

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1551

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Mathilde FRANCOIS

Le 19 Juin 2014

**ANTIBIOTHERAPIE DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES A
ENTEROCOQUES**

Directeur de thèse : Pr Bruno MARCHOU

JURY

Monsieur le Professeur MASSIP Patrice	Président
Monsieur le Professeur MARCHOU Bruno	Assesseur
Monsieur le Professeur DELOBEL Pierre	Assesseur
Madame le Docteur PORTE Lydie	Assesseur
Monsieur le Docteur GAUTIER Mathieu	Assesseur
Monsieur le Docteur GACHES Francis	Membre invité



Remerciements

Au professeur Patrice MASSIP, pour avoir généreusement accepté de présider mon Jury et de lire ce travail malgré un emploi du temps chargé... Merci d'être ce que vous êtes auprès des étudiants, externes et internes, au fil des visites dans le service.

Au professeur Bruno MARCHOU, pour avoir été la source de ce travail, et le moteur qui m'a permis de le mener à bien. Merci d'avoir aiguisé ma curiosité dans le domaine des maladies infectieuses par le biais d'un D.U. passionnant, le D.U.C.A.I.

Au professeur Pierre DELOBEL, merci d'avoir accepté de lire ce travail. Merci d'être un merveilleux exemple d'alliance entre la clinique et la recherche, deux mondes qui ne sont pas toujours incompatibles !

Au docteur Lydie PORTE, merci de m'avoir fait bénéficier de ton expertise clinique. Tu as participé à l'analyse de certains dossiers, et tu m'as permis une collaboration avec la clinique Pasteur.

Au docteur Mathieu GAUTIER, merci d'accepter de lire ce travail de l'œil du Cardiologue. Merci de l'intérêt que tu as porté à ce travail en acceptant d'analyser avec moi quelques dossiers. Merci à Lydie et Mathieu pour leur enthousiasme à mener des projets dans le domaine des endocardites !

Au docteur Francis GACHES, qui m'accueille actuellement dans un service incroyable... Merci pour ta passion à nous transmettre ce que tu sais... et la liste est longue !

A Guillaume MOULIS, qui a réalisé les statistiques de ce travail. Merci du temps que tu as passé pour tenter de construire avec nous une étude méthodologiquement correcte, merci pour tes conseils toujours pertinents et pour l'intérêt que tu as porté à ce travail.

Au docteur Pierre BRUNEL, cardiologue à la clinique Pasteur, et à ses collègues du service de CCV. Merci de m'avoir accueillie à la clinique et de m'avoir guidé dans ma prospection, à la recherche de nouveaux cas...

A Nathalie, Nelly, Danièle et Valérie : merci de votre gentillesse et de votre patience à rechercher les archives de Purpan ou de Pasteur...

Aux autres médecins du S.M.I.T. : Muriel, Alexa, Guillaume, pour votre disponibilité et votre sympathie. Merci de m'avoir fait découvrir un monde passionnant !

Au professeur Daniel ADOUE et au Dr Pierre COUGOUL, pour m'avoir fait découvrir la médecine interne.

Au professeur Jacques NINET, au professeur Arnaud HOT et à toute l'équipe du Pavillon O à Grange Blanche, pour m'avoir soutenue et confortée dans ce choix.

Au docteur Jean CAMPISTRON et à tout l'équipe de Réanimation du CHIVA, pour leur accueil et leur propension à faire la fête !

A Nelly FABRE, Alain VIGUIER, Pascal CINTAS, Françoise HUGUET, Odile BEYNE-RAUZY, Delphine BONNET, et à tous les médecins qui m'ont donné envie de poursuivre dans cette voie.

A Alexandre, Marie-Jo, Sébastien, Stéphanie, Corine, Daniel et à toute l'équipe du service de Médecine à l'hôpital Joseph Ducuing : pour être le plus chaleureux des services de médecine interne toulousains !

A Nicolas BLANCHARD, Myriam WLODARCZYK, Antoine BERRY et à toute l'équipe Inserm de parasitologie à Purpan. Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche, merci pour votre ouverture d'esprit et pour l'accueil que vous m'avez fait.

A mes parents, chez qui j'ai débuté la rédaction de ce travail l'année dernière. Merci pour votre soutien au fil des années et au cours de l'Été 2013 en particulier !

A Alexandre, Solène et Xavier, pour vos encouragements et vos conseils techniques...

A mes grands-parents de Paris, pour votre gentillesse et votre accueil quel que soit le jour et l'heure...

A mon grand-père de Castres, à Florence et Jean-Louis, à Marie-Bénédicte, à Monique et Guy, pour m'avoir soutenue et accueillie au cours de mon internat.

A Isabelle, pour m'avoir promené dans Ramonville avec une cheville en moins !

A toute ma famille...

A Klervi, Violaine, Philippe, Jacques, Antoine, Charlotte D., Meltem, Agnès T., Laura, Gary, Vanessa, Noura, Mélodie, Noémie, Delphine, Florence A., Marie B., Lise, Olivier, Christophe, Orélie, Emilie C., Célia, Valéria, Albano, Emilie N., et à mes amis de Rennes, Toulouse et Lyon.

A Marie L., Virginie, Marie-Christine D., Philippe C., Philippe M., Patrick et aux membres du Club Alpin de Toulouse, pour tous les moments partagés ensemble à la montagne ou en falaise.

A Fabien, qui a relu l'intégralité de ce travail, et à sa famille. Merci d'être la prune de mes yeux.

Abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

AG : aminoglycoside.

ATB : antibiothérapie.

AVC : accident de la voie publique

AVC : accident vasculaire cérébral.

¹⁴C : carbone 14.

CDJP : critère de jugement principal.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CIM-10 : classification internationale des maladies, dixième version.

CMI : concentration minimale inhibitrice.

DAI : défibrillateur automatique implantable.

DFG : débit de filtration glomérulaire.

DUJ : dose unique journalière

EECC : estimated endogenous creatinine clearance (formule dépendant du sexe, du poids, de l'âge et de la créatinine sérique, détaillée dans l'annexe 5).

EI : endocardite infectieuse.

Entérocoque HNR : entérocoque de haut niveau de résistance aux aminoglycosides.

ETT/ETO : échocardiographie transthoracique/ transoesophagienne.

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

IC : insuffisance cardiaque.

IIQ : intervalle interquartile.

IRC : Insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine estimée par la formule MDRD < 60 mL/min).

MDRD: Modified Diet Renal Disease.

PBS : pouvoir bactéricide du sérum.

PLP : protéine liant les pénicillines.

PTH : prothèse totale de hanche.

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise.

UFC : unité formant colonies.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Sommaire

Introduction.....	12
Synthèse bibliographique.....	14
Aminosides et endocardites infectieuses à entérocoques	14
Résistance des entérocoques aux aminoglycosides.	14
Toxicité des aminoglycosides	15
Toxicité cochléo-vestibulaire.....	16
Toxicité néphrologique.....	16
Physiopathologie.....	16
Facteurs de risque de néphrotoxicité.....	18
Administration uni ou pluriquotidienne des aminoglycosides	18
Durée de traitement par aminoglycosides	19
Antibiothérapie des endocardites à entérocoques : recommandations et alternatives thérapeutiques.	20
Raccourcir la durée de bithérapie comprenant des aminoglycosides ?	20
Associer 2 bêta-lactamines pour obtenir une synergie d'action ?.....	23
Monothérapie par pénicilline A à forte dose ?	26
Teicoplanine et endocardites infectieuses à entérocoques	27
Teicoplanine et endocardites infectieuses expérimentales.	27
Teicoplanine et endocardites infectieuses à bactéries à Gram positif chez l'Homme.	29
Teicoplanine et infections à entérocoques chez l'Homme.....	30
Patients et méthodes	33
Base de données	33
Population de l'étude	33
Critères d'inclusion	33
Critères d'exclusion	33

Recueil des données	34
Suivi	34
Deux études : construction et critères de jugements	34
Préalable : étude de la mortalité globale	34
Première étude : de l'intérêt à poursuivre les aminoglycosides au-delà de 15 jours d'antibiothérapie.	35
Deuxième étude : de l'usage de la teicoplanine.....	36
Statistiques	37
Statistiques descriptives.....	37
Analyse du critère de jugement principal et du critère composite « échec bactériologique + létalité »	37
Mortalité	38
Résultats	39
Population étudiée	39
Etude de la mortalité globale	42
Première étude : durée de traitement par aminoglycoside	43
Caractéristiques démographiques et cliniques	43
Caractéristiques générales de la population de l'étude.....	43
Comparaison des groupes AG≤15 (groupe 1) et AG>15 (groupe 2).....	44
Modalités du traitement par aminoglycosides	47
Critère de jugement principal : échec bactériologique	48
Critère composite : échec bactériologique ou létalité	50
Complications cardiaques	51
Complications septiques	52
Complications emboliques	52
Localisations septiques secondaires.....	53
Effets secondaires sous traitement antibiotique	53
Toxicité rénale	53
Autres effets indésirables.....	54
Recours à la chirurgie	55
Mortalité et létalité	57
Mortalité.....	57

Létalité.....	58
Description clinique des cas de décès : voir annexe 4.	58
Deuxième étude : usage de la teicoplanine	59
Caractéristiques des patients.....	59
Modalités du traitement par teicoplanine.....	62
Critère de jugement principal : échec bactériologique	63
Mortalité et létalité.....	64
Critère composite : échec bactériologique et létalité	65
Effets indésirables sous antibiothérapie.....	66
Recours à la chirurgie	67
Discussion.....	69
Sélection des patients, mortalité globale et létalité	69
Durée du traitement par aminoglycosides	69
Gentamicine : une, deux ou trois injections par jour ?	72
Antibiothérapie par teicoplanine	73
Conclusion.....	76
Références.....	77
Annexes.....	83
Annexe 1. Agents pathogènes identifiés dans 1046 cas d'EI répertoriés au CHU de Toulouse de 1997 à 2012.....	83
Annexe 2. Formulaire de saisie des données.	85
Annexe 3. Score de Charlson ajusté sur l'âge.....	87
Annexe 4. Létalité de l'endocardite infectieuse.	88
Annexe 5. Mortalité : histoire clinique des patients décédés au cours du suivi (n=39).....	90
Endocardites sur valves natives.	90
Endocardites sur valves prothétiques.....	96
Annexe 6. Formules de la clairance de la créatinine EECC.	100

Tableaux et figures

Tableau 1. Profil de sensibilité des gènes de résistance aux aminoglycosides présents chez les entérocoques. D'après Chow et al., CID, 2000.....	15
Figure 1. Mécanismes expliquant la toxicité tubulaire directe de la gentamicine. D'après Lopez-Novoata et al., Kidney international, 2011.	17
Tableau 2. Facteurs de risque de néphrotoxicité des aminoglycosides liés au patient, aux caractéristiques du traitement et à l'usage concomitant d'autres médicaments. D'après Lopez-Novoata et al., Kidney international, 2011.....	18
Figure 2. Durée de bithérapie comprenant des aminoglycosides pour les 75 épisodes d'EI à entérocoque qui ont guéri. D'après Olaison et al., CID, 2001.....	21
Tableau 3. Taux de guérison des EI à entérocoque sous bithérapie associant inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne et AG : résultats obtenus dans différentes études. D'après Olaison et al., CID, 2001.....	21
Tableau 4. Complications et devenir des patients traités pour EI à <i>E. faecalis</i> traités selon les recommandations avant et après Janvier 2007. D'après Dahl et al., Circulation, 2013.....	22
Tableau 5. Sensibilité aux antibiotiques de 10 souches d' <i>E. faecalis</i> HNR et effet synergique <i>in vitro</i> . D'après Gavalda et al., AAC, 1999.....	23
Figure 3. Sensibilité aux antibiotiques <i>in vitro</i> de 50 souches d' <i>E. faecalis</i> . D'après Mainardi et al., AAC, 1995.....	24
Figure 4. Saturation des PLP d'une souche d' <i>E. faecalis</i> JH2-2 par l'amoxicilline seule, le céfotaxime (seul, ou l'association des deux. Mainardi et al., AAC, 1995.....	24
Tableau 6. EI expérimentales chez le lapin à <i>E. faecalis</i> EF91 : survie et titres bactériens dans les végétations après 3 jours d'antibiothérapie, en utilisant une pharmacocinétique « human-like » (H-L). D'après Gavalda et al., JAC, 2003.....	25
Tableau 7. Devenir de 246 patients traités par ampicilline-ceftriaxone ou ampicilline-gentamicine pour EI à <i>E. faecalis</i> . D'après Fernandez-Hidalgo et al., CID, 2013.....	26
Tableau 8. Efficacité thérapeutique de la teicoplanine dans l'EI à entérocoque : titre bactérien par gramme de végétation. D'après Sullam PM et al., AAC, 1984.....	29
Tableau 9. Antibiotiques associés au traitement par teicoplanine. D'après Wilson et al., JAC, 1996.....	30
Tableau 10. Teicoplanine dans 7 cas d'EI à entérocoques : relation entre sensibilité des pathogènes <i>in vitro</i> et évolution clinique. D'après Venditti et al., JAC, 1997.....	32
Figure 5. Construction de la première étude.....	36
Figure 6. Agents pathogènes identifiés dans les hémocultures pour les patients traités au CHU de Toulouse (n=1046).....	39

Figure 7. Population étudiée.....	40
Figure 8. Probabilité de survie (n=67).....	42
Figure 9. Population de la première étude : groupes AG≤15 et AG>15.....	43
Tableau 11. Caractéristiques cliniques et démographiques des patients des groupes AG ≤ 15 (groupe 1) et AG > 15 (groupe 2).....	45
Tableau 12. Caractéristiques cliniques et portes d'entrées des endocardites.....	46
Figure 10. Distribution des patients selon la durée de traitement par aminoglycosides.....	47
Tableau 13. Modalités du traitement par aminoglycosides.....	48
Tableau 14. Echecs bactériologiques.....	48
Figure 11. Echecs bactériologiques : survenue au cours du temps.....	49
Figure 12. Echecs bactériologiques ou létalité.....	51
Tableau 15. Complications cardiaques.....	52
Tableau 16. Complications septiques emboliques et foyers infectieux secondaires.....	53
Tableau 17. Effets secondaires sous aminoglycosides et sous antibiothérapie.....	55
Tableau 18. Traitement chirurgical : indications opératoires et mise en œuvre.....	56
Figure 13. Mortalité, n=67.....	57
Tableau 19. Mortalité et létalité.....	58
Figure 14. Population de la deuxième étude : groupes Teicoplanine et Pénicilline.....	59
Tableau 20. Caractéristiques cliniques et démographiques des patients.....	60
Tableau 21. Caractéristiques des endocardites.....	62
Tableau 22. Modalités du traitement par teicoplanine en relais des pénicillines.....	63
Tableau 23. Echecs bactériologiques.....	63
Figure 15. . Echecs bactériologiques : survenue au cours du temps.....	64
Figure 16. Survie dans les groupes teicoplanine et pénicilline.....	65
Figure 17. Echec bactériologique ou létalité liée à l'endocardite dans les groupes teicoplanine et pénicilline.....	66
Tableau 24. Effets indésirables sous antibiothérapie.....	67
Tableau 25. Recours à la chirurgie.....	68

Introduction

Les entérocoques sont la troisième cause d'endocardite infectieuse (EI). Après les staphylocoques et les streptocoques oraux, ils représentent 10 à 14% de l'ensemble des cas d'EI (1). La prévalence des endocardites à entérocoques tend à augmenter, probablement en relation avec l'augmentation de l'incidence des bactériémies à entérocoques d'origine digestive et urologique (2,3). En Amérique du Nord, les entérocoques représentent la deuxième cause des endocardites infectieuses, devant les streptocoques oraux et les streptocoques du groupe D. Le taux de mortalité est élevé, intermédiaire entre ceux rapportés aux EI à streptocoque et à staphylocoque. Dans une étude prospective récente, le taux de mortalité à un an était de 28,9% (4). A noter l'absence d'amélioration de la survie dans les endocardites à entérocoques au cours des trente dernières années (5).

Les recommandations ESC 2009 (European Society of Cardiology) et AHA 2005 (American Heart Association) préconisent toutes deux une antibiothérapie de 4 à 6 semaines associant un antibiotique inhibant la synthèse de la paroi bactérienne (c'est-à-dire une pénicilline ou la vancomycine) et un aminoglycoside (de préférence, la gentamicine) pour traiter les endocardites à entérocoques n'ayant pas de résistance de haut niveau aux aminoglycosides (6,7). Cependant, les patients ayant une endocardite à entérocoque ont généralement plus de comorbidités et sont en moyenne plus âgés que l'ensemble des patients traités pour EI (5). Dans la cohorte de l'ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis- Prospective Cohort Study), l'âge moyen des patients admis pour endocardite à entérocoque était de 65,5 ans, 22,4% d'entre eux étaient diabétiques, et 11,2% étaient porteurs d'une néoplasie (4). Les aminoglycosides (AG) étant néphrotoxiques, surtout après un usage prolongé, la question de la durée optimale de bithérapie pour obtenir un taux de guérison suffisant mais éviter les effets secondaires sur la fonction rénale est essentielle à résoudre (8).

Parmi les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne, on trouve les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), auxquels les entérocoques sont naturellement sensibles. La vancomycine est l'antibiotique recommandé en première intention en cas d'allergie aux pénicillines ou en cas d'entérocoque résistant aux pénicillines, mais la place de la teicoplanine reste à établir. Moins néphrotoxique que la vancomycine, la teicoplanine a été proposée par plusieurs équipes comme alternative aux pénicillines au cours du traitement des EI à cocci à Gram positif, et au cours du traitement d'infections à entérocoques, avec des résultats encourageants. Sa faible toxicité et sa longue demi-vie en font un candidat intéressant en relais de la bithérapie

par inhibiteur de la synthèse de la paroi et AG, et la teicoplanine est déjà utilisée en pratique clinique dans des cas sélectionnés d'EI à entérocoque au CHU de Toulouse.

Notre étude vise à évaluer le devenir des patients traités pour endocardite à entérocoque à Toulouse, durant la période 1997-2012, pour tenter de répondre à deux questions principales :

- 1- Y a-t-il un bénéfice à prolonger l'association des aminoglycosides aux antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne pendant plus de 15 jours ?

Dans cette partie, nous comparerons les patients traités par AG durant 15 jours ou moins à ceux traités plus de 15 jours. Le critère de jugement principal sera l'échec bactériologique, défini comme la présence d'hémocultures positives à entérocoque (de même souche que celle isolée au diagnostic) à partir du seizième jour d'antibiothérapie adaptée. Les critères secondaires seront la mortalité, la létalité (définie comme la mortalité directement imputable à l'épisode d'EI), les complications cardiaques et septiques survenues après le quinzième jour d'antibiothérapie, et la survenue d'effets indésirables sous antibiothérapie.

- 2- Quelle est l'efficacité d'un traitement par teicoplanine en relais d'une association comprenant un inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne et un aminoglycoside ?

Nous tenterons de répondre à cette question en comparant les patients traités par pénicilline durant toute la durée de l'antibiothérapie, et ceux ayant reçu une antibiothérapie par teicoplanine pour une durée supérieure ou égale à 14 jours soit d'emblée, soit en relais d'un traitement par pénicilline. Le critère de jugement principal sera la survenue d'un échec bactériologique (défini comme la présence d'hémocultures positives à entérocoque) après la fin de l'antibiothérapie. Les critères de jugement secondaires seront la mortalité, la létalité, et la survenue d'effets indésirables majeurs sous antibiothérapie.

Synthèse bibliographique

Aminosides et endocardites infectieuses à entérocoques.

Les pénicillines ont une activité bactériostatique sur les entérocoques, et différentes études ont montré une amélioration significative des taux de guérison des EI à entérocoque traitées par des associations pénicilline et aminoglycoside (9). Depuis la découverte de la streptomycine en 1944, les AG sont largement employés en pratique clinique, notamment dans le traitement empirique des sepsis sévères, et dans le traitement des EI à cocci à Gram positif. Ils ont une activité bactéricide sur un large spectre de pathogènes. Ils sont actifs sur les bactéries à Gram négatif aérobies, à l'exception des espèces *S. maltophilia*, *B. cepacia* et *P. multocida* ; et sur certains germes à Gram positif : *L. monocytogenes* et Staphylocoques sensibles à la méticilline.

Résistance des entérocoques aux aminoglycosides.

Streptocoques et entérocoques ont une résistance naturelle aux aminosides. Les entérocoques ont un métabolisme anaérobie facultatif qui limite l'entrée des AG (10). En effet, le transport des AG à travers la membrane cytoplasmique des bactéries est un mécanisme oxygène-dépendant. Les AG sont donc inactifs sur les pathogènes anaérobies et faiblement actifs dans un environnement anaérobie (abcès). L'addition d'un antibiotique qui interfère avec la synthèse de la paroi, bêtalactamine ou glycopeptide, accroît nettement l'entrée des AG à l'intérieur de l'entérocoque, et permet d'obtenir une activité bactéricide (11). Les AG se lient à la sous-unité 30S des ribosomes bactériens, induisant une modification conformationnelle au niveau de l'ARN 16S (12). Cette modification permet la liaison d'ARN de transfert non apparenté, entraînant de nombreuses erreurs de traductions, avec production de protéines anormales (13). Cela stimule la formation de radicaux libres, conduisant à la mort bactérienne (14).

Les entérocoques peuvent acquérir des gènes de résistance aux AG, ce qui leur confère une résistance de haut niveau aux AG (CMI le plus souvent $\geq 2000 \mu\text{g/mL}$), empêchant l'effet synergique avec les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi. Le plus souvent, la bactérie acquiert une « enzyme modifiant les AG » (AME pour Aminoglycoside Modifying Enzyme), ce qui lui confère une résistance de haut niveau à un ou plusieurs AG. Par exemple, les entérocoques porteurs de l'enzyme bifonctionnelle Aac (6')-Ie-aph (2'')-Ia sont résistants à la plupart des AG disponibles en pratique

clinique (gentamicine, tobramycine, amikacine, kanamycine et netilmicine), mais pas à la streptomycine. Le **Tableau 1** présente les principaux gènes codant pour les « enzymes modifiant les AG » (11). Plus rarement, les bactéries acquièrent un gène codant pour une ARN 16s méthyltransférase, aboutissant à une modification de l'ARN ribosomal, et à une résistance de classe aux AG. Les deux types d'enzymes de résistance (AME et ARN 16s méthyltransférase) sont fréquemment présentes sur des pathogènes issus d'Asie. Les gènes de résistance aux AG peuvent provenir de plasmides contenant également des séquences de résistance aux fluoroquinolones ou des bêtalactamases à spectre élargi (15).

Tableau 2. Profil de sensibilité des gènes de résistance aux aminoglycosides présents chez les entérocoques. D'après Chow et al., CID, 2000. (11)

Gène de résistance	Aminoglycoside							
	Gentamicine	Tobramycine	Amikacine	Kanamycine	Netilmicine	Dibékacine	Streptomycine	Arbékacine
<i>aac(6)-Ie-aph(2)-Ia</i>	R	R	R	R	R	R	S	S ¹
<i>aph(2)-Ib</i>	R	R	S	R	R	R	S	S
<i>aph(2)-Ic</i>	R	R	S	R	S	S	S	S
<i>aph(2)-Id</i>	R	R	S	R	R	R	S	S
<i>aph(3)-IIIa</i>	S	S	R	R	S	S	S	S
<i>aac(6)-Ii</i>	S	R	S	R	R	NT	S	NT
<i>ant(3)-Ia</i>	S	S	S	S	S	S	R	S
<i>ant(4)-Ia</i>	S	R	R	R	S	NT	S	S
<i>ant(6)-Ia</i>	S	S	S	S	S	S	R	S

NT : non testé ; R : résistance de haut niveau ; S : sensibilité aux AG en association avec un agent inhibiteur de la paroi bactérienne ; S¹ : 40% des souches testées sont sensibles à l'arbékacine.

Toxicité des aminoglycosides.

Malgré leur activité bactéricide sur les entérocoques n'ayant pas acquis de gène de résistance, les AG voient leur usage limité en pratique clinique par leur toxicité, le plus souvent cochléo-vestibulaire ou néphrologique, et plus rarement neuromusculaire, favorisée par l'existence d'une pathologie de la jonction neuromusculaire (myasthénie, syndrome myasthéniforme observé au cours du botulisme), par l'administration concomitante d'agents myorelaxants ou par une hypocalcémie (16).

Toxicité cochléo-vestibulaire.

Les AG ont la propriété de se fixer aux ribosomes des mitochondries des cellules eucaryotes, entraînant la production de radicaux libres toxiques pour les cellules ciliées de l'oreille interne (17). Cela se traduit par une surdité prédominant dans les aigus, observée le plus souvent chez des patients âgés et ayant reçu un traitement prolongé. En dehors de cette toxicité temps-dépendante, des cas de surdité profonde et irréversible ont été rapportés après exposition à de très faibles doses d'AG chez des sujets prédisposés, porteur d'une mutation des ribosomes mitochondriaux (mutation A1555G), par réaction idiosyncrasique (18). La fréquence de complications cochléaires sous AG est estimée à environ 25% des patients traités, avec des variations selon la durée d'exposition, et la nature de l'AG utilisé (toxicité plus fréquente avec l'amikacine). En revanche, certains travaux ont mis en évidence un effet protecteur de l'aspirine ou, chez des sujets hémodialysés, de la N-acétylcystéine sur la toxicité cochléaire liée à la gentamicine (19,20).

L'incidence des complications vestibulaires a été évaluée à 2,2% des sujets traités par AG, mais cette donnée est très probablement sous-évaluée du fait de l'absence de dépistage systématique, des difficultés diagnostiques en cas d'atteinte vestibulaire bilatérale (troubles de l'équilibre parfois sans grand vertige ni syndrome vestibulaire clinique) ou retardée. Par extrapolation des données pédiatriques, la toxicité vestibulaire des AG semble être le plus souvent un phénomène dose-dépendant (21) ; cependant, dans une série récente de 103 patients ayant développé une atteinte vestibulaire sévère sous AG, 6% d'entre eux n'avaient reçu qu'une seule dose d'AG (22). Les AG le plus souvent responsables de complications vestibulaires sont la streptomycine et la gentamicine, c'est -à-dire les AG recommandés dans le traitement des EI à entérocoques (23).

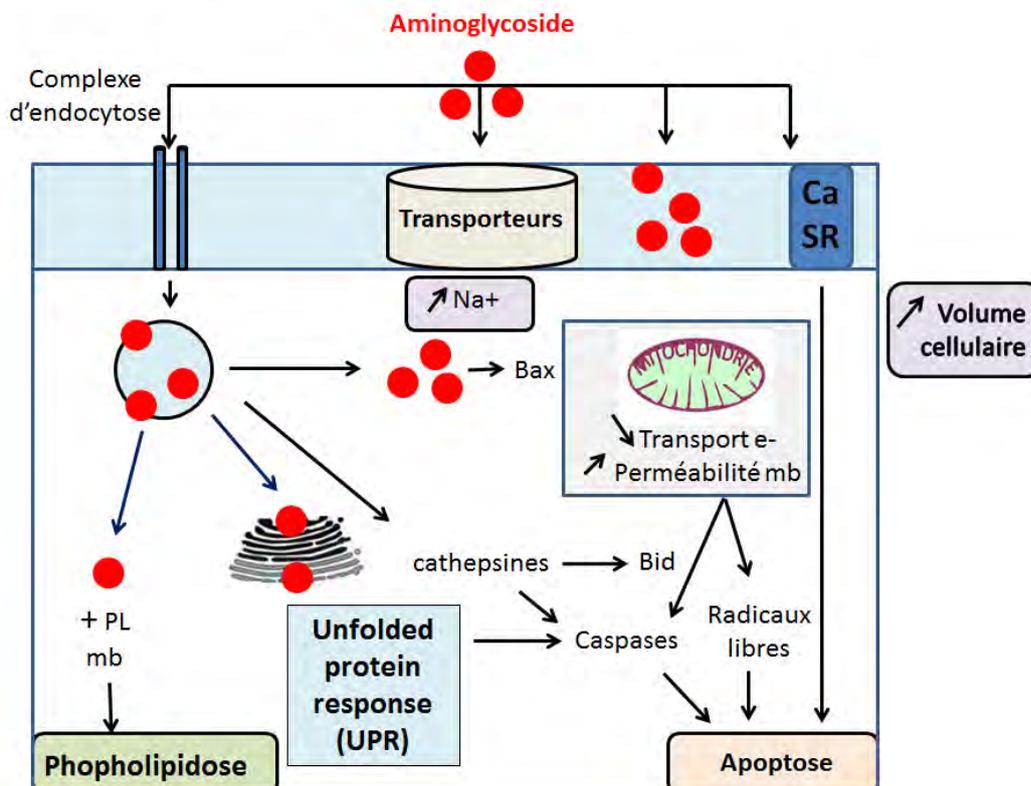
Toxicité néphrologique.

Physiopathologie.

La toxicité rénale des AG est un effet secondaire fréquent, rapporté dans 10 à 25% des cas selon les séries (14). Elle se traduit le plus souvent par une insuffisance rénale aiguë, sans oligurie, parfois associée à une protéinurie, à une glycosurie, à une aminoacidurie et à des troubles hydro-électrolytiques avec hypercalciurie, hypocalcémie, hypermagnésurie, hypomagnésémie. La toxicité des AG sur les cellules tubulaires (notamment celles du tube contourné proximal) explique en partie leur

néphrotoxicité. Dans une étude consacrée à la néphrotoxicité de la gentamicine, Lopez-Novotoata et son équipe montrent qu'elle est responsable d'une toxicité tubulaire directe en entraînant la mort des cellules tubulaires par apoptose dépendante de l'ATP initialement (**Figure 1**) et par nécrose (après épuisement des réserves d'ATP), mais aussi indirecte en inhibant des transporteurs de la bordure en brosse et de la membrane basolatérale comme la Na+K+adénosine-triphosphatase (**24**). Dans la même publication, les auteurs montrent que la chute du débit de filtration glomérulaire (DFG) sous AG ne résulte pas de la dysfonction tubulaire seule, mais de son intrication avec une dysfonction glomérulaire et vasculaire : la gentamicine induit une contraction des cellules mésangiales (avec réduction du coefficient d'ultrafiltration), un œdème et une perte de sélectivité au niveau de la barrière de filtration glomérulaire (neutralisation de sa charge négative par les composés polycationiques des AG). D'autre part, elle induit une réduction du flux sanguin rénal en favorisant la production de médiateurs vasoconstricteurs (endothéline-1, platelet-activated-factor, angiotensine II) au sein de l'arbre rénal, et en inhibant directement la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires.

Figure 1. Mécanismes expliquant la toxicité tubulaire directe de la gentamicine. D'après Lopez-Novotoata et al., Kidney international, 2011. ⁽²⁴⁾



Bid, bax: protéines pro-apoptotiques; CaSR: calcium-sensing récepteur; RE :réticulum endoplasmique ; PL : phospholipides ; mb : membranaire(s) ; e- : électrons et UPR : réponse au stress liée à l'accumulation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique (unfolded protein response).

Facteurs de risque de néphrotoxicité.

La néphrotoxicité des AG est favorisée par des facteurs de risque liés au patient (âge avancé, insuffisance rénale préalable, insuffisance hépatique, grossesse), et par l'usage concomitant d'autres néphrotoxiques, au premier rang desquels les produits de contrastes iodés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les diurétiques, et la vancomycine (**Tableau 2**). Elle varie également selon les modalités d'administration du traitement par AG, augmentant avec la durée du traitement et la dose totale journalière. En revanche, dans le traitement des EI, les données de la littérature montrent que l'administration des AG en une ou plusieurs doses journalières n'a pas d'incidence significative sur leur toxicité rénale.

Tableau 2. Facteurs de risque de néphrotoxicité des aminoglycosides liés au patient, aux caractéristiques du traitement et à l'usage concomitant d'autres médicaments. D'après Lopez-Novoata et al., *Kidney international*, 2011. ⁽²⁴⁾

Patient	Traitement	Utilisation concomitante d'autres toxiques
Age avancé Insuffisance rénale chronique Grossesse Déshydratation Réduction néphronique Hypothyroïdie Insuffisance hépatique Acidose métabolique Déplétion sodée	Durée prolongée Posologie élevée Doses multiples journalières	AINS Diurétiques Amphotéricine B Vancomycine, céphalosporines Cisplatine Ciclosporine Produits de contraste iodés

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Administration uni ou pluriquotidienne des aminoglycosides.

Les recommandations européennes et américaines préconisent une administration des AG en 2 ou 3 injections par jour dans le traitement des EI à entérocoque, en vertu d'observations expérimentales déjà anciennes : en 1990, une équipe française avait montré dans un modèle d'EI à *E. faecalis* chez le lapin une réduction plus importante du titre bactérien dans les végétations après 4 jours d'antibiothérapie avec l'association pénicilline G - nétilmicine 4 mg/kg trois fois par jours qu'avec l'association pénicilline G – nétilmicine 12 mg/kg une fois par jour (**25**).

Cependant, des travaux plus récents ont remis en cause cette supériorité d'efficacité des AG en administration pluriquotidienne. Dans un modèle similaire d'EI à

E. faecalis chez le lapin, une équipe espagnole démontre une équivalence d'efficacité des associations ampicilline plus gentamicine 2 mg/kg trois fois par jour et ampicilline plus gentamicine 6 mg/kg une fois par jour (26). Chez l'Homme, un essai contrôlé randomisé mené au Danemark chez 71 patients porteurs d'EI a comparé l'administration de la gentamicine en une ou deux doses journalières. Il s'agissait le plus souvent d'EI à streptocoque (60% des patients) ou à entérocoque (20% des patients). La gentamicine était administrée pendant une durée moyenne similaire (7 jours en moyenne), et à une posologie totale journalière équivalente dans les deux groupes (3 mg/kg /jour initialement puis adaptation de la posologie selon la gentamicinémie résiduelle). La baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) était similaire dans les groupes recevant la gentamicine en une administration journalière (- 17%) et en deux administrations (- 20,4% par rapport au DFG à l'admission). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de mortalité intra hospitalière, à un mois et à trois mois (27). L'interprétation de ce dernier résultat est limitée par le design de l'étude (dans laquelle la mortalité n'est qu'un critère secondaire) et par les critères d'inclusion (les patients les plus sévères et ceux porteurs d'EI à Staphylocoque étaient exclus de l'étude, ce qui se traduit par un taux de mortalité très faible dans les deux groupes). En définitive, cette étude objective une néphrotoxicité équivalente et suggère une efficacité similaire des AG utilisés en une ou deux doses journalières.

Durée de traitement par aminoglycosides.

La toxicité rénale des AG augmente avec la durée d'administration. Les études menées dans l'endocardite à *S. aureus* soulignent l'existence d'une altération significative de la fonction rénale dès les premiers jours de traitement par AG : ainsi, une baisse du DFG était observée chez 27% des patients qui avaient reçu 4 jours de gentamicine (administrée à la dose de 1 mg/kg toutes les 8 heures) et chez 8% des patients qui n'en avaient pas reçu (28). Dans une étude de cohorte menée entre 2002 et 2007 chez 373 patients admis pour EI, une équipe danoise montre une baisse significative du DFG (estimé par le calcul de la clairance de la créatinine EECC) uniquement dans le groupe ayant reçu un traitement comprenant un AG. Par ailleurs, ces travaux mettent en évidence une corrélation entre l'importance de la baisse du DFG et le nombre de jours de traitement par AG : le DFG diminuait en moyenne de 0,5% par jour de gentamicine reçu. Cependant, l'altération de la fonction rénale sous traitement n'était pas corrélée à une augmentation de la mortalité à long-terme (29).

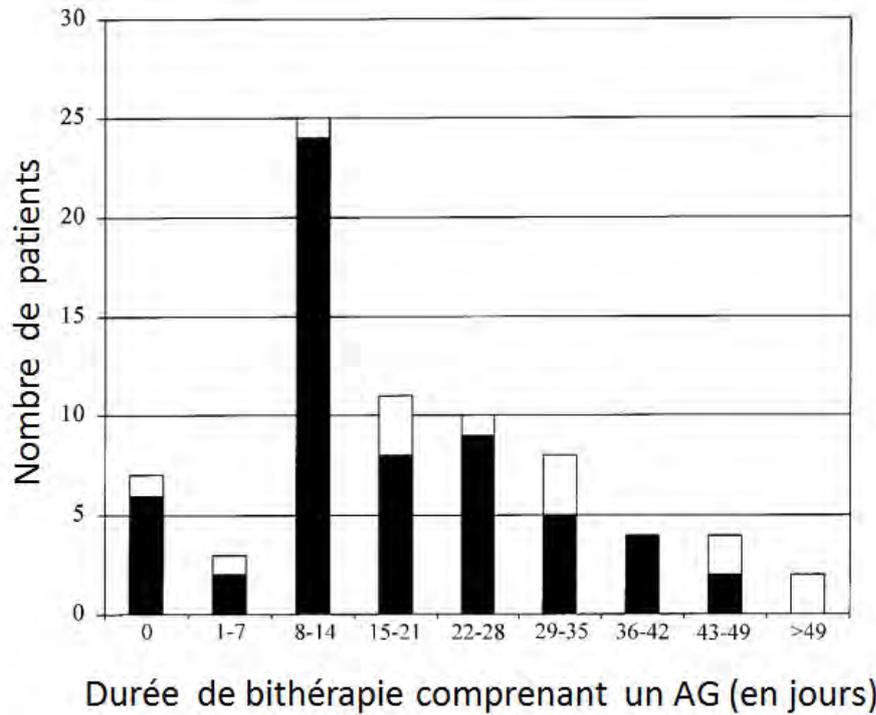
Antibiothérapie des endocardites à entérocoques : recommandations et alternatives thérapeutiques.

En termes d'antibiothérapie des endocardites à entérocoques, les principales recommandations internationales, européennes (ESC 2009) et américaines (AHA 2005) préconisent une bithérapie associant un agent inhibiteur de la synthèse de la paroi (bétalactamine ou glycopeptide) et un aminoglycoside pendant toute la durée du traitement, c'est-à-dire 4 à 6 semaines (6,7). De façon récente, l'augmentation de la fréquence des souches d'entérocoques hautement résistants aux AG et le retentissement important des effets secondaires cochléo-vestibulaires et néphrologiques dans une population de patients de plus en plus âgés ont amené certaines équipes à proposer des alternatives thérapeutiques.

Raccourcir la durée de bithérapie comprenant des aminoglycosides ?

Deux études observationnelles scandinaves décrivent le devenir de patients traités par une bithérapie comprenant une durée raccourcie d'AG. En 2002, une équipe suédoise rapporte une série de 93 patients, traités entre 1995 et 1999 pour une EI à entérocoque. Les patients recevaient une antibiothérapie par inhibiteur de la synthèse de la paroi pour une durée médiane de 42 jours. Celui-ci était donné en association avec un AG (gentamicine, tobramycine ou nétilmicine à 3 mg/kg/ jour pour les patients ayant une fonction rénale normale) pendant une durée médiane de 15 jours (**Figure 2**). Le taux de guérison à 3 mois était de 81%, c'est-dire comparable ou supérieur aux séries de la littérature dans lesquels les AG étaient poursuivis durant toute la durée d'antibiothérapie (**Tableau 3**). La mortalité sous traitement était de 16%, et le taux de rechute de 3% (avec une durée médiane de suivi de 3 mois). La responsabilité d'une durée raccourcie du traitement par AG semblait improbable pour chacun des 15 cas de décès sous traitement, sous réserve du caractère rétrospectif de l'étude (5). Les auteurs concluaient en proposant une durée d'antibiothérapie par AG raccourcie à 2 à 3 semaines dans le traitement des EI à entérocoque, à l'exception des situations suivantes : EI sur valve prothétique, végétations de grande taille, délai diagnostique supérieur à 3 mois, ou souche de sensibilité diminuée aux antibiotiques.

Figure 2. Durée de bithérapie comprenant des aminoglycosides pour les 75 épisodes d'EI à entérocoque qui ont guéri. D'après Olaison et al., CID, 2001.⁽⁵⁾



Bâtonnets blancs : recours à la chirurgie à la phase aiguë ; bâtonnets noirs : pas de recours à la chirurgie à la phase aiguë.

Tableau 3. Taux de guérison des EI à entérocoque sous bithérapie associant inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne et AG : résultats obtenus dans différentes études. D'après Olaison et al., CID, 2001.⁽⁵⁾

Auteurs	Année de l'étude	Nombre de cas	Guérison (%)	Durée d'antibiothérapie en jours	
				Inhibiteur de la paroi	Aminoglycoside
Geraci and Martin	1954	14	50	38	38
Vogler et al.	1962	13	77	—	—
Mandell et al.	1970	36	83	42 ^a	42 ^a
Moellering et al.	1974	14	57	36	24
Wilson et al.	1984	56	88	28 ^a	28 ^a
Rice et al.	1991	40	73	39 ^a	35 ^a
Olaison et al.	2002	93	81	42	15

^a : durée médiane d'antibiothérapie ; guérison : absence de rechute et de décès pendant le suivi ; inhibiteur de la paroi : pénicilline, ampicilline ou vancomycine ; et aminoglycoside : streptomycine, gentamicine, tobramycine ou nétilmicine.

Depuis Janvier 2007, les recommandations nationales au Danemark ont réduit la durée de traitement par AG dans les EI à entérocoques de 4-6 semaines à 2 semaines (30). Dans une étude pilote parue en 2012, une équipe danoise a comparé 41 patients traités avant Janvier 2007 (selon les recommandations internationales) et 43 patients traités à partir de Janvier 2007 (selon les nouvelles recommandations danoises). La durée médiane de traitement par gentamicine était de 28 jours dans le premier groupe et de 14 jours dans le second. Il n'y avait pas de différence en termes de survie à un an sans rechute (66% dans le premier groupe et 69% dans le second, $p=0,75$). Les taux de rechute bactériologique, de mortalité intra-hospitalière, de complications cardiaques et septiques étaient similaires dans les deux groupes (Tableau 4). En revanche, la fonction rénale en fin d'antibiothérapie était significativement plus altérée chez les patients ayant reçu 28 jours d'AG que chez ceux traités 14 jours. L'antibiothérapie comprenant 2 semaines de bithérapie par AG semble donc avoir un meilleur rapport bénéfices/risques que la bithérapie durant 4 à 6 semaines classiquement recommandée (31). L'impact de cette étude est limité par son caractère non randomisé, la faible taille de l'échantillon et par des critères d'inclusion assez restrictifs (EI à *E. faecalis* exclusivement, touchant uniquement le cœur gauche, traitées par bêta-lactamines, patients dialysés exclus). Des études complémentaires sont donc nécessaires pour conforter ces résultats.

Tableau 4. Complications et devenir des patients traités pour EI à *E. faecalis* traités selon les recommandations avant 2007 et après Janvier 2007. D'après Dahl et al., Circulation, 2013.⁽³¹⁾

Complications	Avant 2007 (n=41), n (%)	A partir du 1/1/2007 (n=43), n(%)	p	Différence absolue % (IC 95%)
Insuffisance cardiaque	7 (17)	10 (23)	0,48	6 (-11 to 23)
AVC	6 (15)	2 (5)	0,15	10 (-3 to 23)
Autres complications emboliques	4 (10)	3 (7)	0,71	3 (-9 to 15)
Ostéite	3 (7)	1 (2)	0,35	5 (-4 to 14)
Survie sans événement à 1 an*				
<i>toutes EI</i>	27 (66)	27 (69)	0,75	3 (-17 to 23)
<i>EI sur valve prothétique</i> ¹	9 (64)	11 (69)	1,00	5 (-29 to 39)
<i>EI sur valve native</i> ²	18 (67)	16 (70)	0,83	3 (-22 to 28)
Rechute*	3 (7)	2 (5)	0,67	2 (-8 to 12)
Mortalité intra-hospitalière	4 (10)	2 (5)	0,43	5 (-6 to 16)

IC : intervalle de confiance à 95% ; * : nombre de patients traités après le 1/1/2007 avec un suivi ≥ 1 an : n=39 ; valve prothétique¹ : patients traités pour EI sur valve prothétique avec un suivi ≥ 1 an : n=14 (avant 2007) et n= 16 (à partir du 1/1/2007) ; valve native² : patients traités pour EI sur valve native avec un suivi ≥ 1 an : n=27 (avant 2007) et n= 23 (à partir du 1/1/2007).

Associer 2 bêta-lactamines pour obtenir une synergie d'action ?

L'émergence de souches d'entérocoques de haut niveau de résistance aux AG (souches HNR : haut niveau de résistance aux AG) a conduit différentes équipes à rechercher des antibiothérapies alternatives, sans AG. Dès 1999, une équipe espagnole démontrait l'efficacité d'une association d'ampicilline et de ceftriaxone dans un modèle d'EI à *E. faecalis* HNR chez le lapin (32).

Tableau 5. Sensibilité aux antibiotiques de 10 souches d'*E. faecalis* HNR et effet synergique *in vitro*. D'après Gavalda et al., AAC, 1999. (32)

Souche d' <i>E. faecalis</i>	CMI (µg/mL)			Synergie
	ampicilline	ceftriaxone	ampicilline-ceftriaxone	
E51	2	1,024	0,25	+
E61	2	>1,024	0,5	+
V45	1	512	0,5	+
E365	4	1,024	2	+
E74	2	1,024	0,5	+
E81	4	>1,024	2	+
E10	4	>1,024	1	+
E78	2	1,024	0,5	+
E17	2	1,024	0,5	+
V48	1	256	0,06	+

Le rationnel de cette association reposait sur la découverte d'un effet synergique de l'association pénicilline et céphalosporine de troisième génération : en 1995, des chercheurs parisiens avaient mis en évidence une synergie d'action entre l'amoxicilline et le céfotaxime testés *in vitro* sur 50 souches d'*E. faecalis*. Ainsi, pour 48 des 50 souches, la CMI d'amoxicilline inhibant la croissance de 50% des isolats passait de 0,5 µg/ml en moyenne à 0,06 µg/ml en présence de céfotaxime à 4 µg/mL (Figure 3A). De même, la CMI de céfotaxime inhibant la croissance de 50% des isolats passait de 256 µg/ml à 1 µg/ml en présence d'amoxicilline à 0,06 µg/mL (Figure 3B). Cette synergie d'action obtenue en présence de 2 bêta-lactamines résulterait de la saturation partielle des PLP1, 4 et 5 par l'amoxicilline associée à la saturation totale des PLP2 et 3 par le céfotaxime (33) (Figure 4). En 2003, l'équipe de Gavalda montrait l'équivalence d'efficacité bactériologique des associations ampicilline (2g toutes les 4 h) avec gentamicine (1mg/kg toutes les 8 h) et ampicilline (2g toutes les 4 h) avec ceftriaxone (2g toutes les 12 h), dans un modèle d'EI chez le lapin, avec des souches d'*E. faecalis* non HNR. Par contre, l'emploi d'une trithérapie par ampicilline (2g toutes les 4 h, ceftriaxone (2g toutes les 12 h) et gentamicine (6 mg/kg/24 h) ne permettait pas

d'obtenir une réduction plus importante du titre bactérien dans les végétations (34) (Tableau 6).

Figure 3. Sensibilité aux antibiotiques in vitro de 50 souches d'*E. faecalis*. A. CMI de l'amoxicilline seule (barres noires) ou associée à une dose fixe (4 µg/mL) de céfotaxime (barres blanches). B. CMI du céfotaxime seul (barres noires) ou associé à une dose fixe (0,06 µg/mL) d'amoxicilline (barres blanches). Les valeurs de CMI sont exprimées en µg/ml. D'après Mainardi et al., AAC, 1995. (33)

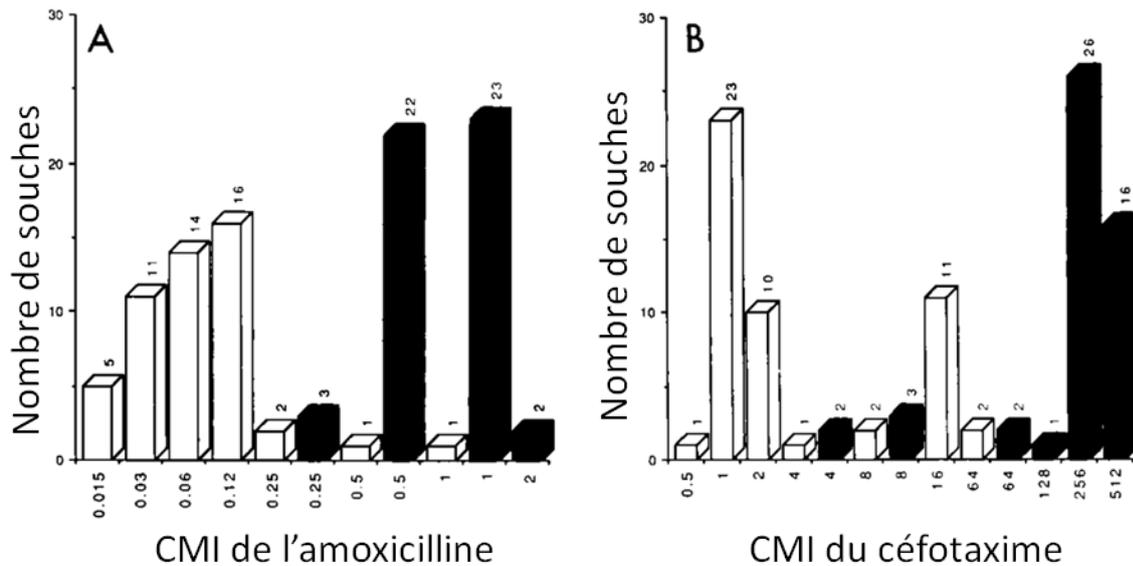
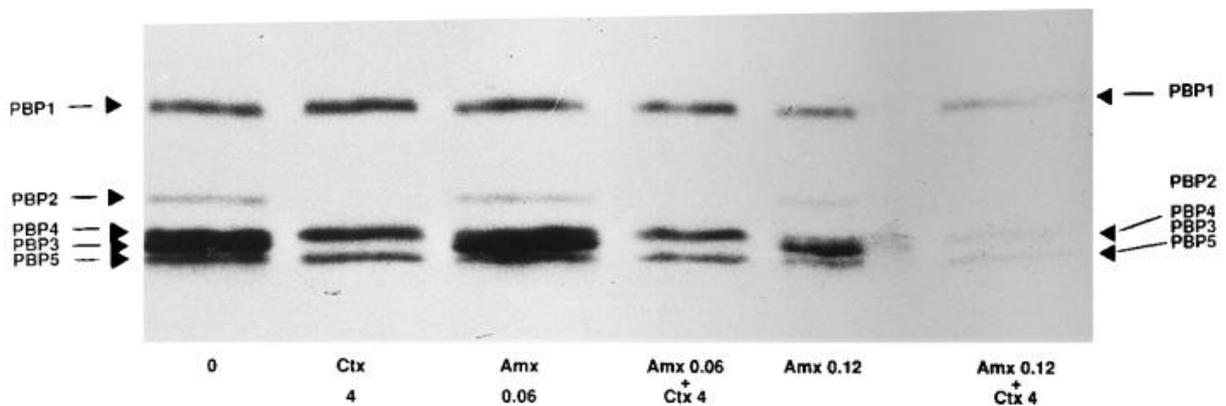


Figure 4. Saturation des PLP d'une souche d'*E. faecalis* JH2-2 par l'amoxicilline (0,06 ou 0,12 µg/mL) seule, le céfotaxime (4 µg/mL) seul, ou l'association des deux. Mainardi et al., AAC, 1995. (33)



Amx : amoxicilline et Ctx : céfotaxime. PBP : penicillin-binding-protein : ou PLP : protéine liant les pénicillines.

Tableau 6. EI expérimentales chez le lapin à *E.faecalis* EF91 : survie et titres bactériens dans les végétations après 3 jours d'antibiothérapie, en utilisant une pharmacocinétique « human-like » (H-L). D'après Gavalda et al., JAC, 2003. (³⁴)

Groupe	n survivants/ n total	EF91 (log ₁₀ UFC/g de végétation):
		moyenne+/- DS
Témoin	15/18	9,2+/-0,4
Ampicilline 2g/4h IV	13/16	6,9+/-0,9 ^a
Ampicilline 2g/4h IV+ gentamicine 1 mg/kg/8h IV	11/14	5,1+/-1,1 ^{a,b}
Ampicilline 2g/4h IV+ ceftriaxone 2g/12h IV	11/15	5,2+/-0,5 ^{a,b}
Ampicilline 2g/4h IV+ ceftriaxone 2g/12h IV+ gentamicine 6 mg/kg/24 h	13/15	5,1+/-1,1 ^{a,b}

^a : différences significatives par rapport au groupe témoin (p <0.05)

^B : différences significatives par rapport au groupe traité par ampicilline seule

L'efficacité de l'association amoxicilline et ceftriaxone chez l'Homme a été soulignée par une étude multicentrique, en ouvert, menée par la même équipe en 2007. Quarante-trois patients porteurs d'EI à *E. faecalis* (dont 49% de souches HNR et 51% de souches non HNR) ont été traités par l'association ampicilline (2 g toutes les 4 h IV) et ceftriaxone (2 g toutes les 12 h IV) pendant 6 semaines. A 3 mois, le taux de guérison était de 67,4%, une rechute était observée dans 5% des cas. Les auteurs concluaient que la bithérapie pénicilline A plus ceftriaxone était un traitement efficace et sûr des EI à *E. faecalis*, et pouvait constituer une alternative à la bithérapie pénicilline A plus AG dans les cas d'EI à *E. faecalis* non HNR, à haut risque de néphrotoxicité (35). En 2013 sont parus les résultats d'une large étude de cohorte, observationnelle, visant à comparer l'efficacité des associations ampicilline plus ceftriaxone et ampicilline plus gentamicine dans le traitement des EI à *E. faecalis*, indépendamment de leur niveau de résistance aux AG. Cette étude incluait au total 291 cas d'EI, traités dans 17 centres en Espagne et 1 en Italie entre Janvier 2005 et Décembre 2011. La souche d'*E. faecalis* isolée était hautement résistante aux AG dans 25% des cas. Parmi les 291 cas, 159 (55%) ont été traités avec l'association ampicilline plus ceftriaxone, 87 (30%) avec l'association ampicilline plus gentamicine, et 45 (15%) avec une autre association. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients traités par ampicilline plus ceftriaxone et ceux traités par ampicilline plus gentamicine en termes de mortalité sous antibiothérapie, mortalité à 3 mois, échec du traitement nécessitant un changement d'antibiothérapie ou rechute. En revanche, l'arrêt de l'antibiothérapie en raison d'effets indésirables était observé chez 25% des patients traités par ampicilline plus gentamicine et 1% des patients traités par ampicilline plus ceftriaxone ; il était lié le plus souvent à une altération de la fonction rénale sous traitement (Tableau 7). Cette étude souffre de certains biais, en particulier le caractère rétrospectif du recueil des données dans la

plupart des centres, l'absence de randomisation, la disparité des effectifs des patients traités par ampicilline plus ceftriaxone ou par ampicilline plus gentamicine, et le faible pourcentage d'EI à *E. faecalis* non HNR traités par ampicilline plus gentamicine. Cependant, l'association amoxicilline-ceftriaxone semble constituer une alternative thérapeutique efficace à l'association amoxicilline- aminoglycoside, qui peut être utilisée avec très peu de risque de néphrotoxicité et quel que soit le niveau de résistance de l'entérocoque aux AG (1).

Tableau 7. Devenir de 246 patients traités par ampicilline-ceftriaxone ou ampicilline-gentamicine pour EI à *E. faecalis*. D'après Fernandez-Hidalgo et al., CID, 2013. ⁽¹⁾

Variable	Ampicilline + Ceftriaxone (n = 159)	Ampicilline + Gentamicine (n = 87)	p
Mortalité en cours de traitement	35 (22%)	18 (21%)	0,81
Mortalité à 3 mois	13 (8%)	6 (7%)	0,72
Effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement	2 (1%)	22 (25%)	<0,001
Echec nécessitant un changement d'antibiothérapie	2 (1%)	2 (2%)	0,54
Rechute	3/124 (3%)	3/69 ^a (4%)	0,67

^a : ces 3 patients ont reçu respectivement 28, 36 et 42 jours de bithérapie par Ampicilline-Gentamicine

Monothérapie par pénicilline A à forte dose ?

Le recours à la pénicilline A à forte dose en monothérapie pourrait constituer une autre possibilité dans le traitement des EI à entérocoque, mais la littérature manque d'études de grande ampleur sur le sujet. Les publications montrant une efficacité médiocre d'une monothérapie par pénicilline sont anciennes (9), incluant des patients traités par pénicilline G à faible dose ou pour de courtes durées, à une époque où la chirurgie de remplacement valvulaire n'existait pas encore. Depuis, les modèles animaux ont montré l'efficacité d'une monothérapie par ampicilline à haute dose en perfusion continue (37). Diverses observations ou séries de cas ont confirmé l'efficacité de la pénicilline A à haute dose en traitement des EI à entérocoque chez l'Homme (38,39), mais nous n'avons pas retrouvé de large série de cas ou d'étude comparative sur le sujet dans la littérature récente. Cette alternative nécessite donc des études supplémentaires, et notamment une comparaison entre ampicilline seule à haute dose et ampicilline plus ceftriaxone ou ampicilline plus gentamicine pourrait être envisagée (40).

Teicoplanine et endocardites infectieuses à entérocoques.

Les recommandations Européennes (ESC 2009) et Américaines (AHA 2005) préconisent l'association d'une pénicilline et d'un aminoside en première intention, et l'association vancomycine et aminoside en cas d'allergie aux bêtalactamines. Cependant, l'administration prolongée d'un traitement par aminosides en association avec la vancomycine s'accompagne d'une nette majoration du risque de toxicité rénale et cochléo-vestibulaire. Dans ce contexte, certaines équipes ont proposé une bithérapie associant les aminosides à un traitement par teicoplanine. Comme la vancomycine, la teicoplanine est un glycopeptide et agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne des bactéries à Gram positif. Son spectre d'action est similaire à celui de la vancomycine, avec une activité antibiotique sur les bactéries à Gram positif, dont les entérocoques. Sa longue demi-vie d'élimination (70 à 100 heures en l'absence d'insuffisance rénale) permet une administration en une seule dose journalière, après une phase initiale comprenant 5 injections de teicoplanine à 12 heures d'intervalle. Par ailleurs, contrairement à la vancomycine qui impose la voie intraveineuse stricte (cas de nécroses tissulaires au décours d'administrations par voie intramusculaire), la teicoplanine peut être administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Les effets indésirables sont rares, et sont principalement des manifestations générales (fièvre, nausées, vomissements) et cutanées (éruption maculaire ou urticarienne). La néphrotoxicité de la teicoplanine est faible et moins importante en comparaison à celle de la vancomycine, survenant principalement en cas de concentrations sériques très élevées ou d'associations avec d'autres substances néphrotoxiques : produits de contraste iodés, aminosides (41).

Teicoplanine et endocardites infectieuses expérimentales.

L'efficacité de la teicoplanine dans le traitement des endocardites à streptocoques (et entérocoques) a été sujette à caution dans une étude qui montrait une diffusion hétérogène de cet antibiotique dans les végétations : dans un modèle d'endocardite expérimentale à Streptocoque chez le lapin conduite à la fin des années 1980, une équipe française a étudié la diffusion d'antibiotiques couplés à des traceurs radioactifs dans les végétations. Soixante minutes après injection intraveineuse de teicoplanine marquée au ^{14}C (carbone 14), la teicoplanine était présente seulement en périphérie des végétations, contrairement à la tobramycine (qui était distribuée de façon homogène dans les végétations) et à la pénicilline (présente au centre et en périphérie des végétations avec une plus forte concentration en périphérie). Une distribution similaire de la teicoplanine était observée 90 minutes après la fin de l'injection

intraveineuse, ou en augmentant la posologie à 15 mg/kg (42). Cependant, différentes études d'endocardite expérimentale à entérocoque chez le lapin ont mis en évidence l'efficacité de la teicoplanine.

Dans un modèle d'EI chez le lapin, la teicoplanine a permis de prévenir l'endocardite expérimentale à *E. faecium*: l'injection intramusculaire d'une dose unique de teicoplanine à 18 mg/kg une heure avant infection par *E. faecium* (10^7 UFC) a permis de prévenir le développement de l'endocardite chez 87,5% des lapins au cinquième jour post-infection, alors que l'administration intraveineuse de vancomycine à la dose de 30 mg/kg n'a protégé que 50% des lapins infectés (43).

La teicoplanine a également une efficacité dans le traitement curatif de l'endocardite expérimentale à entérocoque : dès 1984, des travaux américains comparent l'efficacité de la teicoplanine et de l'ampicilline dans l'endocardite à *E. faecalis* chez le lapin, en monothérapie et en association avec un aminoside. En monothérapie, la teicoplanine administrée à 12,5 mg/kg toutes les 12 heures et l'ampicilline administrée à 100 mg/kg toutes les 6 heures permettaient de réduire de façon comparable la croissance bactérienne dans les végétations, mesurée par calcul du nombre d'UFC (unité formant colonie) par gramme de végétations, obtenues après sacrifice des lapins après 4 jours d'antibiothérapie (Tableau 8). De plus, l'association de gentamicine (en 3 injections par jour) à la teicoplanine permettait d'augmenter son activité bactéricide sur *E. faecalis*, et ce de manière similaire à l'association ampicilline-gentamicine (44). De la même façon, une équipe espagnole a montré l'équivalence d'efficacité d'une antibiothérapie par teicoplanine seule (10 mg/kg IV toutes les 24 heures) ou par ampicilline seule (2g IV toutes les 4 heures) sur la réduction de la charge bactérienne dans les végétations aortiques, après 3 jours de traitement, dans un modèle d'endocardite à *E. faecalis* chez le lapin (45). Dans cette étude, les auteurs ont également comparé l'association de teicoplanine (10 mg/kg IV) et de gentamicine (4,5 mg/kg IV), en une seule dose journalière, avec le traitement de référence, c'est-à-dire la bithérapie ampicilline (2g toutes les 4 heures IV) et gentamicine (1mg/kg toutes les 8 heures IV). Au plan microbiologique, ils ont mis en évidence une efficacité accrue des associations par rapport aux monothérapies, et une équivalence d'efficacité entre les deux associations, remettant en cause le dogme de la supériorité d'administration des aminosides en plusieurs doses journalières par rapport à la dose unique journalière (25,46). Ces travaux permettaient d'envisager la teicoplanine comme une alternative thérapeutique intéressante aux pénicillines dans le traitement des EI à entérocoque, et quelques études ont décrit son utilisation chez l'Homme.

Tableau 8. Efficacité thérapeutique de la teicoplanine dans l'endocardite expérimentale à entérocoque : titre bactérien par gramme de végétation. D'après Sullam PM et al., AAC, 1984. ⁽⁴⁴⁾

Groupe	Titre(log ₁₀ UFC/g de végétation):
	moyenne+/- DS
Témoin (12 h après infection ^a)	6,50+/-1,00
Témoin (4 jours après infection)	9,25+/-0,13
Ampicilline	4,90+/-0,92 ^b
Teicoplanine	3,57+/-2,58 ^b
Ampicilline et gentamicine	2,63+/-1,56 ^{b,c}
Ampicilline et teicoplanine	1,37+/-1,87 ^{b,c}

^a : moment du début du traitement

^b : p<0,01 en comparaison avec le groupe témoin 4 jours après infection

^c : b : p<0,01 en comparaison avec le groupe témoin 12 heures après infection

Teicoplanine et endocardites infectieuses à bactéries à Gram positif chez l'Homme.

Dans les années 1990, différentes équipes européennes ont rapporté des séries d'endocardites traitées par Teicoplanine, chez des patients atteints d'EI à bactéries à Gram positif ayant reçu au préalable une autre antibiothérapie (**47, 48**). Dans une étude rétrospective portant sur 26 cas d'endocardites à cocci à Gram positif dont 5 cas d'EI à *E. faecalis*, une équipe autrichienne a observé un taux de guérison de 92%, après un traitement par Teicoplanine en monothérapie, associée à une chirurgie valvulaire dans 19% des cas (**49**). En 1996, les Britanniques ont publié une série rétrospective de 104 patients traités par Teicoplanine pour une EI à cocci à Gram positif, après échec ou intolérance d'une antibiothérapie initiale donnée pendant une médiane de 8 jours (comprenant benzylpénicilline dans 55% des cas, cloxacilline dans 38% des cas, gentamicine dans 78% des cas, vancomycine dans 24% des cas). La teicoplanine était administrée pendant une durée médiane de 28 jours, en monothérapie dans 10% des cas, et le plus souvent en association avec un deuxième agent à savoir la gentamicine (49% des cas), la rifampicine (45% des cas) ou l'acide fusidique (16% des cas). Cette antibiothérapie permettait d'obtenir l'apyrexie chez 79% des patients fébriles à l'instauration de la teicoplanine, avec un délai médian de 2 jours. La guérison sans recours à la chirurgie valvulaire était obtenue dans 50% des cas et la survie à un an était de 75% (Wilson et al., 1996). Les effets secondaires sous Teicoplanine étaient fréquents, rapportés dans 45 cas (43%), mais l'imputabilité de la teicoplanine dans leur survenue était jugée probable dans seulement 14 cas (13%). Ces effets indésirables étaient le plus souvent une fièvre ou un rash cutané (7 cas), plus rarement des altérations du bilan hépatique (2 cas) ou une thrombopénie (2 cas), rarement une insuffisance rénale (1

cas). Cette étude laisse donc présager d'une bonne efficacité de la teicoplanine dans le traitement des EI à *cocci* à Gram positif, cependant l'extrapolation aux EI à entérocoque est limitée par le faible nombre de cas inclus (7 au total soit 7% des cas de l'étude, comprenant 2 cas d'EI à *E. faecalis* et 2 cas d'EI à *E. faecium*, avec des CMI intermédiaires pour la teicoplanine, comprise entre 0,12 et 4 mg/L). L'association de la teicoplanine en association avec des antibiotiques appartenant à des classes très différentes d'un patient à l'autre limite la portée de cette étude (**Tableau 9**). D'autre part, pour 45% des patients, un relais par une antibiothérapie orale a été entrepris à la fin du traitement par teicoplanine pendant une durée médiane de 23 jours, ce qui rend difficile l'évaluation de l'efficacité du traitement par glycopeptide.

Tableau 9. Antibiotiques associés au traitement par teicoplanine. D'après Wilson et al., JAC, 1996. ⁽⁴⁸⁾

Antibiotique	Nombre de patients-épisodes	Dose médiane	Intervalle médian entre	Durée médiane
			les prises	de traitement
Ceftazidime	5	1g (1-2)	8 (8-12)	11 (9-27)
Céfuroxime	5	750 mg (75-750)	8 (8-12)	4 (2-9)
Ciprofloxacine	5	500 mg (500-750)	12	7(2-92)
Acide fusidique	15	500 mg (250-500)	8 (6-8)	29 (5-162)
Gentamicine	45	80 mg (7,5-120)	12 (8-24)	14 (1 dose-54 jours)
Métronidazole	4	500 mg (500-1000)	12 (8-12)	7 (1 dose- 18 jours)
Rifampicine	41	600 mg (290-1200)	24 (12-24)	36 (1 dose-161 jours)

NB : certains patients ont reçu plusieurs antibiotiques en association à la teicoplanine. Les antibiotiques reçus par 2 patients ou moins ont été omis. Douze patients ont été traités par Teicoplanine en monothérapie.

Teicoplanine et infections à entérocoques chez l'Homme.

Quelques séries ont étudié l'efficacité de la teicoplanine comme traitement des infections à entérocoque, en monothérapie et en association avec un AG. Ainsi en 1992, une équipe Française a publié une série de 63 cas d'infections à entérocoques issues de 2 études européennes réalisées en ouvert. Toutes les souches d'entérocoques étaient sensibles à la teicoplanine, avec des CMI comprises entre 0,06 et 0,5 µg/mL. Le taux de guérison était de 84%, pour l'ensemble des infections à entérocoque (endocardites, septicémies, infections urinaires, infections cutanées ou des tissus mous, infections ostéo-articulaires). L'étude comptait 18 cas d'EI, parmi lesquels 15 ont guéri (soit 83%), dont 6 traités en monothérapie à une dose comprise entre 5,4 et 6 mg/kg/jour et 9 traités en association avec un AG (**50**).

Si l'on se restreint aux EI à entérocoque, l'usage de la teicoplanine n'a pas, à ce jour, fait l'objet d'essai contrôlé randomisé. Par contre, il existe quelques cas rapportés et séries de cas. Parmi ceux-ci, l'équipe de Venditti a publié une courte série comprenant 7 cas d'EI à entérocoque traités par teicoplanine en monothérapie (un cas) ou en association (six cas) avec un AG (gentamicine 3 à 5 mg/kg/jour ou nétilmicine 2,5 mg/kg/jour). La teicoplanine était administrée à la dose de 500 mg toutes les 12 heures pendant les 24 ou 48 premières heures, puis à la dose de 7 à 10 mg/kg/jour. La guérison microbiologique (négativité des hémocultures au troisième jour d'antibiothérapie et un mois après la fin du traitement) et clinique (absence de rechute dans les 3 mois après la fin du traitement) a été obtenue chez tous les patients. **(Tableau 10)**. Les études microbiologiques ont mis en évidence une synergie entre teicoplanine et AG pour 3 souches parmi les 5 souches d'entérocoques étudiées **(51)**.

Tableau 10. Teicoplanine dans 7 cas d'endocardite à entérocoques : relation entre sensibilité des pathogènes *in vitro* et évolution clinique. D'après Venditti et al., JAC, 1997. ⁽⁵¹⁾

Patient	Age (années)	Type de valve	Localisation	Délai diagnostique	CMI teicoplanine	Posologie (mg/kg/jr)
1	44	native	mitrale	<3 mois	≤0,03	10
2	65	prothèse	aortique	>3 mois	≤0,03	10
3	64	native	mitrale	>3 mois	≤0,03	10
4	24	native	mitrale	<3 mois	0,06	10
5	30 ^a	native	aortique	<3 mois	≤0,03	10
6	81	native	mitrale	<3 mois	0,5	7 ^b
7	17	native	mitrale	<3 mois	≤0,03	8

Patient	ATB associé (DUJ en mg/kg)	PBS		Durée de teicoplanine	Suivi (années)	Devenir
		pic	résiduel			
1	aucun	<1/2	<1/2	42	2	guérison
2	gentamicine (3)	1/32	1/8	45 (40) ^c	3	guérison
3	gentamicine (5)	1/32	1/8	42 (37) ^c	2	guérison
4	gentamicine (5)	1/64	1/32	28 (28) ^c	2	guérison ^d
5	netilmicine (2,5)	1/64	1/8	42 (42) ^c	1	guérison
6	gentamicine (3)	1/4	<1/2	105 (28) ^c	1	guérison
7	gentamicine (5)	1/64	1/16	28 (28) ^c	0,4	guérison

CMI teicoplanine : concentration minimale inhibitrice pour la teicoplanine, en mg/L ; PBS : pouvoir bactéricide du sérum et DUJ : dose unique journalière. ^a : hémocultures également positives à *Staphylococcus sciuri* ; ^b : 7 mg/kg/jour pendant 11 semaines, puis 3,5 mg/kg/jour pendant 4 semaines ; ^c : durée de bithérapie teicoplanine et AG, en jours et ^d : 3 jours de pipéracilline à la phase initiale du traitement.

Patients et méthodes

Base de données

Les dossiers des patients admis au CHU de Toulouse entre Janvier 1997 et Décembre 2012 pour endocardite infectieuse ont été identifiés dans la base de données du CHU à partir du code de la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies) I33.0, « endocardite aiguë et subaiguë ». Parmi ces dossiers, nous avons identifié les patients pour lesquels une ou plusieurs hémocultures étaient positives à entérocoque.

Le laboratoire de bactériologie de la clinique Pasteur nous a transmis la liste des patients des services de cardiologie et de chirurgie cardio-vasculaire pour lesquels une ou plusieurs hémocultures étaient positives à entérocoque, entre Janvier 2003 et Décembre 2012. A partir des courriers médicaux, nous avons identifié les cas d'endocardite infectieuse.

Population de l'étude

Critères d'inclusion :

- patients adultes (≥ 18 ans)
- endocardite certaine selon les critères de Duke modifiés (**52,53**)

Critères d'exclusion :

- entérocoque de haut niveau de résistance aux AG
- absence de traitement par AG
- endocardite extra valvulaire : sur sondes de stimulateur cardiaque, sur sondes de défibrillateur automatique implantable, ou sur tube prothétique aorto-aortique
- prothèse extracardiaque infectée laissée en place
- données manquantes : durée d'AG inconnue, nature de l'antibiothérapie associée aux AG non précisée
- durée du suivi < 1 mois.

Recueil des données

Après examen des dossier médicaux, les données ont été recueillies de manière rétrospective à l'aide d'un formulaire standardisé (**Annexe 2**) comprenant 70 variables, dont les caractéristiques démographiques, l'indice de comorbidité de Charlson modifié ajusté sur l'âge (**54**), le délai médian avant diagnostic, les résultats d'hémocultures et des pièces opératoires éventuelles, la nature et la durée de l'antibiothérapie, le recours à une chirurgie de remplacement valvulaire, les données échocardiographiques (taille des végétations au diagnostic, présence ou non d'un abcès intracardiaque, fraction d'éjection du ventricule gauche au diagnostic), les effets secondaires majeurs sous traitement. Pour les AG et les glycopeptides, nous avons également relevé la durée des traitements et la nature des molécules utilisées. Pour les AG, nous avons relevé la posologie journalière et le nombre d'administrations quotidiennes.

Suivi

Nous avons étudié le devenir de chaque patient sur le plan clinique (mortalité globale et imputable à l'EI) et microbiologique (survenue d'un échec bactériologique). Pour cela, nous avons utilisé les comptes-rendus de suivi quand ils étaient disponibles, et appelé le médecin généraliste de chaque patient. Le patient ou sa famille proche étaient appelés quand l'appel du médecin généraliste ne permettait pas de déterminer le devenir du patient et l'existence ou non d'un échec bactériologique.

Deux études : construction et critères de jugements

Nous avons étudié la mortalité globale de notre population avant de réaliser deux études distinctes.

Préalable : étude de la mortalité globale

Nous avons réalisé une étude de survie à partir de l'ensemble de la population de l'étude.

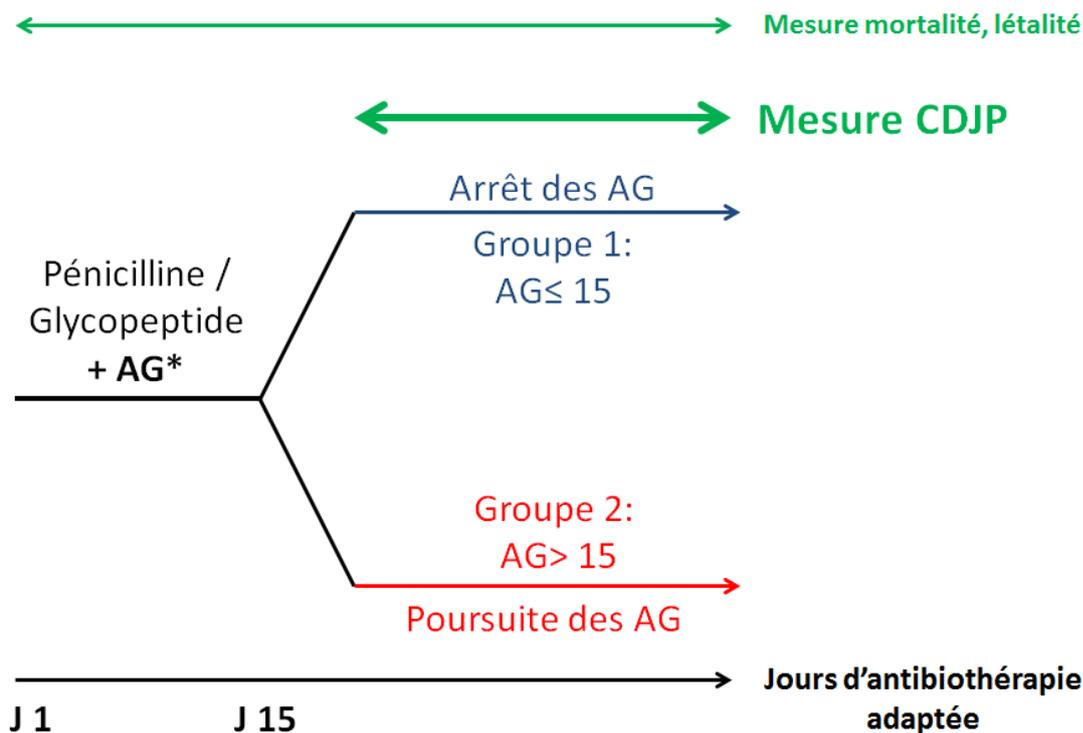
Première étude : de l'intérêt à poursuivre les aminoglycosides au-delà de 15 jours d'antibiothérapie.

Les patients inclus ont été divisés en deux groupes (**Figure 5**) : le premier regroupait les patients ayant reçu au plus 15 jours d'AG (groupe 1 : AG \leq 15) et le second les patients ayant reçu plus de 15 jours d'AG (groupe 2 : AG $>$ 15). La date index de cette étude était définie comme le quinzième jour d'antibiothérapie adaptée. Ainsi ont été inclus dans l'analyse tous les patients vivants à la date index, soit à J15 du début de l'antibiothérapie. Le but de cette étude était de déterminer si la poursuite des AG au-delà de la date index permettait d'améliorer l'efficacité clinique et microbiologique de l'antibiothérapie.

Le critère de jugement principal était la survenue d'un échec bactériologique, défini par l'existence d'hémoculture(s) positive(s) à entérocoque à partir de la date index (de même nature que l'entérocoque identifié sur les hémocultures initiales). Nous avons ensuite réalisé une analyse de sensibilité, en prenant un critère composite associant échec bactériologique et létalité de l'EI : le critère de jugement était considéré comme rempli dans chacun des cas où on objectivait soit un échec bactériologique, soit un décès directement imputable à l'EI, soit les deux.

Les critères secondaires étaient la mortalité, la létalité, la survenue de complications cardiaques et septiques à partir de la date index et les effets indésirables sous antibiothérapie. La létalité était définie comme la survenue d'un décès directement attribuable à l'épisode d'EI. Pour cela, les résumés des courriers médicaux concernant chacun des patients décédés ont été soumis à deux experts indépendants, un cardiologue et une infectiologue. Chaque cas était classé en « directement attribuable », « non directement attribuable » ou « indéterminé ». En cas de réponses discordantes, les cas ont été soumis à un troisième expert, infectiologue ; et la réponse majoritaire a été retenue.

Figure 5. Construction de la première étude.



CDJP : critère de jugement principal ; J1 : premier jour d'antibiothérapie adaptée, J15 : date index de l'étude et AG* : aminoglycosides pour une durée comprise entre 1 et 15 jours.

Deuxième étude : de l'usage de la teicoplanine.

A partir de la population initiale, nous avons exclu les patients ayant reçu de la vancomycine au cours de l'antibiothérapie, et ceux pour lesquels la durée du traitement par teicoplanine était inférieure à 14 jours. Les patients restant ont été divisés en deux groupes : patients traités par teicoplanine après une phase initiale de bithérapie par pénicilline et AG, ou d'emblée en cas d'allergie aux pénicillines (groupe A) d'une part ; patients traités par pénicilline pendant toute la durée de l'antibiothérapie, en association avec un AG en début de traitement (groupe B).

Le critère de jugement principal était la survenue d'une rechute bactériologique, défini comme l'existence d'hémoculture(s) positive) à entérocoque à partir du lendemain de la fin de l'antibiothérapie initiale. Nous avons ensuite réalisé une analyse de sensibilité : le critère de jugement était considéré comme rempli dans chacun des cas où on objectivait soit une rechute microbiologique après la fin de l'antibiothérapie, soit un décès directement imputable à l'EI quel que soit sa date de survenue, soit les deux.

Les critères de jugements secondaires étaient la mortalité, la létalité et les effets indésirables sous antibiothérapie.

Statistiques

Statistiques descriptives

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne +/- écart-type en cas de distribution normale, par la médiane +/- intervalle interquartile (IIQ) en cas de distribution non paramétrique. Les tests de comparaisons utilisés étaient le t-test de Student en cas de distribution normale, et le test de Wilcoxon dans le cas contraire ($\alpha=5\%$).

Les variables qualitatives ont été décrites par le nombre absolu de chaque modalité et leurs pourcentages. Les tests de comparaison utilisés étaient le test du χ^2 en cas d'effectif théorique >5 , et le test de Fisher dans le cas contraire ($\alpha=5\%$).

Analyse du critère de jugement principal et du critère composite « échec bactériologique + létalité »

Première étude

La survenue du critère de jugement principal a été analysée par une courbe de survie de Kaplan-Meier. La date index était le quinzième jour d'antibiothérapie adaptée. Les patients étaient censurés lors du premier évènement suivant : échec bactériologique, décès, perte de vue, fin d'étude (31/05/2013). Les groupes ont été comparés à l'aide du test du log-rank ($\alpha=5\%$).

Deuxième étude

La survenue du critère de jugement principal a été analysée par une courbe de survie de Kaplan-Meier. La date index était le premier jour d'antibiothérapie adaptée. Les patients étaient censurés lors du premier évènement suivant : échec bactériologique, décès, perte de vue, fin d'étude (31/05/2013). Les groupes ont été comparés à l'aide du test du log-rank ($\alpha=5\%$).

Mortalité

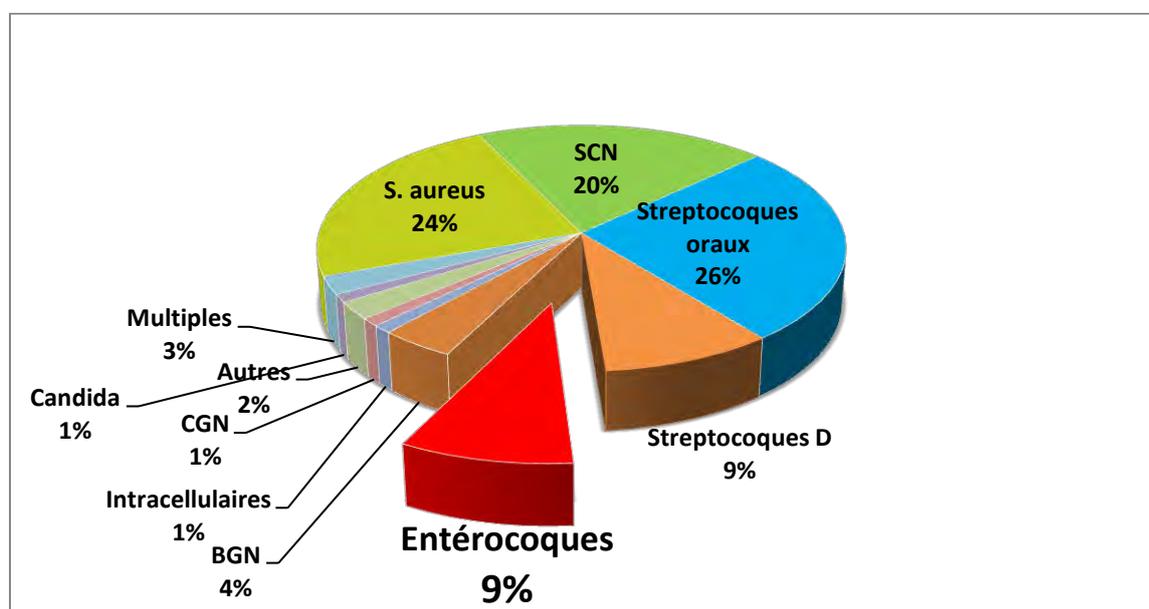
Dans les deux études, la survenue décès a été analysée par une courbe de survie de Kaplan-Meier. La date index était la date de début de l'antibiothérapie. Les patients étaient censurés lors du premier évènement suivant : décès, perte de vue, fin d'étude (31/05/2013). Les groupes ont été comparés à l'aide du test du log-rank ($\alpha=5\%$).

Résultats

Population étudiée

L'étude de la base de données du CHU de Toulouse nous a permis d'identifier 1541 cas d'endocardite infectieuse, diagnostiqués entre Janvier 1997 et Décembre 2012. Les hémocultures étaient positives au moment du diagnostic pour 1046 cas (soit 68% des cas). Un entérocoque était identifié dans 92 cas, soit 9% des cas : *E. faecalis* dans 88 cas, *E. faecium* dans 2 cas, *E. durans* dans 1 cas et *E. casseliflavus* dans 1 cas. L'ensemble des pathogènes identifiés est détaillé dans la **Figure 6** et dans **l'Annexe 1**.

Figure 6. Agents pathogènes identifiés dans les hémocultures pour les patients traités au CHU de Toulouse (n=1046).



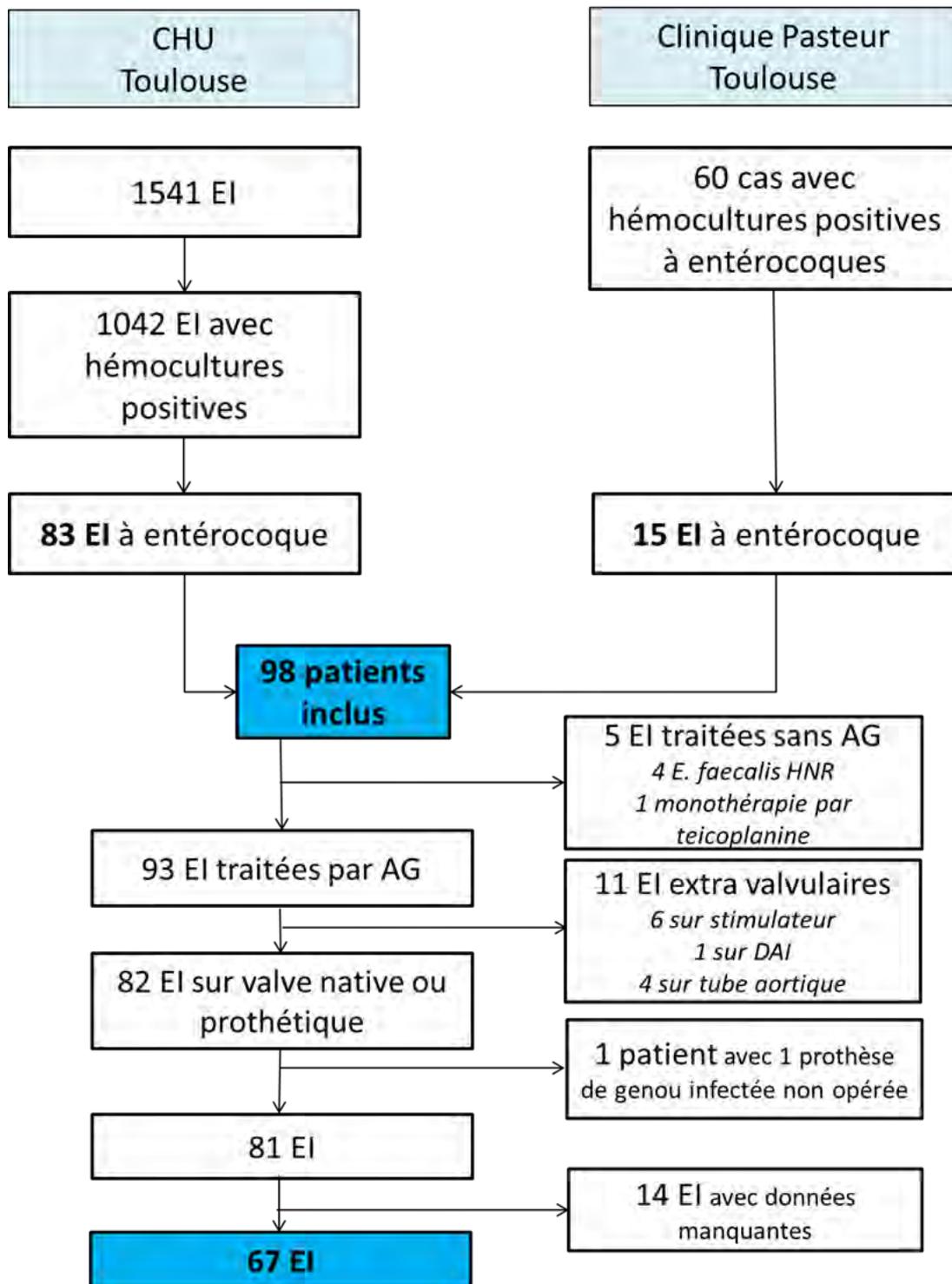
SCN : Staphylocoques à coagulase négative ; BGN : bacille à Gram négatif et CGN : cocci à Gram négatif.

A partir des données du laboratoire de bactériologie de la clinique Pasteur de Toulouse, nous avons identifié 85 dossiers comportant des hémocultures positives à entérocoque entre Janvier 2003 et Décembre 2012. Ces 85 dossiers correspondaient à 60 patients, parmi lesquels l'étude des courriers médicaux nous a permis d'identifier 16 cas d'endocardite infectieuse.

Cent-huit patients au total ont été traités pour endocardite à entérocoque, dont 92 au CHU et 16 à la clinique Pasteur. Parmi eux, nous avons inclus les patients adultes ayant présenté une endocardite certaine selon les critères de Duke modifiés : 83

patients traités au CHU et 15 patients traités à la clinique Pasteur, soit 98 patients (Figure 7).

Figure 7. Population étudiée.



HNR : (entérocoque) de haut niveau de résistance aux AG et DAI : défibrillateur automatique implantable.

Parmi ces patients, nous avons exclu :

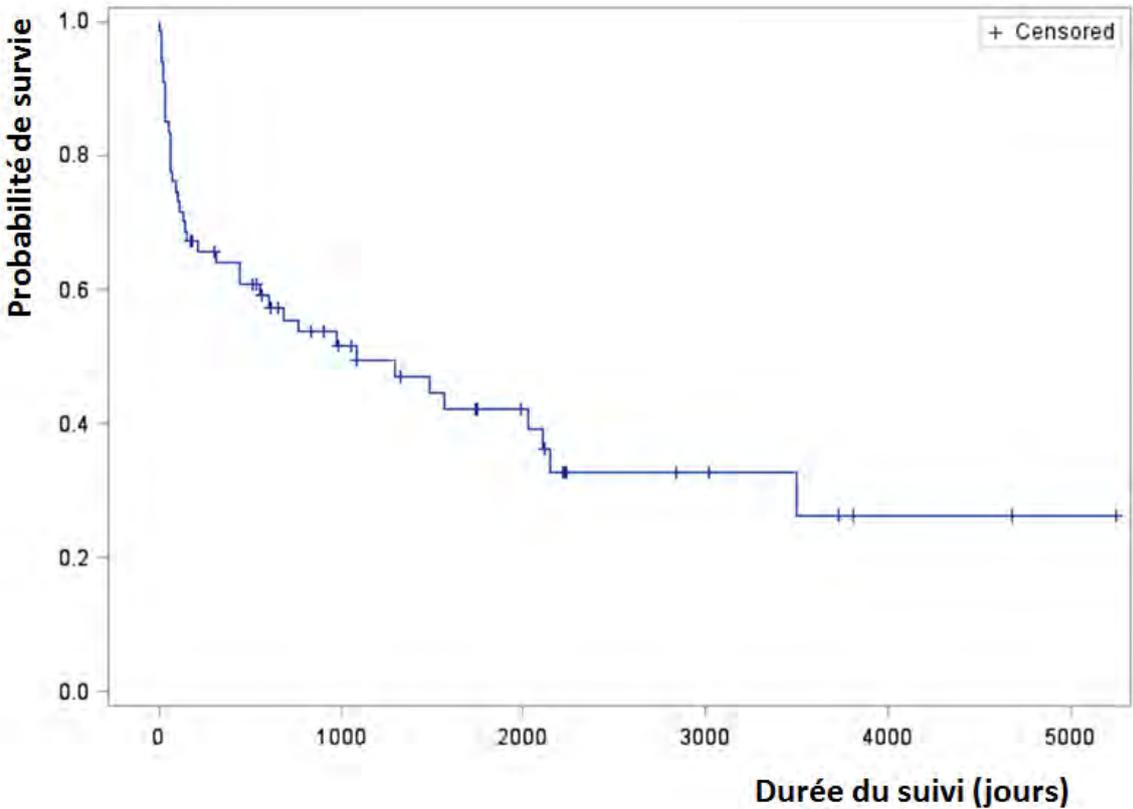
- 5 patients traités sans AG (4 cas d'EI à *E. faecalis* HNR, et 1 cas d'EI à *E. faecalis* non HNR traité par teicoplanine en monothérapie chez un patient porteur d'une cirrhose)
- 11 cas d'EI extra valvulaires : 6 cas d'EI sur stimulateur cardiaque, un cas sur défibrillateur automatique implantable et 4 cas sur tube aortique
- 1 patient porteur d'une prothèse totale de genou infectée laissée en place
- 14 patients pour données manquantes : durée d'AG inconnue pour 7 patients, nature de l'antibiothérapie associée aux AG non précisée pour une patiente, durée du suivi après arrêt du traitement < 1 mois pour un patient, multiples données manquantes pour 4 patients.

Après exclusion de 31 patients, nous avons donc inclus 67 patients.

Etude de la mortalité globale

Parmi les 67 patients de la population initiale, 39 sont décédés au cours du suivi, soit 58,2% (**Figure 8**). L'âge médian au diagnostic était de 74 ans, et la durée médiane du suivi était de 599 jours (soit 1,6 ans). Parmi les 39 patients décédés, la médiane de survenue du décès était de 124,5 jours après le début de l'antibiothérapie adaptée.

Figure 8. Probabilité de survie (n=67).

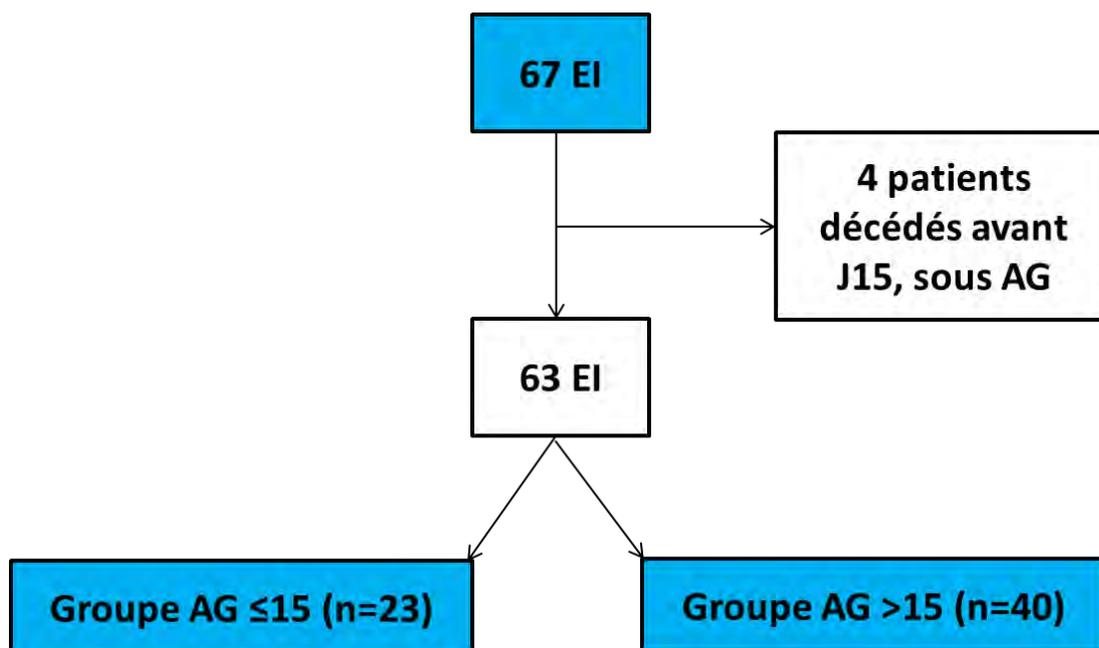


Première étude : durée de traitement par aminoglycoside

Caractéristiques démographiques et cliniques

Quatre des 67 patients de la population initiale sont décédés avant J15 et ont été exclus de cette étude. Tous étaient en sous antibiothérapie comprenant des AG au moment du décès. Soixante-trois cas d'endocardite infectieuse (EI) à entérocoque, survenus chez 63 patients, ont donc été inclus dans cette étude (**Figure 9**) : 23 patients ont reçu un traitement par aminoglycosides (AG) pendant 15 jours ou moins (groupe 1 : $AG \leq 15$), et 40 patients une antibiothérapie incluant des AG durant 16 jours ou plus (groupe 2 : $AG > 15$).

Figure 9. Population de la première étude : groupes $AG \leq 15$ et $AG > 15$.



J15 : quinzième jour d'antibiothérapie adaptée, correspondant à la date index de l'étude.

Caractéristiques générales de la population de l'étude

De façon globale, les patients inclus dans l'étude avaient un âge médian de 74 ans. Parmi les 63 patients, 46 (73%) étaient des hommes. Le score de Charlson ajusté sur

l'âge médian était de 4 points. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'insuffisance rénale chronique pour 12 patients (dont un patient dialysé chronique) soit 19%, le diabète sucré pour 11 patients (17,5%), une néoplasie solide ou hématologique pour 10 patients (15,9%), et une infection par le VIH pour un patient (1,6%). Neuf patients avaient une autre cause d'immunodépression : hépatite virale C chronique dans 4 cas, maladie inflammatoire chronique de l'intestin dans 3 cas, myélofibrose dans un cas et anémie hémolytique auto-immune sous corticothérapie systémique dans 1 cas. Sept patients avaient une pathologie neurologique responsable d'un handicap. Par ailleurs, 31 patients avaient un antécédent de cardiopathie valvulaire (49,2 %) et 8 un antécédent d'endocardite infectieuse (12,7%).

Au plan microbiologique, *E. faecalis* était responsable de 60 épisodes, soit 95% des cas. Les autres pathogènes rencontrés étaient *E. faecium* (1), *E. durans*(1), et *E. casseliflavus*(1). La sensibilité à l'amoxicilline a pu être vérifiée dans 45 cas : la souche pathogène était sensible à l'amoxicilline dans 43 cas, et de sensibilité intermédiaire dans 2 cas (CMI respectivement à 0,75 et à 1 mg/L). Le délai diagnostique médian, calculé chez 57 patients, était de 26 jours. Il était supérieur à 3 mois chez 5,3% des patients.

Il s'agissait d'endocardite sur valve native dans 42 cas (71 %), parmi lesquels un cas d'EI sur valve native chez un patient porteur d'un défibrillateur automatique implantable, et d'endocardite sur valve prothétique dans 17 cas (29%). L'EI était localisée exclusivement au niveau du cœur gauche dans 57 cas (97%), exclusivement au niveau du cœur droit dans un cas qui touchait la valve pulmonaire. Le dernier cas impliquait à la fois le cœur gauche et le cœur droit, touchant les valves aortique et tricuspide. On comptait 12 cas d'endocardites liées aux soins (20%).

La porte d'entrée de l'EI était gastro-intestinale pour 16 patients (28%), urinaire chez 6 patients (10%), gastro-intestinale et urinaire chez 2 patients (3,5%), liée à une bactériémie sur cathéter pour un patient (1,8%), et gynécologique chez une patient (1,8%). La porte d'entrée de l'infection n'a pas pu être déterminée pour 31 patients (54%).

Comparaison des groupes $AG \leq 15$ (groupe 1) et $AG > 15$ (groupe 2)

Les caractéristiques cliniques et démographiques des deux groupes sont détaillées dans le **Tableau 11**. L'âge médian des patients était significativement plus élevé dans le groupe 1 (78 ans) que dans le groupe 2 (70 ans). Les patients du groupe 1 avaient plus de comorbidités que ceux du groupe 2. Ainsi, la médiane du score de Charlson ajusté sur l'âge était plus élevée dans le groupe 1 (4 points) que dans le groupe 2 (3 points, $p=0,04$). Les facteurs prédisposant à la survenue d'une EI différaient entre les deux groupes : les patients du groupe 1 étaient plus souvent porteurs d'une

cardiopathie valvulaire que les patients du groupe 2, et avaient tendance à avoir plus souvent un antécédent d'EI (différence non statistiquement significative).

Tableau 11. Caractéristiques cliniques et démographiques des patients des groupes AG ≤ 15 (groupe 1) et AG > 15 (groupe 2).

	Groupe 1 (n=23)	Groupe 2 (n=40)	p
Caractéristiques démographiques			
Age médian ± IIQ	78 ± 10	70 ± 25	0,02
Sexe masculin (%)	14 (60,9%)	32 (80%)	0,1
Comorbidités			
Charlson ajusté sur l'âge, médiane ± IIQ	4 ± 2	3 ± 2,5	0,04
IRC	5 (21,7%)	7 (17,5%)	0,7
Diabète sucré	4 (17,4%)	6 (15%)	1
Néoplasie	5(21,7%)	5 (12,5%)	0,3
Infection à VIH	0	1(2,5%)	0,4
Autre immunosuppression	2 (8,7%)	7 (17,5%)	0,5
Pathologie neurologique	4 (17,4%)	3 (7,5%)	0,3
Cardiopathie non valvulaire	13 (56,5%)	17 (42,5%)	0,3
<i>ischémique</i>	6	10	
<i>rythmique</i>	7	11	
<i>troubles de conduction</i>	1	5	
<i>autre</i>	0	2	
Facteur prédisposant			
Cardiopathie valvulaire	15 (65,2%)	15 (37,5%)	0,03
Antécédent d'EI	5 (21,7%)	3 (7,5%)	0,1
EI liée aux soins	3 (13,0%)	9 (22,5%)	0,5

El : endocardite infectieuse ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine. IRC : Insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine estimée par la formule MDRD < 60 mL/min). Détail des cardiopathies non valvulaires (en italique) : la somme des différentes cardiopathies dépasse le nombre total de cardiopathies non valvulaires, un même patient pouvant cumuler plusieurs types de cardiopathies.

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les proportions des différents types d'EI (**Tableau 12**) : chaque groupe comptait une majorité d'EI sur valve native (respectivement 65,2% et 75%), et une minorité d'EI sur valve prothétique (respectivement 34,8% et 25%). La durée médiane des symptômes avant diagnostic était similaire dans les deux groupes (27 jours dans le groupe 1 et 23 jours dans le groupe 2), de même que le pourcentage de cas dans lesquels le délai diagnostique dépassait 90 jours. Les localisations des endocardites étaient semblables dans les deux groupes, impliquant la valve aortique dans respectivement 43,5% et 40% des cas, la valve mitrale dans 39,1% et 37,5% des cas, et les deux valves dans 13% et 15% des cas. La taille de la plus grosse végétation visible au diagnostic était rapportée dans 31 cas. Cette valeur

était être plus élevée dans le groupe 2 (médiane : 15 mm) que dans le groupe 1 (médiane : 10,6 mm) ($p=0,03$). Une appréciation de la fraction d'éjection du ventricule gauche était indiquée dans 42 cas au total. Une altération de la FEVG au diagnostic, définie comme une FEVG évaluée à moins de 50% lors de la première échocardiographie, tendait à être plus fréquente dans le groupe 2 (26,9%) que dans de groupe 1 (12,5%), sans que la différence soit significative au plan statistique ($p=0,4$).

Enfin, la porte d'entrée infectieuse était le plus souvent inconnue dans les deux groupes. Quand elle était identifiée, elle était le plus souvent d'origine gastro-intestinale, et moins fréquemment d'origine urinaire, quel que soit le groupe considéré.

Tableau 12. Caractéristiques cliniques et portes d'entrées des endocardites.

	Groupe 1 (n=23)	Groupe 2 (n= 40)	p
Bactérie			
<i>E. faecalis</i>	22 (95,7%)	38 (95%)	1
<i>E. faecium</i>	1	0	-
<i>E. casseliflavus</i>	0	1	-
<i>E. durans</i>	0	1	-
Délai diagnostique			
Nombre de jours médian \pm IIQ	27 \pm 39,5	23 \pm 25	0,9
> 90 jours	1 sur 21 (4,8%)	2 sur 35 (5,7%)	1
Type d'EI			
Sur valve native	15 (65,2%)	30 (75%)	0,4
Sur valve prothétique	8 (34,8%)	10 (25%)	
Valve atteinte			
Aortique seule	10 (43,5%)	16 (40%)	0,8
Mitrale seule	9 (39,1%)	15 (37,5%)	0,9
Aortique et mitrale	3 (13,0%)	6 (15%)	1
Aortique et tricuspide	1 (4,3%)	0	-
Aortique, mitrale et tricuspide	0	1 (2,5%)	-
Pulmonaire	0	1(2,5%)	-
Mitrale+ sonde de DAI	0	1(2,5%)	-
Données d'ETT/ ETO initiales			
Taille médiane des végétations (mm, médiane \pm IIQ)	10,6 \pm 9 (n=10)	15 \pm 8,5 (n=21)	0,03
Abcès intracardiaque	2 (8,7%)	5 (12,5%)	1
FEVG <50%	2 sur 16 (12,5%)	7 sur 26 (26,9%)	0,4
Porte d'entrée			
gastro-intestinale	9 (39,1%)	8 (20%)	0,1
urinaire	1 (4,3%)	7 (17,5%)	0,2
bactériémie sur cathéter	0	1 (2,5%)	-
autre	0	1 (2,5%)	-
gastro-intestinale et urinaire	0	2 (5%)	-
indéterminée	13 (56,5%)	21 (52,5%)	0,8

IIQ : intervalle interquartile ; EI : endocardite infectieuse ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; ETT/ETO : échocardiographie transthoracique/ transoesophagienne ; et FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

Modalités du traitement par aminoglycosides

Tous les patients de l'étude ont reçu un traitement par AG à la phase initiale du traitement. Il s'agissait de gentamicine dans 55 cas (soit 87,3% des cas), de nétromicine dans 7 cas, et de gentamicine secondairement remplacée par de la nétromicine dans un cas (**Tableau 13**). La durée médiane de traitement par AG était de 19 jours pour l'ensemble de la série. Elle était significativement plus élevée dans le groupe 2 (23,5 jours) que dans le groupe 1 (12 jours) ($p < 0,0001$). A la phase initiale du traitement, l'AG était le plus souvent associé à une pénicilline (77,8 % des cas), et parfois à un glycopeptide (6,3 % des cas). Le type d'aminoside administré et les molécules utilisées en association ne différaient pas significativement entre les 2 groupes. La gentamicine était délivrée à la posologie médiane de 3 mg/kg/jour. Le nombre d'administrations quotidiennes était connu dans 51 cas : la gentamicine était administrée le plus souvent en une injection quotidienne (72,5% des cas), parfois en 2 injections (25,5 % des cas), et rarement en 3 injections (2,0 % des cas).

Figure 10. Distribution des patients selon la durée de traitement par aminoglycosides. Bâtonnets blancs : groupe AG≤15. Bâtonnets noirs : groupe AG>15.

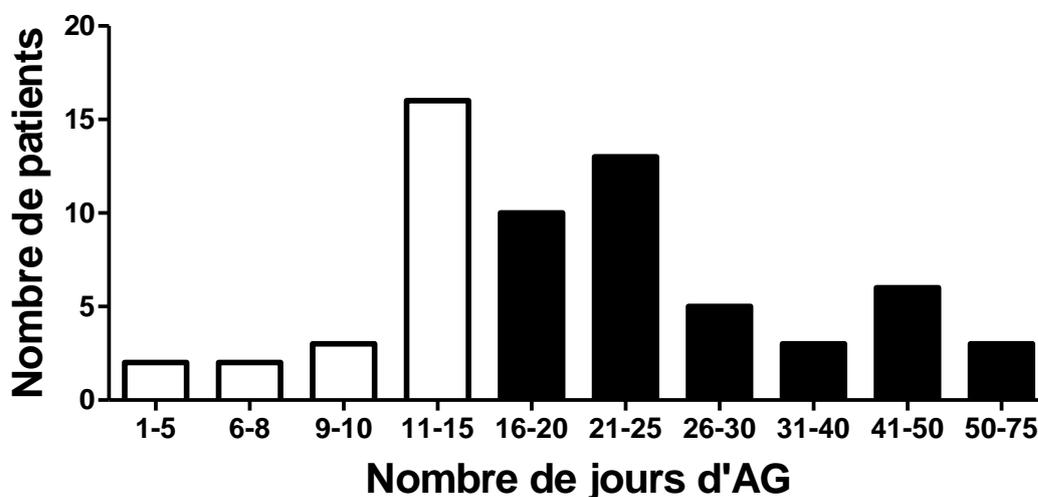


Tableau 13. Modalités du traitement par aminoglycosides.

	Groupe 1 (n=23)	Groupe 2 (n=40)	p
Durée d'AG en jours			
médiane ± IIQ	12 ± 5	23,5± 19,5	p<0,0001
Molécule			
Gentamicine	19 (82,6%)	36 (90%)	0,4
Nétromicine	3	4	
Gentamicine puis nétromicine	1	0	
Association à			
une pénicilline : n (%)	17 (73,8%)	32 (80%)	0,6
un glycopeptide: n (%)	3 (13,0%)	1 (2,5%)	
2 classes successivement: n(%)	3 (13,0%)	7 (17,5%)	
Gentamicine	(n=15)	(n=32)	
dose journalière (mg/kg/jour) : médiane +/- IIQ	2,7 ± 0,5	3 ± 0	0,3
Nombre d'injections quotidiennes de gentamicine	(n=16)	(n=35)	
une	13 (81,2%)	24 (68,6%)	0,8
deux	2 (12,5%)	11 (31,4%)	
trois	1 (6,3%)	0	

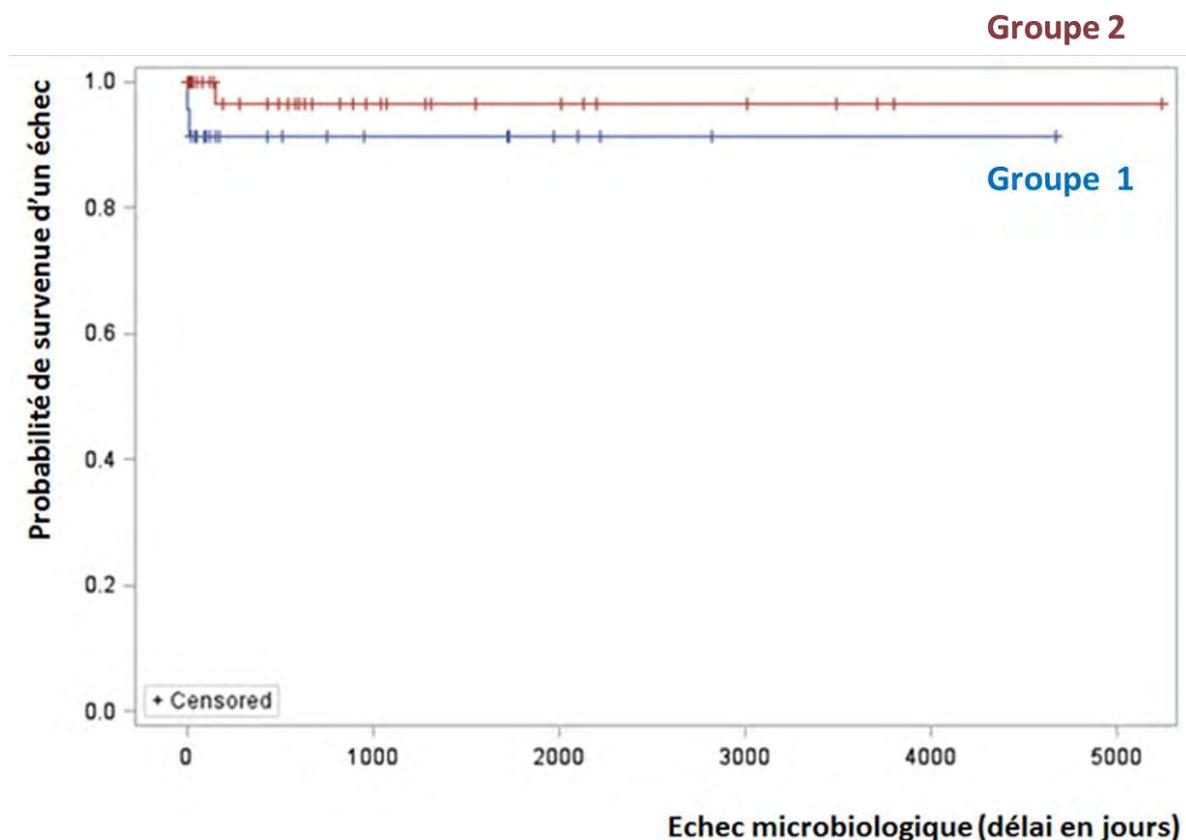
Critère de jugement principal : échec bactériologique

Trois patients (4,8%) ont présenté un échec bactériologique. Deux patients ont fait une rechute d'endocardite à entérocoque (hémocultures positives pour la même souche d'entérocoque que celle identifiée au premier épisode) pendant la durée du suivi. Ces rechutes sont survenues dans l'année suivant la fin du traitement initial. Par ailleurs, un patient a présenté des hémocultures positives plus de 14 jours après l'initiation d'une antibiothérapie adaptée (**Tableau 14**).

Tableau 14. Echecs bactériologiques.

	Groupe 1 (n=23)	Groupe 2 (n=40)	Série entière (n=63)
Echec bactériologique	2 (8,7%)	1 (2,5%)	3 (4,8%)
EI sur valve native	2 sur 15	0	2 (4,4%)
EI sur valve prothétique	0	1 sur 10	1 (5,6%)

Figure 11. Echecs bactériologiques : survenue au cours du temps.



Nous avons observé 2 échecs au traitement dans le groupe AG<15 : persistance d'hémocultures positives après le quatorzième jour d'antibiothérapie adaptée dans un cas, et rechute bactériologique dans un cas.

Le patient 21, âgé de 87 ans, a présenté une endocardite aortique à *E. faecalis* sur valve native. Après un traitement initial par amoxicilline intraveineuse (18 jours) et gentamicine (administrée à 1,6 mg/kg/jour, en une injection, pendant 14 jours), le patient a été traité par teicoplanine seule (pendant 19 jours) puis amoxicilline seule (pendant 22 jours). Au quinzième jour d'antibiothérapie, une paire d'hémoculture restait positive à *E. faecalis*. Le patient a été opéré d'un phlegmon dorsal de la main droite au vingt-huitième jour de l'étude (pas de résultat bactériologique retrouvé dans le dossier). Il est décédé au jour 45 de multiples facteurs incluant un épanchement pleural sur probable lymphome et une masse rénale gauche suspecte.

La patiente 20, âgée de 85 ans, a développé une EI sur valve mitrale native. Elle n'avait pas de matériel étranger, mais était sous immunosuppresseurs dans le cadre d'une anémie hémolytique auto-immune : corticothérapie systémique et anticorps

monoclonal antiCD20 (Rituximab, 2 injections à 14 jours d'intervalle). Dans les 24 heures suivant la deuxième perfusion de Rituximab, elle a développé un tableau de confusion avec fièvre, révélant une méningite à *E. faecalis* avec septicémie (ponction lombaire et hémocultures positives à *E. faecalis* sensible à l'ampicilline, avec une CMI <2 mg/L). Elle a reçu une bithérapie par amoxicilline et gentamicine pendant 16 jours, mais il n'y a pas eu d'échocardiographie de dépistage de l'EI. Deux mois plus tard, elle a de nouveau présenté un tableau fébrile, révélateur d'une endocardite mitrale à *E. faecalis*. Elle a alors été traitée par l'association d'amoxicilline intraveineuse (durée exacte inconnue) et de gentamicine à 3 mg/kg par jour pendant 8 jours. Une rechute a été diagnostiquée au jour 11 de l'étude (hémocultures positives pour la même souche d'*E. faecalis*, sensible à l'ampicilline, aux aminosides et aux glycopeptides). Une bithérapie associant amoxicilline intraveineuse (32 jours) et gentamicine (15 jours) a alors été reprise, avec une évolution favorable et l'absence de nouvelle rechute.

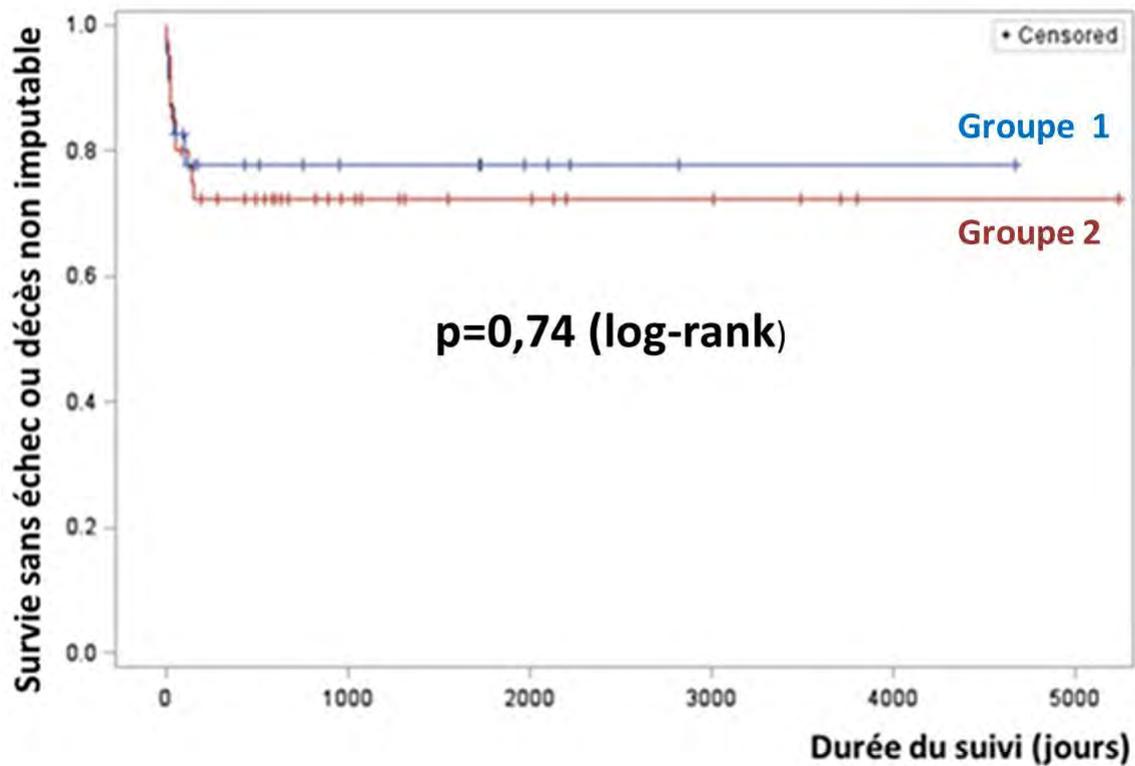
Dans le groupe AG> 15, on note une rechute, survenue dans un cas d'EI sur valve prothétique aortique et valve mitrale native (patient 33). Agé de 78 ans, ce patient n'avait pas d'autre matériel étranger et n'était pas immunodéprimé. Devant une altération de l'état général, une masse de l'oreillette gauche a été diagnostiquée en Février 2010. La chirurgie a mis en évidence un thrombus pariétal avec infiltration de polynucléaires. Au mois de Mai, il a présenté un tableau d'insuffisance cardiaque droite avec insuffisance mitrale. Plusieurs hémocultures étaient alors positives à *E. faecalis*, mais n'ont pas été prises en compte. En Septembre 2010, soit 7 mois après la chirurgie initiale, le patient a été admis pour un déficit neurologique transitoire (aphasie et parésie du membre supérieur droit), permettant d'aboutir au diagnostic d'EI à *E. faecalis* avec embolies septiques cérébraux et rénaux. Il a alors été traité par amoxicilline intraveineuse pendant 6 semaines et gentamicine pendant 23 jours. L'indication chirurgicale a été discutée mais finalement non retenue. A J155 de l'étude, il a développé une rechute d'EI à *E. faecalis* avec abcès de la racine aortique et fistulisation dans le ventricule gauche. Le traitement de la rechute a associé la chirurgie de remplacement valvulaire aortique, et une antibiothérapie comprenant 15 jours de bithérapie par amoxicilline et gentamicine, relayée par 17 jours de teicoplanine en monothérapie. Il n'a pas fait de nouvelle rechute. Il est décédé 4 mois plus tard, dans un contexte de choc septique avec défaillance multi viscérale, les hémocultures multiples pratiquées étaient négatives.

Critère composite : échec bactériologique ou létalité

Le critère de composite « échec ou létalité » était rempli dans 5 cas sur 23 dans le groupe 1 (21,7%) et 11 cas sur 40 dans le groupe 2 (27,5%). La survenue de ce

paramètre au cours du temps n'était pas significativement différente entre les deux groupes, comme le montre la **Figure 12** ($p=0,74$).

Figure 12. Echec bactériologique ou létalité de l'endocardite.



Complications cardiaques

Des complications cardiaques sont survenues après le quinzième jour de traitement chez 6 patients du groupe 1 (26,1%) et 13 patients du groupe 2 (32,5%). Dans le groupe 1, 5 patients ont développé une insuffisance cardiaque, et 2 patients des troubles du rythme (**Tableau 15**). Les principales complications notées dans le groupe 2 étaient la survenue d'une insuffisance cardiaque (3 cas), de troubles du rythme (5 cas) et de troubles de conduction (4 cas). Par ailleurs, on notait également 2 cas de tamponnade et un syndrome coronarien aigu. Chez ces patients, un cas de tamponnade et 2 cas de troubles de la conduction sont survenus en post-opératoire de chirurgie de remplacement valvulaire.

Tableau 15. Complications cardiaques.

	Groupe 1 (n=23)	Groupe 2 (n=40)	p
Total	6 (26,1%)	13 (32,5%)	0,4
Insuffisance cardiaque aiguë	5	3	
Trouble de conduction de haut degré	1	4	
Trouble du rythme	2	5	
Syndrome coronarien aigu	0	1	
Péricardite ou tamponnade	0	2	

Complications septiques

Les complications septiques tendaient à être plus fréquentes dans le groupe 2 (32,5%) que dans le groupe 1 (26,1 %). Les complications emboliques septiques étaient plus fréquentes dans le groupe 2 que dans le groupe 1 mais restaient un événement rare, et les foyers infectieux secondaires étaient très rarement diagnostiqués après le quinzième jour d'antibiothérapie dans les deux groupes (**Tableau 16**).

Complications emboliques

Les complications emboliques liées à l'EI étaient observées plus fréquemment dans le groupe 2 (12,5% des cas) que dans le groupe 1 (4,3% des cas). La survenue de complications emboliques après le jour 15 était un événement rare, survenu dans 2 cas : un cas d'accident vasculaire cérébral, non documenté par imagerie, et un cas d'ischémie aiguë de membre inférieur par oblitération poplitée. Par ailleurs, pour 4 cas d'EI compliqués d'infarctus splénique, la date de survenue par rapport au début du traitement n'était pas connue.

On note que les patients du groupe 2 avaient plus souvent des critères échocardiographiques de haut risque d'embolies septiques (50 %) que le groupe 1 (30,4 %), incluant les critères suivants : végétation de taille supérieure à 10 mm, augmentation de taille d'une végétation entre deux examens, et/ou végétation hautement mobile.

Localisations septiques secondaires

Le diagnostic d'un foyer infectieux secondaire a été fait après J15 dans un seul cas, pour lequel la responsabilité de l'infection à entérocoque dans la constitution du foyer n'est pas certaine. Il concerne le patient 21, qui a développé un phlegmon du dos de la main au jour 43, pris en charge chirurgicalement (aucun prélèvement bactériologique peropératoire retrouvé dans le dossier). Dans deux autres cas, l'endocardite était associée à une spondylodiscite, diagnostiquée après le quinzième jour d'antibiothérapie, mais pour laquelle la date de survenue restait indéterminée.

Tableau 16. Complications septiques emboliques et foyers infectieux secondaires.

	Groupe 1 (n=23)	Groupe 2 (n=40)	p
Total	2 (8,7%)	7 (17,5%)	0,5
Complications emboliques septiques	1 (4,3%)	5 (12,5%)	0,4
Emboles cérébrales	0	1	
Emboles viscérales	1	4	
> J15	1	0	
Non datable	0	4	
Facteurs de risque embolique (ETT/ETO)	7 (30,4%)	20 (50%)	0,2
Foyers infectieux secondaires	1 (4,3%)	2 (5%)	1
> J15	1	0	
Non datable	0	2	

ETT/ ETO: échocardiographie transthoracique/ transoesophagienne. « Complications emboliques septiques » : nombre total de patients pour lesquels a été diagnostiquée une complication embolique, cérébrale et/ ou viscérale.

Effets secondaires sous traitement antibiotique

Toxicité rénale

Le risque d'insuffisance rénale aiguë (« Risk of renal dysfunction ») était défini comme une multiplication par 1,5 du taux de créatinine sérique sous traitement. L'insuffisance rénale aiguë (« Kidney Injury ») correspondait à un doublement du taux de créatinine sérique sous traitement, comme défini par la classification RIFLE de l'insuffisance rénale aiguë (55). Les patients dialysés chroniques et ceux pour lesquels

les valeurs de créatininémie sous traitement sont inconnues étaient exclus de cette partie de l'analyse.

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë était fréquente sous antibiothérapie (33,3%) et sous traitement par aminosides (26,3%) (**Tableau 17**). La fréquence de doublement de la créatinine sérique durant le traitement par AG n'était pas significativement plus élevée dans le groupe 2 (32,3%) que dans le groupe 1 (17,4%) ($p=0,2$). De plus, un patient dans le groupe 1 et deux patients dans le groupe 2 ont nécessité le recours à l'épuration extra-rénale à la phase aiguë de l'infection. Deux d'entre eux sont décédés avant (pour un patient) ou immédiatement après (pour l'autre) la chirurgie de remplacement valvulaire ; le troisième a survécu 5 ans à l'épisode d'EI, mais l'évolution ultérieure de sa fonction rénale n'est pas connue. Le taux de récupération de l'insuffisance rénale en fin de traitement (défini par un retour à une créatinine sérique inférieure à 2 fois la valeur initiale) était similaire dans les 2 groupes et proche de 50%.

La survenue d'un risque d'insuffisance rénale aiguë durant le traitement par AG était significativement plus élevé dans le groupe $AG>15$ (50%) que dans le groupe $AG\leq 15$ (21,7%) ($p=0,03$).

Autres effets indésirables

La toxicité auditive et vestibulaire ne différait pas entre les deux groupes. Enfin, la toxicité cutanée était rare : seule une patiente a développé une toxidermie sévère (pustulose exanthématique aiguë généralisée) sous une bithérapie associant amoxicilline et gentamicine. L'administration de dermocorticoïdes et la modification de l'antibiothérapie (remplacement des deux antibiotiques potentiellement en cause par une monothérapie par teicoplanine) a permis une amélioration clinique progressive ; cependant les tests allergologiques pour déterminer l'imputabilité des antibiotiques dans la toxidermie n'ont pas été réalisés.

Tableau 17. Effets secondaires sous aminoglycosides et sous antibiothérapie.

	Groupe 1 (n=23)	Groupe 2 (n=40)	p
Toxicité rénale sous AG	n'=23	n'=34	
Créatinine sérique multipliée par 1,5	5 (21,7%)	17 (50%)	0,03
Créatinine sérique multipliée par 2	4 (17,4%)	11 (32,3%)	0,2
Récupération rénale	2 sur 4 (50%)	5 sur 11 (45,5%)	1
Toxicité rénale sous ATB	n'=23	n'=34	
Créatinine sérique multipliée par 1,5	10 (43,5%)	21 (61,8%)	0,2
Créatinine sérique multipliée par 2	6 (26,1%)	13 (38,2%)	0,3
Récupération rénale	3 sur 6 (50%)	6 sur 13 (46,2%)	1
Toxicité cochléo-vestibulaire	2 (8,7%)	5(12,5%)	1
Cochléaire	2	3	
Vestibulaire	0	2	
Toxicité cutanée	0	1 (2,5%)	-

AG : aminoglycosides et ATB : antibiothérapie. L'augmentation du taux de créatinine sérique est calculée entre la valeur au premier jour d'antibiothérapie adaptée et la valeur la plus haute sous aminoglycosides (AG) ou sous antibiothérapie (ATB).

Recours à la chirurgie

L'indication à une chirurgie de remplacement valvulaire pendant le traitement initial était portée chez 30 patients (**Tableau 18**) : cela concernait 8 patients dans le groupe 1 (34,8%) et 22 patients dans le groupe 2 (55%). La plus grande fréquence d'indications chirurgicales dans le groupe 2 était liée à un grand nombre d'insuffisances cardiaques dans le groupe 2, et à un plus grand nombre d'insuffisances valvulaires sévères et d'abcès intracardiaques, pseudo anévrysmes ou fistules dans le groupe 2 comparé au groupe 1.

La différence entre les deux groupes est encore plus prononcée si l'on considère le pourcentage de patients effectivement opérés : 17,4% des patients du groupe 1 et 45% des patients du groupe 2 (p=0,03). Dans le groupe 1, il y avait une indication opératoire pour 8 patients, parmi lesquels 4 n'ont pas été opérés, en raison de contre-indication technique dans un cas (calcifications très importantes sur l'anneau mitral rendant la chirurgie à haut risque), des comorbidités (n=1), du décès du patient avant la chirurgie (n=1), ou pour une raison inconnue (n=1). Une indication opératoire a été posée chez 22 patients du groupe 2, parmi lesquels 4 n'ont pas été opérés, du fait du décès du patient avant la chirurgie (n=2), des comorbidités (n=1), ou pour raison inconnue (n=1). De façon générale, les patients du groupe 1, qui avaient plus de

comorbidités que ceux du groupe 2, avaient une probabilité plus grande d'être récusés pour la chirurgie. Par ailleurs, il faut noter que 3 patients sont décédés alors que la chirurgie était programmée dans les heures ou les jours suivants. La chirurgie de remplacement valvulaire a été pratiquée plus fréquemment dans les cas d'EI sur valve native (40,9%) que dans les cas d'EI sur valve prothétique (21,1%) ; cependant, le faible nombre de cas d'EI sur valve prothétique rend difficile l'interprétation de ce résultat. Le délai médian entre le début de l'antibiothérapie adaptée et la chirurgie n'était pas significativement différent entre les deux groupes : 23 jours dans le groupe 1 et 19 jours dans le groupe 2.

Enfin, la chirurgie a été pratiquée de façon différée chez 5 patients (7,9%) : il s'agissait de chirurgie réalisée de façon programmée dans 4 cas, et de chirurgie pratiquée au moment de la rechute dans un cas.

Tableau 18. Traitement chirurgical : indications opératoires et mise en œuvre.

	Groupe 1 (n=23)	Groupe 2 (n=40)	p
Indication chirurgicale pendant le traitement initial	8 (34,8%)	22 (55%)	0,1
Nature de l'indication			
Insuffisance cardiaque	0	10	
Insuffisance valvulaire de haut grade	3	14	
Abcès, pseudo anévrisme, fistule	1	4	
Taille des végétations	0	3	
Risque embolique	4	4	
Infection non contrôlée	1	2	
Chirurgie réalisée pendant le traitement initial	4 (17,4%)	18 (45%)	0,03
El sur valve native	3 sur 15 (20%)	15 sur 29 (51,8%)	0,057
El sur valve prothétique	1 sur 8 (12,5%)	3 sur 11 (27,3%)	0,6
Délai médian avant chirurgie (jours)	23	19	
Chirurgie non réalisée (raisons)	4 sur 8 (50%)	4 sur 20 (20%)	0,2
Comorbidités	1	1	
Contre-indication technique	1	0	
Décès avant la chirurgie	1	2	
Inconnue	1	1	
Chirurgie différée	1 (4,3%)	4 (10%)	0,4
Programmée	1	3	
Chirurgie lors d'une rechute	0	1	

Mortalité et létalité

Dans cette partie, on considère l'ensemble de la population initiale, sans exclure les patients décédés avant J15. On compare donc le groupe « 1bis » (composé des 23 patients du groupe 1 et des 4 patients décédés avant le quinzième jour d'antibiothérapie adaptée, soit au total 27 patients) et le groupe 2, constitué de 40 patients.

Mortalité.

La mortalité était de 58,2% pour l'ensemble de l'étude était similaire dans les 2 groupes : 59,3 % dans le groupe 1bis et 57,5% dans le groupe 2 ($p=0,9$). La survenue au cours du temps des décès n'était pas significativement différente entre les deux groupes, comme le montre la courbe de survie (**Figure 13** : $p=0,71$). La mortalité globale n'était pas significativement différente sur valve native (55,3%) et sur valve prothétique (65%) (**Tableau 19**).

Figure 13. Mortalité, $n=67$.

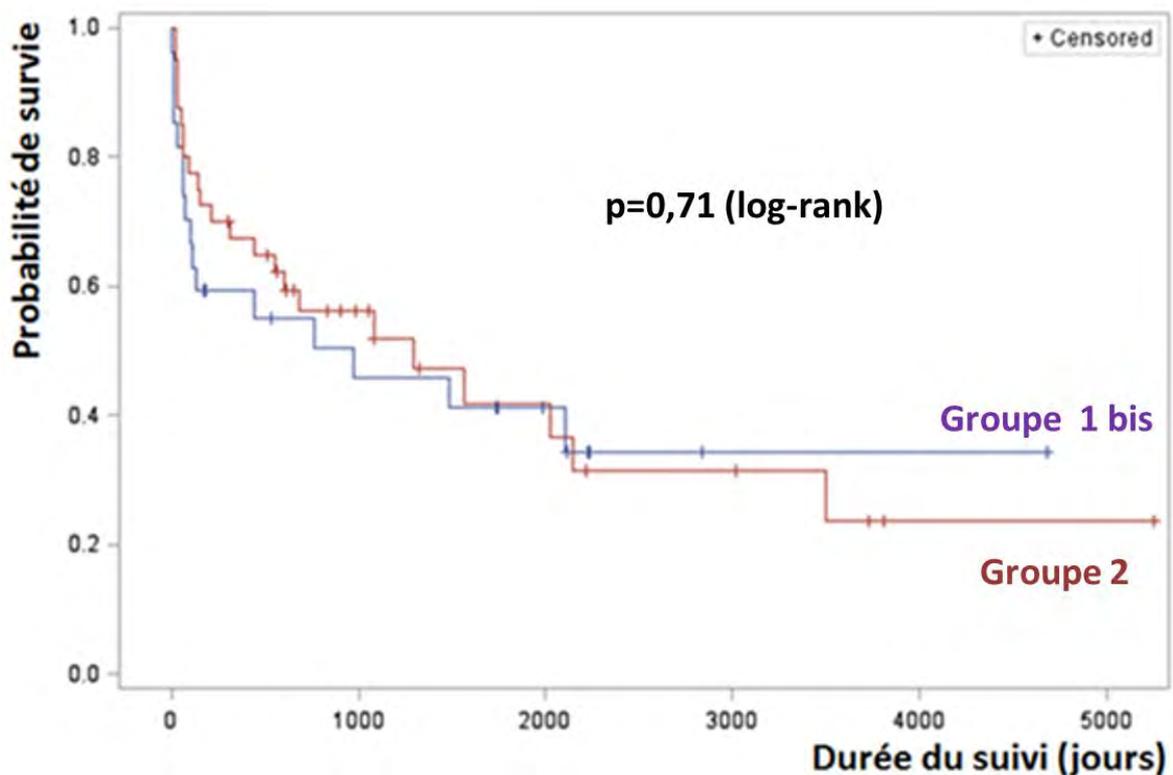


Tableau 19. Mortalité et létalité.

	Groupe 1 bis (n=27)	Groupe 2 (n=40)	p	Total (n=67)
Mortalité	16 (59,3%)	23(57,5%)	0,9	39 (58,2%)
valve native	10 sur 17	16 sur 30		55,3%
valve prothétique	6 sur 10	7 sur 10		65%
Létalité	7 (25,9%)	11 (27,5%)	0,9	18 (26,9%)
valve native	3 sur 17	7 sur 30		21,3%
valve prothétique	4 sur 10	4 sur 10		40%

Létalité.

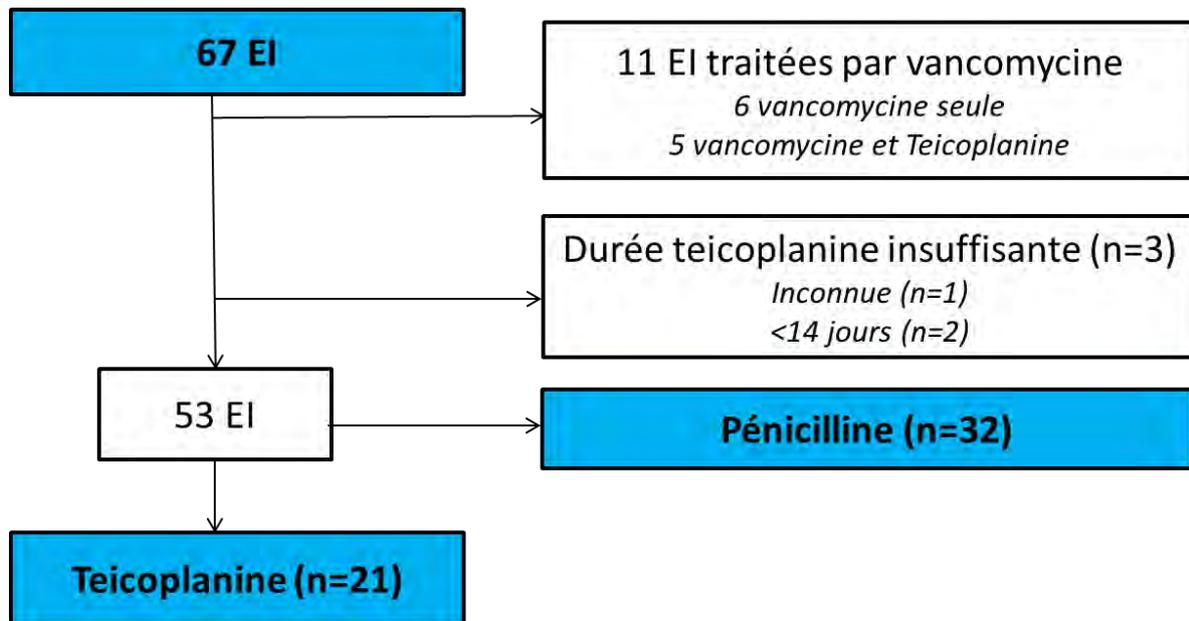
Parmi les 39 décès observés au cours du suivi, 18 ont été considérés comme directement imputables à l'EI après examens des dossiers par trois experts indépendants. La létalité était donc calculée à 26,9 % pour l'ensemble de l'étude. Elle n'était pas significativement différente dans le groupe 1 bis (25,9%) et dans le groupe 2 (27,5%). La létalité était respectivement de 40% pour les EI sur valve prothétique et de 21,3% pour les EI sur valve native (p=0,1).

Description clinique des cas de décès : voir annexe 4.

Deuxième étude : usage de la teicoplanine

Dans cette étude, nous avons exclu 11 patients traités par vancomycine (vancomycine seule dans 6 cas et vancomycine précédée ou remplacée par la teicoplanine dans 5 cas), 3 patients pour lesquels la durée du traitement par teicoplanine était inconnue (1 cas) ou inférieure à 14 jours (2 cas). Les 53 patients restants ont été divisés en deux groupes : groupe A (ou groupe teicoplanine), comprenant 21 patients, et groupe B (ou groupe pénicilline), comprenant 32 patients ayant reçu un traitement par aminopénicilline pendant l'ensemble de la durée de l'antibiothérapie (**Figure 14**).

Figure 14. Population de la deuxième étude : groupes Teicoplanine et Pénicilline.



Caractéristiques des patients

Les caractéristiques sociodémographiques des patients sont présentées dans le **Tableau 20**. Les patients traités par teicoplanine avaient un âge médian plus élevé (75 ans) que ceux traités par pénicilline exclusivement (72 ans), et le pourcentage d'hommes était moins élevé (62,5% dans le groupe teicoplanine contre 81,3% dans le groupe pénicilline). Les médianes des scores de Charlson ajustés sur l'âge étaient similaires dans

les deux groupes (scores médians à 4). Par contre, on notait une plus grande proportion de patients insuffisants rénaux chroniques, immunodéprimés ou porteurs d'un diabète sucré ou d'une néoplasie dans le groupe pénicilline par rapport au groupe teicoplanine. Les patients du groupe teicoplanine avaient plus souvent une cardiopathie valvulaire ou un antécédent d'EI, alors que ceux du groupe pénicilline avaient plus souvent une cardiopathie non valvulaire (différences statistiquement non significatives). Enfin, la proportion d'EI liées aux soins était plus importante dans le groupe pénicilline (25%) que dans le groupe teicoplanine (4,7%).

Tableau 20. Caractéristiques cliniques et démographiques des patients.

	Teicoplanine (n=21)	Pénicilline (n=32)	p
Caractéristiques démographiques			
Age médian ± IIQ	75±13,5	72±22	0,6
Sexe masculin (%)	14 (66,7%)	26 (81,3%)	0,2
Comorbidités			
Charlson ajusté sur l'âge, moyenne± ET	4± 2	4±2,5	0,9
IRC	3 (14,3%)	8 (25%)	0,5
Diabète sucré	2 (9,5%)	6 (18,8%)	0,5
Néoplasie	2 (9,5%)	6 (18,8%)	0,5
Infection à VIH	1(4,7%)	0	-
Autre immunosuppression	2 (9,5%)	6 (18,8%)	0,5
Pathologie neurologique	2 (9,5%)	4 (12,5%)	1
Cardiopathie non valvulaire	8 (38,1%)	19 (59,4%)	0,1
<i>ischémique</i>	4	8	
<i>rythmique</i>	4	8	
<i>troubles de conduction</i>	1	2	
<i>autre</i>	0	3	
<i>non précisée</i>	0	1	
Facteur prédisposant			
Cardiopathie valvulaire	14 (66,7%)	16 (50%)	0,3
Antécédent d'EI	5 (23,8%)	2 (6,3%)	0,1
EI liée aux soins	1(4,7%)	8 (25%)	0,07

IIQ, intervalle interquartile ; ET : écart-type ; EI : endocardite infectieuse ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine. IRC : Insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine estimée par la formule MDRD < 60 mL/min). Détail des cardiopathies non valvulaires (en italique) : la somme des différentes cardiopathies dépasse le nombre total de cardiopathies non valvulaires, un même patient pouvant cumuler plusieurs types de cardiopathies.

Les principales caractéristiques cliniques et bactériologiques des épisodes d'EI sont résumées dans le **Tableau 21**. *E. faecalis* était responsable de 50 épisodes ; *E.*

faecium, *E. casseliflavus* et *E. durans* étaient chacun à l'origine d'un épisode. Le délai diagnostique médian était plus long dans le groupe teicoplanine (33,5 jours) que dans le groupe pénicilline (16 jours), mais la distribution des patients en termes de délai diagnostique différait entre les groupes : la durée médiane avant diagnostic était homogène au sein du groupe teicoplanine (valeurs extrêmes : 3-85 jours), alors qu'elle était beaucoup plus hétérogène dans le groupe teicoplanine (extrêmes : 1-212 jours). Chacun des deux groupes comptait une majorité d'EI sur valves natives (environ deux tiers des cas) et une minorité d'EI sur valves prothétiques (environ 1/3 des cas). Il s'agissait d'EI du cœur gauche dans la majorité des cas, dans les 2 groupes. Les EI touchaient plus souvent la valve mitrale seule dans le groupe teicoplanine que dans le groupe pénicilline A. Par contre, une atteinte poly valvulaire était plus fréquemment observée dans le groupe pénicilline, de même que la présence d'un abcès intracardiaque au diagnostic (25% dans le groupe pénicilline contre 4,8% dans le groupe teicoplanine). La taille médiane des végétations au diagnostic était similaire dans les deux groupes. La fraction d'éjection ventriculaire gauche au diagnostic tendait à être plus souvent altérée dans le groupe pénicilline (23,8%) que dans le groupe teicoplanine (15,4%), mais ce paramètre n'était connu que dans 34 cas au total, et cette différence n'était pas significative ($p=0,7$).

Tableau 21. Caractéristiques des endocardites.

	Teicoplanine (n=21)	Pénicilline (n=32)	p
Bactérie			
<i>E. faecalis</i>	19 (90,5%)	31(96,9%)	0,6
<i>E. faecium</i>	1	0	
<i>E. casseliflavus</i>	0	1	
<i>E. durans</i>	1	0	
Délai diagnostique			
Nombre de jours médian ± IIQ	33,5±42	16±13	1
> 90 jours	0	2 sur 26 (7,7%)	0,5
Type d'EI			
Sur valve native	14 (66,7%)	20 (62,5%)	0,8
Sur valve prothétique	7 (33,3%)	12 (37,5%)	
Valve atteinte			
Aortique seule	8 (38,1%)	15 (46,9%)	0,5
Mitrale seule	10 (47,6%)	9 (28,1%)	0,2
Aortique et mitrale	1 (4,8%)	7 (21,9%)	0,1
Aortique et tricuspide	1	0	
Aortique, mitrale et tricuspide	1	0	
Mitrale+ sonde de DAI	0	1	
Données d'ETT/ ETO initiales			
Taille des végétations (mm, médiane ± IIQ)	12,6±5,5	11±7	0,9
Abcès intracardiaque	1 (4,8%)	8 (25%)	0,07
FEVG <50%	2 sur 13 (15,4%)	5 sur 21 (23,8%)	0,7
Porte d'entrée			
gastro-intestinale	3 (14,3%)	12 (37,5%)	0,1
urinaire	4	2	
autre	0	3	
indéterminée	14 (66,7%)	15 (46,9%)	0,2

DAI: défibrillateur automatique implantable; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche.

Modalités du traitement par teicoplanine

Vingt-et-un patients ont reçu de la teicoplanine, après une phase d'attaque incluant pénicilline A et AG dans 19 cas, et d'emblée dans 2 cas (allergie aux pénicillines dans un cas, valeurs de CMI plus basses pour la teicoplanine que pour l'amoxicilline pour un épisode d'EI à *E. faecalis*). Chez ces patients, la durée médiane d'antibiothérapie était

de 47,5 jours (**Tableau 22**). Les patients ont reçu de la teicoplanine pendant une durée médiane de 28 jours, pour une médiane de traitement par pénicilline de 18 jours. La teicoplanine était administrée à la posologie médiane de 6 mg/kg/jour en phase d'entretien. Elle était prescrite en monothérapie dans 14 cas. Dans 7 cas, la teicoplanine était initialement associée à un AG (gentamicine dans 6 cas et nétromicine dans 1 cas) avant d'être utilisée en monothérapie.

Tableau 22. Modalités du traitement par teicoplanine en relais des pénicillines.

	Groupe teicoplanine (n=21)
Durée d'antibiothérapie (médiane en jours)	
Total antibiothérapie	47,5
Teicoplanine	28
Pénicilline précédant teicoplanine	18
Modalités d'administration de la teicoplanine	
Monothérapie (n)	14
Association aux AG (n)	7
Association aux AG (durée médiane, jours)	6
Posologie médiane (mg/kg/jour)	6

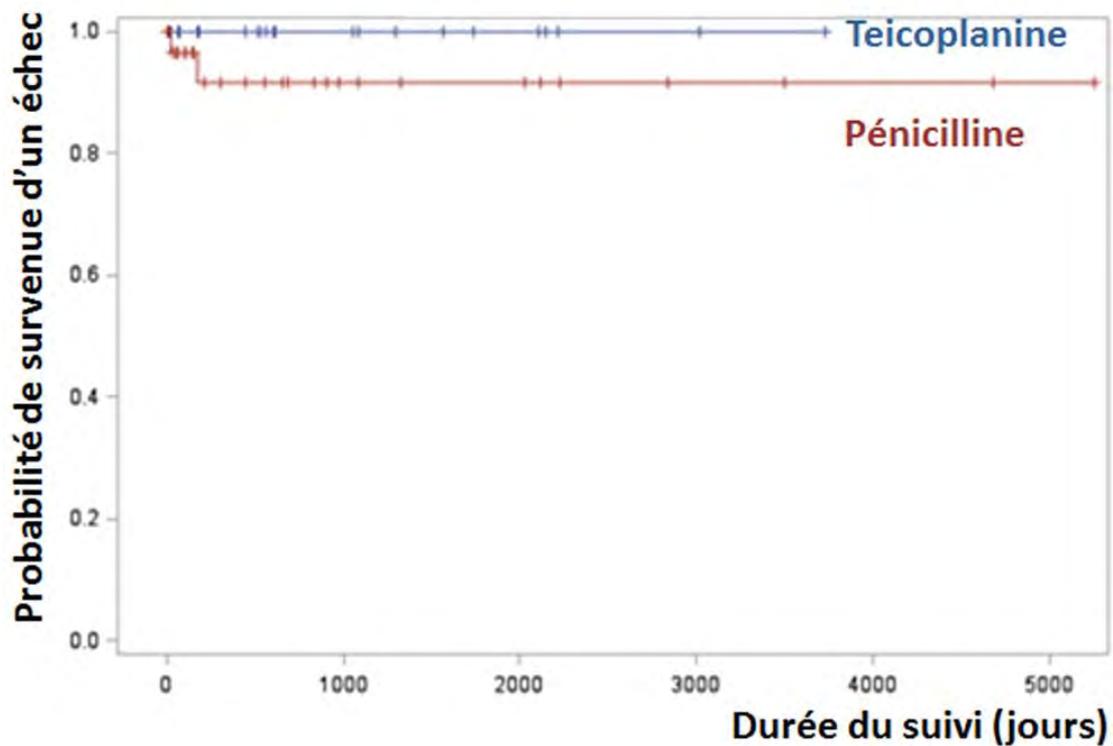
Critère de jugement principal : échec bactériologique

Une rechute bactériologique après la fin de l'antibiothérapie était observée chez 2 patients dans le groupe pénicilline (soit 6,3% des cas) et aucune rechute n'était objectivée dans le groupe teicoplanine (**Figure 15, Tableau 23**). L'histoire clinique de ces patients (patients 20 et 33) a déjà été décrite plus haut (voir pages 49-50).

Tableau 23. Echecs bactériologiques.

	Groupe teicoplanine (n=21)	Groupe pénicilline (n=32)
Echec bactériologique	0	2
El sur valve native	0	1
El sur valve prothétique	0	1

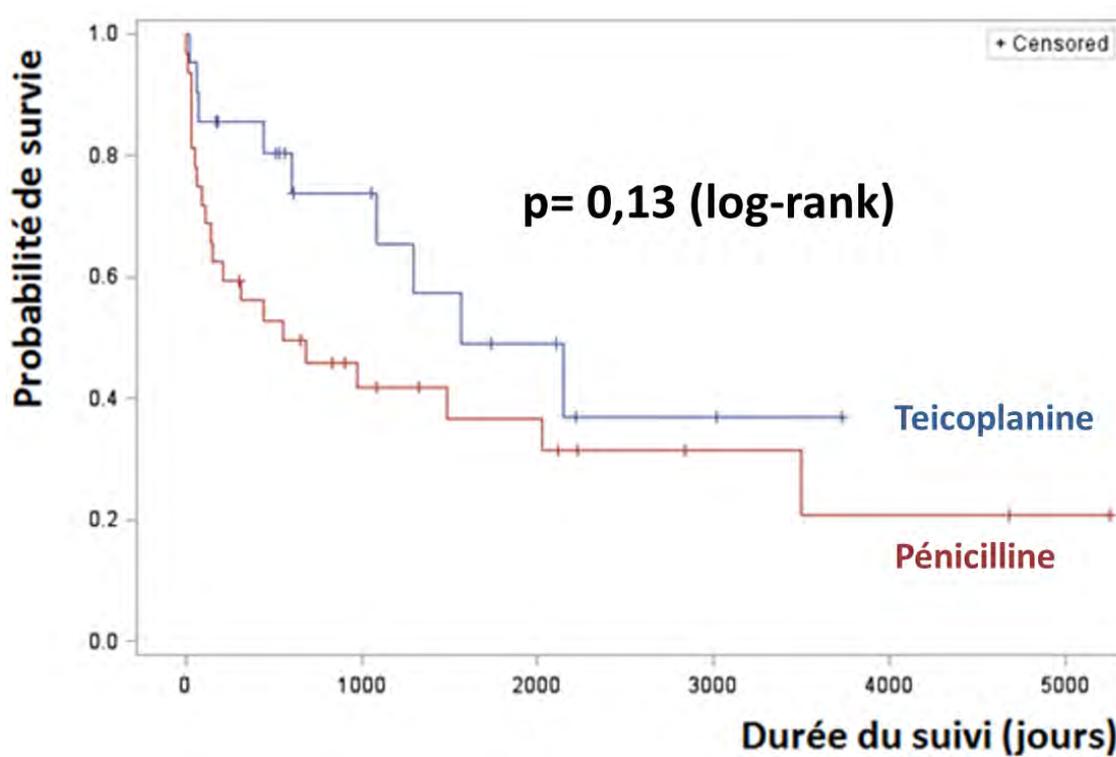
Figure 15. Echecs bactériologiques : survenue au cours du temps.



Mortalité et létalité

La mortalité était de 65,6% dans le groupe pénicilline et de 42,9% dans le groupe teicoplanine, différence non statistiquement significative ($p=0,1$) (**Figure 16**). Par contre, la létalité était plus élevée dans le groupe pénicilline (40,6%) que dans le groupe teicoplanine (4,8%) ($p=0,004$).

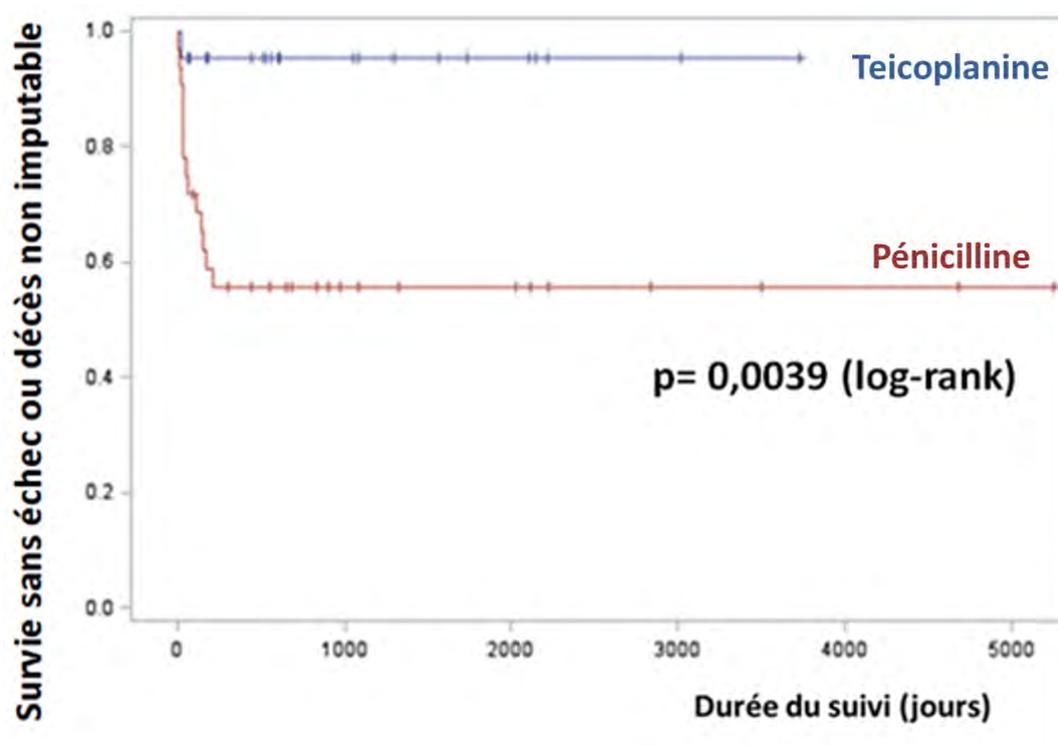
Figure 16. Survie dans les groupes teicoplanine et pénicilline.



Critère composite : échec bactériologique et létalité

Le critère composite « échec ou létalité » était rempli dans 1 cas sur 21 (7,8%) dans le groupe teicoplanine et dans 14 cas sur 32 (43,8%) dans le groupe pénicilline ($p=0,0021$). Comme l'illustre la **Figure 17**, le critère composite « échec ou létalité de l'EI » était plus fréquemment rempli au cours du temps dans le groupe pénicilline que dans le groupe teicoplanine ($p= 0,0039$).

Figure 17. Echec bactériologique ou létalité liée à l'endocardite dans les groupes teicoplanine et pénicilline.



Effets indésirables sous antibiothérapie

Les effets indésirables sous antibiothérapie sont décrits dans le **Tableau 24**. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë (doublement de la créatinine sérique) était aussi fréquente dans le groupe teicoplanine (31,6%) que dans le groupe pénicilline (29,6%). Une insuffisance rénale aiguë est survenue chez 6 patients sur 19 dans le groupe teicoplanine (données manquantes pour 2 patients). Dans 4 cas, elle était observée au cours d'une antibiothérapie comprenant en même temps ou successivement de la teicoplanine et un aminoside. Dans 2 cas, elle survenait avant le début du traitement par teicoplanine, résultant dans un cas de la toxicité des aminoglycosides, et dans l'autre d'une glomérulonéphrite aiguë post infectieuse. Le taux de récupération rénale à la fin du traitement était de 50% dans le groupe teicoplanine, et de 62,5% dans le groupe pénicilline.

Le taux de complications otologiques et vestibulaires possiblement attribuables à l'antibiothérapie était comparable dans les deux groupes. La toxicité vestibulaire de la teicoplanine pouvait être suspectée (en association avec celle des aminoglycosides) chez un patient de 78 ans (patient 44), qui a développé une ataxie à la marche alors qu'il avait reçu de la teicoplanine pendant 37 jours et de la gentamicine pendant 21 jours. Une toxicité cutanée a été observée chez une patiente du groupe teicoplanine : âgée de

82 ans, la patiente 41 a présenté un érythème du tronc, une altération de la fonction rénale et des tests hépatiques au jour 10 du traitement par teicoplanine. La teicoplanine a été remplacée par du linézolide, puis de la daptomycine en raison de meilleures CMI du pathogène (*E. faecalis*) à la daptomycine, et l'évolution a été favorable.

Tableau 24. Effets indésirables sous antibiothérapie.

	Groupe teicoplanine (n=21)	Groupe pénicilline (n=32)	p
Toxicité rénale			
Créatinine sérique multipliée par 1,5	12 sur 19 (63,2%)	13 sur 27 (48,1%)	0,3
Créatinine sérique multipliée par 2	6 sur 19 (31,6%)	8 sur 27 (29,6%)	0,9
Récupération rénale	3 sur 6 (50%)	5 sur 8 (62,5%)	
Toxicité cochléo vestibulaire	2 (9,5%)	3 (9,4%)	1
Cochléaire	1	2	
Vestibulaire	1	1	
Toxicité cutanée	1 (4,8%)	0	-

ATB: antibiothérapie dans son ensemble ; et récupération rénale : retour à une créatinine sérique <2 fois la créatinine de base en fin d'antibiothérapie.

Recours à la chirurgie

Le taux d'indication chirurgicale pendant le traitement initial était plus élevé dans le groupe pénicilline (56,3%) que dans le groupe teicoplanine (38,1%) (**Tableau 25**). Un remplacement valvulaire était réalisé chez 40,6% des patients du groupe pénicilline et 23,8% des patients du groupe teicoplanine (p=0,21). La fréquence des cas dans lesquels la chirurgie était indiquée mais non réalisée était similaire dans les deux groupes. Enfin, le recours à la chirurgie valvulaire de façon différée (chirurgie réalisée de manière programmée ou en raison d'une rechute) concernait un faible pourcentage de patients dans les deux groupes.

Tableau 25. Recours à la chirurgie.

	Teicoplanine (n=21)	Pénicilline (n=32)	p
Indication chirurgicale pendant le traitement initial	8 (38,1%)	18 (56,3%)	0,2
Nature de l'indication			
<i>Insuffisance cardiaque</i>	2	7	
<i>Insuffisance valvulaire de haut grade</i>	3	8	
<i>Abcès, pseudo anévrisme, fistule</i>	1	7	
<i>Désinsertion de prothèse</i>	0	1	
<i>Risque embolique</i>	3	5	
<i>Infection non contrôlée</i>	4	2	
Chirurgie effectuée	5 (23,8%)	13 (40,6%)	0,2
Délai médian avant chirurgie (jours)	22±58	24±28,5	1
Chirurgie non réalisée (raisons)	3 (14,3%)	5 (15,6%)	1
<i>Comorbidités</i>	0	2	
<i>Décès avant la chirurgie</i>	1	3	
<i>Contre-indication technique</i>	1	0	
<i>Inconnue</i>	1	0	
Chirurgie différée	1(4,7%)	3 (9,4%)	1

Discussion

Sélection des patients, mortalité globale et létalité

Notre travail incluait des EI à entérocoques prises en charge au CHU de Toulouse pendant la période 1997-2012 (83 cas) ou à la clinique Pasteur de Toulouse entre 2003 et 2012 (15 cas). Au CHU de Toulouse, l'entérocoque représentait 9% de l'ensemble des EI, ce qui correspond aux pourcentages rapportés dans la littérature (1). Le mode de sélection des cas à la clinique Pasteur ne permettait pas d'évaluer la fréquence des EI à entérocoque parmi l'ensemble des EI, puisque la population de départ était l'ensemble des cas avec hémocultures positives à entérocoque. Parmi les 98 cas inclus, nous avons choisi d'exclure 11 cas d'EI exclusivement extra-valvulaires, considérant les cas d'EI sur matériel étranger (stimulateur cardiaque, défibrillateur automatique implantable, tube prothétique aorto-aortique) comme une situation clinique particulière. Les résultats de ce travail ne sont donc pas applicables aux cas d'EI sur matériel extra-valvulaire, qui représentent une part croissante des cas d'EI, et une étude spécifique serait nécessaire dans cette population. Enfin, nous avons exclu 14 patients en raison de données manquantes, notamment concernant la durée d'antibiothérapie par AG ou la nature des antibiotiques associés aux AG, cette limitation découle du caractère rétrospectif de notre étude.

Sur l'ensemble de la population étudiée (âge médian : 74 ans), la mortalité globale était de 58,2% sur l'ensemble du suivi, avec une durée médiane de suivi de 599 jours (extrêmes 1 à 5254 jours). Parmi les 39 cas de décès, la médiane de survenue du décès était de l'ordre de 4 mois. La létalité, définie comme la mortalité « directement imputable » à l'EI après examen du dossier médical par trois experts indépendants, était à 26,9%. Cette analyse de la létalité n'est pas une donnée classique dans la littérature des EI à entérocoque, vraisemblablement en raison du caractère subjectif de ce paramètre. Cependant, dans une revue de la littérature récente concernant 500 cas d'EE, la mortalité à un an était à 28,9% (4).

Durée du traitement par aminoglycosides

La première étude visait à comparer la survenue d'un échec bactériologique entre des patients traités par AG 15 jours ou moins et des patients traités plus de 15 jours. Au total, 3 cas d'échecs étaient observés pour l'ensemble de l'étude, dont 2 dans le groupe $AG \leq 15$ et un dans le groupe $AG > 15$. Dans le groupe $AG \leq 15$, un échec est survenu chez une patiente qui avait reçu une posologie d'aminoside très inférieure à

celle habituellement recommandée : 1,6 mg/kg/jour de gentamicine, au lieu de 3 mg/kg/jour dans les recommandations. Le deuxième échec est survenu chez une patiente immunodéprimée ayant reçu une première antibiothérapie limitée à deux semaines, puis une deuxième antibiothérapie comportant de la gentamicine pendant seulement 8 jours. En tout état de cause, nous n'avons pas observé de différence entre les deux groupes pour la survenue d'un échec bactériologique. L'interprétation de ce résultat est cependant limitée par la taille réduite de notre population et la fréquence faible de l'événement.

Nous avons également comparé mortalité et létalité entre les deux groupes. Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes en termes de mortalité et de létalité, malgré un âge médian au diagnostic plus élevé et des comorbidités plus importantes dans le groupe $AG \leq 15$. Ces résultats corroborent ceux d'une étude danoise publiée en Avril 2013, qui concerne 84 cas d'endocardites à entérocoques traités par pénicilline et gentamicine (31). Les auteurs ont comparé 41 patients traités par aminosides pendant une durée médiane de 14 jours et 46 patients ayant reçu des aminosides pour une durée médiane de 28 jours. Les taux de survie sans événement à un an étaient semblables dans les 2 groupes (66% dans le groupe « traitement long » et 69% dans le groupe « traitement court »). Les taux de rechutes étaient également similaires entre les 2 groupes, avec une fréquence globale de rechute de 6%. Néanmoins, cette étude n'incluait pas de patient avec un délai diagnostique supérieur à 3 mois, alors que la nôtre en comportait trois. Un délai prolongé entre les premiers symptômes et le début du traitement est considéré comme un facteur de risque de rechute (56). Parmi les 3 patients avec un délai diagnostique de plus de 3 mois, l'un a rechuté 6 mois après le traitement initial (patient 33), il est décédé 10 mois après le traitement initial, sans que son décès puisse être attribué à une rechute d'endocardite à entérocoque (choc septique avec multiples hémocultures négatives). En 2002, une étude suédoise a étudié la survie de 93 patients admis pour endocardite à entérocoque (5). L'étude n'était pas comparative mais la durée médiane de traitement par aminosides était de 15 jours. Au total, 15 patients sont décédés pendant la durée du suivi (médiane : 92 jours), dont 10 avaient une endocardite sur valve native et 5 sur valve prothétique. Après examen attentif des dossiers de ces patients, les auteurs concluaient qu'il était improbable qu'une durée raccourcie de traitement par aminosides soit impliquée dans un seul de ces décès, même si cela restait théoriquement possible dans 4 cas. En tout état de cause, le taux de guérison (survie sans rechute pendant la durée du suivi) dans cette étude était de 81%, c'est-à-dire comparable à des séries d'endocardites à entérocoque antérieures, dans lesquelles les patients avaient reçu plus de 28 jours de traitement (durée moyenne de 35 jours dans l'étude de Rice, et de 28 jours dans l'étude de Wilson).

L'utilisation du critère « létalité » est limitée par le caractère rétrospectif de notre étude : biais d'information lié à l'absence de connaissance de la cause du décès dans deux cas, biais d'interprétation dans l'analyse *a posteriori* des causes du décès, biais de mémoire quand les causes du décès sont obtenues directement auprès du médecin généraliste pour les décès survenus en dehors d'une hospitalisation (pas de compte-rendu écrit détaillé au moment du décès). De plus, la distinction entre l'endocardite comme cause directe du décès et l'endocardite comme facteur favorisant ou précipitant le décès peut être artificielle : ainsi, la patiente 3 est décédée des suites d'une fracture de l'odontoïde non opérée alors que l'endocardite était considérée comme guérie, mais la contre-indication chirurgicale pour cette fracture était liée à une altération majeure de l'état général dans les suites de l'endocardite.

Par ailleurs, la comparaison des taux de mortalité entre les 2 groupes pourrait être limitée par une sévérité initiale plus grande des épisodes d'endocardites dans le groupe AG>15. En effet, la médiane de taille des végétations au diagnostic était significativement plus élevée dans le groupe AG> 15 que dans l'autre groupe ($p=0,03$). La différence de taille des végétations au diagnostic pourrait expliquer le recours à la chirurgie plus fréquent dans ce groupe, que ce soit en termes d'indication opératoire ou de réalisation effective du remplacement valvulaire. Cependant, les données échocardiographiques au diagnostic sont à interpréter avec précaution du fait d'un biais d'information (la taille des végétations n'était pas décrite dans tous les comptes-rendus échocardiographiques), des différences de sensibilité entre les examens réalisés par voie transthoracique et transoesophagienne, et du caractère opérateur-dépendant de l'examen (différents modes d'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche). Enfin, la fréquence d'abcès intracardiaque et le taux d'altération de la fonction ventriculaire gauche tendaient à être plus élevés au diagnostic dans le groupe AG>15, mais cette différence n'était pas significative.

Les complications septiques survenant après le quinzième jour d'antibiothérapie étaient rares dans les deux groupes, ce qui était attendu sous antibiothérapie adaptée. Nous avons observé une tendance à une plus grande fréquence de complications emboliques septiques dans le groupe AG> 15 que dans le groupe AG \leq 15. Cependant, parmi les 5 cas de complications emboliques septiques du groupe AG>15, 4 étaient des infarctus spléniques, diagnostiqués après J15, pour lesquels la date exacte de survenue était impossible à préciser. Ce paramètre n'est donc pas un critère fiable dans l'évaluation de l'efficacité de l'antibiothérapie.

Notre étude permet également d'aborder les effets indésirables majeurs observés après exposition prolongée ou non à un traitement aminoside. Le taux d'insuffisance rénale sous traitement était plus élevé dans le groupe recevant plus de 15 jours d'aminoglycosides, ce qui était attendu, puisque la néphrotoxicité de cette classe

d'antibiotique dépend de la durée d'exposition (29). En fin de traitement antibiotique, la récupération de la fonction rénale initiale n'était obtenue que chez 50% des patients, dans les deux groupes. L'absence de donnée sur l'évolution ultérieure de la fonction rénale de ces patients ne permet pas de conclure sur la néphrotoxicité des aminosides à long-terme. En 2010, une étude scandinave réalisée chez 111 patients admis pour endocardite visait à évaluer la réversibilité de l'altération de la fonction rénale 1 an après la fin du traitement. Si l'insuffisance rénale était le plus souvent réversible après un an de suivi, le retour à la fonction rénale initiale n'était observé que chez 35% des patients pour lesquels la clairance de la créatinine avait baissé de plus de 22% (27).

La toxicité auditive et vestibulaire ne différait pas entre les deux groupes. Cependant, il n'y avait pas de dépistage systématique d'une baisse d'acuité auditive sous traitement par aminoglycosides. De plus, les patients de soins intensifs ou réanimation étaient le plus souvent dans l'impossibilité de rapporter une perte auditive ou de constater un trouble de l'équilibre. Du fait de ce probable biais d'information, la fréquence réelle des complications oto-vestibulaires était potentiellement supérieure au chiffre que nous avons obtenu (11,1%).

Gentamicine : une, deux ou trois injections par jour ?

Dans notre étude, la gentamicine était l'aminoside majoritairement utilisé. Parmi les 55 patients traités par gentamicine, le nombre d'administrations quotidiennes était connu dans 51 cas. On peut noter que la gentamicine était le plus souvent administrée en une injection quotidienne (72,6 % des cas), alors que les recommandations ESC et AHA préconisent une administration en 2 à 3 injections par jour. Les données de la littérature issues des modèles animaux de l'EI sont contradictoires, mais des travaux scandinaves ont montré en 2010 une efficacité et une néphrotoxicité comparables chez 71 patients admis pour endocardite et recevant de la gentamicine à 3 mg/kg respectivement en une et en deux injections par jour (27). On peut observer que cette étude comprenait seulement 14 cas d'endocardites à entérocoques (20%) et que la durée médiane de traitement par AG était de 7 jours seulement. La comparaison des deux modes d'administration de la gentamicine en termes d'efficacité et d'effets secondaires nécessiterait une étude prospective dédiée aux endocardites à entérocoques. Dans notre série, le faible nombre de patients qui recevaient 2 ou 3 administrations quotidiennes d'aminoside ne permet pas de comparer formellement l'efficacité de la gentamicine chez ces patients et chez ceux qui la recevaient en une dose unique journalière.

Antibiothérapie par teicoplanine

Parmi les 67 patients de l'étude, 21 ont reçu une antibiothérapie par teicoplanine, seule ou associée à un aminoside, après une durée médiane de 18 jours de pénicilline. Chez les patients traités par teicoplanine, nous n'avons observé aucune rechute bactériologique durant toute la durée du suivi, la mortalité ne différait pas significativement de celle des patients du groupe pénicilline voire tendait à être plus faible chez les patients du groupe teicoplanine.

L'efficacité de la teicoplanine dans le traitement des endocardites à entérocoques est suggérée par plusieurs études, à la fois chez l'animal et chez l'Homme. Dans l'endocardite expérimentale chez le lapin, une étude espagnole a montré que l'association de la teicoplanine à 10 mg/kg et de la gentamicine à 4.5mg/kg, administrées en une injection quotidienne était aussi efficace sur la survie des animaux et sur la réduction de la concentration bactérienne dans les végétations que l'association d'ampicilline à 2 grammes toutes les 4 h et de gentamicine à 1 mg/kg toutes les 8 h (45). On peut noter que la posologie employée pour la gentamicine administrée une fois par jour (4,5 mg/kg) est supérieure à la dose cumulée journalière de gentamicine employée dans le schéma de référence et à la posologie habituellement recommandée dans le traitement de l'endocardite chez l'Homme (3 mg/kg). Cette étude montre une équivalence d'efficacité entre la teicoplanine à 10 mg/kg/jour et l'ampicilline à 2 grammes toutes les 4 heures utilisées seules. En 1997, une équipe italienne a traité 7 patients pour endocardite à entérocoque par teicoplanine à la posologie médiane de 10 mg/kg/jour pendant une durée moyenne de 47 jours, avec succès. Dans cette étude, la teicoplanine était donnée en monothérapie dans un cas, et en association avec un aminoside (gentamicine ou nétilmicine) dans 6 cas, pendant une durée moyenne de 34 jours. La posologie moyenne d'aminoside était plus élevée que celle habituellement recommandée, la gentamicine étant administrée à 5 mg/kg/ jour dans 4 cas (51). En 1992, 63 cas d'infections à entérocoques, dont 18 endocardites, ont été traités par teicoplanine (6 mg/kg/jour), dans une étude française. Parmi les 18 endocardites, la guérison a été obtenue dans 15 cas, dont 6 traités en monothérapie, et 9 en association avec un aminoside (50). L'administration en monothérapie ou en bithérapie est probablement un paramètre essentiel à étudier. Dans notre série, la teicoplanine était délivrée le plus souvent en monothérapie : 14 patients l'ont reçue en monothérapie, et 7 en bithérapie avec un AG, pour une durée médiane de 6 jours. Le traitement par teicoplanine faisait suite à un traitement associant une pénicilline (durée médiane : 18 jours) et un AG. Une étude européenne a évalué l'efficacité de la teicoplanine dans 115 cas d'endocardites à bactéries à Gram positif, dont 22 cas d'endocardites à entérocoques. La guérison a été obtenue dans les 12 cas traités en association avec un aminoglycoside, et dans seulement 8 des 10 cas traités par teicoplanine en monothérapie (47). A notre connaissance, il n'y a pas d'étude publiée

sur l'efficacité de la teicoplanine en traitement de relais d'une antibiothérapie initiale par pénicilline A plus AG.

Nous avons observé une létalité significativement moins élevée dans le groupe teicoplanine (4,8%) que dans le groupe pénicilline (40,6%). De plus, on notait dans le groupe teicoplanine une fréquence d'indication chirurgicale deux fois plus faible que dans le groupe pénicilline, malgré une taille moyenne des végétations similaire au diagnostic. La fréquence d'abcès intracardiaque au diagnostic était plus faible dans le groupe teicoplanine que dans le groupe pénicilline. Ces différences entre les deux groupes traduisent un biais d'indication du traitement par teicoplanine, qui tient au moins à deux facteurs. En dehors des 48 premières heures, le traitement par teicoplanine est administré en une seule injection intraveineuse (ou éventuellement sous-cutanée) par jour, ce qui en fait une molécule de choix pour la poursuite de l'antibiothérapie à domicile. La teicoplanine a donc été essentiellement proposée aux patients dont l'état clinique était compatible avec un retour à domicile, donc exempts d'indication chirurgicale et d'abcès intracardiaque. Par ailleurs, la teicoplanine représente une alternative intéressante aux pénicillines mais elle n'est pas, à l'heure actuelle, proposée dans les recommandations internationales en première intention. La fréquence de prescription de la teicoplanine dépendait donc de l'expérience qu'en avaient les médecins des différents services : ainsi, un relais par teicoplanine était plus souvent proposé aux patients hospitalisés dans le service des maladies infectieuses, qu'aux patients des services de cardiologie et chirurgie cardio-vasculaire.

Dans notre étude, peu d'effets indésirables majeurs ont été rapportés sous teicoplanine. Les effets secondaires néphrologiques et cochléo-vestibulaires sont survenus chez des patients traités à la fois par aminosides et teicoplanine, successivement ou en association, et l'imputabilité des 2 classes thérapeutiques étaient probablement partagée. L'élévation de la créatinine au-delà de 1,5 fois la valeur initiale tendait à être légèrement plus fréquente dans le groupe teicoplanine que dans le groupe pénicilline (différence non statistiquement significative), mais la survenue d'une insuffisance rénale aiguë sous antibiothérapie (élévation de la créatinine au-delà de 2 fois la valeur initiale) était aussi fréquente dans les deux groupes, de même que le taux de récupération de la fonction rénale initiale en fin de traitement. La toxicité cutanée, classiquement rapportée avec les glycopeptides n'a été rapportée que dans un cas. On ne peut pas exclure un biais de sous-notification (en particulier pour les effets secondaires cutanés qui peuvent être transitoires, ou ceux survenue au domicile après la sortie du patient) ; cependant, le profil de tolérance de la teicoplanine était tout à fait favorable dans notre étude.

Au total, la teicoplanine a été utilisée avec succès chez 2 patients en traitement d'attaque et chez 19 patients en traitement de relais après une durée médiane de 18 jours d'association pénicilline et AG. La portée de cette expérience est limitée par le faible effectif et le caractère rétrospectif de notre étude, et par l'absence de comparabilité initiale des patients des groupes teicoplanine et pénicilline. Une étude prospective contrôlée multicentrique est nécessaire pour comparer l'efficacité de la teicoplanine à celle de l'amoxicilline en traitement de relais.

Conclusion

Dans cette série d'EI à entérocoque, le taux d'échec bactériologique et la courbe de survie des patients ayant reçu au maximum quinze jours d'aminosides étaient similaires à ceux des patients traités pendant plus de quinze jours. Avec une antibiothérapie par aminosides réalisée en une injection journalière chez plus de deux tiers des patients, nous avons observé un taux de guérison similaire à celui classiquement rapporté dans la littérature. Chez des patients sélectionnés, un relais par teicoplanine a été réalisé après une phase initiale associant pénicilline et aminosides, avec un excellent rapport efficacité/ tolérance. La portée de ces résultats est limitée par un faible effectif et le caractère rétrospectif de notre étude. Le cas particulier des endocardites à entérocoque de haut niveau de résistance aux aminosides n'a pas été inclus dans cette série et nécessite des études spécifiques. Des études prospectives randomisées de grande ampleur sont donc nécessaires pour redéfinir les modalités optimales de l'antibiothérapie des endocardites à entérocoque.

Références

1. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, López-Medrano F, Plata A, López J, Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Sáez C, Lomas JM, Falcone M, de la Torre J, Martínez-Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* **2013**; 56(9):1261-1268.
2. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology.* **2009**; 155(Pt 6):1749-1757.
3. Weber SG, Gold HS. Enterococcus: an emerging pathogen in hospitals. *Semin Respir Crit Care Med.* **2003**; 24(1):49-60.
4. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, Erpelding ML, Miro JM, Olaison L, Hoen B; the International Collaboration on Endocarditis Study Group. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* **2013** ; doi: 10.1111/1469-0691.12166.
5. Olaison L, Schadewitz K; Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis.* **2002**; 34(2):159-166.
6. The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *European Heart Journal* **2009** ; 30 : 2369–2413.
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, et al. Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. *Circulation.***2005**; 111:3167-3184
8. Hoen B, and Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med.* **2013**; 368 (15): 1425-1433.

9. Geraci JE, and Martin WJ. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis VI. Subacute enterococcal endocarditis: clinical, pathologic and therapeutic consideration of 33 cases. *Circulation*. **1954**; 10:173-194.
10. Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. **2002**; 49(3):437-444.
11. Chow JW. Aminoglycoside Resistance in Enterococci. *Clin Infect Dis*. **2000**; 31:586–589.
12. Bryan L and Kwan S. Roles of ribosomal binding, membrane potential, and electron transport in bacterial uptake of streptomycin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. **1983**; 23:835–845.
13. Ramirez MS and Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat*. **2010**; 13:151–171.
14. Jackson J, Chen C and Buising K. Aminoglycosides: how should we use them in the 21st century? *Curr Opin Infect Dis*. **2013**; 26: 516-525.
15. Wachino J and Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist Updat*. **2012**; 15:133–148.
16. Pasquale TR and Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin Infect Dis*. **2005**; 40:127–135.
17. Jensen-Smith HC, Hallworth R, and Nichols MG. Gentamicin rapidly inhibits mitochondrial metabolism in high-frequency cochlear outer hair cells. *PLoS ONE*. **2012**; 7:e38471.
18. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics*. **2005**; 6:27–36.
19. Sha S-H, Qiu J-H, and Schacht J. Aspirin to prevent gentamicin-induced hearing loss. *N Engl J Med*. **2006**; 354:1856–1857.
20. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int*. **2007**; 72:359–363.
21. Chen KS, Bach A, Shoup A, and Winick NJ. Hearing loss and vestibular dysfunction among children with cancer after receiving aminoglycosides. *Pediatr Blood Cancer*. **2013**; 60:1772-1777.

22. Ahmed RM, Hannigan IP, Mac Dougall HG, et al. Gentamicin ototoxicity: a 23-year selected case series of 103 patients. *Med J Aust.* **2012**; 196:701–710.
23. Ariano RE, Zelenitsky SA, and Kassum DA. Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance. *Ann Pharmacother.* **2008**; 42:1282–1289.
24. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* **2010**; 79:33-45.
25. Fantin B, Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* **1990**; 34(12):2387-2391.
26. Gavaldà J, Cardona PJ, Almirante B, Capdevila JA, Laguarda M, Pou L, Crespo E, Pigrau C, and Pahissa A. Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum. *Antimicrob Agents Chemother.* **1996**; 40(1):173-177.
27. Buchholtz K, Larsen C T, Schaadt B, Hassager C, and Bruun N E. *Cardiology.* Once versus twice daily gentamicin dosing for infective endocarditis: a randomized clinical trial. **2011**; 119: 65-71.
28. Cosgrove S E, Vighiani G A, Champion M, Fowler V G et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis.* **2009**; 48:713-721.
29. Buchholtz K, Larsen C T, Schaadt B, Hassager C, and Bruun N E. Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis : a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin Infect Dis.* **2009**; 48: 65-71.
30. Infective endocarditis: diagnosis and treatment: Danish Society of Cardiology guidelines 2007. http://cardio.dk/component/docman/doc_download/129-infektios-endokardit?Itemid=247. Accessed April 12, 2012.
31. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, Moser C, Sogaard P, Arpi M, and Bruun NE. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* **2013**; 127(17):1810-1817.

32. Gavaldà J, Torres C, Tenorio C, López P, Zaragoza M, Capdevila JA, Almirante B, Ruiz F, Borrell N, Gomis X, Pigrau C, Baquero F, and Pahissa A. Antimicrob Agents Chemother. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. **1999**; 43(3):639-646.
33. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, and Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother. **1995**; 39(9):1984-1987.
34. Gavaldà J, Onrubia PL, Gómez MT, Gomis X, Ramírez JL, Len O, Rodríguez D, Crespo M, Ruíz I, and Pahissa A. J Antimicrob Chemother. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides. **2003**; 52(3):514-517.
35. Gavaldà J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, de la Torre-Cisneros J, Peña C, Martínez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falcó V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med. **2007**; 146(8):574-579
36. Miro JM, Pericas JM, del Rio A; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! Circulation. **2013**;127(17):1763-1766.
37. Thauvin C, Eliopoulos GM, Willey S, Wennersten C, and Moellering RC Jr. Continuous-infusion ampicillin therapy of enterococcal endocarditis in rats. Antimicrob Agents Chemother. **1987**; 31(2): 139–143.
38. Jones BL, Ludlam HA, and Brown DF. High dose ampicillin for the treatment of high-level aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. J Antimicrob Chemother. **1994** ; 33(4):891-892.
39. Ogawa T, Sato M, Yonekawa S, Nakagawa C, Uno K, Kasahara K, Maeda K, Konishi M, and Mikasa K. Infective endocarditis caused by *Enterococcus faecalis* treated with continuous infusion of ampicillin without adjunctive aminoglycosides. Intern Med. **2013**; 52(10):1131-1135.
40. Gelfand MS, Cleveland KO. Combination Therapy for Enterococcal Endocarditis. Clin Infect Dis. **2013**.
41. Paganini H, and Marin M. Pharmacokinetic characteristics and antimicrobial spectrum of teicoplanin. Medicina (B Aires). **2002**; 62 Suppl 2:52-55.

42. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocard JJ, and Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis.* **1989**; 159(5):938-944.
43. Perdikaris GS, Pefanis A, Giamarellou H, Nikolopoulos A, Margaritis EP, Donta I, Tsitsika A, and Karayiannakos P. Successful single-dose teicoplanin prophylaxis against experimental streptococcal, enterococcal, and staphylococcal aortic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* **1997** ; 41(9):1916-1921.
44. Sullam PM, Täuber MG, Hackbarth CJ, and Sande MA . Therapeutic efficacy of Teicoplanin in Experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* **1985**; 27(1): 135–136.
45. López P, Gavaldà J, Martin MT, Almirante B, Gomis X, Azuaje C, Borrell N, Pou L, Falcó V, Pigrau C, and Pahissa A. Efficacy of teicoplanin given once-a-day on the basis of pharmacokinetics in humans for treatment of enterococcal experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* **2001**; 45(5):1387-1393.
46. Marangos MN, Nicolau DP, Quintiliani R, and Nightingale CH. Influence of gentamicin dosing interval on the efficacy of penicillin-containing regimens in experimental *Enterococcus faecalis* endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* **1997**; 39(4):519-522.
47. Lewis PJ, Martino P, Mosconi G, Harding I. Teicoplanin in endocarditis: a multicentre, open European study. *Chemotherapy.* **1995**; 41(5):399-411.
48. Wilson AP, and Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother.* **1996**; 38(3):507-21.
49. Presterl E, Graninger W, Georgopoulos A. *J Antimicrob Chemother.* The efficacy of teicoplanin in the treatment of endocarditis caused by gram-positive bacteria. **1993** ; 31(5):755-766.
50. Schmit JL. Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. *Clin Infect Dis.* **1992**; 15(2):302-306.
51. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galié M, Menichetti F, Martino P, and Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother.* **1997**; 40(3):449-52.

52. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* **1994**; 96:200–209.
53. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. **2000**; 30(4):633-638.
54. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. **1987**; 40(5):373-383.
55. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* **2004**; 8: R204-R212.
56. Wilson WR, Willkowske CJ, Wright, et al. Treatment of penicillin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med*. **1984**; 100:816-23.
57. Kampmann J, Siersbaek-Nielsen K, Kristensen M, and Hansen JM. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand*. **1974**; 196:517-520.
58. Siersbaek-Nielsen K, Hansen JM, Kampmann J, and Kristensen M. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Lancet*. **1971**; 1:1133-1134.

Annexes

Annexe 1. Agents pathogènes identifiés dans 1046 cas d'EI répertoriés au CHU de Toulouse de 1997 à 2012.

Agent pathogène	n	Pourcentage
Staphylocoque	455	43,5%
<i>S. aureus</i>	245	23,4%
Staphylocoque à coagulase négative	210	20,1%
Streptocoques	374	35,8%
oraux	276	26,4%
groupe D	98	9,4%
Entérocoques	92	8,8%
BGN	43	4,1%
<i>E.coli</i>	9	
<i>S.marcescens</i>	5	
<i>E.cloacae</i>	4	
<i>E.aerogenes</i>	1	
<i>A. lowftii</i>	3	
<i>A.baumannii</i>	2	
<i>P.aeruginosa</i>	2	
<i>M.morganii</i>	3	
<i>Klebsiella spp.</i>	2	
<i>H.influenzae</i>	2	
<i>P.mirabilis</i>	1	
<i>C.fetus</i>	1	
<i>K.denitrificans</i>	1	
BGN non spécifiés	7	
Intracellulaires	11	1,1%
Bartonella	3	
<i>C.burnetii</i>	7	
<i>T. whipplei</i>	1	
CGN	11	1,1%
Anaérobies	8	0,8%
<i>P.acnes</i>	6	
<i>B.fragilis</i>	1	
<i>Prevotella</i>	1	
BGP	5	0,5%
Corynébactéries	2	
<i>E. rhusiopathiae</i>	3	

Streptocoques déficients	5	0,5%
<i>G. adjacens</i>	2	
<i>A. defectiva</i>	3	
Autres CGP	3	0,3%
<i>G. hemolysans</i>	1	
Micrococcus spp.	1	
<i>A. viridans</i>	1	
HACEK	3	0,3%
<i>H. parainfluenzae</i>	1	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	2	
Candida	11	1,1%
<i>C. albicans</i>	7	
<i>C. parapsilosis</i>	3	
<i>C. glabrata</i>	1	
Multiplés	25	2,4%
Total	1046	100%

BGN : bacilles à Gram négatif ; BGP : bacilles à Gram positif ; CGN : cocci à Gram négatif ; CGP : cocci à Gram positif ; HACEK : *Haemophilus* (*H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*.

Annexe 2. Formulaire de saisie des données.

patient numéro	
âge	
sexe	
valve (native : 0/ prothétique : 1)	
valve (A/ M/ AM/ AT/ P/ autre)	
EI liée aux soins	
cardiopathie	
valvulaire	
non valvulaire	
antécédent d'endocardite	
IRC	
diabète	
néoplasie	
VIH	
autre immunodépression	
pathologie neurologique évolutive ou avec séquelles	
indice de Charlson	
indice de Charlson ajusté sur l'âge	
E. faecalis (1)/ autre entérocoque (0)	
entérocoque: CMI amoxicilline	
FEVG à l'entrée	
taille végétation 1 ^è ETO	
abcès (taille)	
végétation > 10 mm	
végétation > 15 mm	
augmentation taille végétation	
végétation mobile	
date des premiers symptômes	
date d'origine (1 ^{er} jour d'antibiothérapie adaptée)	
délai diagnostique (jours)	
délai diagnostique > 90 jours	
date de chirurgie	
délai avant chirurgie (jours)	
durée totale d'ATB	
nature de l'AG	
durée de l'AG (jours)	
posologie de l'AG (mg/kg/jour)	
nombre de dose (s) quotidienne(s) d'AG	
rechute (date)	
date de fin (fin du suivi ou dc)	
dc à la date de fin	
cause du dc	
complications cardiaques =< J15	

complications cardiaques > J15	
complications septiques =< J15	
complications septiques > J15	
complications septiques non datables	
remplacement valvulaire	
indication chirurgicale : IC (1)/ fuite massive (2)/ abcès ou fistule (3)/ désinsertion de prothèse (4)/ taille végétation (5)/risque embolique (6)/infection non contrôlée (7)	
chirurgie non réalisée: EG (1)/ âge (2)/ refus du patient (3)/ CI chirurgicale (4)/ dc avant chirurgie (5)	
chirurgie lors de l'hospitalisation Initiale (1) ou Programmée (2) ou Rechute (R)	
créatinine X 1,5 sous AG	
créatinine X 1,5 sous ATB	
créatinine X 2 sous AG	
créatinine X 2 sous ATB	
créatinine< 1,5 (créatinine de base) en fin d'ATB	
toxicité cochléaire (1) ou vestibulaire (2)	
autre toxicité	
porte d'entrée: digestive (1) / urologique(2)/ cathéter (3)/ autre (4)/ inconnue (0)	
coloscopie : normale (0)/ pathologique (1)/ non faite (9)	
durée de pénicilline (jours)	
durée de pénicilline avant relais par teicoplanine (jours)	
glycopeptide	
vancomycine (V) ou teicoplanine (T) ou vancomycine et teicoplanine (VT)	
teicoplanine en traitement d'attaque (0) ou en relais après pénicilline (1)	
teicoplanine en monothérapie (0) ou en association avec un AG (1)	
teicoplanine en association avec un AG : nombre de jours	
teicoplanine en traitement de relais: durée (en jours)	
teicoplanine en traitement de relais: posologie (mg/kg/jour)	
effets secondaires sous teicoplanine	

A : aortique ; AM : aortique et mitrale; M : mitrale ; AT : aortique et tricuspide ; IRC : insuffisance rénale chronique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; ATB : antibiotiques ; AG : aminoglycosides ; dc : décès ; IC : insuffisance cardiaque ; EG : état général ; et CI : contre-indication.

Annexe 3. Score de Charlson ajusté sur l'âge.

Méthode de calcul issue du site :

www.rdplf.org/calculateurs/pages/charlson/charlson.htm.

Score de Charlson	
Tumeur solide métastatique	6
SIDA	6
Maladie hépatique modérée à sévère	3
Hémiplégie	3
Maladie rénale modérée à sévère	2
Diabète avec atteinte d'un organe cible	2
N'importe quelle tumeur	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Infarctus du myocarde aigu	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
AVC	1
Démence	1
Maladie chronique pulmonaire	1
Connectivite	1
Maladie ulcéreuse	1
Maladie hépatique légère	1
Diabète	1
Total	X

Score de Charlson ajusté sur l'âge	X + ...
Age <50 ans	0
Age: 50-59 ans	1
Age : 60-69 ans	2
Age: 70-79 ans	3
Age: 80-89 ans	4
Age: 90-99 ans	5

Annexe 4. Létalité de l'endocardite infectieuse.

Annexe 4.1. Patients décédés dans la première année du suivi : cause des décès et imputabilité.

Patient	Valve	Groupe	Délai dc (jrs)	Cause	Dc imputable à l'EI			
					LP	MG	BM	Imputabilité
3	N	AG≤15	67	fracture odontoïde	non	non		0
8	N	AG≤15	135	inconnue	ind.	ind.		ind.
9	N	AG≤15	103	pneumopathie d'inhalation	non	non		0
16	N	AG≤15	59	choc septique	non	oui	oui	1
21	N	AG≤15	60	lymphome et cancer rénal	non	ind.	non	0
64	N	AG≤15	13	choc hypovolémique	oui	oui		1
67	N	AG≤15	13	insuffisance cardiaque aiguë	oui	oui		1
29	N	AG>15	33	choc septique	oui	oui		1
30	N	AG>15	137	insuffisance cardiaque globale	oui	non	oui	1
40	N	AG>15	23	tamponnade	oui	oui		1
42	N	AG>15	154	insuffisance cardiaque aiguë	non	oui	oui	1
43	N	AG>15	95	insuffisance respiratoire	non	non		0
49	N	AG>15	21	AVC	oui	oui		1
56	N	AG>15	33	insuffisance cardiaque aiguë et fièvre	oui	oui		1
61	N	AG>15	64	syndrome subocclusif	non	non		0
5	P	AG≤15	32	insuffisance cardiaque globale	oui	oui		1
23	P	AG≤15	114	choc cardiogénique	oui	oui		1
65	P	AG≤15	9	abcès anneau aortique	oui	oui		1
66	P	AG≤15	2	choc cardiogénique	oui	oui		1
33	P	AG>15	308	choc septique (hémocultures négatives)	oui	oui		1
34	P	AG>15	35	choc cardiogénique	oui	oui		1
54	P	AG>15	47	choc cardiogénique	oui	oui		1
58	P	AG>15	51	infarctus cérébral sylvien droit	oui	oui		1
61	P	AG>15	64	choc cardiogénique avec HTAP	oui	oui		1

Dc : décès ; ind. : indéterminé ; AVC : accident vasculaire cérébral et HTAP : hypertension artérielle pulmonaire. LP (Lydie Porte), MG (Mathieu Gautier) et BM (Bruno Marchou) : experts interrogés sur l'imputabilité des décès observés à 1 an par rapport à l'épisode d'EI.

Annexe 4.2. Patients décédés à plus d'un an du début de l'antibiothérapie adaptée : cause des décès et imputabilité.

Patient	Valve	Groupe	Délai dc	Cause	Imputabilité
6	N	AG≤15	767	polyglobulie primitive	0
17	N	AG≤15	443	adénocarcinome gastrique	0
20	N	AG≤15	1485	syndrome de glissement	0
27	N	AG>15	684	inconnue	ind.
32	N	AG>15	552	overdose	0
41	N	AG>15	599	cancer métastatique	0
44	N	AG>15	1291	insuffisance cardiaque	ind.
50	N	AG>15	445	insuffisance cardiaque	ind.
51	N	AG>15	2028	ischémie du membre inférieur droit	0
59	N	AG>15	2144	non liée à l'EI	0
60	N	AG>15	3503	démence vasculaire	0
7	P	AG≤15	2111	AVP	0
10	P	AG≤15	970	inconnue	ind.
31	P	AG>15	1082	IRA à J10 d'une pose de PTH	0
39	P	AG>15	1564	insuffisance cardiaque	ind.

Dc : décès ; ind. : indéterminé ; AVP : accident de la voie publique ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë et PTH : prothèse totale de hanche.

Annexe 5. Mortalité : histoire clinique des patients décédés au cours du suivi (n=39).

Dans cette partie, les jours sont comptés à partir du premier jour d'antibiothérapie adaptée.

Endocardites sur valves natives.

Dans le groupe des EI sur valve native, 26 patients sur 47 sont décédés au cours du suivi, soit 55,3%.

Dans le groupe 1 bis, 10 patients sur 17 sont décédés au cours du suivi.

La patiente 3, âgée de 82 ans, est décédée au jour 67 dans les suites d'une fracture de l'odontoïde avec tétraplégie. Elle avait reçu une bithérapie comprenant de la gentamicine pendant 12 jours et de l'amoxicilline pendant 6 jours puis de la teicoplanine pendant 31 jours. Depuis la fin de l'antibiothérapie, elle n'avait pas présenté de fièvre ou de signe d'insuffisance cardiaque. Devant l'apparition d'une tétraplégie flaque, un scanner du rachis a été réalisé, montrant une fracture de l'odontoïde et des lésions dégénératives du rachis, sans signe en faveur d'une localisation infectieuse secondaire. Elle a reçu une corticothérapie systémique sans amélioration de son état, la chirurgie étant contre-indiquée par un état général très altéré.

La patiente 6 avait un antécédent d'adénocarcinome colique opéré. Porteuse d'une polyglobulie vraie (maladie de Vaquez) avec myélofibrose secondaire, elle a présenté en 2005, à l'âge de 77 ans une EI mitro-aortique à *E. faecalis*, traitée par 6 semaines d'antibiothérapie par teicoplanine (comprenant 9 jours d'association avec un AG). L'évolution a été favorable. Elle est décédée en 2007 d'une complication de la maladie de Vaquez.

Le patient 8, âgé de 69 ans, a été traité par 11 jours de nétromicine en association avec 11 jours de vancomycine initialement, puis 20 jours de teicoplanine, pour une endocardite mitrale à *E. faecalis* révélant un adénocarcinome colique avec métastases hépatiques. Il est décédé au jour 135 mais les circonstances de son décès ne sont pas connues.

Le patient 9, âgé de 87 ans, présentait de nombreuses comorbidités : carcinome épidermoïde de la base de la langue traité par radiothérapie et curiethérapie, avec des séquelles trachéales responsables de troubles de déglutition et de pneumopathies

d'inhalation, alimentation par gastrostomie, cardiopathie ischémique, AVC ischémique. Il a présenté une endocardite aortique à *E. faecalis*, pour laquelle il a été traité par amoxicilline intraveineuse (6 jours) puis la teicoplanine (42 jours). Une seule injection d'aminoside (gentamicine 3 mg/kg) a été administrée. Après une phase d'amélioration initiale, l'évolution a été compliquée par plusieurs épisodes de pneumopathie d'inhalation, à *P. aeruginosa* et à *S. maltophilia*. L'échocardiographie de contrôle réalisée au jour 41 montrait une évolution favorable. Les hémocultures de contrôle ne retrouvaient pas d'entérocoque. Le patient est décédé au jour 103 des conséquences d'une nouvelle pneumopathie d'inhalation.

Le patient 16, âgé de 74 ans, a présenté une endocardite mitro-aortique à *E. faecalis* révélant un adénocarcinome colique non métastatique, pour laquelle il a reçu 10 jours de gentamicine, en association avec 59 jours de bêta-lactamines à savoir successivement amoxicilline et pipéracilline-tazobactam. L'échocardiographie réalisée à environ un mois de traitement montrait une végétation extrêmement mobile appendue à la valve aortique, en augmentation de taille par rapport à l'examen précédent (17 mm de long), et l'apparition d'une végétation de 4 mm sur la valve mitrale. Une nouvelle échocardiographie au jour 34 montrait une légère diminution de taille de la végétation aortique (14 mm) et une stabilité de la végétation aortique. Par ailleurs, le patient a présenté à un mois de traitement une fibrillation auriculaire associée à un œdème pulmonaire aigu, résolutifs sous anti-arythmique et diurétiques. Après concertation pluridisciplinaire, il a été décidé de différer la chirurgie de remplacement valvulaire (indiquée en raison du risque embolique) au profit de la chirurgie colique. Le patient est décédé 3 semaines après la colectomie, c'est-à-dire au jour 59 du traitement de l'endocardite, dans les suites d'un choc septique. Deux paires d'hémocultures pratiquées le jour de son décès étaient stériles.

Le patient 17, âgé de 80 ans, a été admis en urgence pour détresse respiratoire et fièvre révélant une endocardite pulmonaire, tricuspide et aortique à *E. faecium*, avec syndrome coronarien aigu par embolisation intra coronaire et insuffisance rénale aiguë. Une antibiothérapie menée pendant 63 jours (dont 10 jours de bithérapie comprenant un AG) a permis la guérison du patient, sans recours à la chirurgie. Il est décédé au jour 443 de l'étude des suites d'une néoplasie gastrique.

La patiente 20, âgée de 85 ans, a développé une EI sur valve mitrale native. Elle n'avait pas de matériel étranger, mais était sous immunosuppresseurs dans le cadre d'une anémie hémolytique auto-immune : corticothérapie systémique et anticorps monoclonal antiCD20 (Rituximab, 2 injections à 14 jours d'intervalle). Dans les 24 heures suivant la deuxième perfusion de Rituximab, elle a développé un tableau de confusion avec fièvre, révélant une méningite à *E. faecalis* avec septicémie (ponction lombaire et hémocultures positives à *E. faecalis* sensible à l'ampicilline, avec une CMI <2 mg/L). Elle a reçu une bithérapie par amoxicilline et gentamicine pendant 16 jours, mais il n'y a pas

eu d'échocardiographie pour dépister une EI. Deux mois plus tard, elle a à nouveau présenté un tableau fébrile, révélateur d'une endocardite mitrale à *E. faecalis*. Elle a alors été traitée par l'association d'amoxicilline intraveineuse (durée exacte inconnue) et de gentamicine à 3 mg/kg par jour pendant 8 jours. Une rechute a été diagnostiquée au jour 11 de l'étude (hémocultures positives pour la même souche d'*E. faecalis*, sensible à l'ampicilline, aux aminosides et aux glycopeptides). Une bithérapie associant amoxicilline intraveineuse (32 jours) et gentamicine (15 jours) a alors été reprise, avec une évolution favorable et l'absence de nouvelle rechute. Elle est décédée au jour 1485 dans un contexte de syndrome de glissement, au décours d'une pyélonéphrite aiguë.

Le patient 21, âgé de 87 ans, a présenté une endocardite aortique à *E. faecalis* sur valve native. Après un traitement initial par amoxicilline intraveineuse (18 jours) et gentamicine (administrée à 1.6 mg/kg/jour, en une injection, pendant 14 jours), un relais par teicoplanine seule (pendant 19 jours) puis amoxicilline seule (pendant 22 jours) a été adopté. Au quinzième jour d'antibiothérapie, c'est-à-dire à J1 de notre étude, une paire d'hémoculture restait positive à *E. faecalis*. Le patient a été opéré d'un phlegmon dorsal de la main droite au vingt-huitième jour de l'étude (pas de résultat bactériologique retrouvé dans le dossier). Il est décédé au jour 60 de multiples facteurs incluant un épanchement pleural sur probable lymphome et une masse rénale gauche suspecte.

Agé de 57 ans, le patient 64 a été pris en charge pour une endocardite aortique et mitrale avec insuffisances valvulaire aortique et mitrale massive, fistule inter auriculo-ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque aiguë. Les hémocultures étaient positives à *E. faecalis*. Dans ce contexte, l'antibiothérapie par amoxicilline et gentamicine a été associée à un remplacement valvulaire aortique et à une fermeture de la fistule intracardiaque. En post-opératoire, il persistait une altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG estimée à 30%) nécessitant un support hémodynamique par médicaments vasopresseurs et inotropes positifs. Le patient est décédé au treizième jour d'antibiothérapie dans un tableau de choc d'allure hypovolémique.

Le patient 67 a présenté à l'âge de 70 ans une EI mitrale à *E. faecalis* compliquée d'arthrite lombaire inter apophysaire postérieure. En l'absence de complication mécanique, le patient a été traité par antibiothérapie seule (amoxicilline et gentamicine). Alors que l'évolution clinico-biologique était favorable, le patient est décédé au treizième jour d'antibiothérapie d'une décompensation cardiaque gauche aiguë.

Dans le groupe 2, 16 patients sur 30 sont décédés au cours du suivi.

Agé de 72 ans, le patient 27 a présenté une EI mitrale à *E. casseliflavus* compliquée d'insuffisance mitrale massive et de spondylodiscite L1-L2 et L3-L4. Un traitement chirurgical associé à une antibiothérapie de 72 jours (dont 28 jours de bithérapie comprenant un AG) a permis une évolution favorable. Le patient est décédé 2 ans plus tard d'une cause impossible à préciser (pas de compte-rendu écrit chez le médecin traitant).

Le patient 29, âgé de 71 ans, avait une endocardite aortique à *E. durans*, sensible à l'amoxicilline (CMI à 1 mg/L) et à la vancomycine. Le traitement a comporté l'association d'amoxicilline et de nêtromicine pendant 17 jours, relayée par 16 jours de teicoplanine. A partir du jour 17 d'antibiothérapie, il a présenté des signes d'insuffisance cardiaque. L'échocardiographie transoesophagienne montrait une aggravation de l'insuffisance aortique. Un traitement diurétique a permis d'améliorer son hémodynamique. Devant la reprise d'un syndrome fébrile avec majoration du syndrome inflammatoire biologique, un traitement par gentamicine a été associé à la teicoplanine. Une chirurgie de remplacement valvulaire était programmée, mais le patient est décédé au jour 33 d'antibiothérapie de choc septique et hypovolémique (pas d'hémoculture réalisée au moment du décès).

Le patient 30, âgé de 75 ans, a développé une endocardite à *E. faecalis* sur valve mitrale native et sonde de défibrillateur automatique implantable. Le traitement a comporté une chirurgie au jour 1 par plastie mitrale, ainsi que 21 jours de gentamicine associée à 42 jours d'amoxicilline intraveineuse. Aux alentours du jour 60, il a développé une insuffisance mitrale sévère, pour laquelle un remplacement valvulaire mitral par voie percutanée était envisagé. La chirurgie a été finalement contre-indiquée, en raison de l'apparition d'une insuffisance tricuspidiennne par rupture de cordage. Les hémocultures de contrôle réalisées aux alentours de J 85 étaient stériles. Il est décédé au jour 137 dans un tableau d'insuffisance cardiaque globale.

Toxicomane et porteur d'une hépatite virale C, le patient 32 a présenté une EI aortique avec insuffisance aortique massive, révélée par une insuffisance cardiaque gauche aiguë. Un remplacement valvulaire a été réalisé en urgence, et associé à une antibiothérapie de 51 jours, dont 41 jours d'AG. L'évolution était favorable. Cependant, le patient est décédé un an et demi plus tard des suites d'une overdose.

Le patient 40, âgé de 65 ans, a présenté une EI aortique à *E. faecalis*, avec insuffisance cardiaque aiguë et choc cardiogénique, prise en charge chirurgicalement au jour 8 d'antibiothérapie. Après une évolution initialement favorable, il a développé au cinquième jour post-opératoire des signes de choc cardiogénique, révélant une tamponnade. Malgré deux reprises chirurgicales, le patient est décédé de choc

cardiogénique dans les suites post-opératoires (absence de récupération hémodynamique après la deuxième reprise chirurgicale pour tamponnade).

La patiente 41, âgée de 75 ans, était diabétique de type 2 et porteuse d'une cardiopathie ischémique et valvulaire (rétrécissement aortique). Elle a été admise pour une EI aortique à *E. faecalis*, compliquée d'une décompensation cardiaque gauche à plus de deux mois et demi du début de l'antibiothérapie. Après 60 jours d'antibiothérapie (amoxicilline et gentamicine puis teicoplanine en raison d'une toxidermie, elle-même interrompue précocement en raison d'une nouvelle réaction allergique cutanée) et un remplacement valvulaire aortique, l'évolution était favorable. La patiente est décédée un an et demi plus tard d'une néoplasie avec métastases (pas de précisions concernant la nature de la néoplasie).

Le patient 42, âgé de 36 ans, a présenté un choc cardiogénique sur une insuffisance aortique massive liée à une endocardite aortique à *E. faecalis*. La chirurgie de remplacement valvulaire aortique, réalisée au jour 2 d'antibiothérapie, a été associée à une antibiothérapie comprenant 19 jours de gentamicine et 48 jours d'amoxicilline. Il a présenté au jour 20 d'antibiothérapie une tamponnade, nécessitant un drainage péricardique (prélèvement bactériologique stérile). Il n'y a pas eu de complication ultérieure. Il est décédé de mort subite à son domicile au jour 154, l'autopsie a mis en évidence des signes d'insuffisance cardiaque aiguë.

Le patient 43, porteur d'une rectocolite hémorragique et âgé de 54 ans, a présenté une endocardite nosocomiale à *E. faecalis*, alors qu'il était hospitalisé depuis 2 mois en réanimation pour syndrome de détresse respiratoire aiguë et syndrome occlusif par désunion d'une anastomose colo-colique. Il a reçu 42 jours d'amoxicilline et 16 jours de gentamicine. Alors que la situation était contrôlée au plan infectieux, le sevrage de la ventilation mécanique était un échec. Le patient a alors été pris en charge aux soins intensifs de pneumologie, où il est décédé à J95 de cause inconnue.

Porteur d'une cardiopathie ischémique et rythmique avec dysfonction sinusale appareillée par un stimulateur triple chambre, le patient 44 a présenté en 2008 à l'âge de 79 ans une EI à *E. faecalis* sur la valve pulmonaire, avec insuffisance massive de la valve pulmonaire. Une antibiothérapie de 56 jours comprenant 21 jours a été conduite, la chirurgie proposée a été refusée par le patient. L'évolution était favorable, sans rechute ultérieure. Le patient est décédé début 2012 dans les suites d'une décompensation cardiaque globale.

La patiente 49, âgée de 82 ans, avait une endocardite à *E. faecalis* sensible à l'amoxicilline et à la teicoplanine. Elle a reçu de la gentamicine pendant 21 jours, associée à la teicoplanine pendant 10 jours puis à l'amoxicilline pendant 10 jours. La chirurgie de remplacement valvulaire était indiquée mais la patiente a été récusée en raison de multiples comorbidités et d'un état général altéré. Elle est décédée au jour 21

d'antibiothérapie dans un tableau évocateur d'accident vasculaire cérébral (pas d'imagerie cérébrale pratiquée).

Atteint de sclérose en plaques avec paraplégie spastique, le patient 50 a présenté à l'âge de 59 ans une EI mitrale à *E. faecalis*, avec insuffisance mitrale de haut grade. La prise en charge chirurgicale a été réfutée au vu des comorbidités et une antibiothérapie seule a été conduite pendant 25 jours, permettant un retour à l'état clinique antérieur. Le patient est décédé 14 mois plus tard dans un tableau de décompensation cardiaque (pas de dossier disponible).

Agé de 69 ans, le patient 51 était dialysé depuis 3 ans sur une néphropathie diabétique avec néphroangiosclérose et antécédent de néphrectomie partielle droite pour adénocarcinome rénale, porteur d'une hypertension artérielle et d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Il a développé une EI mitrale et aortique à *E. faecalis* traitée par double remplacement valvulaire et antibiothérapie (amoxicilline pendant 6 semaines, gentamicine pendant 3 semaines), l'évolution était satisfaisante. Il est décédé 5 an plus tard en post-opératoire d'une amputation transmétatarsienne pour nécrose d'orteils au niveau du pied droit, dans un contexte d'altération majeure de l'état général.

Le patient 56, âgé de 40 ans, a présenté un syndrome coronarien aigu sur des lésions tritronculaires, non revascularisées à la phase aiguë. Un mois plus tard, il a été hospitalisé pour un syndrome fébrile et une décompensation diabétique révélant une endocardite aortique à *E. faecalis*, sensible à l'amoxicilline (CMI : 0,5 mg/L). Il est traité par nétromicine pendant 26 jours et amoxicilline intraveineuse pendant 34 jours. Devant l'amélioration des paramètres infectieux et l'absence de complication cardiologique, il était rentré à domicile au jour 28 d'antibiothérapie. Il a été admis en urgence au jour 33 d'antibiothérapie pour œdème pulmonaire aigu et fièvre, et est décédé dans les suites immédiates de l'échocardiographie transoesophagienne réalisée à l'entrée (pas d'hémoculture réalisée).

Le patient 59 a développé à l'âge de 79 ans une EI à *E. faecalis*, compliquée d'abcès cérébraux et splénique, mais aussi d'une glomérulonéphrite extra capillaire responsable d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant une épuration extra-rénale. L'antibiothérapie par amoxicilline puis teicoplanine a été menée pour un total de 66 jours, avec une association à la gentamicine pendant les 18 premiers jours. L'évolution était favorable. Il est décédé 5 ans plus tard alors qu'il était hospitalisé pour des lombalgies (pas de compte-rendu disponible).

La patiente 60 a présenté à 75 ans une EI aortique à *E. faecalis* avec abcès du septum interventriculaire, compliquée d'insuffisance cardiaque. L'évolution a été favorable après remplacement valvulaire aortique et détersion d'abcès, associé à une antibiothérapie de 63 jours dont 33 jours en association avec un AG. La patiente est

décédée 9 ans plus tard en maison de retraite des complications d'un syndrome démentiel d'origine vasculaire.

Le patient 61, âgé de 62 ans, a été hospitalisé pour angor instable révélant des lésions bitronculaires, revascularisées chirurgicalement. Au décours, il a présenté une infection urinaire à *E. faecalis*. Un mois après l'intervention, il a été à nouveau hospitalisé pour un syndrome fébrile avec altération de l'état général, puis pour un tableau de détresse respiratoire aiguë nécessitant son admission en réanimation pour ventilation mécanique. Les hémocultures étaient alors positives à *E. faecalis*, et l'échocardiographie transoesophagienne a révélé une endocardite mitro-aortique et tricuspidiennne sévère, avec 2 végétations tricuspidiennes de plus de 15 mm et hautement mobiles. L'antibiothérapie initiale par Tazocilline (13 jours), Vancomycine et Gentamicine a été remplacée par l'association Amoxicilline et Gentamicine après documentation microbiologique. Au total, le patient a reçu 26 jours de Gentamicine à 160 mg par jour (posologie en mg/kg inconnue). Aucune indication opératoire n'a été posée. L'échocardiographie réalisée à J 13 d'antibiothérapie montrait une augmentation de la taille des végétations tricuspidiennes, et une stabilité des lésions mitrale et aortique. Un nouveau contrôle au cinquantième jour d'antibiothérapie faisait état d'une amélioration (disparition des éléments mobiles au niveau des valves tricuspide et mitrale, diminution de taille de la végétation aortique). Le patient est décédé à J64 d'antibiothérapie dans un contexte de vomissements répétés et de dénutrition.

Endocardites sur valves prothétiques

Parmi les 20 patients porteurs de valves prothétiques, 13 sont décédés au cours du suivi, soit 65%.

Dans le groupe1 bis, 6 patients sur 10 sont décédés au cours du suivi.

Le patient 5, âgé de 80 ans, était diabétique, porteur d'une cardiopathie ischémique et d'une bioprothèse aortique mise en place pour un rétrécissement aortique. Il a présenté une EI à *E. faecalis* sur la bioprothèse aortique, compliquée d'une spondylodiscite L1. Il a reçu une antibiothérapie associant amoxicilline pendant 32 jours et un aminoside (gentamicine 2 mg/kg/jour puis amikacine 6.25 mg/kg/jour) pendant 8 jours. Il a présenté au jour 14 des signes d'insuffisance cardiaque globale, avec à l'ETT une fraction d'éjection du ventricule gauche à 36%. L'ETO réalisée au jour 26 montrait un abcès péri prothétique avec extension au trigone mitro-aortique. Le patient avait été récusé pour

la chirurgie en raison de ses comorbidités. Il est décédé au jour 32 dans un tableau d'insuffisance cardiaque globale.

Agé de 72 ans, le patient 7 a présenté une EI à *E. faecalis* sur valve aortique mécanique, non compliquée, révélant un adénocarcinome colique localisé. Il a été traité par 6 semaines d'antibiothérapie comprenant 15 jours d'AG, et par chirurgie pour la tumeur colique. L'évolution a été favorable. Il est décédé 6 ans plus tard d'un accident de la voie publique.

Le patient 10 était porteur d'une cardiopathie ischémique (avec double pontage aorto-coronarien) et valvulaire, avec antécédent d'EI aortique à *S. bovis* en 1993 traitée par bioprothèse et révélant un cancer colique. Il a présenté fin 2009, à l'âge de 68 ans, une EI aortique à *E. faecalis* non compliquée, traitée par antibiothérapie seule (amoxicilline pendant 6 semaines et gentamicine pendant 11 jours). L'évolution a été favorable. Il est décédé en Juin 2012 d'une cause inconnue (pas de compte-rendu réalisé par le médecin traitant et biais de mémoire).

La patiente 23, âgée de 75 ans, était hypertendue, porteuse d'une cardiopathie ischémique monotronculaire et d'un rétrécissement aortique serré. Un remplacement valvulaire aortique et un pontage aortocoronarien avaient été réalisés dans le même temps. Deux mois après l'intervention, la patiente a présenté une EI à *E. faecalis* sur la bioprothèse aortique. Malgré l'antibiothérapie par amoxicilline (38 jours) et nétromicine (3,9 mg/kg/jour pendant 12 jours), un nouveau remplacement valvulaire aortique a été réalisé au jour 26 en raison d'une aggravation des lésions valvulaires (augmentation de taille de la végétation implantée sur le versant aortique de la bioprothèse, apparition d'une nouvelle lésion sur son versant ventriculaire, et épaissement débutant de l'anneau au niveau de la jonction mitro-aortique). Les prélèvements bactériologiques peropératoires étaient stériles. Elle a présenté en post-opératoire immédiat un bloc atrio-ventriculaire complet, ayant nécessité la mise en place d'un stimulateur double chambre. Au jour 36, l'échocardiographie montrait une fuite aortique paraprothétique aortique. Un mois plus tard, la patiente présentait des signes d'insuffisance cardiaque globale et l'ETT montrait une aggravation de la fuite paraprothétique par désinsertion de la bioprothèse. Elle est décédée au jour 114 de choc cardiogénique associé à un AVC ischémique.

Agé de 83 ans, le patient 65 était porteur d'une bioprothèse aortique pour rétrécissement aortique et avait des antécédents de fibrillation auriculaire. Il a développé une endocardite sur valve mitrale native et sur bioprothèse aortique compliquée d'un abcès de l'anneau aortique et d'une fistule aorto-ventriculaire gauche. En plus de l'antibiothérapie par amoxicilline et gentamicine, une indication chirurgicale a été retenue mais le patient a été récusé pour la chirurgie en raison de son âge et de ses comorbidités. Il est décédé au neuvième jour d'antibiothérapie dans des circonstances non précisées (courrier non disponible).

Le patient 66 avait 73 ans et de nombreuses comorbidités : cardiopathie ischémique bitronculaire pontée, bioprothèse aortique, adénocarcinome prostatique traité par hormonothérapie, insuffisance rénale chronique. Il a été pris en charge en urgence pour un tableau d'endocardite aortique sur bioprothèse compliquée d'un abcès de l'anneau aortique, d'une désinsertion de prothèse, d'une fistulisation vers l'oreillette droite et d'une communication interventriculaire. Il est décédé au deuxième jour d'antibiothérapie d'un choc cardiogénique et septique avec défaillance multi viscérale, alors que la chirurgie cardio-vasculaire était rendue impossible par une instabilité hémodynamique majeure.

Dans le groupe 2, 7 patients sur 10 sont décédés au cours du suivi.

Le patient 33 a été pris en charge à l'âge de 78 ans pour une EI sur valve prothétique aortique et valve mitrale native. Devant une altération de l'état général, une masse de l'oreillette gauche a été diagnostiquée en Février 2010. La chirurgie a mis en évidence un thrombus pariétal avec infiltration de polynucléaires. Au mois de Mai, il a présenté un tableau d'insuffisance cardiaque droite avec insuffisance mitrale. Plusieurs hémocultures étaient alors positives à *E. faecalis*, mais n'ont pas été prises en compte. En Septembre 2010, soit 7 mois après la chirurgie initiale, le patient a été admis pour un déficit neurologique transitoire (aphasie et parésie du membre supérieur droit), permettant d'aboutir au diagnostic d'EI à *E. faecalis* avec embolies septiques cérébraux et rénaux. Il est alors traité par amoxicilline intraveineuse pendant 6 semaines et gentamicine pendant 23 jours. L'indication chirurgicale a été discutée mais finalement non retenue. A J155, il a développé une rechute d'EI à *E. faecalis* avec abcès de la racine aortique et fistulisation dans le ventricule gauche. Le traitement de la rechute a associé la chirurgie de remplacement valvulaire aortique, et une antibiothérapie comprenant 15 jours de bithérapie par amoxicilline et gentamicine, relayée par 17 jours de teicoplanine en monothérapie. Il n'a pas fait de nouvelle rechute. Il est décédé 4 mois plus tard, dans un contexte de choc septique avec défaillance multi viscérale, les hémocultures multiples pratiquées étaient négatives.

Agé de 78 ans, le patient 34 a développé une EI à *E. faecalis* sur bioprothèse aortique. Un abcès périaortique s'est constitué, augmentant rapidement de taille, avec fuite paraprothétique. Une indication chirurgicale a été retenue mais le patient est décédé le matin même de l'intervention dans un tableau de choc cardiogénique.

Le patient 31 était porteur d'une bioprothèse aortique en raison d'un antécédent d'EI à *S. bovis* en 1999. Il a présenté en Janvier 2005 une EI à *E. faecalis* à point de départ

urinaire sur la bioprothèse aortique, traitée par remplacement valvulaire aortique, mise en place d'un stimulateur cardiaque et 31 jours d'antibiothérapie comprenant 21 jours de traitement par AG. L'évolution a été progressivement favorable. Il est décédé en Janvier 2008 dans les suites d'une décompensation cardio-respiratoire, à J12 de la mise en place d'une prothèse totale de hanche.

Agée de 76 ans, la patiente 39 était porteuse d'une double valvulopathie, avec des prothèses mécaniques au niveau aortique et mitral, et un antécédent d'EI à *S. bovis* sur la valve mécanique mitrale en l'an 2000. Elle a présenté une récurrence d'EI mitrale en Mars 2003, pour laquelle les hémocultures étaient positives à *E. faecalis*. L'évolution a été favorable sous antibiothérapie seule, avec cependant persistance au décours d'une fonction ventriculaire gauche altérée. Elle est décédée en 2007 dans un contexte de décompensation cardiaque globale, d'après les souvenirs de son médecin généraliste (pas de compte-rendu retrouvé).

Le patient 54, âgé de 80 ans, était coronarien, porteur d'une valve aortique mécanique et d'un stimulateur cardiaque pour une maladie rythmique de l'oreillette. Il a présenté une EI à *E. faecalis* sur la prothèse mécanique. Devant la survenue répétée d'épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë, une intervention chirurgicale a été réalisée dans des conditions hémodynamiques précaires, et la valve mécanique remplacée par une bioprothèse au jour 49. Le patient est décédé en post-opératoire immédiat de choc cardiogénique.

Agée de 85 ans, la patiente 58 a présenté un infarctus cérébral sylvien droit révélant une EI à *E. faecalis* et *S. warnerii* sur valve biologique mitrale, avec probable abcès de l'anneau. Un traitement médical seul a été conduit, associant glycopeptides et gentamicine pendant 51 jours. La patiente est décédée au cinquante-et-unième jour d'antibiothérapie dans un contexte d'aggravation neurologique (coma aréactif).

Le patient 61, âgé de 72 ans, avait pour antécédents une cardiopathie ischémique tritrunculaire revascularisée, une insuffisance mitrale d'origine ischémique ayant nécessité la mise en place d'une bioprothèse et un bloc auriculo-ventriculaire complet appareillé par un stimulateur cardiaque. Il a développé une endocardite mitrale à *E. faecalis* compliquée d'une fuite paraprothétique mitrale de haut grade. Après 7 semaines d'antibiothérapie par amoxicilline et gentamicine, l'évolution au plan infectieux était favorable mais il persistait une insuffisance mitrale de haut grade, avec deux désinsertions de petite taille sur les versant septal et auriculaire gauche de la bioprothèse et une indication chirurgicale a été retenue. Le patient est décédé d'un choc cardiogénique avec hypertension artérielle pulmonaire au troisième jour post-opératoire.

Annexe 6. Formules de la clairance de la créatinine EECC.

Les équations sont basées sur les travaux de Kampmann (57) et Siersbaek-Nielsen (58).

Pour les hommes :

$$EECC = \frac{179.86 - (1.248 \times \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatinine sérique}}$$

Pour les femmes:

$$EECC = \frac{154.24 - (1.081 \times \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatinine sérique}}$$

Age: en années; poids: en kilogrammes; et creatinine sérique: en micromole par litre.

RESUME EN ANGLAIS :

Antibiotic therapy in enterococcal infective endocarditis.

Combined antibiotic therapy with a cell-wall inhibiting agent (i.e. aminopenicillin or vancomycin) and an aminoglycoside (AG) remains the gold standard in the treatment of enterococcal infective endocarditis (IE). We conducted two different studies from a retrospective series of 67 cases of IE patients treated in Toulouse hospital between 1997 and 2012. In the first one, bacteriological failure rate and survival curves were similar in patients treated with a maximum 15-day course of AG and in patients treated with a minimum 16-day course of AG. In the second one, 21 patients were treated with teicoplanine, either initially or as a switch treatment after an initial phase with aminopenicillin, and we found a very good outcome, and few major side-effects. Multicentric randomized controlled trials should be performed to improve antibiotic guidelines in the treatment of enterococcal endocarditis.

Key-words: infective endocarditis, enterococci, antibiotic therapy, combined therapy, antibiotic duration, aminoglycosides, gentamicin, glycopeptides, teicoplanin, aminopenicillin, retrospective study, bacteriological failure, survival, mortality, lethality, acute renal failure.

ANTIBIOTHERAPIE DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES A ENTEROCOQUES

RESUME EN FRANÇAIS :

L'association d'un inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (pénicilline A ou vancomycine) et d'un aminoglycoside (AG) constitue la référence en matière d'antibiothérapie des endocardites infectieuses (EI) à entérocoque. Nous avons mené deux études à partir d'une série rétrospective de 67 cas d'EI traités à Toulouse entre 1997 et 2013. Dans la première, nous avons mis en évidence un taux d'échec bactériologique et une courbe de survies similaires dans le groupe de patients traités par AG pendant plus de 15 jours et dans le groupe traité 15 jours ou moins. La seconde étude objective un excellent rapport efficacité/ tolérance chez 21 patients traités par teicoplanine d'emblée ou en relais d'une bithérapie par pénicilline A et AG. Des essais contrôlés randomisés de grande ampleur sont nécessaires pour améliorer les recommandations en termes d'antibiothérapie et optimiser la prise en charge des EI à entérocoque.

TITRE EN ANGLAIS : Antibiotic therapy in enterococcal infective endocarditis.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique. Médecine interne et maladies infectieuses.

MOTS-CLES : endocardite infectieuse, entérocoque, antibiothérapie, bithérapie, durée de traitement antibiotique, aminoglycosides, gentamicine, glycopeptides, teicoplanine, pénicilline A, étude rétrospective, échec bactériologique, survie, mortalité, létalité, insuffisance rénale aiguë.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde
BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Bruno MARCHOU