

Endocardite Infectieuse

diagnostic et traitement en 2017

Dr Fabrice CAMOU, CHU de Bordeaux

Introduction

En 2015, les recommandations européennes et américaines pour la prise en charge de l'endocardite infectieuse ont été actualisées (EI) (1, 2). Elles s'accordent à reconnaître que l'EI est une maladie rare dont l'incidence est stable : entre 30 et 40 cas par million d'habitants par an en France (3-5). Le profil épidémiologique de la maladie a changé : les valvulopathies post rhumatisme articulaire aigu ont pratiquement disparu, l'implantation de prothèses valvulaires et de dispositifs intracardiaques (pacemakers, défibrillateurs) est en nette progression et les actes invasifs à risque de bactériémie pratiqués chez des patients de plus en plus âgés présentant des scléroses valvulaires dégénératives méconnues augmentent (5, 6). Désormais, plus de 20% des EI concernent une valve prothétique (jusqu'à 45% dans certains centres de référence), 27% à 47% des EI sont des infections associées aux soins et les infections staphylococciques sont plus fréquentes (6, 7). Bien que la prise en charge multidisciplinaire personnalisée (*endocarditis team*) se généralise, la mortalité hospitalière globale reste élevée, entre 15 et 20%, les facteurs de surmortalité étant la présence d'une insuffisance cardiaque, l'absence de traitement chirurgical et la documentation microbiologique à *Staphylococcus aureus* (4, 7).

Présentation clinique

Les modes de présentation clinique de l'EI sont polymorphes rendant son diagnostic parfois difficile. Les principales manifestations cliniques sont :

- *Un syndrome infectieux*

Il peut s'agir d'une présentation clinique aiguë, caractérisée par un syndrome infectieux bruyant rapidement progressif pouvant aller jusqu'au choc septique, ou subaiguë voire chronique avec une symptomatologie qui se limite à une fièvre trainante avec ou sans frissons. La fièvre est présente dans près de 90% des cas. Il s'y associent souvent une altération de l'état général et une splénomégalie. Chez les sujets âgés, le syndrome infectieux n'est pas au premier plan et l'EI se présente sous la forme d'une altération de l'état général +/- associé aux manifestations périphériques décrites ci-après.

- *Des manifestations cardiaques*

L'apparition d'un souffle est décrite dans près de 85% des cas. Il s'agit le plus souvent d'un souffle de régurgitation valvulaire (destruction valvulaire), plus rarement d'un souffle éjectionnel (végétation obstructive) ou d'un souffle en rapport avec un shunt gauche/droit (fistule entre les cavités gauche et droite par destruction des tissus). Un tableau d'insuffisance cardiaque gauche, droite ou globale, aigu ou chronique peut alors survenir.

- *Des manifestations emboliques*

Le foyer infectieux valvulaire peut essaimer dans la circulation générale avec constitution de foyers infectieux secondaires (abcès tissulaires) et/ou être à l'origine d'embolies artérielles responsables de phénomènes ischémiques. Ainsi, dans 20 à 50 % des cas, il existe des signes cliniques extracardiaques conséquences d'embolies infectieuses. Il peut s'agir d'embolies cérébrales responsables d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) transitoires ou constitués, ischémiques et/ou hémorragiques ou d'embolies périphériques oculaires, spléniques, rénaux, pulmonaires, ostéo-articulaires ou de toute autre localisation...

- *Des signes de vascularite*

La végétation est à l'origine d'une circulation d'antigènes favorisant la production d'immuns complexes circulants (facteur rhumatoïde positif) pouvant conduire à des phénomènes vasculitiques (glomérulonéphrite, purpura, érythème de Janeway...). Au sein de la paroi des artères, la conjonction de lésions de vascularite et d'embolies septiques dans les *vasa vasorum* peut conduire au développement d'anévrismes dit mycotiques (terme consacré par Osler pour désigner l'origine infectieuse d'un anévrisme en raison de son aspect en forme de champignon) caractérisés par une paroi fine à l'origine d'hémorragies viscérales en cas de rupture. Les lésions de vascularite infectieuse sont rares mais polymorphes. Il peut s'agir de purpura (membres, conjonctives...) sans ou avec (en cas de splénomégalie) thrombopénie, de tâches de Roth (hémorragies associées à des exsudats blanchâtres au fond d'œil), d'un érythème palmo-plantaire dit de Janeway, de nodosités digitales érythémateuses dites faux panaris d'Osler ou d'une insuffisance rénale aiguë par glomérulonéphrite.

Diagnostic

Hormis les rares situations où un examen histologique valvulaire (en cas de chirurgie ou d'autopsie) permet un diagnostic formel d'EI, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, microbiologiques, écho-cardiographiques et d'imagerie définis par les critères de Duke modifiés en 2000 et actualisés par l'*European Society of Cardiology* en 2015) (Tableau 1) (1). Tout épisode fébrile associé à une manifestation cardiaque ou vasculaire, *a fortiori* survenant chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire ou d'un matériel de stimulation intracardiaque doit faire suspecter une EI et conduire à la réalisation de deux examens indispensables : l'hémoculture et l'échocardiographie.

- *Hémoculture*

Dans plus de 90% des cas, l'EI est microbiologiquement documentée et dans plus de 90% des cas documentés, il s'agit d'un cocci à Gram positif qui diffère suivant la porte d'entrée (Tableau 2). En cas d'EI, la bactériémie (ou fongémie) est constante. La réalisation de trois séries d'hémocultures (une série = un flacon aérobie et un flacon anaérobie remplis chacun avec 10 mL de sang) espacées d'une heure au minimum doit être systématique quelle que soit la température du patient durant les 24 premières heures, si possible avant de débiter l'antibiothérapie. Il est impératif d'informer le laboratoire de microbiologie de la

suspicion d'EI afin que les flacons d'hémocultures soient gardés en incubation au moins 3 semaines. En l'absence de positivité après 72 heures, il convient de répéter les hémocultures (2 séries), de discuter avec le microbiologiste l'ensemencement des hémocultures sur milieux spécifiques et la réalisation de techniques de biologie moléculaire (PCR ARN-16S) et d'entreprendre un bilan complémentaire afin de ne pas méconnaître certaines étiologies bactériennes ou mycologiques rares (*Coxiella burnetii*, *Bartonella spp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp*, *Legionella spp*, *Tropheryma whipplei*, *Aspergillus spp*, *Candida spp*) tout en gardant à l'esprit que la plupart des EI à hémocultures négatives sont liées à des bactéries banales dont la documentation a été décapitée par un traitement antibiotique préalable aux prélèvements.

- *Echocardiographie*

Du fait de sa disponibilité et de son innocuité, l'échocardiographie par voie trans-thoracique (ETT) est l'examen de première intention. Dans la plupart des cas, l'ETT est complétée par une échocardiographie par voie trans-œsophagienne (ETO) de meilleure sensibilité (autour de 90%), surtout en cas de prothèse valvulaire. L'échocardiographie précise la topographie de l'infection (atteinte du cœur gauche dans plus de 75% des cas, forte prédominance des EI aortiques) et contribue à confirmer le diagnostic (Tableau 1). Si l'ETO est normale et qu'il persiste une forte suspicion clinique d'EI, un scanner cardiaque peut être proposé et l'ETO est renouvelée dans les sept jours. En effet, des végétations ou des abcès de petite taille ne sont pas visualisés d'emblée.

- *Autres examens*

En 2017, l'imagerie dans l'EI ne limite plus à l'échocardiographie : elle doit être complétée par un bilan d'extension afin de dépister d'éventuelles complications emboliques et de préciser la porte d'entrée infectieuse. Ainsi, il convient de réaliser dans les meilleurs délais un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé (en l'absence d'allergie et si la fonction rénale le permet) complété d'une imagerie cérébrale (scanner ou imagerie par résonance magnétique, IRM) et éventuellement d'un fond d'œil en cas de suspicion d'endophtalmie. En présence de matériel implanté (valve prothétique, matériel de stimulation intra-cardiaque, dispositif d'assistance circulatoire), la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorure de désoxy glucose marqué au fluor 18 (¹⁸F-FDG) couplée à un scanner participe au diagnostic positif de l'infection quand l'ETO est douteuse. D'autres explorations paracliniques guidées par les résultats microbiologiques, seront réalisées afin d'identifier la porte d'entrée du micro-organisme : panoramique dentaire voire dentascanner en cas de streptocoque oral ou de bactérie du groupe HACEK, coloscopie en cas de *Streptococcus. gallolyticus* ou d'entérocoque...

Traitement anti-infectieux

Le traitement anti-infectieux de l'EI est une urgence thérapeutique. Il doit être adapté au micro-organisme isolé, administré initialement par voie parentérale et à forte dose afin de garantir une bactéricidie au sein du biofilm du foyer infectieux primaire et des foyers à distance. Après documentation

microbiologique, le recours à une association anti-infectieuse prolongée n'est plus la règle, notamment en cas d'EI sur valve native. Le choix des anti-infectieux est déterminé selon plusieurs critères : l'agent microbien en cause et sa sensibilité, le contexte (EI communautaire ou associée aux soins), les caractéristiques de l'EI (valve native, valve prothétique) mais également les caractéristiques du patient (comorbidités, contre-indications). La durée habituelle de traitement des EI sur valve native est de 2 à 4 semaines (6 semaines en cas d'infection ostéo-articulaire). Du fait de la présence de biofilm, les EI sur valve prothétique nécessitent un traitement d'au moins 6 semaines (Tableaux 3 et 4) (1, 2, 8). En cas de chirurgie, si la culture des prélèvements est positive, il est d'usage de ne pas tenir compte de la durée d'antibiothérapie pré opératoire (J0 du traitement anti-infectieux = jour de la chirurgie).

Traitement chirurgical

Environ 50 % des patients ayant une EI sont opérés. La présence d'embolies cérébraux avec ou sans hémorragie n'est pas une contre-indication à la chirurgie en urgence quand ils sont asymptomatiques. En cas de symptômes neurologiques, l'indication chirurgicale doit être reportée de 2 à 4 semaines. Le bénéfice de la chirurgie, dont l'indication et le délai de recours sont le fruit d'une concertation pluridisciplinaire, est incontestable en cas

1. **d'insuffisance cardiaque aiguë** par insuffisance valvulaire, fistule ou obstruction valvulaire : il s'agit d'une extrême urgence (< 24 heures)
2. **d'infection non contrôlée** par le traitement antibiotique (augmentation de la taille des végétations, apparition de nouvelles lésions intra cardiaques, bactériémie persistante) : il s'agit d'une indication urgente (entre 1 et 7 jours)
3. **de végétation à haut potentiel emboligène** afin de prévenir l'embolisation (végétations volumineuses, localisation mitrale, EI à *S. aureus*) : il s'agit d'une indication urgente (entre 1 et 7 jours)

Antibioprophylaxie

La prophylaxie (primaire ou secondaire) de l'EI est une stratégie préventive qui vise à réduire le risque d'infection quand il existe un risque de bactériémie. Ainsi, il convient d'informer les patients à risque, de les inciter à consulter sans délai en cas d'infection (notamment cutanée) et d'observer une stricte hygiène bucco-dentaire. L'efficacité de l'antibioprophylaxie n'a jamais été formellement démontrée. Ses indications ont été considérablement restreintes ces dernières années. Désormais, seuls les patients ayant une cardiopathie à haut risque d'EI exposés à un geste à haut risque de bactériémie notamment dentaire doivent bénéficier d'une antibioprophylaxie (Tableau 5).

Bibliographie

1. Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M.J., Bongiorni, M.G., Casalta, J.P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P.A., Iung, B., et al. 2015. 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* 36:3075-3128.
2. Baddour, L.M., Wilson, W.R., Bayer, A.S., Fowler, V.G., Jr., Tleyjeh, I.M., Rybak, M.J., Barsic, B., Lockhart, P.B., Gewitz, M.H., Levison, M.E., et al. 2015. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 132:1435-1486.
3. Selton-Suty, C., Celard, M., Le Moing, V., Doco-Lecompte, T., Chirouze, C., Iung, B., Strady, C., Revest, M., Vandenesch, F., Bouvet, A., et al. 2012. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 54:1230-1239.
4. Revest, M., Doco-Lecompte, T., Hoen, B., Alla, F., Selton-Suty, C., and Duval, X. 2013. Épidémiologie de l'endocardite infectieuse en France. *Bull Epidemiol Hebd* 10:89-93.
5. Hoen, B., and Duval, X. 2013. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 369:785.
6. Cahill, T.J., and Prendergast, B.D. 2016. Infective endocarditis. *Lancet* 387:882-893.
7. Issa, N., Dijos, M., Greib, C., Wirth, G., Peuchant, O., Laine, M., Barandon, L., and Camou, F. 2016. Impact of an Endocarditis Team in the Management of 357 Infective Endocarditis. *Open Forum Infect Dis* 3:1122.
8. Wintenberger, C., Guery, B., Bonnet, E., Castan, B., Cohen, R., Diamantis, S., Lesprit, P., Maulin, L., Pean, Y., Peju, E., et al. 2017. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Med Mal Infect* 47:92-141.

Tableau 1. Classification de Duke modifiée, actualisée en 2015

Critères majeurs

- **Microbiologie** positive
 - Hémoculture isolant une bactérie typique d'EI (streptocoques oraux, *Streptococcus gallolyticus*, entérocoque, *Staphylococcus aureus*, bactérie du groupe HACEK) : 2 séries séparées positives suffisent
 - Hémoculture isolant un micro-organisme possiblement responsable d'EI : au moins 2 séries positives prélevées à 12 heures d'intervalle ou positivité d'au moins 3 séries à condition que l'intervalle entre la première et la dernière série soit d'au moins 1 heure
 - Sérologie *Coxiella burnetii* positive (titre d'IgG de phase I > 1/800 en immunofluorescence)
- **Imagerie** positive¹
 - Echocardiographie : végétation, abcès, perforation ou désinsertion prothétique récente
 - Imagerie fonctionnelle (TEP-scanner¹ ou scintigraphie aux leucocytes marqués) : activité anormale au niveau d'une prothèse valvulaire implantée depuis plus de 3 mois
 - Scanner cardiaque : mise en évidence d'une atteinte paravalvulaire

Critères mineurs

- **Terrain** prédisposant (valvulopathie ou cardiopathie à risque ou toxicomanie intraveineuse)
- **Fièvre** > 38°C
- Phénomène **vasculaire** symptomatique ou non (emboles septiques, anévrismes mycotiques, hémorragies intra-crâniennes ou conjonctivales, érythème de Janeway)
- Phénomène **immunologique** (facteur rhumatoïde positif, glomérulonéphrite, nodules d'Osler, tache de Roth au fond d'œil)
- Argument **microbiologique** (hémoculture et/ou sérologie positives ne satisfaisant pas un critère majeur)

¹tomographie par émission de positons (TEP) au fluoruro désoxy glucose marqué au fluor 18 (¹⁸F-FDG) couplée à un scanner

Diagnostic certain : 2 critères majeurs ou 1 critère majeur + 3 critères mineurs ou 5 critères mineurs

Diagnostic possible : 1 critère majeur + 1 ou 2 critères mineurs ou 3 ou 4 critères mineurs

Tableau 2. Etiologie des EI

Micro-organismes	Porte d'entrée à évoquer	Sur valve native (%)	Sur valve prothétique (%)
Staphylocoques		40	40
<i>S. aureus</i>	cutanée	30	25
à coagulase négative	cutanée, cathéter	10	15
Streptocoques		40	20
oraux du groupe <i>viridans</i> ¹	dentaire, ORL	20	10
du groupe <i>bovis-galloyticus</i>	digestive (tumeur colique +++)	5 à 15	5 à 7
Entérocoques	digestive, uro-génitale	10	15
Autres bactéries + levures	cathéter (bacilles à Gram négatif, levures) dentaire/ORL (HACEK ²)	5 à 10	15 à 20
Hémocultures négatives		5	10

¹*S. anginosus* (= *milleri* : *S. anginosus*, *constellatus* et *intermedius*), *mitis* (*S. gordonii*, *oralis*, *mitis*, *sanguinis*), *mutans* et *salivarius*. ²bactéries à croissance lente regroupant 5 familles : *Haemophilus* (*aphrophilus*, *influenzae*, *para-influenzae*, *paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella* (*kingae*, *denitrificans*)

Tableau 3. Traitement antibiotique présomptif (avant documentation)

El sur valve native ou tardive (> 12 mois) sur valve prothétique et acquisition communautaire	(cl)oxacilline 12 g/j (ou céfazoline 6 g/j) + amoxicilline ¹ 12 g/j + gentamicine ²
El tardive sur valve prothétique et/ou El associée aux soins	vancomycine 30-60 mg/kg/j (ou daptomycine 6-10 mg/kg/j) + rifampicine 600 mgx2/j + gentamicine ²

¹en cas d'allergie aux bêta-lactamines, l'association peut être remplacée par la vancomycine. ²la posologie recommandée (3 mg/kg/j) est probablement insuffisante et la durée de prescription ne saurait excéder 3 à 5 jours conformément aux recommandations françaises

Tableau 4. Traitement antibiotique des EI sur valve native (VN) et sur valve prothétique (VP) en fonction de la documentation microbiologique

Micro-organismes	Antibiothérapie	Gentamicine	Durée totale
Staphylocoques méti-sensibles	(cl)oxacilline 12 g/j ^{1,2} ou céfazoline 6 g/j	Non	4 (VN) à 6 (VP) semaines
Staphylocoques méti-résistants	vancomycine 30-60 mg/kg/j ou daptomycine 6-10 mg/kg/j ^{2,3}	Non	
Streptocoques	amoxicilline 200 mg/kg/j ^{1,3} ou ceftriaxone 2g/j ¹	Non	4 semaines
	amoxicilline 200 mg/kg/j ^{1,3} ou ceftriaxone 2g/j ¹	Oui 2 semaines	2 (VN), 4 (CMI ≥ 0,125 mg/L) ou 6 (VP) semaines
Entérocoques	amoxicilline 200 mg/kg/j ¹	Oui ≥ 2 semaines	4 (VN) à 6 (VP) semaines
	amoxicilline 200 mg/kg/j + ceftriaxone 2g x2/j	Non	6 semaines

¹en cas d'allergie aux bêta-lactamines, l'antibiotique peut être remplacé par la vancomycine. ²en association avec rifampicine (± gentamicine initialement) en cas d'EI sur valve prothétique. ³hors AMM

Tableau 5. Recommandations d'antibioprophylaxie

Cardiopathies à haut risque d'EI	<ul style="list-style-type: none">- valvulopathies secondaires à une EI antérieure- patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique ou biologique- cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées
Gestes à haut risque de bactériémie	<ul style="list-style-type: none">- chirurgie dentaire invasive touchant la gencive, la région péri-apicale ou la muqueuse buccale- procédures chirurgicales/instrumentales d'une muqueuse préalablement infectée (peau, bronches, tube digestif, arbre génito-urinaire)
Antibioprophylaxie	<p style="text-align: center;">amoxicilline, 2 g per os ou intraveineux dans l'heure précédant le geste</p> <p style="text-align: center;">ou clindamycine 600 mg per os ou intraveineux dans l'heure précédant le geste en cas d'allergie aux bêtalactamines</p>