

# Traitement médical de l'endocardite infectieuse

**RÉSUMÉ :** Le traitement de l'endocardite infectieuse repose essentiellement (mais pas seulement) sur les antibiotiques. Ils doivent être bactéricides. La bactéricidie doit être obtenue le plus rapidement possible et maintenue en permanence.

Les posologies d'antibiotiques doivent être importantes et la durée du traitement être longue. La voie intraveineuse est la voie de référence.

La disparition de la fièvre et le maintien de l'apyrexie, la négativation des hémocultures et la disparition du syndrome inflammatoire biologique sont les meilleurs garants de l'efficacité de l'antibiothérapie.

Le dosage sanguin des antibiotiques permet de s'assurer que des taux sériques suffisants sont atteints au pic des concentrations et que les concentrations résiduelles ne sont pas trop élevées.



→ F. DELAHAYE, B. HARBAOUI,  
V. CART-REGAL,  
G. DE GEVIGNY  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Le traitement de l'EI exige une parfaite collaboration entre cardiologue, infectiologue, bactériologiste et chirurgien cardiaque. Plusieurs guides thérapeutiques de l'EI ont été récemment publiés par la Société européenne de cardiologie [1], l'American Heart Association [2] et la Société française de cardiologie [3].

## Traitement autre qu'antibiotique

Le traitement médical de l'EI est évidemment dominé par l'antibiothérapie. Mais la surveillance du patient pose au médecin un certain nombre d'autres problèmes :

- Le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque est conduit selon ses règles habituelles, mais on tient compte, en cas d'insuffisance cardiaque congestive, du risque lié à l'apport de quantités importantes de solutés par voie veineuse et/ou à l'apport sodique important en cas

d'utilisation de la fosfomycine (14,4 mmol de sodium par gramme d'antibiotique).

- Le recours aux anticoagulants est proscrit, sauf nécessité absolue de leur maintien, par exemple en cas de fibrillation atriale ou chez un porteur de prothèse valvulaire mécanique.

- Il en va de même pour l'aspirine : les données de l'expérimentation animale laissent espérer que les anti-agrégants plaquettaires pourraient favoriser la résorption des végétations et diminuer le risque embolique ; un essai de l'aspirine contre placebo n'a pas confirmé cet espoir.

- La corticothérapie n'est justifiée par aucun argument théorique, et, dans la pratique, doit être formellement contre-indiquée.

- La surveillance du malade ne porte pas seulement sur l'évolution du syndrome infectieux mais aussi sur les manifestations cliniques et paraclini-

ques permettant de dépister une complication éventuellement asymptomatique :

– électrocardiogramme, à la recherche de troubles de la conduction cardiaque faisant redouter la constitution d'un abcès, ou d'arythmies, ou encore d'une nécrose myocardique par embolie coronaire silencieuse,

– échocardiographie : évolution des végétations, apparition d'un abcès périannulaire ou d'un épanchement péricardique,

– examens d'imagerie ultrasoniques, isotopiques, tomодensitométriques ou d'IRM, portant principalement sur le cerveau, la rate, les reins et le rachis.

● La cure du foyer infectieux originel doit être réalisée durant l'antibiothérapie.

## Antibiothérapie

### 1. Données générales

La végétation de l'EI constitue un foyer infectieux fait d'amas fibrinoplaquettaire englobant un fort *inoculum* bactérien, dépourvu de cellules phagocytaires et difficile d'accès pour les antibiotiques car souvent recouvert d'une gangue exopolysaccharidique.

**L'antibiothérapie doit donc exercer un effet bactéricide plutôt que bactériostatique. Cette bactéricidie doit être obtenue le plus rapidement possible et maintenue en permanence.**

Les posologies d'antibiotiques doivent être importantes pour assurer en permanence des concentrations sériques élevées. En effet, la diffusion de certains antibiotiques peut être très hétérogène au sein des végétations, ce qui peut expliquer, pour certains antibiotiques peu diffusibles, la plus

grande difficulté à éradiquer le micro-organisme dans des végétations de grande taille.

Par ailleurs, la densité bactérienne et l'activité métabolique ralentie des bactéries au sein de la végétation peuvent rendre compte d'une sensibilité *in vivo* réduite par rapport à ce que peuvent prédire les tests *in vitro* effectués dans les conditions standard. Pour les mêmes raisons, **le traitement antibiotique doit être habituellement de longue durée.**

**La voie intraveineuse doit être considérée comme la voie d'administration de référence car elle assure une biodisponibilité totale.**

En cas de difficultés d'administration par voie intraveineuse, après une première période de traitement parentéral, un relais oral utilisant un antibiotique à absorption digestive élevée (amoxicilline, rifampicine, fluoroquinolones) peut être envisagé dans certaines situations particulières.

La plupart des antibiotiques sont administrés en perfusion courte d'une trentaine de minutes (la pénicilline G à fortes doses doit être administrée en perfusion continue en raison des risques de convulsions trop élevés en cas d'administration discontinue).

**La disparition de la fièvre et le maintien de l'apyrexie, la négativation des hémocultures et la disparition du syndrome inflammatoire biologique sont les meilleurs garants de l'efficacité de l'antibiothérapie.**

Le dosage sanguin des antibiotiques permet, notamment pour les aminosides, de s'assurer que des taux sériques suffisants sont atteints au pic des concentrations (objectif effica-

cité) et que les concentrations résiduelles ne sont pas trop élevées (objectif tolérance).

### 2. EI à streptocoques et entérocoques (tableaux I et II)

Nous ne considérerons que les EI dues aux streptocoques oraux, aux streptocoques du groupe D et aux entérocoques, pour lesquelles il existe un consensus assez clair dans la littérature.

Les streptocoques oraux et les streptocoques du groupe D sont presque toujours parfaitement sensibles à la pénicilline G. Les streptocoques du groupe "milleri" doivent être considérés à part en raison de leur tendance à entraîner la formation d'abcès et de métastases septiques secondaires à une diffusion hémotogène, ce qui nécessite souvent une antibiothérapie spécifique et plus longue que celle des EI à streptocoques oraux.

Il faut également distinguer les streptocoques déficients, qui sont souvent tolérants à la pénicilline (concentration minimale bactéricide très supérieure à la concentration minimale inhibitrice [CMI]).

Le choix de l'antibiothérapie tient compte du niveau de sensibilité à la pénicilline et du profil de résistance aux aminosides. La gentamicine s'impose aujourd'hui comme l'aminoside de première intention, en association avec une bêtalactamine.

En cas de remplacement valvulaire au cours du traitement d'une EI, la durée du traitement postopératoire doit être de 4 à 6 semaines si la culture des prélèvements peropératoires est positive. Si la culture est négative, la durée totale prévue de traitement n'a pas lieu d'être modifiée.

# LE DOSSIER

## Endocardite infectieuse

| Situation  | Absence d'allergie à la pénicilline                                     |   | Allergie à la pénicilline                              |   | Durée  |
|--|---|---|--|---|--|
|  | Spécialités   | Posologie   | Spécialités  | Posologie                               |  |
| <b>Streptocoque sensible à la pénicilline G (CMI &lt; 0,1 mg/L)</b>                                  |   |   |  |   |  |
| El non compliquée sur valve native   | Pénicilline G ou amoxicilline ou ceftriaxone ± gentamicine <sup>1</sup> | 200-300 000 U/kg/j<br>100 mg/kg/j<br>2 g/j<br>3 mg/kg/j | Vancomycine ou teicoplanine ± gentamicine <sup>1</sup> | 30 mg/kg/j<br>6-10 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j | 2 semaines de bithérapie ou 4 semaines de monothérapie     |
| El compliquée et/ou sur prothèse   | Pénicilline G ou amoxicilline + gentamicine <sup>1</sup>                | 200-300 000 U/kg/j<br>100 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j          | Vancomycine ou teicoplanine ± gentamicine <sup>1</sup> | 30 mg/kg/j<br>6-10 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j | 2 semaines de bithérapie puis 2-4 semaines de monothérapie |
| <b>Streptocoque de sensibilité réduite à la pénicilline G <sup>2</sup> (0,1 &lt; CMI ≤ 0,5 mg/L)</b> |   |   |  |   |  |
| El non compliquée sur valve native   | Pénicilline G ou amoxicilline + gentamicine <sup>1</sup>                | 300-400 000 U/kg/j<br>200 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j          | Vancomycine ou teicoplanine + gentamicine <sup>1</sup> | 30 mg/kg/j<br>6-10 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j | 2 semaines de bithérapie puis 2 semaines de monothérapie   |
| El compliquée et/ou sur prothèse   | Pénicilline G ou amoxicilline + gentamicine <sup>1</sup>                | 300-400 000 U/kg/j<br>200 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j          | Vancomycine ou teicoplanine + gentamicine <sup>1</sup> | 30 mg/kg/j<br>6-10 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j | 2 semaines de bithérapie puis 4 semaines de monothérapie   |

<sup>1</sup> Alternative : nétilmicine (5-6 mg/kg/j) ; dans les deux cas, administration en une dose unique journalière  
<sup>2</sup> Incluant les streptocoques tolérants (CMB/CMI > 32) pour lesquels l'amoxicilline est préférable à la pénicilline G  
CMB : concentration minimale bactéricide ; CMI : concentration minimale inhibitrice.

**TABLEAU I :** Antibiothérapie des endocardites infectieuses à streptocoques sensibles à la pénicilline (CMI < 0,1 mg/L) ou de sensibilité réduite à la pénicilline (0,1 < CMI ≤ 0,5 mg/L).

| Situation  | Absence d'allergie à la pénicilline                        |   | Allergie à la pénicilline                                |   | Durée                     |
|--|--|---|--|---|---------------------------|
|  | Spécialités  | Posologie   | Spécialités  | Posologie   |                           |
| Entérocoque sensible à la pénicilline, aux aminosides et à la vancomycine                                      | Amoxicilline ou pénicilline G + gentamicine <sup>1</sup>   | 200 mg/kg/j<br>300-400 000 U/kg/j<br>3 mg/kg/j        | Vancomycine ou teicoplanine + gentamicine <sup>1</sup>   | 30 mg/kg/j<br>6-10 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j               | 4-6 semaines <sup>2</sup> |
| Entérocoque sensible à la pénicilline, à la streptomycine, à la vancomycine, résistant à la gentamicine        | Amoxicilline ou pénicilline G + streptomycine <sup>3</sup> | 200 mg/kg/j<br>300-400 000 U/kg/j<br>15 mg/kg/j       | Vancomycine ou teicoplanine + streptomycine <sup>3</sup> | 30 mg/kg/j<br>6-10 mg/kg/j<br>15 mg/kg/j              | 4-6 semaines <sup>2</sup> |
| Entérocoque résistant à la pénicilline (résistance intrinsèque), sensible à la gentamicine et à la vancomycine | Vancomycine ou teicoplanine + gentamicine <sup>1</sup>     | 30 mg/kg/j<br>6-10 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j               | Vancomycine ou teicoplanine + gentamicine <sup>1</sup>   | 30 mg/kg/j<br>6-10 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j               | 6 semaines                |
| Entérocoque résistant à la pénicilline (β-lactamases), sensible à la gentamicine et à la vancomycine           | Coamoxyclav + gentamicine <sup>1</sup>                     | 175 mg/kg/j amoxi<br>3 mg/kg/j                        | Vancomycine ou teicoplanine + gentamicine <sup>1</sup>   | 30 mg/kg/j<br>6-10 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j               | 6 semaines                |
| Streptocoque et entérocoque de haut niveau de résistance à l'ensemble des aminosides                           | Amoxicilline   | > 200 mg/kg/j   | Vancomycine  | 30 mg/kg/j  | ≥ 8 semaines              |
| <i>E. faecalis</i> résistant à la pénicilline, aux aminosides et à la vancomycine                              | Amoxicilline + ceftriaxone ou imipénème                    | 200 mg/kg/j<br>2 g/j<br>2 g/j                         | -  | -   | ≥ 8 semaines              |
| <i>E. faecium</i> résistant à la pénicilline, aux aminosides et à la vancomycine                               | Linézolide ou quinupristine-dalfopristine                  | 1200 mg/j en 2 prises<br>22,5 mg/kg/j en 3 perfusions | Linézolide ou quinupristine-dalfopristine                | 1200 mg/j en 2 prises<br>22,5 mg/kg/j en 3 perfusions | ≥ 8 semaines              |

<sup>1</sup> En 2 ou 3 administrations quotidiennes. <sup>2</sup> La durée de traitement par l'aminoside pourrait être réduite à 2-3 semaines ; la durée totale de traitement doit être de 6 semaines en cas d'utilisation de vancomycine ou de teicoplanine. <sup>3</sup> En 2 administrations quotidiennes.

**TABLEAU II :** Antibiothérapie des endocardites infectieuses à entérocoques et à streptocoques déficients et/ou de CMI > 0,5 mg/L.

| Situation                                      | Absence d'allergie à la pénicilline  |   | Allergie à la pénicilline  |   | Durée   |
|--|--|---|--|---|---|
|  | Spécialités  | Posologie                                     | Spécialités  | Posologie                                 |   |
| <b>EI sur valve native</b>                     |  |   |  |   |   |
| Staphylocoque oxa-S                            | Oxacilline <sup>2</sup><br>+ gentamicine <sup>3</sup>  | 150-200 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j                  | Vancomycine <sup>4</sup><br>ou céfamandole <sup>6</sup><br>+ gentamicine <sup>3</sup>                            | 30 mg/kg/j<br>75-100 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j | 4-6 semaines<br>(5 jours<br>d'association)                          |
| Staphylocoque oxa-R                            | Vancomycine <sup>4</sup><br>± gentamicine <sup>3</sup>   | 30 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j                       | Vancomycine <sup>4</sup><br>± gentamicine <sup>3</sup>   | 30 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j                   | 4-6 semaines<br>d'association<br>(gentamicine<br>limitée à 5 jours) |
| <b>EI sur prothèse valvulaire <sup>1</sup></b> |  |   |  |   |   |
| Staphylocoque oxa-S                            | Oxacilline <sup>2</sup><br>+ gentamicine <sup>3</sup><br>+ rifampicine   | 150-200 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j<br>20-30 mg/kg/j | Vancomycine <sup>4</sup><br>+ gentamicine <sup>3</sup><br>+ rifampicine  | 30 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j<br>20-30 mg/kg/j  | ≥ 6 semaines<br>d'association<br>(aminoside<br>limité à 15 j)       |
| Staphylocoque oxa-R,<br>gent-S                 | Vancomycine <sup>4</sup><br>+ rifampicine<br>+ gentamicine <sup>3</sup>  | 30 mg/kg/j<br>20-30 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j      | Vancomycine <sup>4</sup><br>+ rifampicine<br>+ gentamicine <sup>3</sup>  | 30 mg/kg/j<br>20-30 mg/kg/j<br>3 mg/kg/j  | ≥ 6 semaines<br>d'association<br>(aminoside<br>limité à 15 j)       |
| Staphylocoque oxa-R,<br>gent-R                 | Vancomycine <sup>4</sup><br>+ rifampicine <sup>5</sup><br>+ autre anti-<br>staphylococcique<br>selon sensibilité | 30 mg/kg/j<br>20-30 mg/kg/j                   | Vancomycine <sup>4</sup><br>+ rifampicine <sup>5</sup><br>+ autre anti-<br>staphylococcique<br>selon sensibilité | 30 mg/kg/j<br>20-30 mg/kg/j               | ≥ 6 semaines<br>d'association                                       |

<sup>1</sup> L'indication de remplacement valvulaire doit être discutée, surtout en cas d'EI survenant précocement après la pose de la prothèse.  
<sup>2</sup> Alternatives : cloxacilline : 100-150 mg/kg/j ; céfamandole : 75-100 mg/kg/j.  
<sup>3</sup> Alternative : nétilmicine, 5-6 mg/kg/j.  
<sup>4</sup> Alternative : teicoplanine, en maintenant les taux sériques résiduels entre 25 et 30 mg/L.  
<sup>5</sup> Si souche résistante à la rifampicine, associer à la vancomycine un ou deux autres antibiotiques, selon les données de l'antibiogramme.  
<sup>6</sup> L'utilisation d'une céphalosporine n'est pas recommandée chez les patients ayant un antécédent d'allergie à la pénicilline de type anaphylactique.  
oxa = oxacilline ; R : résistant ; S : sensible.

TABLEAU III : Antibiothérapie des endocardites infectieuses à staphylocoques.

### 3. EI à staphylocoques (tableau III)

Classiquement les EI staphylococciques sur valve native sont dues à *S. aureus* et, lorsque l'origine de l'infection est extra-hospitalière, il s'agit habituellement de souches sensibles à l'oxacilline. A l'inverse, dans les EI sur prothèse, les staphylocoques coagulase-négative (SCN) sont plus fréquemment responsables, eux sont souvent résistants à l'oxacilline.

Chez le toxicomane, il n'est pas rare que les staphylocoques soient résistants à l'oxacilline. Dans les EI non compliquées à staphylocoques sensi-

bles à la méticilline, une antibiothérapie intraveineuse pendant 2 semaines par cloxacilline, associée ou non à un aminoside, a fait la preuve de son efficacité. En cas de difficulté à poursuivre le traitement en hospitalisation ou par voie intraveineuse, il est possible de recourir à l'association ciprofloxacin + rifampicine par voie orale, à condition que la souche soit sensible aux deux antibiotiques et que l'observance du traitement soit parfaite.

Dans les EI sur prothèse valvulaire, il s'agit le plus souvent d'un staphylocoque résistant à l'oxacilline. Une triple association vancomycine + rifam-

picine + aminoside est recommandée dans ce type de situation, sous réserve que la rifampicine et l'aminoside sont actifs *in vitro*. Dans le cas contraire, une triple association semble malgré tout justifiée et, en fonction des données de l'antibiogramme, on peut envisager de recourir à la rifampicine, à l'acide fusidique, à une fluoroquinolone ou à la fosfomycine. Cette dernière ne doit être utilisée qu'en l'absence d'insuffisance cardiaque en raison de l'apport considérable en sel qu'elle implique.

Un remplacement de la prothèse doit être systématiquement envisagé dans les EI staphylococciques sur prothèse,

# LE DOSSIER

## Endocardite infectieuse

surtout en cas de survenue de l'EI précocement après la pose de la prothèse valvulaire.

#### 4. EI à hémocultures négatives

Il s'agit d'une situation clinique délicate qui nécessite une démarche diagnostique rigoureuse. Les micro-organismes responsables peuvent être des streptocoques déficients, des coccobacilles à Gram négatif du groupe HACEK ou des bactéries à parasitisme intracellulaire facultatif ou obligatoire, ne cultivant pas sur les milieux habituels d'hémocultures. Le diagnostic de ces EI nécessite donc une collaboration étroite avec le laboratoire de bactériologie. En attendant les résultats des hémocultures et sérologies spécifiques, un traitement associant amoxicilline + aminoside est commencé dans l'hypothèse d'une EI à streptocoques déficients.

En cas d'EI sur prothèse valvulaire, le choix thérapeutique dépend de la date de survenue de l'EI par rapport à l'implantation de la prothèse. En cas d'EI précoce (survenant moins d'un an après l'implantation de la prothèse), la probabilité de la responsabilité d'un staphylocoque, notamment un SCN, souvent résistant à la méticilline, est élevée. Une association triple de type vancomycine + rifampicine + aminoside est recommandée. L'indication d'un remplacement valvulaire est rapidement envisagée en cas d'évolution clinique non favorable. En cas d'EI tardive, la responsabilité d'un staphylocoque reste possible, mais d'autres micro-organismes peuvent être responsables, notamment les

streptocoques et les bactéries du groupe HACEK. Une association de type vancomycine + aminoside est recommandée en première intention. L'adjonction d'une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime, 100-200 mg/kg/j en 6 perfusions) est recommandée en cas d'échec du traitement de première intention.

#### 5. Cas particuliers

Pour les EI à *C. burnetii*, la doxycycline, la rifampicine et les fluoroquinolones ont fait la preuve d'une efficacité *in vitro*, mais aucun de ces antibiotiques n'est bactéricide. *C. burnetii* est un micro-organisme intracellulaire strict et son éradication des tissus infectés est longue à obtenir, en particulier dans les EI sur prothèse pour lesquelles plusieurs années de traitement sont nécessaires. La sérologie semble être actuellement le seul critère fiable de guérison: des taux d'IgG de phase I < 200 et d'IgA de phase I indétectables constituent un bon critère de guérison. La doxycycline est la pierre angulaire du traitement et son efficacité est significativement améliorée par l'adjonction d'hydroxychloroquine, utilisée comme agent lysosomotrope alcalinisant. Cette association permet de diminuer le taux de rechute et la durée du traitement.

Dans les EI à *Brucella*, l'antibiothérapie fait appel à l'association classique doxycycline + rifampicine, à laquelle certains proposent l'adjonction de cotrimoxazole. La durée de traitement doit être d'au moins 8 semaines, plus en cas de remplacement valvulaire ou d'EI sur prothèse.

Le traitement des EI à *Bartonella* doit comporter un aminoside, seule classe d'antibiotiques capable d'exercer un effet bactéricide sur les *Bartonella*, en association avec une bêtalactamine, l'amoxicilline par exemple.

Les EI fongiques surviennent principalement chez les utilisateurs de drogues intraveineuses, les porteurs de prothèse valvulaire et les patients ayant un cathéter veineux central au long cours. L'amphotéricine B, seul antifongique à action fongicide, n'a qu'une pénétration médiocre dans les végétations. Le traitement de référence reste cependant l'association amphotéricine B + flucytosine. Au traitement médical doit être associé, dans tous les cas, le remplacement valvulaire.

#### Bibliographie

1. HORSTKOTTE D, FOLLATH F, GUTSCHIK E *et al.* Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2004; 25: 267-76.
2. BADDOUR LM, WILSON WR, BAYER AS *et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association; endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*, 2005; 111: e394-434.
3. Société française de cardiologie. Recommandations concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Indications opératoires et interventionnelles. *Arch Mal Cœur*, 2005; 98 (2 Suppl.): 5-61.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.