

Antibiothérapie des endocardites

Synthèse et prise de position réalisées par
le comité des référentiels de la SPILF et par l'AEPEI
à partir de :

***2015 ESC Guidelines for the management
of infective endocarditis*** (doi:10.1093/eurheartj/ehv319)



Avant-propos

- Les diapositives qui suivent ont été réalisées à partir des recommandations 2015 de l'ESC et adaptées, par le comité des référentiels de la SPILF et l'AEPEI, au contexte français.

Articles de références:

- Habib G et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- Tattevin P, Mainardi J-L. Analysis of the 2015 American and European guidelines for the management of infective endocarditis. Med Mal Infect 2016. doi:10.1016/j.medmal.2016.05.008.

5 nouveautés / points forts (1)



1. Rifampicine

- indiquée pour toutes les endocardites à staphylocoque sur valve prothétique
- d'emblée ou après 48 heures d'antibiothérapie

2. Gentamicine

- aucune indication dans les endocardites à staphylocoque sur valve native
- quand indiquée, dose unique journalière

3. Daptomycine

- toujours à fortes doses (≥ 10 mg/kg/j)
- En association sauf exception

5 nouveautés / points forts (2)



4. Ces recommandations privilégient les données issues des essais cliniques et études de cohortes à celles issues des modèles animaux.
5. Dans les recommandations européennes de 2015, un consensus a été obtenu pour la majorité des antibiothérapies, sauf pour le traitement des endocardites staphylococciques et le traitement empirique.



Durée de traitement

- Endocardite sur prothèse : 6 semaines
- Endocardite sur valve native : 2-6 semaines, selon la bactérie et son niveau de sensibilité
- En l'absence de chirurgie, le J0 de l'antibiothérapie est le 1^{er} jour d'obtention d'hémocultures négatives
- Si chirurgie cardiaque en cours de traitement, 2 situations :
 - culture valve positive : J0 de l'antibiothérapie = jour de chirurgie;
 - culture valve négative : J0 de l'antibiothérapie = date 1^{ère} hémoculture négative, avec durée minimale de traitement postopératoire de 14 jours.

Antibiothérapie des endocardites à streptocoques oraux et du groupe *bovis*



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires	
Souche sensible aux pénicillines (CMI < 0,125 mg/l) Streptocoques oraux et groupe <i>bovis</i>				
<i>Traitement standard : durée de 4 semaines</i>				
Pénicilline G ou Amoxicilline ou Ceftriaxone	12-18 million U/j, IV, en 4-6 injections ou en administration continue 100-200 mg/kg/j, IV en 4-6 injections 2 g/j, IV en 1 injection	4 4 4	Ce schéma de 4 semaines sans aminoside est préféré chez les patients > 65 ans et/ou avec insuffisance rénale ou atteinte du nerf vestibulo-cochléaire Durée de 6 semaines pour les endocardite sur valve prothétique	
<i>Traitement standard : durée de 2 semaines</i>				
Pénicilline G ou Amoxicilline ou Ceftriaxone Associé à Gentamicine ¹	12-18 million U/j, IV, en 4-6 injections ou en administration continue 100-200 mg/kg/j, IV en 4-6 injections 2 g/j, IV en une injection 3 mg/kg/jour, IV en 1 injection	2 2 2 2		Recommandé seulement chez les patients avec endocardite sur valve native non compliquée avec fonction rénale normale.
<i>Chez patient allergique aux bêta-lactamines</i>				
Vancomycine ²	30 à 60 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue (après une dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	4	Durée de 6 semaines pour les endocardites sur valve prothétique	

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine
2. Cible concentration sérique résiduelle (ou à l'équilibre) de vancomycine : 15-20 mg/L.

Antibiothérapie des endocardites à streptocoques oraux et du groupe *bovis*



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires	
Souche relativement sensible aux pénicillines (CMI 0,250-2 mg/l) Streptococcus oraux et groupe <i>bovis</i>				
Traitement standard				
Penicilline G ou Amoxicilline ou Ceftriaxone	24 million U/j, IV, en 4-6 injections ou en continu 200 mg/kg/j, IV en 4-6 injections 2 g/j, IV en 1 injection	4 4 4	Durée de 6 semaines recommandée pour les endocardites sur valve prothétique	
Associé à Gentamicine ¹	3 mg/kg/jour, IV en 1 injection	2		
Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines				
Vancomycine ² Associé à Gentamicine ¹	30 à 60 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue (après dose de charge de 15 à 30 mg/kg) 3 mg/kg/jour, IV en 1 injection	4 2		6 semaines pour les endocardites sur valve prothétique

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (<1mg/L) à évaluer 1 fois/semaine
2. Concentration sérique résiduelle (ou à l'équilibre) de vancomycine : 15-20 mg/L

Endocardites à staphylocoque : valve native



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Valves natives			
Staphylocoque sensible à méticilline			
(Cl)oxacilline ou Céfazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections 80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	Pas d'indication des aminosides pour l'endocardite à staphylocoques sur valve native
Allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique			
Céfazoline	80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	La SPILF et l'AEPEI ne recommandent pas l'usage du céfotaxime dans cette situation
Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à méticilline			
Vancomycine	30-60 mg/kg/j, IV en perfusion continue (après dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	4-6	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
Daptomycine	10 mg/kg/j, IV, une fois par jour	4-6	Alternative à la vancomycine pour les endocardites sur valve native surtout si : <ul style="list-style-type: none"> • CMI vancomycine >1 mg/l (daptomycine en bithérapie) ¹ • Echec thérapeutique sous vancomycine (daptomycine en bithérapie) ¹ • Insuffisance rénale non dialysée

1. Prendre avis spécialisé

Synthèse réalisée par la SPILF

Endocardites à staphylocoque : valve prothétique



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Valves prothétiques			
Staphylocoque sensible à méticilline			
(Cl)oxacilline ou Cefazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections 80-100 mg/kg/j en perfusion continue	6 6	
Avec Rifampicine et	10 mg/kg/j, IV ou PO en 1 ou 2 injections /prises	6	Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai
Gentamicine ¹	3 mg/kg/j, IV en 1 injection	2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)
Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à la méticilline			
Vancomycine ou	30-60 mg/kg/j IV, en perfusion continue (après une dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	6	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
Daptomycine Avec	10 mg/kg/j, IV, une fois par jour	6	Alternative à la vancomycine surtout si : • CMI vancomycine >1 mg/l • Echec thérapeutique sous vancomycine • Insuffisance rénale non dialysée
Rifampicine et	900 mg (< 70 kg) ou 1200 mg (> 70 kg), IV ou PO en 1 ou 2 injections ou prises	6	Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai
Gentamicine ¹	3 mg/kg/j, IV en 1 injection	2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine

Endocardites à staphylocoques (1)



- **Positionnement de la gentamicine**
 - Uniquement pour les endocardites sur valve prothétique, en 1 fois par jour
- **Positionnement des céphalosporines**
 - chez les patients allergiques à la pénicilline ayant présenté des réactions non anaphylactiques :
 - la cefazoline 80-100 mg/kg/j est le traitement de choix (recommandations SPILF-ANSM 2016 « Alternatives aux pénicillines M injectables »)
 - le céfotaxime ou la ceftriaxone ne doivent pas être utilisées (moins efficace, impact plus grand sur le microbiote)

Endocardites à staphylocoques (2)



- **Positionnement de la daptomycine**
 - Alternative à la vancomycine pour les endocardites sur valve prothétique et pour les endocardites sur valve native, surtout si :
 - CMI vancomycine > 1 mg/l
 - échec thérapeutique sous vancomycine
 - insuffisance rénale non dialysée
- **Modalités d'utilisation de la daptomycine**
 - **Bithérapie** si traitement de rattrapage après échec de la vancomycine OU CMI vancomycine > 1 mg/L
 - **Trithérapie** si endocardite sur prothèse
- **Modalités d'utilisation de la vancomycine**
 - 30-60 mg/kg/j en continu (après dose de charge de 15 à 30 mg/kg)
 - Objectif: concentration à l'équilibre 15-20 mg/l



Endocardites à staphylocoques (3)

- **Dans les endocardites sur prothèse:** il est possible de débiter la rifampicine simultanément aux 2 antibiotiques partenaires (gentamicine + vancomycine ou betalactamine)
- **Traitement alternatif par cotrimoxazole et clindamycine :** les rares données disponibles (étude monocentrique observationnelle), ne permettent pas de recommander cette alternative, d'autant que le cotrimoxazole est moins efficace que la vancomycine dans 2 essais randomisés

Endocardites à staphylocoques (4)

➤ Posologies

Molécule	Posologie	Administration
(Cl)oxacilline	150 mg/kg/j	En 4-6 injections IVL /j
Céfazoline	80-100 mg/kg/j	IVSE, après dose de charge de 2 g.
Gentamicine	3 mg/kg/j	1 injection en 30 min/j
Vancomycine	30-60 mg/kg/j	Perfusion continue après dose de charge de 15 à 30 mg/kg
Rifampicine	< 70 kg : 900 mg > 70 kg : 1200 mg	IV ou per os en 1 à 2 fois/j

Endocardites à *Enterococcus spp.*



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Souches sensibles aux bêta-lactamines et bas niveau de résistance à la gentamicine			
Amoxicilline <i>avec</i>	200 mg/kg/j, IV en 6 injections ou en continu	6	Premier choix chez les patients à haut risque de toxicité rénale ou oto-cochléaire des aminosides
Ceftriaxone	4g/j, IV en 2 injections	6	Premier choix pour les souches avec haut niveau de résistance aux aminosides pour l'endocardite à <i>E. faecalis</i> . L'association amoxicilline/ceftriaxone n'est pas active contre <i>E. faecium</i>
Amoxicilline <i>avec</i>	200 mg/kg/j, IV en 6 injections	4	Durée de 6 semaines recommandée pour les patients dont les symptômes évoluent depuis 3 mois ou si infection sur valve prothétique
Gentamicine ¹	3 mg/kg/j, IV en 1 injection	2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)
Vancomycine <i>avec</i>	30 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue	6	Exclusivement pour les allergies vraies aux pénicillines Objectif de concentrations résiduelle ou à l'équilibre = 15-20 mg/L
Gentamicine ¹	3 mg/kg/j, IV en 1 injection	2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine



Endocardite à *Enterococcus faecalis* (1)

- L'ampicilline est remplacée par l'amoxicilline.
- Si l'option amoxicilline/gentamicine est choisie, la gentamicine est administrée en 1 injection/j, pour une durée de 2 semaines.
- L'association vancomycine/gentamicine est à réserver aux allergies vraies aux pénicillines.
- L'objectif de concentration résiduelle ou à l'équilibre de vancomycine est de 15-20 mg/L

Endocardite à *Enterococcus faecalis* (2)

- L'association amoxicilline / ceftriaxone est à privilégier en cas de risque de toxicité rénale ou vestibulo-cochléaire des aminosides, notamment si DFG < 50 ml/mn
 - La ceftriaxone est administrée en 2 injections/jour
 - Traitement de 6 semaines, même si valve native
 - La ceftriaxone peut être remplacée par le céfotaxime

Endocardite à hémocultures négatives



<i>Brucella spp.</i>	Doxycycline (100 mg x 2/j) + cotrimoxazole (960 mg x 2/j) + rifampicine (300-600 mg/j) Durée ≥3-6 mois, PO
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxycycline (100 mg x 2/j) + hydroxychloroquine (200-600 mg/24 h) PO Durée >18 mois, voie orale
<i>Bartonella spp.</i>	Doxycycline (100 mg x 2/j), PO, 4 semaines + gentamicine (3 mg/kg/j) IV, 2 semaines
<i>Tropheryma whippiei</i>	Doxycycline (100 mg x 2/j) + hydroxychloroquine (200-600 mg/j) Durée ≥18 mois
<i>Mycoplasma spp.</i>	Lévofoxacine (500 mg x 2/j) IV ou PO Durée ≥ 6 mois
<i>Legionella spp.</i>	Lévofoxacine (500 mg x 2/j), durée > 6 semaines ou Clarithromycine (500 mg x 2/j) IV pendant 2 semaines puis PO pendant 4 semaines + rifampicine (300-1200 mg/j)

Traitement empirique initial en cas de signe de gravité avec présomption d'endocardite aiguë



Antibiotique	Dosage et voie	Classe (Niveau)	Commentaires
Endocardite communautaire sur valve native ou sur valve prothétique (≥ 12 mois post chirurgicale)			
Amoxicilline <i>avec</i> (Cl)Oxacilline	200 mg/kg/j, IV en 6 injections 150 mg/kg/j, IV, en 4-6 injections	IIa(C)	Patient avec endocardite à hémocultures négatives: avis infectiologue
Gentamicine ¹	3 mg/kg/j, IV, en 1 injection		
Vancomycine <i>avec</i> Gentamicine	30-60 mg/kg/j, IV en perfusion continue (après dose de charge de 30 mg/kg) 3 mg/kg/j, IV, en 1 injection		
Endocardite précoce sur valve prothétique (< 12 mois) ou nosocomiale ou associée aux soins			
Vancomycine ¹ <i>avec</i>	30 à 60 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue (après une dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	I(B)	Rifampicine : <ul style="list-style-type: none"> • Uniquement pour les valves prothétiques • Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai Pour les EI associés aux soins, si prévalence SARM > 5%, certains experts recommandent cloxaciline + vancomycine jusqu'à antibiogramme
Gentamicine ² <i>avec</i>	3 mg/kg/j, IV, en 1 injection	I(B)	
Rifampicine	900 mg (< 70 kg) ou 1200 mg (> 70 kg), IV ou PO en 1 ou 2 injections ou prises	I(B)	

1. Concentration sérique résiduelle (ou à l'équilibre) de vancomycine : 15-20 mg/L
2. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine

Positionnement de la SPILF

Traitement empirique des endocardites



Ce cadre doit être restreint et couvrir un nombre de situations très limité:

- Dans la plupart des cas, **il n'est pas nécessaire de débiter une antibiothérapie probabiliste en urgence**
- Aucune suspicion d'endocardite ne justifie un traitement sans avoir prélevé au moins 3 paires d'hémocultures et d'éventuels sites secondaires (arthrite, etc.)
- La complexité des situations incite à prendre en compte de nombreux paramètres (contage, terrain, évolutivité, porte d'entrée), idéalement dans une décision multidisciplinaire
- L'antibiothérapie sera adaptée secondairement aux résultats microbiologiques