



HAL
open science

Antibiothérapie des endocardites infectieuses en 2021: actualités

D. Luque-Paz, A. Le Bot, M. Sébillotte, S. Tchamgoué, D. Lebeaux, P.
Tattevin

► To cite this version:

D. Luque-Paz, A. Le Bot, M. Sébillotte, S. Tchamgoué, D. Lebeaux, et al.. Antibiothérapie des endocardites infectieuses en 2021: actualités. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique, 2021, 2021 (298), pp.2-6. 10.1016/j.amcp.2021.03.002 . hal-03249969

HAL Id: hal-03249969

<https://hal.science/hal-03249969>

Submitted on 9 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

AMCP_298 / DOSSIER / MISE AU POINT

Antibiothérapie des endocardites infectieuses en 2021 : Actualités

Antibacterial treatment of infective endocarditis in 2021: An update



D. Luque-Paz^{a,b}, A. Le Bot^{a,b}, M. Sébillotte^a, S. Tchamgoué^{c,d}, D. Lebeaux^e et P. Tattevin^{a,b,f}

- a. Service de maladies infectieuses et réanimation Médicale, Centre hospitalier universitaire de Rennes, Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux 35033 Rennes Cedex, France
- b. INSERM U-1230, Faculté de Médecine, Université de Rennes 1, Campus Beaulieu, rue du Thabor, 35000 Rennes, France
- c. Hématologie et Médecine Interne, Centre Hospitalier, 112 rue de la Marne, 33500 Libourne, France
- d. Faculté de Médecine, Université de Douala, route de Douala, Yaounde, Cameroun
- e. Service de Microbiologie, Unité Mobile d'Infectiologie, Hôpitaux universitaires Paris Centre-Université Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France
- f. Association pour l'Etude et la Prévention des Endocardites Infectieuses (AEPEI)

pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Les endocardites restent, en 2021, parmi les maladies infectieuses les plus difficiles à traiter, compte-tenu du caractère souvent disséminé de l'infection, de l'importance de l'inoculum, de l'inefficacité du système immunitaire dans cette maladie, et de l'état métabolique particulier des bactéries au sein des végétations. Les études historiques réalisées avant le développement de la pénicilline rapportaient une mortalité de 100 % pour les endocardites du cœur gauche (survie médiane, 12 jours) et de 75 % pour les endocardites du cœur droit (survie médiane, 27 jours).

Prise en charge multidisciplinaire et individualisée pour chaque patient suspect d'endocardite, en s'aidant du tableau des « indices épidémiologiques » permettant d'orienter le diagnostic étiologique.

Les études expérimentales (notamment le modèle d'endocardite du lapin [1]) et le suivi de grandes cohortes ont permis de mieux préciser les grands principes de l'antibiothérapie des endocardites infectieuses (*Tableau 1*) :

- Il faut que le traitement antibiotique initial soit administré par voie parentérale, à fortes doses, afin d'obtenir des concentrations plasmatiques élevées qui permettront de réduire l'inoculum bactérien ;
- Seul un traitement antibiotique bactéricide permettra d'éradiquer les bactéries au sein des végétations, où l'immunité locale est défaillante, très pauvre en polynucléaires neutrophiles : ainsi, les antibiotiques bactériostatiques, tels que les macrolides, les cyclines ou le linézolide, ne sont pas des options thérapeutiques en première ligne, même si l'antibiogramme de la souche responsable de l'endocardite indique une sensibilité à ces antibiotiques ;
- Le traitement doit être maintenu au minimum 2 semaines (dans les situations les plus favorables) et le plus souvent 4 à 6 semaines, car les bactéries évoluent vers un métabolisme ralenti, moins sensible aux antibiotiques, qui peut leur permettre de subsister jusqu'à 2 semaines avant la mort bactérienne. Cette nécessité d'un traitement prolongé a été confirmée par une large cohorte en Nouvelle Zélande, portant sur plus de 300 patients opérés de leur endocardite lors de la prise en charge initiale [2]. Lorsque le traitement n'a pas été mené à son terme, la proportion des patients dont la culture de valve est positive est de, respectivement, 72 %, 37 %, 13 % et 5 %, selon que le patient a été opéré au premier, deuxième, troisième ou quatrième quartile de la durée du traitement antibiotique envisagé. Ces données suggèrent que les durées de traitement actuellement préconisées correspondent à la durée nécessaire pour éradiquer les bactéries dans les végétations et ainsi garantir l'absence de rechute infectieuse.

Cet article de mise au point sur l'antibiothérapie des endocardites infectieuses sera découpé en deux grandes parties :

- les recommandations européennes et américaines de 2015 ;
- les études qui pourraient conduire à modifier ces recommandations.

Points forts des recommandations internationales 2015

Les sorties simultanées des recommandations américaines [3] et européennes [4] en 2015 ont apporté des modifications substantielles concernant l'antibiothérapie des endocardites infectieuses, notamment pour le traitement empirique et le traitement ciblé des endocardites à staphylocoques et entérocoques. Pour les streptocoques, il n'y a pas eu d'évolution significative des recommandations.

Traitement empirique

Les recommandations américaines ont fait le choix délibéré de ne pas proposer de traitement empirique pour les suspicions d'endocardites infectieuses, sur les arguments suivants :

- l'hétérogénéité croissante de ces infections, de plus en plus souvent liées aux soins, sur des terrains de plus en plus complexes ;
- la rareté des réelles situations d'urgence d'instauration d'une antibiothérapie ;
- les excès de prescription de ces antibiothérapies empiriques, qui conduisent à des situations problématiques d'endocardites non documentées pour cause d'instauration intempestive de l'antibiothérapie.

Ce triple constat aboutit à une recommandation forte de prise en charge réfléchie, multidisciplinaire et individualisée pour chaque patient suspect d'endocardite. Cependant, pour aider les praticiens à mieux tenir compte des caractéristiques de chaque situation, un tableau détaillé intitulé « *indices épidémiologiques permettant d'orienter le diagnostic étiologique des endocardites infectieuses* » liste les principales étiologies pour chaque

contexte et peut servir de base au choix de l'antibiothérapie empirique lorsqu'elle est réellement indiquée. Outre les notions classiques de terrain ou de contagion, ce tableau tient également compte de la rapidité d'évolution des symptômes, une progression fulgurante incitant à couvrir en premier lieu *Staphylococcus aureus*.

Les recommandations européennes ont également nettement évolué sur le traitement empirique depuis la précédente édition, mais vers une direction radicalement différente : le traitement empirique des endocardites communautaires aiguës graves devient pénicilline A (ampicilline ou amoxicilline, 12 g/j) + pénicilline M (cloxacilline ou oxacilline, 12 g/j) + gentamicine (3 mg/kg/j) [2], alors que ce traitement reposait sur la combinaison amoxicilline-clavulanate ou ampicilline-sulbactam (12 g/j) + gentamicine (3 mg/kg/j) dans les précédentes recommandations européennes (2009) et américaines (2005). Ce changement est justifié par des données de deux grandes études de cohorte, israélienne [5] et française [6], qui suggèrent que le traitement des bactériémies à *S. aureus* multi-sensibles par bêta-lactamines anti-staphylococciques (cloxacilline, oxacilline, ou céfazoline), est associé à une meilleure survie que le traitement par une association bêta-lactamine - inhibiteur de bêta-lactamases ou une céphalosporine de 3^{ème} génération. Comme les staphylocoques sont devenus la première cause d'endocardite dans les pays développés dont la France [7] et qu'ils sont associés à un pronostic défavorable, il est logique de proposer un traitement empirique qui soit optimal pour cet « ennemi public n°1 ». L'amoxicilline et la gentamicine sont associées à la pénicilline anti-staphylococcique pour couvrir les deux autres genres bactériens les plus souvent responsables d'endocardite : streptocoques et entérocoques. La tolérance de ce cumul de deux pénicillines à fortes doses, associées à un aminoside, est acceptable si ce traitement empirique est rapidement adapté, dès que l'identité de la bactérie en cause est obtenue, le plus souvent par les hémocultures. Par ailleurs, cette recommandation ne s'applique, selon les recommandations européennes, que pour les tableaux cliniques de gravité immédiate (« *acutely ill* »), ceux pour lesquels la responsabilité de *S. aureus* est plus probable et pour qui on peut parler d'urgence thérapeutique : un tableau d'endocardite qui évoluerait à bas bruit depuis plusieurs semaines ne nécessite pas, le plus souvent, de traitement empirique.

Traitement des endocardites à staphylocoques

Dans les nouvelles recommandations américaines et européennes, les aminosides n'ont plus aucune place dans le traitement des endocardites à staphylocoques sur valve native, que la souche soit sensible ou résistante à la méticilline. La gentamicine reste indiquée pendant les deux premières semaines de traitement des endocardites à staphylocoque sur valve prothétique, en association avec la rifampicine (qui, elle, sera poursuivie 6 semaines).

Cette évolution entérine ce qui était déjà appliqué par de nombreux experts : les aminosides n'ont jamais démontré d'intérêt dans les endocardites à staphylocoques sur valve native, y compris lors d'études randomisées, tandis que des données récentes montrent leur effet délétère, même sur quelques jours. A l'inverse, la trithérapie systématique pour les endocardites à staphylocoques sur valves prothétiques pendant les deux premières semaines de traitement (*Tableau 2*), même si elle peut paraître arbitraire, se justifie par l'évolution des pratiques chirurgicales dans ce contexte. Alors qu'une endocardite à *S. aureus* sur prothèse était considérée comme une indication formelle de remplacement valvulaire rapide, il y a quelques années, des données récentes montrent que la moitié de ces endocardites ne sont pas opérées et que la chirurgie n'est pas un facteur pronostique indépendant pour peu que l'on s'affranchisse des principaux biais, après ajustement par score de propension [8]. On peut concevoir que cet allègement drastique de la prise en charge des endocardites à *S. aureus* sur prothèse s'accompagne de précautions : un aminoside les deux premières semaines et la rifampicine pendant 6 semaines, même si ces choix ne reposent pas sur des données robustes (cf. plus loin).

Enfin, les recommandations européennes et américaines positionnent la daptomycine en alternative de première ligne pour les endocardites à staphylocoques résistants à la méticilline, à dose majorée par rapport à celles de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), à 10 mg/kg/j, sur la base d'études expérimentales et de cohorte.

Traitement des endocardites à entérocoques

Les endocardites à entérocoques peuvent désormais être traitées :

- soit par pénicilline (A, ou G) pendant 4 à 6 semaines, associée à la gentamicine en une seule injection quotidienne de 3 mg/kg pendant 2 semaines ;
- soit par l'association pénicilline A (12 g/j) et ceftriaxone (2 g x 2/j), en maintenant la bithérapie pendant 6 semaines.

Perspectives d'évolution des recommandations

Relais per os pour les endocardites du cœur gauche d'évolution favorable

Si plusieurs études ont montré que certaines endocardites du cœur droit à staphylocoque pouvaient être traitées *per os*, notamment chez les usagers de drogues injectables pour qui l'abord veineux est problématique, le paradigme pour les endocardites du cœur gauche reposait sur un traitement parentéral exclusif. Ce paradigme est tombé avec l'étude POET (« Partial Oral Treatment of Endocarditis »), étude randomisée multicentrique réalisée au Danemark, qui a démontré qu'un relais oral pour les deux dernières semaines de traitement, par une bithérapie adaptée à la bactérie responsable, était associé à un pronostic au moins aussi bon que le traitement parentéral exclusif [9,10]. Cette étude majeure appelle deux commentaires : tout d'abord, ce succès est cohérent avec ce que l'on savait des exigences thérapeutiques des endocardites : il faut un traitement parentéral à fortes doses initialement pour réduire l'inoculum bactérien, mais la fin du traitement sert essentiellement à s'assurer que les bactéries persistantes au sein des végétations, dont le métabolisme est ralenti, ne pourront pas reprendre leur croissance. Il s'agit d'un concept nouveau pour les endocardites, proche de ce qui est recommandé pour certaines hémopathies ou la tuberculose, avec une phase initiale de traitement intensif, suivie d'une phase de consolidation. Deuxièmement, il faut souligner que ce traitement simplifié ne s'applique qu'aux endocardites d'évolution rapidement favorable, avec une population très sélectionnée pour cet essai qui, pour inclure les 400 patients, a dû en screener près de 2000 !

Retour au domicile anticipé avec antibiothérapie parentérale à domicile

La contrainte de maintenir une antibiothérapie parentérale pendant toute la durée du traitement de l'endocardite (le plus souvent, 4 à 6 semaines), s'est longtemps traduite, en France, par un séjour hospitalier prolongé. Le développement rapide de l'offre de suivi des antibiothérapies parentérales par les prestataires à domicile, ainsi que les progrès réalisés dans le domaine des voies d'abord (PICC ou Midline), permet désormais de réduire nettement les durées de séjour, avec de multiples bénéfices pour les patients et pour le système de santé [11], pour peu que l'on sélectionne bien les patients pouvant en bénéficier et le timing du retour à domicile. L'expérience espagnole a montré qu'on pouvait probablement élargir les indications de ces retours prématurés à domicile, sans conséquence néfaste pour les patients [12].

La rifampicine est-elle réellement nécessaire pour les endocardites à staphylocoques sur prothèse valvulaire ?

Cette recommandation repose essentiellement sur des données expérimentales et sur les données accumulées pour les infections à staphylocoques sur prothèses ostéo-articulaires. Une étude multicentrique rétrospective a inclus 180 patients avec des endocardites à *S. aureus* (n=114, 63.3 %) ou staphylocoques à coagulase-négative (n=66, 36.7 %), sur bioprothèse (n=111, 61.7 %), ou prothèse mécanique (n=67, 37.2 %), dans l'ouest de la France [13]. La comparaison des patients traités avec (n=101) ou sans (n=79) rifampicine, en analyse uni- ou multivariée, ne retrouve aucun bénéfice à son utilisation, même dans les groupes censés en bénéficier le plus (patients non opérés chez qui la rifampicine contribuerait à l'éradication des staphylocoques sur le matériel). La seule différence significative porte sur la durée de séjour, plus longue chez les patients traités par rifampicine (moyenne 42.3 ± 18.6 vs. 31.3 ± 14.0 jours, $p < 0.0001$), peut-être en lien avec les interactions

rifampicine / anticoagulants oraux. Cette étude observationnelle comporte des biais potentiels et ne remet pas en cause les recommandations. Cependant, elle suggère que l'utilisation de la rifampicine n'est pas indispensable, notamment lorsque sa tolérance ou les interactions posent problème. Par ailleurs, il paraît raisonnable de ne pas élargir l'indication de la rifampicine à des bactéries autres que le staphylocoque dans cette indication. De même, il est probable que la place des aminosides dans le traitement des endocardites infectieuses continue à régresser, compte-tenu de l'équilibre précaire de leur balance bénéfiques / risques, en l'absence de données solides pour justifier leur prescription, alors que les événements indésirables graves (toxicité rénale essentiellement), ne sont pas rares [14].

Conclusions

L'antibiothérapie des endocardites infectieuses n'a pas connu de bouleversement au cours des dernières années, le principal étant sans aucun doute la démonstration qu'on peut terminer le traitement des endocardites du cœur gauche par voie orale en cas d'évolution favorable sous antibiothérapie parentérale initiale. Néanmoins, malgré le nombre très limité d'essais randomisés consacrés à cette pathologie complexe et hétérogène, les antibiothérapies proposées sont de plus en plus étayées par des données relativement solides, expérimentales et/ou à travers de larges cohortes bien étudiées. Ces efforts de rationalisation des régimes thérapeutiques, en conjonction avec l'essor de centres experts - « endocarditis team »- en France, devraient permettre d'améliorer la prise en charge de patients de plus en plus fragiles, avec de lourdes comorbidités.

Déclaration de liens d'intérêt :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

En pratique

- L'antibiothérapie des endocardites à staphylocoques sur valve native repose sur une monothérapie : pénicilline anti-staphylococcique (oxacilline, cloxacilline ou céfazoline) si la souche est méticillino-sensible ; vancomycine ou daptomycine si la souche est méticillino-résistante
- Pour les endocardites à staphylocoques sur valve prothétique, il faut rajouter la gentamicine pendant les 2 premières semaines, et la rifampicine pendant les 6 semaines de traitement
- L'antibiothérapie des endocardites à entérocoques nécessite toujours une bithérapie, soit pénicilline A ou G (4 à 6 semaines) + gentamicine (2 premières semaines), soit 6 semaines de bithérapie amoxicilline + céphalosporine de 3^{ème} génération (ceftriaxone ou céfotaxime)
- On peut terminer le traitement des endocardites du cœur gauche par voie orale en cas d'évolution favorable sous antibiothérapie parentérale initiale.

Références

- [1] Scheld WM. Therapy of streptococcal endocarditis: correlation of animal model and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 1987;20:71-85.
- [2] Morris AJ, Drinković D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological Outcome after Valve Surgery for Active Infective Endocarditis: Implications for Duration of Treatment after Surgery. *Clin Infect Dis* 2005;41:187-94.
- [3] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.

- [4] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 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;36:3075-128.
- [5] Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiology Infect* 2011;17:1581-6.
- [6] Braquet P, Alla F, Cornu C, et al. Factors associated with 12 week case-fatality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clin Microbiology Infect* 2016;22:948.e1-948.e7.
- [7] Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230-9.
- [8] Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG, et al. Prognostic Factors in 61 Cases of *Staphylococcus aureus* Prosthetic Valve Infective Endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2004;38:1323-7.
- [9] Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:415-24.
- [10] Bundgaard H, Ihlemann N, Gill SU, et al. Long-Term Outcomes of Partial Oral Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:1373-4.
- [11] Lacroix A, Revest M, Patrat-Delon S, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis: a cost-effective strategy. *Med Mal Infect* 2014;44:327-30.
- [12] Pericàs JM, Llopis J, González-Ramallo V, Goenaga MÁ, Muñoz P, García-Leoni ME, et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *Clin Infect Dis* 2019;69:1690-700.
- [13] Le Bot A, Lecomte R, Gazeau P, et al. Is rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis? A multicenter retrospective study. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 24; ciaa1040. doi: 10.1093/cid/ciaa1040. Online ahead of print.
- [14] Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Pilmis B, Tattevin P, Mainardi J-L. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? *Clin Microbiology Infect* 2020;26:723-8.

Tableau 1. Principes de l'antibiothérapie des endocardites infectieuses.

<i>Caractéristiques</i>	<i>Conséquences thérapeutiques</i>
Inoculum bactérien élevé au moment du diagnostic (> 10 ⁹ /g de végétations).	Antibiothérapie initiale à fortes doses, parentérale, afin d'assurer des concentrations plasmatiques élevées.
Immunité locale défaillante au sein des végétations, avec peu ou pas de polynucléaires neutrophiles.	Nécessité de traiter avec des antibiotiques bactéricides en première ligne.
Au sein des végétations, les bactéries évoluent vers un métabolisme ralenti, moins sensible aux antibiotiques, et subsister jusqu'à deux semaines avant la mort bactérienne.	La durée du traitement antibiotique doit être prolongée au minimum de deux semaines, même dans les conditions les plus favorables (bactérie multi-sensible, pas de matériel étranger, pas de localisation extracardiaque).

Tableau 2. Principales antibiothérapies de première ligne dans les recommandations européennes et américaines 2015 de prise en charge des endocardites infectieuses.

	Recommandations américaines 2015	Recommandations européennes 2015
Antibiothérapies empiriques	Variables selon rapidité d'évolution des symptômes, indices épidémiologiques	<u>Si communautaire (forme sévère) :</u> * Ampicilline + (cl)oxacilline + gentamicine <u>Si nosocomiale :</u> Vancomycine + gentamicine + rifampicine **
Endocardites à staphylocoques sur valves natives	<u>Méticilline-sensible :</u> (cl)oxacilline <u>Méticilline-résistant :</u> Vancomycine ou daptomycine	<u>Méticilline-sensible :</u> (cl)oxacilline <u>Méticilline-résistant :</u> Vancomycine ou daptomycine
Endocardites à staphylocoques sur prothèses valvulaires	<u>Méticilline-sensible :</u> (cl)oxacilline + gentamicine (en 2 ou 3 prises/j) + rifampicine <u>Méticilline-résistant :</u> Vancomycine + gentamicine (en 2 ou 3 prises/j) + rifampicine	<u>Méticilline-sensible :</u> (cl)oxacilline + gentamicine (en 1 ou 2 prises/j) + rifampicine <u>Méticilline-résistant :</u> Vancomycine + gentamicine (en 1 ou 2 prises/j) + rifampicine
Endocardites à streptocoques sensibles	<u>Schéma « 2 semaines » :</u> Pénicilline G ou ceftriaxone + gentamicine (en 1 prise/j) <u>Schéma « 4 semaines » :</u> Pénicilline G ou ceftriaxone	<u>Schéma « 2 semaines » :</u> Pénicilline G ou amoxicilline ou ceftriaxone + gentamicine (en 1 prise/j) <u>Schéma « 4 semaines » :</u> Pénicilline G ou amoxicilline ou ceftriaxone
Endocardites à entérocoques sensibles	<u>Schéma « A » :</u> Pénicilline G ou ampicilline + gentamicine (en 2	<u>Schéma « A » :</u> Amoxicilline (4 à 6 semaines) + gentamicine (en 1 prise/j,

	ou 3 prises/j) pendant 4 à 6 semaines <u>Schéma « B » :</u> Ampicilline + ceftriaxone pendant 6 semaines	pendant 2 à 6 semaines) <u>Schéma « B » :</u> Ampicilline + ceftriaxone pendant 6 semaines
--	--	--

* y compris endocardite sur prothèse valvulaire ancienne (mise en place il y a plus d'1 an).

** la rifampicine est seulement indiquée en cas de prothèse valvulaire, et – selon certains experts - devrait être introduite de façon retardée (5 à 7 jours après le début de l'antibiothérapie).