

LA PRÉVENTION DE L'ENDOCARDITE BACTÉRIENNE

M. MASSIN, C. COREMANS, PH. LEPAGE

RÉSUMÉ : En raison de sa sévérité, il est admis que l'endocardite infectieuse devrait faire l'objet d'une prophylaxie antibiotique chaque fois que c'est possible. Certains groupes de patients à risque d'endocardite ont été identifiés. Dès lors, une antibioprofylaxie est recommandée lorsque ceux-ci font l'objet d'une intervention ou d'une instrumentation susceptible de produire une bactériémie avec des germes responsables d'endocardite. Dans cet article, nous nous attachons à fournir une approche raisonnée de cette prophylaxie basée à la fois sur la physiopathologie de la maladie et sur les mécanismes d'action des antibiotiques dans cette indication. Les recommandations en terme de prévention de l'endocardite ont été récemment modifiées et sont revues dans cet article, en particulier les informations qui sont les plus importantes pour le médecin de première ligne.

ENDOCARDITIS PROPHYLAXIS

SUMMARY : Because of its severity, it is agreed that infectious endocarditis should be prevented whenever possible. Certain patient populations at risk for endocarditis have been identified. Antibiotic prophylaxis is therefore recommended when these individuals undergo procedures likely to cause bacteremia with organisms that cause endocarditis. In this article we attempt to provide a comprehensive approach to infectious endocarditis prophylaxis based both on the pathophysiology of the disease and on the mechanisms of action of prophylactic drugs. Approaches to the prevention of endocarditis have been recently modified and are reviewed in this paper, especially important issues for the primary care physician.

KEYWORDS : Cardiovascular disease - Endocarditis - Prevention - Antibiotic prophylaxis

INTRODUCTION

L'endocardite bactérienne est une pathologie rare mais sévère dont le pronostic a été radicalement modifié par l'introduction des antibiotiques. On observe toutefois une recrudescence de cette pathologie (1) à cause de l'apparition de nouveaux groupes à risque : les drogués, les personnes âgées porteuses de lésions valvulaires dégénératives, les survivants à long terme de cardiopathies congénitales complexes et les patients porteurs d'un prolapsus mitral, de prothèse valvulaire ou de matériel étranger mécanique.

Dès lors, une antibioprofylaxie est recommandée chaque fois que ces patients à risque font l'objet d'une intervention ou d'une instrumentation susceptible de produire une bactériémie avec des germes responsables d'endocardite. Le choix de l'antibioprofylaxie de l'endocardite bactérienne repose sur l'identification (a) des patients à risque, (b) des interventions médico-chirurgicales à l'origine d'une bactériémie, (c) du régime prophylactique le plus efficace et (d) du rapport entre le risque d'effets secondaires de cette prophylaxie et celui de développer une endocardite.

LA COLONISATION BACTÉRIENNE

En situation normale, l'endothélium des valves et des surfaces endovasculaires est très résistant. Toutefois, toute lésion de cet endothélium augmente le risque de colonisation bactérienne : l'exposition des protéines de la matrice extracellulaire sous-jacente et la production de

facteurs tissulaires stimulent les dépôts de fibrine et de plaquettes dont l'agrégation est le "nid" de la colonisation bactérienne lors d'une bactériémie transitoire (2). C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit de bactéries ayant une grande capacité d'adhésion. Le streptocoque viridans, le staphylocoque doré et les entérocoques qui sont responsables de plus de 90 % des endocardites (1) possèdent de nombreux déterminants de surface (adhésines, fibrinogène et fibronectin-binding proteins, coagulase, exopolysaccharides, ...) qui favorisent l'adhésion bactérienne à ce type de lésion (3).

LES PATIENTS À RISQUE

Le flux sanguin se caractérise par de nombreuses turbulences au niveau des malformations cardiaques ou des valvulopathies. Ces turbulences provoquent continuellement des microlésions de l'endothélium à l'origine du risque d'endocardite lors de chaque bactériémie. Les patients à risque ont été identifiés par des études cliniques et répertoriés dans de multiples articles de consensus sur le sujet, les recommandations les plus utilisées étant celles de l'American Heart Association (4). Les cardiopathies congénitales constituent le principal facteur de risque chez l'enfant (5). Leur rôle chez l'adulte, à côté du prolapsus valvulaire mitral et des valvulopathies dégénératives, ne fait que s'accroître avec l'amélioration des traitements médico-chirurgicaux de ces pathologies malformatives. Le risque est particulièrement important pour les cardiopathies complexes cyanogènes, la tétralogie de Fallot, la sténose aortique et la communication interventriculaire; il l'est également lorsque ces cardiopathies font

(1) Département Universitaire de Pédiatrie, CHR Citadelle, Université de Liège.

TABLEAU I. NIVEAU DE RISQUE D'ENDOCARDITE (D'APRÈS LA RÉFÉRENCE 4)

Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
<ul style="list-style-type: none"> - Prothèses valvulaires, y compris bioprothèses et homogreffes - Antécédents personnels d'endocardite (sauf si endocardite du cœur droit chez un drogué HIV négatif) - Cardiopathies complexes cyanogènes - Shunts systémico-pulmonaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Valvulopathies acquises - Cardiopathies cyanogènes complexes opérées - Cardiopathies congénitales non décrites dans les autres colonnes - Cardiomyopathie hypertrophique obstructive - Prolapsus valvulaire mitral avec régurgitation significative ou valves épaissies - Transplantation cardiaque avec atteinte valvulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - CIA de type ostium secundum ou sinus venosus - CIA, CIV ou canal artériel fermé par chirurgie ou par cathétérisme après 6 mois - Annuloplastie mitrale après 6 mois - Pontage ou stenting coronarien - Transplantation cardiaque sans atteinte valvulaire - Maladie de Kawasaki ou rhumatisme articulaire aigu sans valvulopathie - Pacemakers cardiaques, défibrillateurs

l'objet d'une palliation par création d'un shunt systémico-pulmonaire ou lorsqu'une prothèse valvulaire est implantée.

Le classement des différentes pathologies cardiaques en fonction du risque d'endocardite bactérienne est présenté dans le tableau I. Certaines controverses persistent quant au classement de certaines d'entre elles. C'est le cas notamment de la transplantation cardiaque : certains la classent en risque faible lorsqu'il n'y a pas de dysfonction valvulaire alors que d'autres la classent en toute circonstance en risque modéré en raison du danger associé à l'immunosuppression ou à un rejet aigu. Par ailleurs, on classe en risque faible les patients chez qui une fermeture percutanée d'une communication interauriculaire ou interventriculaire ou d'un canal artériel a été réalisée depuis plus de 6 mois s'il n'y a pas de shunt résiduel. En fait, nous manquons de recul pour être certain du bien-fondé de ce choix.

LES INTERVENTIONS À L'ORIGINE D'UNE BACTÉRIÉMIE

Les interventions médico-chirurgicales au niveau de sites non stériles provoquent une bactériémie lorsqu'il y a saignement (6). C'est notamment le cas des soins dentaires à l'origine d'un saignement gingival ou muqueux, comme l'extraction, le détartrage, le curetage de poches paradontales ou le drainage d'abcès. Le principal agent pathogène à l'origine d'une endocardite à point de départ bucco-dentaire est le *Streptocoque viridans*.

Une bactériémie à *Streptocoque viridans* est également à craindre lors d'une instrumentation ou d'une chirurgie des voies aériennes supérieures et digestives hautes lorsqu'il y a saignement muqueux, comme dans l'amygdalectomie, l'adénoïdectomie, la bronchoscopie avec bronchoscope rigide ou la sclérothérapie de varices oesophagiennes.

Les actes touchant la sphère cutanée et sous-cutanée infectée, comme le drainage d'abcès,

provoquent pour leur part des bactériémies à *Staphylocoque doré*, alors que l'instrumentation et la chirurgie des voies génito-urinaires (par exemple, dans la dilatation urétrale, la cystoscopie ou la biopsie prostatique) ou des voies intestinales et biliaires (par exemple, dans la chirurgie des muqueuses intestinales ou de la vésicule biliaire ou dans la cholangiographie endoscopique rétrograde avec obstruction des voies biliaires) sont responsables de bactériémies à *Entérocoque*.

Notons enfin qu'une bactériémie peut également survenir spontanément, par exemple lors de la mastication, du brossage des dents ou d'autres activités. C'est la raison pour laquelle la plupart des endocardites ne sont pas précédées d'une intervention médico-chirurgicale (7) et c'est pourquoi garantir une hygiène bucco-dentaire impeccable est fondamental.

L'EFFICACITÉ DU RÉGIME PROPHYLACTIQUE

L'efficacité de la prophylaxie est fondée sur des résultats chez l'animal d'expérience. Aucune étude randomisée incluant un placebo n'a été effectuée chez l'homme en raison du grand nombre de patients qu'elle nécessiterait et des problèmes éthiques qu'elle soulèverait (8). Cependant des études cas-témoins ont démontré que la prophylaxie était efficace dans plus de la moitié des cas.

L'expérimentation animale a souligné quelques aspects clés des mécanismes de l'antibioprophy-laxie. Tout d'abord, celle-ci ne réduit pas l'incidence de bactériémie après une intervention (6). Ensuite, elle ne prévient pas la colonisation des valves par les bactéries, y compris lorsqu'on emploie des antibiotiques qui affectent la paroi bactérienne comme les β -lactames (9). Par contre, il a été démontré que les antibiotiques sont capables d'éradiquer les bactéries après colonisation (10). Pour ce faire, les médicaments doivent rester pendant une période critique dans le sang : leur taux sérique doit rester longtemps au-dessus

de leur concentration minimale inhibitrice pour les bactéries cibles, par exemple, plus de dix heures dans le cas de l'amoxicilline (11). Enfin, l'effet bactéricide de l'antibiotique n'est pas le seul mécanisme de l'éradication bactérienne. Il a notamment été suggéré que les protéines "microbicides" des plaquettes de l'hôte agissent de concert avec les antibiotiques pour tuer les bactéries (12).

RECOMMANDATIONS

La plupart des endocardites ne surviennent pas à la suite d'une intervention médico-chirurgicale. La prophylaxie primaire est donc fondamentale. Elle vise le contrôle des foyers responsables de bactériémies spontanées, par exemple, la mauvaise hygiène dentaire. Une visite annuelle chez le dentiste est donc un minimum pour tout patient à risque.

Le traitement rapide de toute infection potentiellement bactérienne est un autre élément fondamental. La prescription systématique d'antibiotiques lors de tout épisode fébrile, comme on le voit encore malheureusement trop souvent chez l'enfant, est sans intérêt et favorise la sélection de germes résistants.

Enfin, on recommande une antibioprofylaxie chez les patients atteints d'une affection cardiaque à risque élevé ou intermédiaire d'endocardite (tableau I) lors d'une intervention présentant un risque élevé de bactériémie. C'est le cas lorsqu'un patient à risque modéré ou élevé subit des soins dentaires à l'origine d'un saignement gingival ou muqueux. La prophylaxie sera alors dirigée contre le principal agent pathogène à l'origine d'une endocardite à la suite de tels soins,

à savoir le *Streptocoque viridans*. Cette prophylaxie sera appliquée avant les soins (tableau II) et, au plus tard, dans les 2 heures qui suivent l'intervention lorsqu'elle a été oubliée ou lorsqu'un saignement gingival est constaté à la suite d'une intervention pour laquelle la prophylaxie n'est pas systématiquement recommandée. Enfin, lorsque des soins dentaires répétés sont nécessaires, l'administration répétée d'antibiotiques risque de provoquer une sélection de germes résistants; on recommande alors d'espacer les séances de soins toutes les deux semaines (4).

Une antibioprofylaxie également dirigée contre le *Streptocoque viridans* sera réalisée lors d'une instrumentation ou d'une chirurgie des voies aériennes supérieures et digestives hautes avec risque de saignement muqueux (tableau II). Elle est par contre inutile dans la tympanostomie par insertion de drains ou l'intubation endotrachéale. Certains l'envisagent chez les patients atteints d'une affection cardiaque à haut risque lors de la bronchoscopie au moyen d'un bronchoscope flexible avec ou sans biopsie.

Enfin, une antibioprofylaxie dirigée contre l'entérocoque sera réalisée lors d'une instrumentation ou d'une chirurgie des voies génito-urinaires ou gastro-intestinales associée à un risque élevé de bactériémie (tableau II).

Les recommandations les plus récentes de l'American Heart Association (4) sont reprises au tableau II. On notera que, contrairement à ce qui a longtemps été proposé, une deuxième dose n'est plus recommandée en cas d'intervention dentaire ou d'instrumentation au niveau des voies aériennes supérieures ou de l'œsophage; de plus, l'érythromycine n'est plus le premier choix chez les patients allergiques aux pénicil-

TABLEAU II. RECOMMANDATIONS EN MATIERE DE PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (D'APRÈS LA RÉFÉRENCE 4)

Interventions dentaires et instrumentation au niveau ORL ou oesophagien	Interventions au niveau des tractus génito-urinaire ou gastro-intestinal
<ul style="list-style-type: none"> - Schéma oral classique pour les patients non allergiques aux pénicillines (1 heure avant l'intervention) : Amoxicilline (2 g pour l'adulte, 50 mg/kg pour l'enfant) - Schéma oral pour les patients allergiques (1 heure avant l'intervention) : au choix Clindamycine (600 mg pour l'adulte, 20 mg/kg pour l'enfant), Céfalexine ou Céfadroxil (2 g pour l'adulte, 50 mg/kg pour l'enfant), Azithromycine ou Clarithromycine (500 mg pour l'adulte ou 15 mg/kg pour l'enfant) - Schéma parentéral pour les patients non allergiques aux pénicillines (dans les 30 minutes qui précèdent l'intervention) : Ampicilline (2 g im ou iv pour l'adulte, 50 mg/kg im ou iv pour l'enfant) - Schéma parentéral pour les patients allergiques aux pénicillines (dans les 30 minutes qui précèdent l'intervention) : au choix Clindamycine (600 mg iv pour l'adulte, 20 mg/kg iv pour l'enfant) ou Céfazoline (1 g im ou iv pour l'adulte, 25 mg/kg im ou iv pour l'enfant) <p><i>Remarque</i> : les céphalosporines ne peuvent être utilisées chez les patients présentant une hypersensibilité de type I aux pénicillines (urticaire, oedème angioneurotique, choc anaphylactique)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients à risque élevé : Ampicilline im ou iv (2 g pour l'adulte, 50 mg/kg pour l'enfant) + Gentamycine im ou iv (1,5 mg/kg, maximum 120 mg) dans les 30 minutes qui précèdent l'intervention; 6 heures plus tard, une deuxième dose d'Ampicilline im ou iv (1 g pour l'adulte, 25 mg/kg pour l'enfant) ou alors Amoxicilline per os (1 g pour l'adulte, 25 mg/kg pour l'enfant) - Patients à risque modéré : Ampicilline im ou iv (2 g pour l'adulte, 50 mg/kg pour l'enfant) dans les 30 minutes qui précèdent l'intervention, ou alors Amoxicilline per os (2 g pour l'adulte, 50 mg/kg pour l'enfant) 1 heure avant l'intervention - Patients à risque élevé et allergiques aux pénicillines : Vancomycine en perfusion iv (1 g pour l'adulte, 20 mg/kg pour l'enfant) + gentamycine im ou iv (1,5 mg/kg, maximum 120 mg), injection et perfusion devant être terminées dans les 30 minutes qui précèdent l'intervention - Patients à risque modéré et allergiques aux pénicillines : Vancomycine en perfusion iv (1 g pour l'adulte, 20 mg/kg pour l'enfant), la perfusion devant être terminée dans les 30 minutes qui précèdent l'intervention

lines (4). Certains envisagent également une prophylaxie chez les patients atteints d'une affection cardiaque à risque élevé en cas d'interventions à faible risque au niveau des voies respiratoires inférieures (bronchoscopie souple), du tractus génito-urinaire (accouchement par voie vaginale, hystérectomie par voie vaginale) ou du tractus gastro-intestinal (échocardiographie transoesophagienne, endoscopie gastro-intestinale). En Belgique, des recommandations ont été rédigées en 1999 par un groupe de travail issu de la Belgian Society of Infectiology and Clinical Microbiology, de la Belgian Society of Cardiology et de la Belgian Society of Stomatology (13). Ce consensus se base principalement sur les recommandations de l'American Heart Association sinon que les céphalosporines de première génération ne sont plus du tout recommandées comme alternative chez les patients allergiques aux pénicillines en raison du risque de réactions allergiques croisées avec d'autres antibiotiques à cycle β -lactame, que l'azithromycine n'est pas proposée en raison des faibles taux sériques et du manque de preuves quant à son efficacité, et qu'une dose plus élevée d'amoxicilline (3 g chez l'adulte, 75 mg/kg chez l'enfant) est recommandée lors d'interventions au niveau du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire chez les patients avec un risque modéré, en raison d'une moindre sensibilité de l'entérocoque à cet antibiotique en comparaison avec le streptocoque viridans.

Certaines circonstances impliquent une attitude particulière. Ainsi, lorsqu'un patient à risque nécessite une intervention requérant une antibioprofylaxie alors qu'il est sous antibiotique (traitement d'une infection, prévention du rhumatisme articulaire aigu), on peut supposer le développement de germes résistants; il sera alors préférable de choisir une autre classe d'antibiotique pour la prophylaxie de l'endocardite plutôt que de donner une dose de charge de l'antibiotique en cours. Une intervention chirurgicale pratiquée au sein d'un foyer infectieux peut provoquer une bactériémie par le germe responsable de l'infection. Chez l'individu à risque d'endocardite, on administrera alors une antibioprofylaxie orientée contre le type de germe le plus probablement responsable de l'infection. Ainsi, en cas de cellulite, d'abcès sous-cutané, d'ostéomyélite ou d'arthrite, on choisira une pénicilline antistaphylococcique ou une céphalosporine de première génération ou, si le patient est allergique aux pénicillines, la clindamycine. La vancomycine sera choisie si une infection par un staphylocoque doré méthicilline-résistant est suspectée.

RÉFÉRENCES

1. Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M.— Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Intern Med*, 1997, **242**, 15-22.
2. Baddour LM.— Virulence factors among gram-positive bacteria in experimental endocarditis. *Infect Immun*, 1994, **62**, 2143-2148.
3. Moreillon P, Entenza JM, Francioli P, et al.— Role of *Staphylococcus aureus* coagulase and clumping factor in the pathogenesis of experimental endocarditis. *Infect Immun*, 1995, **63**, 4738-4743.
4. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al.— Prevention of bacterial endocarditis, recommendations by the American Heart Association. *JAMA*, 1997, **277**, 1794-1801.
5. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, et al.— Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics*, 2002, **109**, 931-943.
6. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE.— Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis*, 1993, **17**, 188-194.
7. van der Meer JT, van Wijk W, Thompson J, et al.— Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet*, 1992, **339**, 135-139.
8. Durack DT.— Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 38-44.
9. Moreillon P, Francioli P, Overholser D, et al.— Mechanisms of successful amoxicillin prophylaxis of experimental endocarditis due to *Streptococcus intermedius*. *J Infect Dis*, 1986, **154**, 801-807.
10. Durack DT, Petersdorf RG.— Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. Comparison of commonly recommended prophylactic regimens. *J Clin Invest*, 1973, **52**, 592-598.
11. Fluckiger U, Francioli P, Blaser J, et al.— Role of amoxicillin serum levels for successful prophylaxis of experimental endocarditis due to tolerant streptococci. *J Infect Dis*, 1994, **169**, 1397-1400.
12. Dankert J, Van den Werff J, Zaat SAJ, et al.— Involvement of bactericidal factors from thrombin-stimulated platelets in clearance of adherent viridans streptococci in experimental infective endocarditis. *Infect Immun*, 1995, **63**, 663-671.
13. Van Laethem Y, Hindlet JY (au nom Groupe de Travail de la Belgian Society of Infectiology and Clinical Microbiology, Belgian Society of Cardiology et de la Belgian Society of Stomatology).— Consensus Belge sur la stratégie prophylactique de l'endocardite bactérienne. *Vaisseaux-Cœur-Poumons*, 1999, **4**, 139-143.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Massin, Secteur de Cardiologie Pédiatrique, CHR Citadelle (Université de Liège), Boulevard du 12^{ème} de Ligne, 1, 4000 Liège.
E Mail : martial.massin@chrcitadelle.be