en 2 doses	4
MHK 0,125–2 mg/l (résistance intermédiaire à la pénicilline)		
<i>Traitement standard</i>		
Pénicilline G ou	24 millions U/j i.v. en 6 doses	4
Amoxicilline <i>AVEC</i>	200 mg/kg/j i.v. en 4–6 doses	4
Gentamicine	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 1 dose	2
<i>Si allergie aux bêta-lactames</i>		
Vancomycine <i>AVEC</i>	30 mg/kg/d i.v. en 2 doses	4
Gentamicine	3 mg/kg/d i.v. ou i.m. en 1 dose	2

Adapté d'après [29].

Tableau 3Antibiothérapie de l'EI à *Enterococcus* spp.

Antibiotique	Posologie (adultes)	Durée de traitement (semaines)
Entérocoques spp. sensibles aux bêta-lactames et à la gentamicine		
Amoxicilline		
ou		
Ampicilline	200 mg/kg/j i.v. en 4–6 doses	4–6 ^a
AVEC		
Gentamicine	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 2 ou 3 doses	4–6 ^a
<i>ou</i>		
Vancomycine	30 mg/kg/j i.v. en 2 doses	6
AVEC		
Gentamicine	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 2 ou 3 doses	6

Adapté d'après [29].

^a Traitement de 6 semaines recommandé si durée des symptômes >3 mois ou PVE.

maines par gentamicine a réduit d'env. 1 jour la durée de la bactériémie, mais sans aucune différence significative en matière de mortalité [13]. Une récente étude a révélé une néphrotoxicité considérable d'un tel traitement combiné de 4 jours en moyenne: une ascension des paramètres de rétention rénale a pu être démontrée aux jours 4–7 déjà chez un quart des patients examinés. Ce trouble de la fonction rénale a persisté jusqu'à plus de 6 semaines (diminution de 50% de la clairance de la créatinine chez 6% des patients du groupe traité par aminoglycosides). Les facteurs de risque d'insuffisance rénale ont été un âge >65 ans, un diabète et une baisse déjà existante de la clairance de la créatinine [14]. Les endocardites à MRSA sont rarement observées en Suisse, exception faite de Genève. Ces pathogènes peuvent normalement être traités par vancomycine. Mais ces dernières années de plus en plus de MRSA à CMI plus élevées pour la vancomycine ont été mis en évidence dans le monde entier, associés à un échec thérapeutique [15, 16]. En fonction de la variabilité de la résistance, ces pathogènes sont décrits comme *S. aureus* hétéro-vancomycine à résistance intermédiaire (hétéro-VISA) ou plus simplement VISA.

Les MRSA hyperrésistants à la vancomycine restent pour le moment une rareté mondiale [17, 18]. Cette résistance impose de nouvelles options thérapeutiques et la littérature se focalise principalement sur la daptomycine. Ce lipopeptide a été admis il y a quelques années pour l'endocardite droite à *S. aureus*. Son efficacité dans l'endocardite gauche à MRSA, MSSA et autre coques Gram positifs n'a été documentée que dans quelques cas et n'est pas garantie [9, 19, 20]. D'autres substances ayant une activité documentée contre *S. aureus* multi-résistant sont la téicoplanine, la tigécycline, la quinupristine-dalfopristine et le linézolide. Les études comparatives sur leur utilisation dans les EI ne se limitent cependant qu'à des modèles animaux [21]. Dans de telles situations, il est généralement recommandé de faire appel à l'infectiologue.

Traitement chirurgical


Dans presque 50% des endocardites infectieuses, un traitement chirurgical est également indiqué [22, 23]. Les directives européennes fournissent la liste des indications claires à l'intervention de même qu'une recommandation grossière sur son urgence (urgence, urgence différée ou élective). Le tableau 5  donne les indications opératoires pour l'endocardite des valves natives gauches. Celles pour les PVE suivent les mêmes principes. L'indication la plus fréquente à une intervention (50–60%), et du même fait la plus claire, est une insuffisance cardiaque aiguë sur insuffisance valvulaire [24]. D'autres indications sont dans presque 30% une infection non contrôlée (par ex. abcès, hémocultures toujours positives après >7 jours d'antibiothérapie), des complications emboliques (18%) et le volume de la végétation valvulaire (21%) [23]. Mais les preuves en faveur de ces recommandations sont modérées ou faibles (niveau B ou C). Il y a des incertitudes ou controverses sur le moment optimal de l'opération. Malgré une incidence légè-

Tableau 4Antibiothérapie des EI à *Staphylococcus* spp.

Antibiotique	Posologie (adultes)	Durée de traitement (semaines)
Valves natives		
<i>S. aureus</i> méthicillino-sensible (MSSA)		
Flucloxacilline	12 g/j i.v. en 4–6 doses	4–6
AVEC		
Gentamicine^a	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 2 ou 3 doses	3–5 jours
<i>Allergie à la pénicilline ou S. aureus</i> méthicillino-résistant (MRSA)		
Vancomycine	30 mg/kg/j i.v. en 2 doses	4–6
AVEC		
Gentamicine^a	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 2 ou 3 doses	3–5 jours
Valves prothétiques		
<i>S. aureus</i> méthicillino-sensible (MSSA)		
Flucloxacilline	12 g/j i.v. en 4–6 doses	≥6
AVEC		
Rifampicine	1200 mg/j i.v. ou p.o. en 2 doses	≥6
ET		
Gentamicine^a	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 2 ou 3 doses	2
Valves prothétiques		
<i>Allergie à la pénicilline ou S. aureus</i> méthicillino-résistant		
Vancomycine	30 mg/kg/j i.v. en 2 doses	≥6
AVEC		
Rifampicine	1200 mg/j i.v. ou p.o. en 2 doses	≥6
ET		
Gentamicine	3 mg/kg/j i.v. ou i.m. en 2 ou 3 doses	2

Adapté d'après [29].

^a Le bénéfice clinique du traitement initial par gentamicine n'est pas garanti, cette recommandation est optionnelle.

Tableau 5

Indication et moment de l'opération pour une endocardite de valves natives gauches (NVE).

Indication opératoire	Moment
A – Insuffisance cardiaque	
EI des valves aortique ou mitrale avec grave insuffisance cardiaque aiguë ou obstruction valvulaire avec oedème pulmonaire et choc cardiogène	Urgence
EI des valves aortique ou mitrale avec fistulisation dans une cavité cardiaque ou le péricarde avec œdème pulmonaire ou choc	Urgence
EI des valves aortique ou mitrale avec grave insuffisance cardiaque aiguë ou obstruction valvulaire ou insuffisance cardiaque persistante ou signes échocardiographiques de mauvaise tolérance hémodynamique (fermeture prématurée de la valve mitrale ou hypertension artérielle pulmonaire)	Urgence différée
EI des valves aortique ou mitrale avec grave insuffisance valvulaire sans insuffisance cardiaque	Elective
B – Infection non contrôlée	
Infection locale non contrôlée (abcès, pseudoanévrisme, fistule, végétation augmentant de volume)	Urgence différée
Fièvre persistante et hémocultures positives plus de 7 à 10 jours	Urgence différée
Infection à champignons ou pathogènes multirésistants	Urgence différée/ élective
C – Prévention des embolies	
EI des valves aortique ou mitrale avec volumineuse végétation (>10 mm), après déjà un ou plusieurs épisodes emboliques sous antibiothérapie adéquate	Urgence différée
EI des valves aortique ou mitrale avec volumineuse végétation (>10 mm) et autres facteurs prédisant une évolution avec complications (insuffisance cardiaque, infection persistante, abcès)	Urgence différée
Très volumineuse végétation isolée (>15 mm)	Urgence différée
Adapté d'après [29]. Urgence = opération dans les 24 heures; urgence différée = opération dans les jours qui suivent; élective = opération après au moins 1–2 semaines d'antibiothérapie.	

ment accrue de récurrences et les complications opératoires (par ex. dysfonction de la prothèse valvulaire mise en place), certains auteurs ont tendance à envisager l'opération dans la première semaine de maladie déjà [24–26]. Une étude prospective randomisée pas encore terminée tente de savoir si avec des facteurs de mauvais pronostic déjà, donc en partie avant la manifestation de lésions structurales, une opération dans les 2 jours permet d'abaisser la mortalité [27]. Nous recommandons de discuter chaque cas rapidement en équipe interdisciplinaire et de peser consciencieusement les risques cités contre le bénéfice individuel.

Les EI à *S. aureus* ou avec complications périannulaires et insuffisance cardiaque ont un mauvais pronostic et imposent plus souvent une intervention chirurgicale [28]. Pour la pratique clinique, une stratification du risque précoce avec ces variables se déclarant en quelques jours peut être utile pour décider quels patients peuvent être pris en charge dans un hôpital périphérique disposant des possibilités d'interventions chirurgicales ad hoc et lesquels doivent être traités dans un centre hospitalier.

Correspondance:

PD Dr Stefan Zimmerli
Institute for Infectious Diseases
Friedbuehlstrasse 51
P.O. Box 61
CH-3010 Bern
[stefan.zimmerli\[at\]jifik.unibe.ch](mailto:stefan.zimmerli[at]jifik.unibe.ch)

Références recommandées

- Murdoch DR, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463–73.
- Habib G, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2369–413.
- Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8(6):322–36.

La liste numérotée complète des références de littératures peut être consultée à l'adresse www.medicalforum.ch.