



HAL
open science

Efficacité de la rifampicine associée à une fluoroquinolone dans le traitement de relais des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

Axel Henry-Chebiri

► **To cite this version:**

Axel Henry-Chebiri. Efficacité de la rifampicine associée à une fluoroquinolone dans le traitement de relais des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01998729

HAL Id: dumas-01998729

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01998729>

Submitted on 29 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE



THÈSE

Pour le diplôme d'état de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 21 septembre 2017 par

Axel HENRY - CHEBIRI

**Effacité de la rifampicine associée à une
fluoroquinolone dans le traitement de relais
des endocardites à *Staphylococcus aureus*
sensible à la métiline**

Thèse dirigée par le Dr EL SAMAD Youssef

JURY :

Présidente : Docteur Isabelle SIX, chercheur au CURS, INSERM U1088

Membres : Docteur Youssef EL SAMAD, infectiologue, CHU d'Amiens-Picardie

Docteur Jean-Philippe LANOIX, infectiologue, CHU d'Amiens-Picardie

Docteur Christine VANTYGHEM, pharmacienne, CHU d'Amiens-Picardie

Thèse n° 3190

Remerciements

Je tenais à remercier :

Le Docteur Youssef EL SAMAD, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour m'avoir aidé dans la concrétisation de l'étude et sa rédaction ainsi que pour son soutien et tous les conseils prodigués.

Le Professeur Jean-Luc SCHMIT, pour avoir secondé le Dr EL SAMAD pendant son absence et avoir pris le temps de m'accompagner dans la méthodologie et la rédaction de cette étude ainsi que pour ses enseignements au cours de mes 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} années de pharmacie.

Le professeur TRIBOUILLOY, Cardiologue au CHU d'Amiens-Picardie, pour avoir accepté de partager avec moi une partie de sa base de données.

M. Momar DIOUF, biostatisticien au CHU d'Amiens-Picardie, qui m'a apporté une aide précieuse dans les analyses des données statistiques.

Le Docteur Isabelle SIX, chercheur au CURS, INSERM U1088, pour ses enseignements enrichissants au cours des 3^{ème} et 4^{ème} années de pharmacie et pour le goût de la recherche qu'elle a su me transmettre.

Le Docteur Christine VANTYGHEM, pour sa sympathie, ses encouragements et sa participation en tant que jury.

Le Docteur Jean-Philippe LANOIX, pour avoir accepté de juger ce travail et pour me faire l'honneur de sa présence.

L'ensemble du corps enseignant de l'UFR de pharmacie pour son implication, sa motivation ainsi que les connaissances et les savoirs transmis.

Amélie DUPONT, ma compagne, pour son appui indéfectible au cours de la rédaction de cette thèse. Je la remercie particulièrement pour tous ses conseils avisés et pour le travail qu'elle a effectué lors de la relecture. Qu'elle soit assurée de toute ma reconnaissance et de mon amour

Ma maman, pour son soutien et sa patience

Ma tante Fabienne et mon oncle Pierre (TGP) pour le gîte, le couvert ainsi que leur soutien au cours de mes 9 années d'études et la confiance qu'ils m'ont témoignée.

Mon frère jumeau, mes sœurs, Ambre, Agnès et Yvan

Mes beaux-parents pour le gîte et le couvert, pour leur soutien et leurs encouragements

Les pharmaciens et les médecins du CHU d'Amiens-Picardie et surtout **Mme VACHER** pour leur sympathie et leur soutien pour la suite

L'ensemble des internes (dont **Rémi, Ilan, Emilie, Fabien(s), Flavien, Younes, Myriam, Inès** et bien d'autres) que j'ai croisés au cours de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire, pour leur accueil, leur gentillesse et leurs encouragements pour la suite

Lucie, Marie-Anne, Audrey, Pauline pour les moments passés ensemble, pour être présentes lorsque j'ai besoin de vous et pour votre amitié

Pierre et Martin mes amis d'enfance

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

Liste des abréviations	8
Généralités	12
Introduction.....	12
1. Endocardite infectieuse	13
1.1 Définition	13
1.1.1 EI communautaire.....	13
1.1.2 EI liée aux soins.....	13
1.1.3 EI liée à une toxicomanie intraveineuse	13
1.2 Epidémiologie des EI.....	14
1.3 Microbiologie des EI	14
1.4 Portes d'entrée	16
1.5 Outils diagnostiques de l'EI	19
1.5.1 Association terrain et symptômes	19
1.5.2 L'imagerie médicale.....	20
1.5.2.1 L'écho-cardiographie	20
1.5.2.2 La tomodensitométrie	21
1.5.2.3 L'imagerie par résonance magnétique	21
1.5.2.4 L'imagerie nucléaire.....	21
1.5.3 Examen biologique et bactériologique	22
1.5.3.1 Marqueurs de l'inflammation	22
1.5.3.2 La recherche bactériologique	23
1.5.3.2.1 Les hémocultures et la mise en culture	23
1.5.3.2.2 L'antibiogramme.....	24
1.5.4 Critères de Duke modifiés par Li	24
1.6 Complications	25
1.7 Co-morbidités	26
1.8 Pronostic	27
2. <i>Staphylococcus aureus</i>.....	28
2.1 Caractères morphologiques	28
2.1.1 Morphologie de la bactérie	28
2.1.2 Morphologie des colonies	28
2.3 Caractéristiques biochimiques	29
2.3.1 Staphylocoagulase	30

2.3.2	Catalase	30
2.3.3	Fermentation des sucres	30
2.3.3.1	Fermentation du mannitol	30
2.3.3.2	Fermentation du glucose.....	31
2.3.4	DNAse.....	31
2.3.5	Hémolysine alfa	31
2.4	Génome.....	32
2.5	Facteurs de pathogénicité	33
2.5.1	Capsule	33
2.5.2	Protéines de surface	34
2.5.2.1	Protéine A	34
2.5.2.2	Adhésines associées au peptidoglycane : MSCRAMM	35
2.5.2.3	Adhésines secrétées : SERAM	35
2.5.3	Toxines	36
2.5.3.1	Hémolysine	36
2.5.3.2	Staphylokinase.....	36
2.5.3.3	Sérine-protéase.....	36
2.5.3.4	Leucocidine de Panton-Valentine	36
2.5.3.5	FAME	37
2.5.3.6	Exfoliatine	38
2.5.3.7	Toxine du choc staphylococcique.....	38
2.5.3.8	Entérotoxines.....	38
2.5.3.9	ACME (Arginine Catabolic Mobile Element)	38
2.5.3.10	Bilan.....	38
2.6	Résistance aux antibiotiques.....	39
2.6.1	Généralités	39
2.6.2	Mode d'acquisition	41
2.6.3	Mécanismes de résistance de <i>S. aureus</i>	42
2.6.3.1	Résistance aux bêta-lactamines	42
2.6.3.1.1	Résistance aux pénicillines	42
2.6.3.1.2	Résistance à la méticilline	43
2.6.3.1.3	Résistance aux aminosides	44
2.6.3.1.4	Résistance aux fluoroquinolones	44
2.6.3.1.5	Résistance à la rifampicine	45
2.6.3.1.6	Résistance aux glycopeptides.....	45
2.6.3.1.7	Résistance aux macrolides, lincosamides et synergistines	45

2.6.3.1.8	Autres résistances	46
3.	Traitement des endocardites à <i>Staphylococcus aureus</i> sensibles à la méticilline	48
3.1	Schéma thérapeutique et recommandations actuelles	48
3.2	Aminoside : Gentamicine	50
3.2.1	Mécanisme d'action.....	50
3.2.2	Spectre d'activité antibactérien	50
3.2.3	Pharmacocinétique.....	51
3.2.4	Posologie et adaptation.....	52
3.2.5	Effets indésirables et contre-indications	53
3.3	Pénicillines du groupe M : oxacilline et cloxacilline	53
3.3.1	Mécanisme d'action	54
3.3.2	Spectre d'action	55
3.3.3	Pharmacocinétique.....	55
3.3.4	Posologie et adaptation.....	55
3.3.5	Effets indésirables et contre-indications	56
3.3.6	Intérêts de l'association pénicilline-aminoside	56
3.4	Fluoroquinolones.....	57
3.4.1	Mécanisme d'action	58
3.4.2	Spectre d'action	59
3.4.3	Pharmacocinétique.....	60
3.4.4	Posologie et adaptation.....	61
3.4.5	Effets secondaires et contre-indications.....	62
3.5	Rifampicine	62
3.5.1	Mécanisme d'action	62
3.5.2	Spectre d'action	63
3.5.3	Pharmacocinétique.....	63
3.5.4	Posologie et adaptation.....	64
3.5.5	Effets indésirables et contre-indications	65
3.5.6	Intérêts de l'association FQ-rifampicine	67
	Travail personnel.....	68
4.	Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association fluoroquinolone-rifampicine en traitement de relais dans les endocardites à <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline	68
4.1	Introduction	68
4.2	Patients et méthodes.....	69
4.2.1	Patients	69
4.2.2	Définition	69

4.2.3	Suivi	70
4.2.4	Recueil de données	71
4.2.5	Analyse statistique	71
4.3	Résultats.....	71
4.3.1	Caractéristiques des patients	71
4.3.2	Localisations des endocardites.....	73
4.3.3	Comparaison des traitements	74
4.3.3.1	Evolution	74
4.3.3.2	Tolérance.....	75
4.3.3.3	Rechute et décès.....	75
4.3.4	Description du groupe FQ-rifampicine.....	75
4.3.4.1	Diagnostic.....	75
4.3.4.2	Chirurgie.....	77
4.3.4.3	Antibiothérapie.....	78
4.3.4.4	Tolérance biologique	78
4.3.4.5	Rechutes et décès	79
4.4	Discussion.....	79
4.4.1	Etude	79
4.4.2	Description de la population	80
4.4.3	Comparaison des deux groupes	80
4.4.3.1	Survie et rechute.....	80
4.4.3.2	Taux de chirurgie	80
4.4.3.3	Antibiothérapie.....	81
4.4.3.4	Tolérance.....	82
4.4.4	Endocardites traitées par FQ-rifampicine	82
4.4.4.1	Diagnostic.....	82
4.4.4.2	Taux de chirurgie	83
4.4.4.3	Traitement	84
4.5	Conclusion.....	84

Liste des abréviations

¹⁸F-FDG : fluorodésoxyglucose

ADN : acide désoxyribonucléique

AEG : altération de l'état général

AHA : American Heart Association

ALAT : ALanine Amino Transférases

ARN : acide ribonucléique

ASAT : ASpartate Amino Transférases

BORSA : Borderline Oxacillin *Staphylococcus aureus*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIA : communication inter-auriculaire

Clr : clairance de la créatinine

Clf : clumping factor

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

C_{min} : concentration minimale

C_{max} : concentration maximale

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMI : concentration minimale inhibitrice

Cna : protéine de fixation au collagène

CRP : protéine C-réactive

CYP : cytochrome

DCI : dispositif cardiaque implantable

EI : endocardite infectieuse

ESC : European Society of Cardiology

ETT : échographie trans-thoracique

ETO : échographie trans-œsophagienne

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FAME : Fatty Acid Modifying Enzyme

FnBP : protéines de liaison à la fibronectine

FQ : fluoroquinolone

HACEK ou HACCEK : *Haemophilus, Actinobacillus, Actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella*

HAS : Haute Autorité de Santé

IM : imagerie médicale

INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

IP : inhibiteur de protéase

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineuse

LPV : leucocidine de Panton-Valentine

MSCRAMM : Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules

MODSA : Modified *Staphylococcus aureus*

NFS : numération formule sanguine

PAL : phosphatases alcalines

pb : paires de bases

PCT : procalcitonine

PE : porte d'entrée

PLP : protéine liant les pénicillines

RCP : résumé des caractéristiques du produit

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SCN : *Staphylococcus* à coagulase négative

SE : entérotoxines staphylococciques

SERAM : Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules

SpA : protéine A

TEP : tomographie par émission de positons

TSST1 : Toxic Shock Syndrome Toxin-1

VRSA : Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Epidémiologie des EI aux Etats-Unis entre 2000 et 2011

Tableau 2 : Proportion des bactéries responsables d'EI dans différents pays

Tableau 3 : Localisation habituelle et PE des principaux micro-organismes responsables d'EI

Tableau 4 : Classification de Duke modifiée

Tableau 5 : Diagnostic d'EI

Tableau 6 : Fréquence des résistances aux aminosides chez les SASM et SARM en 2011
(données CHU Grenoble)

Tableau 7 : Résistances aux macrolides en fonction du phénotype de MLSb

Tableau 8 : Recommandations de traitement des EI dues à *Staphylococcus* spp. chez l'adulte
(d'après l'ESC – 2009)

Tableau 9 : Recommandations de traitement des EI dues à *Staphylococcus* spp. chez l'adulte
(d'après l'ESC – 2015)

Tableau 10 : Espèces bactériennes habituellement sensibles, inconstamment sensibles, et naturellement résistantes à la gentamicine

Tableau 11 : Adaptation posologique de l'ofloxacine à la fonction rénale

Tableau 12 : Adaptation posologique de la ciprofloxacine à la fonction rénale

Tableau 13 : Principales interactions médicamenteuses impliquant la rifampicine et conduite à tenir

Tableau 1' : Caractéristiques de base des patients étudiés

Tableau 2' : Antibiothérapie, focalisation sur quatre types d'antibiotiques

Tableau 3' : Décès et rechute dans les groupes 1 et 2

Tableau 4' : Patients remplissant les critères majeurs de Duke

Tableau 5' : Patients remplissant les critères mineurs de Duke

Tableau 6' : Diagnostic d'EI selon les critères de Duke

Tableau 7' : Antibiothérapie des patients du groupe FQ-rifampicine

Liste des Figures

- Figure 1** : Répartition géographique des bactéries responsables d'EI à l'échelle mondiale
- Figure 2** : ETO et ETT : diagramme décisionnel
- Figure 3** : Principales complications de l'EI
- Figure 4 a** : Observation après coloration de Gram de colonies de *S. aureus* (hémoculture) (microscope optique x1000)
- Figure 4 b** : Observation d'un amas de *S. aureus* (hémoculture) (microscope électronique x20000)
- Figure 5** : Observation à l'œil nu de colonies de *S. aureus* sur gélose au sang frais
- Figure 6** : Représentation circulaire du génome de *S. aureus*
- Figure 7** : Mécanisme d'action de la protéine A de *S. aureus*
- Figure 8** : Mécanisme d'action de la LPV de *S. aureus*
- Figure 9** : Toxines, enzymes et protéines de surface responsables de la virulence de *S. aureus*
- Figure 10** : Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques
- Figure 11** : Mécanisme de conjugaison bactérienne
- Figure 12** : Réaction d'hydrolyse du cycle bêta-lactame par une bêta-lactamase
- Figure 13** : Structure de la gentamicine
- Figure 14** : Structure de base des pénicillines
- Figure 15** : Mécanisme d'action des antibiotiques de la famille des pénicillines
- Figure 16** : Structure de base des quinolones
- Figure 17** : Structure de l'ADN gyrase complexée à l'ADN et à deux molécules de ciprofloxacine
- Figure 18** : Mécanisme d'action des quinolones
- Figure 19** : Structure de la rifampicine
- Figure 1'** : Flow-chart de l'étude
- Figure 2'** : Répartition des EI en fonction de leur localisation dans les deux groupes en pourcentage

Généralités

Introduction

Une endocardite infectieuse (EI) se définit comme une infection par un agent pathogène de l'endocarde qui peut s'étendre aux valves et aux différents tissus cardiaques périphériques ainsi qu'aux dispositifs cardiaques implantables (DCI)¹ (valves prothétiques, pacemaker, etc.).

L'EI est une pathologie rare dont l'incidence augmente depuis quelques années, en lien avec une augmentation de l'espérance de vie ainsi qu'une adaptation des agents microbiens face à la pression des anti-infectieux et la mauvaise utilisation de ces derniers. Ainsi, une étude réalisée par Erichsen P. & al sur l'évolution de l'incidence des EI au Danemark montre une augmentation de leur incidence², passant de 3,93 pour 100 000 habitants (1994-1996) à 7,55 pour 100 000 habitants (2009-2011). Face à l'ascension de l'incidence d'une maladie dont le taux de mortalité avoisine les 20%, des spécialistes se réunissent afin de mettre à jour et améliorer la méthodologie de diagnostic, les protocoles de traitement ainsi que les modalités de suivi de l'EI. L'European Society of Cardiology (ESC) a publié en 2015 une mise à jour du guide de prise en charge des EI (version précédente datant de 2009) qui apporte des précisions sur l'utilisation de l'imagerie dans la recherche des complications thrombotiques de l'EI et des modifications thérapeutiques comme l'arrêt de l'utilisation de la gentamicine dans les EI à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM).

L'objectif de l'étude qui suit est de rechercher l'efficacité de l'association de la rifampicine à l'ofloxacine dans le traitement de relais des endocardites à SASM, ce qui constituerait une alternative thérapeutique à l'utilisation de la cloxacilline par voie injectable intraveineuse. Pour cette étude, les données biologiques, épidémiologiques et cliniques de soixante-sept cas d'EI à SASM observés entre 2005 et 2015 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens-Picardie ont été exploitées de manière rétrospective.

1. Endocardite infectieuse

1.1 Définition

L'endocardite infectieuse (EI) se définit comme une infection par un micro-organisme de l'endocarde et des structures périphériques associées. On peut différencier trois types d'endocardites en fonction de leur mode d'acquisition.

1.1.1 EI communautaire

Les EI communautaires³ correspondent à des EI dont les symptômes sont apparus avant une hospitalisation ou moins de 48 heures après, et dont l'origine n'est pas due à des soins (soins dentaires exclus). Elles représentent 67,4% des cas, dont 21% seraient liés à *Staphylococcus aureus*⁴ (*S. aureus*).

1.1.2 EI liée aux soins

Les EI liées aux soins se subdivisent en deux groupes :

- les EI **nosocomiales**³ sont des EI dont les symptômes ont débuté au moins 48 heures après une hospitalisation ou 30 jours post-hospitalisation. Le délai de survenue post-hospitalisation peut être étendu à 1 an en cas de pose d'une prothèse valvulaire et à 3 ans en cas d'EI à *Staphylococcus* à coagulase négative (SCN) après implantation d'un DCI ;
- les EI **non nosocomiales**³ comprennent l'ensemble des EI dont l'acquisition est liée aux soins et dont les critères ne correspondent pas à la définition d'infection nosocomiale. On peut donc citer à titre d'exemple les EI acquises en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ou en centre spécialisé, mais également les EI liées aux soins à domicile (soins infirmiers ou réalisés par le patient lui-même).

Les EI liées aux soins⁴ représentent 24,5% des endocardites, dont 33% à *S. aureus*.

1.1.3 EI liée à une toxicomanie intraveineuse

Les EI liées à une toxicomanie intraveineuse (IV) sont des EI retrouvées chez les consommateurs actifs de drogue par voie IV sans aucune autre étiologie possible.

1.2 Epidémiologie des EI

On constate une augmentation de l'incidence des EI dans les pays industrialisés au cours des dernières années.

Une étude épidémiologique réalisée entre 2000 et 2011 aux Etats-Unis⁵ (Pant S & *al.*) a montré une augmentation du nombre total d'EI – dont le taux a été multiplié par plus de 1,5 entre 2000 et 2011 (augmentation de l'incidence des EI pour 100 000 habitants de 11 en 2000 à 15 en 2011) (Tab. 1).

Year	Total No. of IE Cases	Incidence of IE per 100,000 Population	Valve Replacement per 1,000 IE Cases	Staphylococcal IE per 1 MILLION Population	Streptococcal IE per 1 MILLION Population	Gram-Negative IE per 1 MILLION Population	Fungal IE per 10 MILLION Population
2000	29,820	11	14	35	26	6	6
2001	31,526	11	16	38	28	5	11
2002	32,229	11	19	38	29	6	11
2003	35,190	12	18	42	29	7	12
2004	36,660	13	19	46	29	7	11
2005	37,508	13	23	46	31	8	15
2006	40,573	14	23	50	32	8	14
2007	38,207	12	30	46	32	8	17
2008	41,143	14	19	51	35	8	17
2009	43,502	14	27	57	38	12	16
2010	43,560	14	27	55	38	12	17
2011	47,134	15	26	61	42	12	20

IE = infective endocarditis.

Tableau 1 : Epidémiologie des EI aux Etats-Unis entre 2000 et 2011

1.3 Microbiologie des EI

Deux types de microorganismes sont responsables des EI :

- les **bactéries**, retrouvées dans plus de 99% des cas ; au sein des endocardites bactériennes, trois groupes peuvent être différenciés :
 - les EI à *Streptococcus* spp. ;
 - les EI à *Staphylococcus* spp. ;
 - les EI liées à d'autres bactéries (*Chlamydia* spp., *Coxiella* spp., *Bartonella* spp., etc.) ;
- les **champignons**, en cause dans moins de 1% des cas (majoritairement *Candida* spp. et *Aspergillus* spp.).

Concernant les EI bactériennes, la répartition étiologique varie selon les pays. Dans les pays développés, les bactéries les plus retrouvées dans ce type d'infection sont *Streptococcus* spp. et *Staphylococcus* spp., qui représentent 65 à 85% des EI. On peut aussi remarquer une différence étiologique entre les pays en voie de développement et les pays développés, comme le montrent le tableau (Tab. 2) et la figure (Fig. 1) ci-dessous.

	Etats-Unis ⁵ (2011)	Espagne ^{6*} (1986-2006)	France ⁷ (Rennes 2015)	Thaïlande ⁷ (Khon Kaen 2015)
<i>Staphylococcus</i> spp.	40%	35,4%	29,4%	11,4%
<i>Streptococcus</i> spp.	27%	36,4%	52,9%	54,3%
Autres bactéries (Gram négatifs)	8,2%	18,6%	17,6%	34,3%

Tableau 2 : Proportion des bactéries responsables d'EI dans différents pays

* pourcentage calculé sur la base de 3 cohortes en Espagne (1986-2006) : Fernandez-Hidalgo & al. (2000-2011); Nunez-Aragon & al. (2003-2010); Galvez-Acebal & al. (1984-2006)

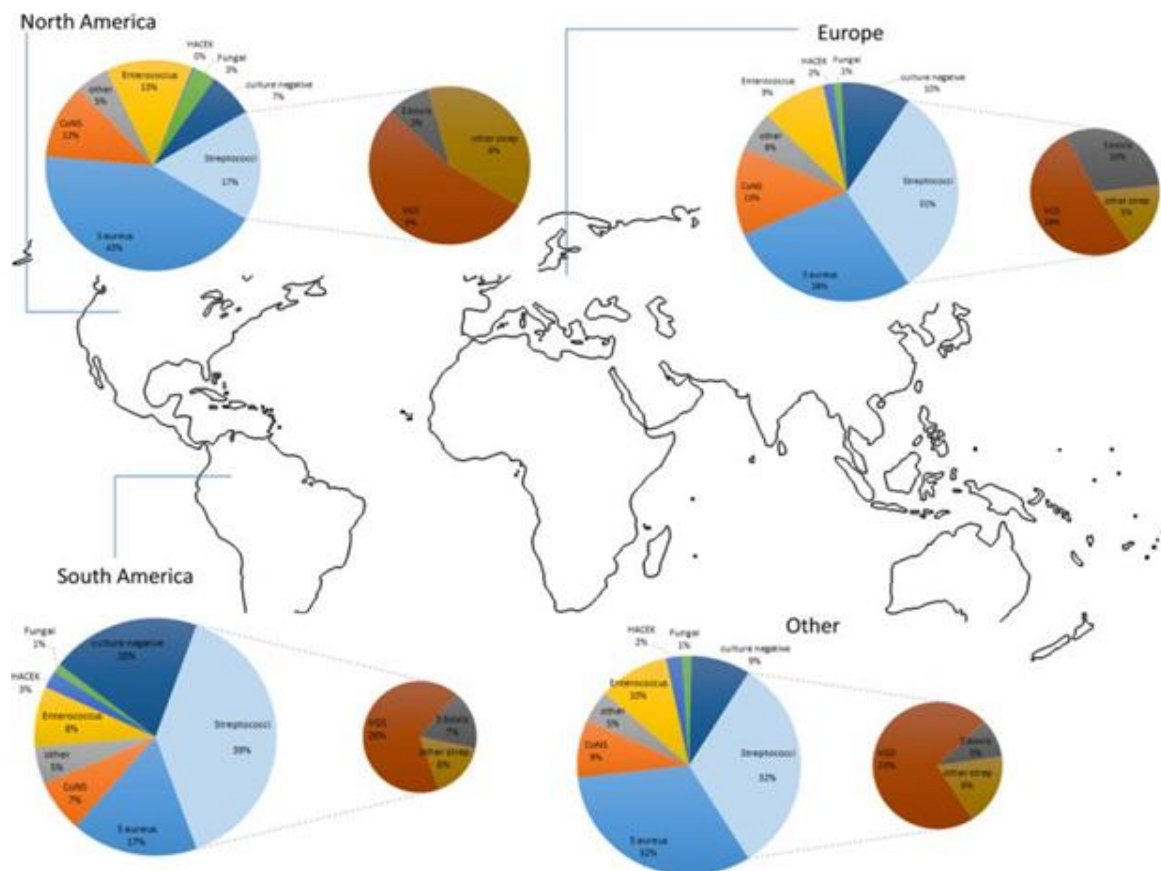


Figure 1 : Répartition géographique des bactéries responsables d'EI à l'échelle mondiale⁸

1.4 Portes d'entrée

On distingue cinq types de portes d'entrées (PE) du germe responsable de l'EI :

- la PE **digestive**, que l'on retrouve surtout chez les personnes âgées, avec des germes de la flore digestive (*Streptococcus bovis* et *Enterococcus* spp.) ;
- la PE **bucco pharyngée**, qui est liée le plus souvent à des soins dentaires hémorragiques n'ayant pas reçu une antibioprophylaxie, mais aussi à des plaies bucco pharyngées. Les germes retrouvés sont dans la majeure partie des bactéries de la flore bucco pharyngée dont *Streptococcus* spp. ;
- la PE **cutanée**, suite à des surinfections de plaies (lésions de grattage, ulcérations ou infections cutanées type furoncle, etc.). Les bactéries les plus fréquemment retrouvées appartiennent au genre *Staphylococcus*, espèces *aureus* et *epidermitis* ;
- la PE **urinaire**, en majorité suite à des actes chirurgicaux. Les entérobactéries sont les bactéries les plus retrouvées dans les EI à PE urinaire ;
- l'origine **iatrogène** en lien avec un dispositif médical implanté (cathéter, pacemaker, valves mécaniques, etc.) ainsi que les injections de produits non stériles (toxicomanie).

Les habitats des principaux microorganismes responsables d'EI ainsi que leur PE sont référencés dans le tableau ci-dessous (Tab. 3)⁹.

Microorganisme	Habitat	Porte d'entrée
Streptococci		
Streptococci oraux		
Groupe <i>mitis/salivarius</i> (<i>S. sanguis, sanguinis, parasanguinis, gordonii, mitis, oralis, mutans, salivarius</i>)	Plaque dentaire, langue, muqueuse orale, oropharynx	Affections bucco-dentaires
Groupe <i>milleri</i> (<i>S. intermedius, constellatus, anginosus</i>)	Oropharynx, plaque subgingivale, tractus gastro-intestinal, vagin (<i>S. anginosus</i>)	Affections bucco-dentaires, gastro-intestinales, infection vaginale (rare)
Streptococci groupe D		
Groupe <i>S. bovis</i> (dont <i>S. gallolyticus</i>)	Tractus gastro-intestinal	Adénome and adénocarcinome colorectal (<i>S. gallolyticus</i>), tractus biliaire et gastro-intestinal

<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	Tractus gastro-intestinal et tractus urinaire	Procédures invasives au niveau du tractus urinaire (dont cystoscopie, lithotripsie, prostatectomie, césarienne, curettage)
Streptococci groupe B		
<i>S. agalactiae</i>	Muqueuse orale, tractus gastro-intestinal, vagin, urètre antérieur	Tumeurs coliques, translocations bactériennes à partir du tractus gastro-intestinal, infections des tissus mous, infections urinaires, toxicomanie IV
Streptococci groupe C		
<i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. equi</i> , <i>S. equisimilis</i> , <i>S. zooepidemicus</i>	Nasopharynx, peau, tractus urinaire	Infections cutanées, infections respiratoires, infections urinaires du péri-partum
Streptococci groupe A		
<i>S. pyogenes</i>	Oropharynx, peau	Infections de la peau et des tissus mous, pharyngite, endométrite
Autres Streptococci		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nasopharynx	Pneumonie, otite moyenne
Streptococci déficients (<i>Granulicatella [Abiotrophia] defectiva</i>)	Flore orale, plaque dentaire	Toxicomanie IV, péri-odontite
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Cavité buccale de certains rongeurs (rats, gerbilles, souris)	Morsures ou griffures
Staphylococci		
<i>S. aureus</i>	Principaux sites : fosses nasales antérieures, pharynx, région périnéale Autres sites : peau, intestins	Infections liées aux soins de santé, toxicomanie IV, infections de la peau et des tissus mous
Staphylococci à coagulase-négative (SCN)		
<i>S. saprophyticus</i>	Région périnéale	Infections urinaires
<i>S. epidermidis</i> , <i>capitis</i> , <i>haemolyticus</i> , <i>hominis</i> , <i>saprophyticus</i> , <i>schleiferi</i> , <i>lugdunensis</i> , among others	Peau	Infections cutanées, infections liées aux soins de santé
HACCEK		
<i>Haemophilus</i> spp., <i>Aggregatibacter</i> (<i>Actinobacillus</i>) <i>Actinomyces comitans</i> , <i>Capnocytophaga</i> spp., <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella kingae</i>	Oropharynx	Péri-odontite, affections dentaires et buccales, toxicomanie IV
Bactéries intracellulaires		
<i>Coxiella burnetii</i>	Mammifères (animaux de la ferme, particulièrement femelles parturientes), oiseaux, arthropodes (tiques)	Inhalation ou passage transcutané de fluides contaminés, ingestion de lait cru, morsures de tiques
<i>Bartonella henselae</i>	Chats	Griffure ou morsure de chat, morsure d'arthropode
<i>Bartonella quintana</i>	Réservoir inconnu hors humains	Pou de corps
<i>Tropheryma whippelii</i>	Tractus gastro-intestinal humain	Inconnu
<i>Legionella</i>	Eau, particulièrement eau chaude	Inhalation

<i>Brucella (B. melitensis, B. abortus, B. suis)</i>	Mammifères (bétail, bisons, chèvres, moutons, chameaux)	Ingestion de lait cru, contact cutané, inhalation de fluides contaminés
Enterobactéries		
<i>E. coli, Salmonella spp., Enterobacter spp.</i>	Tractus gastro-intestinal, région périnéale	Infections liées aux soins de santé, translocations bactériennes à partir du tractus gastro-intestinal, toxicomanie IV, infections du tractus urinaire (<i>E. coli</i>)
Bactéries diverses		
<i>Corynebacterium diphtheriae, C. jeikeium, C. striatum</i>	Environnement, commensale de la peau et des muqueuses	Infections liées aux soins de santé (infections sur cathéter, chirurgie, etc.), toxicomanie IV
<i>Pseudomonas spp.</i>	Environnement (eau)	Toxicomanie IV, infections liées aux soins de santé
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Oropharynx, lésions cutanées chroniques, tractus gastro-intestinal, tractus urinaire	Péri-odontite, gingivite, pied diabétique
<i>Listeria spp.</i>	Environnement (sol, eau)	Ingestion d'aliments contaminés
<i>Propionibacterium spp.</i>	Oropharynx, skin	Infections liées aux soins de santé (chirurgie cardio-thoracique, infections sur cathéter)
Mycobactéries atypiques (<i>M. chelonae, M. fortuitum, M. chimaera</i>)	Environnement (eau, sol, plantes, animaux, surfaces inertes)	Infections liées aux soins de santé (chirurgie cardio-thoracique), prothèses contaminées
Champignons et levures		
<i>Aspergillus</i>	Environnement	Inhalation, chirurgie cardio-thoracique
<i>Candida</i>	Peau, tractus gastro-intestinal	Infections liées aux soins de santé (infections sur cathéter, chirurgie), toxicomanie IV, mycose cutanée, infection urinaire

Tableau 3 : Localisation habituelle et PE des principaux micro-organismes responsables d'EI

Une étude de Delahaye & al.⁹ a étudié la proportion d'EI en fonction de la PE. Sur 238 patients dont la PE de l'EI a été identifiée, 40% (93) des cas d'EI sont d'origine cutanée, 29% (69) sont liés à une PE bucco pharyngée, 23% (55) ont une origine digestive et 4% (10) sont rapportés à une PE gynécologique.

Pour la PE cutanée, sur 93 patients, 47,9% (39) sont liés aux soins, 35,5% (33) sont d'origine communautaire et 22,6% (21) sont liés à une toxicomanie IV active. Parmi les EI liées aux soins, on retrouve majoritairement le groupe *Staphylococcus* spp. (87,2% (34) des cas dont 38,5% sont dus à l'espèce *aureus* et 8,8% sont des SARM) ; parmi les EI communautaires, 91% sont liées à *Staphylococcus* spp. et parmi les EI liées à une toxicomanie IV, 52% (11) sont dues à *Staphylococcus* spp.

Concernant la PE bucco pharyngée, sur 68 patients, on retrouve dans 69% (47) des cas un streptocoque oral. Pour la PE digestive (56), on retrouve de manière prédominante *Streptococcus groupe bovis* 50% (28) et *Enterococcus faecalis* 29% (16).

1.5 Outils diagnostiques de l'EI

1.5.1 Association terrain et symptômes

L'EI est une pathologie systémique dont les manifestations cliniques sont très variées. Les signes les plus évocateurs associent des troubles cardiaques à un syndrome infectieux. Plus de 90 % des patients présentent une hyperthermie¹⁰ qui peut être associée à des frissons, une perte de poids ou une fatigue générale (l'hyperthermie peut être spontanée ou d'apparition progressive). Plus de 85% des patients présentent un souffle cardiaque¹⁰. Plus de 25 % des patients présentent une complication embolique¹⁰.

La suspicion d'EI est renforcée en cas de présence d'au moins deux de ces symptômes, ou bien l'association d'un de ces symptômes avec des antécédents de cardiopathie, de toxicomanie IV, de soins dentaires récents, d'une prothèse valvulaire ou bien de la pose d'un DCI.

Des signes extra-cardiaques¹¹ peuvent également survenir :

- cutanés : présents dans 5 à 15% des cas, ils se manifestent par un purpura pétéchial ou nodosité Osler (« faux panaris »);
- pulmonaires : toux témoignant d'une insuffisance cardiaque ou d'une dyspnée (complication emboligène pulmonaire) ;
- ophtalmiques : purpura conjonctival ;
- rhumatologiques : lombalgie, arthralgie, myalgie pouvant faire penser à une spondylodiscite (foyer secondaire) ;
- neurologiques : liés aux abcès, anévrismes artériels, embolies et hémorragies cérébrales pouvant faire évoquer une méningite ;
- rénaux : protéinurie ou hématurie isolée mais aussi insuffisance rénale par atteinte glomérulaire.

1.5.2 L'imagerie médicale

L'imagerie médicale (IM) est un atout majeur dans le diagnostic de l'EI, mais aussi dans le suivi de son évolution ainsi que dans l'évaluation de ses complications. Parmi l'ensemble des techniques d'imagerie, quatre sont retenues.

1.5.2.1 L'écho-cardiographie

Le diagnostic d'EI repose sur deux piliers : l'échocardiographie et les hémocultures. Deux techniques échographiques sont utilisées :

- l'échographie **trans-thoracique** (ETT) qui est la plus simple à pratiquer (IM de première intention dans le diagnostic de l'EI) mais la moins sensible (sensibilités sur valve native et prothétique sont respectivement 70% et 50% vs. 96% et 92% pour l'échographie trans-œsophagienne^{12, 13}) ;
- l'échographie **trans-œsophagienne** (ETO) qui est la technique échographique de choix dans le diagnostic et le suivi de l'EI si l'ETT est négative. En cas d'ininterprétabilité ou de négativité de l'ETT et de l'ETO avec forte suspicion d'EI, il est recommandé de renouveler les deux examens échographiques après 5 à 7 jours (Fig. 2).

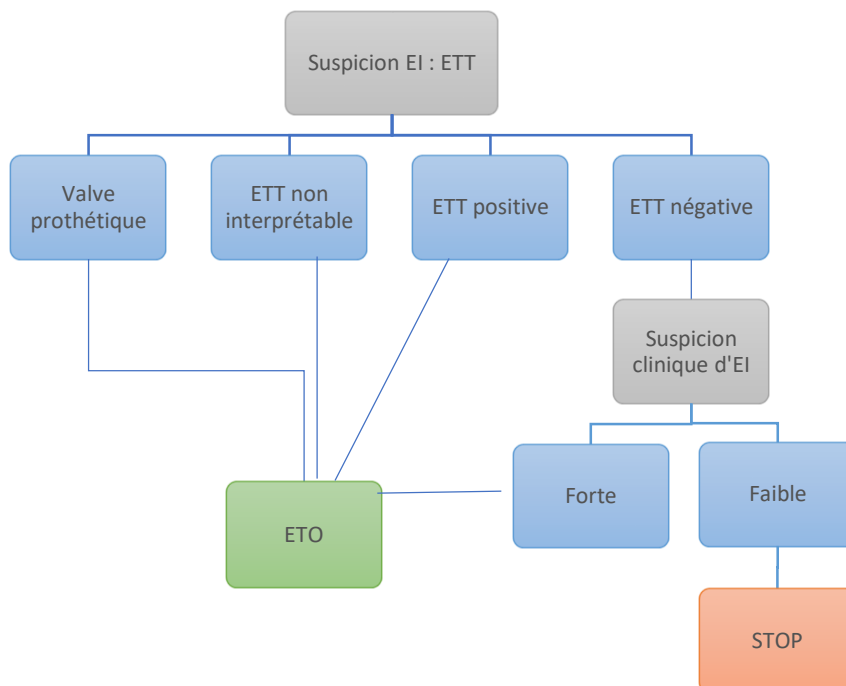


Figure 2 : ETO et ETT : diagramme décisionnel¹⁰

1.5.2.2 La tomodensitométrie

Les dernières recommandations de l'ESC¹⁰ préconisent l'utilisation en première intention de la tomodensitométrie (ou scanner) pour la recherche des complications thromboemboliques de l'EI, mais aussi en seconde intention dans le diagnostic de l'EI, en particulier en cas d'antécédent de valvulopathie ayant nécessité la pose d'une prothèse valvulaire.

1.5.2.3 L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique¹⁰ (IRM) est indiquée dans la recherche des complications de l'EI comme les *microbleeds* (micro-accidents hémorragiques cérébraux) et les accidents thromboemboliques cérébraux que l'on retrouve dans 50 à 60% des cas¹⁴. Cette technique est aussi utilisée en cas de forte suspicion d'EI et en absence de symptômes neurologiques pour apporter un argument supplémentaire au diagnostic. Dans une étude¹⁴, il a été montré que l'IRM cérébrale permettait d'ajouter un critère mineur de Duke et ainsi augmenter de 25% le nombre de patients diagnostiqués n'ayant pas été initialement étiquetés EI.

1.5.2.4 L'imagerie nucléaire

Deux techniques d'imagerie nucléaire¹⁰ sont retenues pour appuyer et/ou bilancer une EI :

- la première consiste en l'utilisation d'un analogue radio-pharmaceutique du glucose, le fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG), tracé par **tomographie par émission de positons** (TEP scan). Le ¹⁸F-FDG est métabolisé prioritairement par les cellules très consommatrices de glucose – notamment les sites infectés et inflammatoires – en fluorodésoxyglucose-6-phosphate, forme sous laquelle il ne peut plus quitter la cellule. Ainsi, la fixation du ¹⁸F-FDG observée par TEP donne une image fidèle de la façon dont est distribuée dans l'organisme l'absorption et la phosphorylation du glucose. Les inconvénients de cette technique viennent de sa non-spécificité, marquant de manière indifférenciée les métastases, les infections et les zones inflammatoires, mais aussi les zones de forte consommation de glucose comme le cerveau, ne permettant pas de rechercher les complications vasculaires cérébrales de l'EI ;

- la seconde est la **scintigraphie à leucocytes marqués**. Il s'agit d'une méthode plus spécifique que la révélation de ^{18}F -FDG par TEP scan, car elle permet de fixer plus spécifiquement les sites infectieux. En revanche, elle présente le désavantage d'une longue préparation au préalable¹⁵ (prélèvement de leucocytes CD_4^+ qui seront marqués avant d'être réinjectés avant l'examen).

1.5.3 Examen biologique et bactériologique

1.5.3.1 Marqueurs de l'inflammation

Face à une infection – qu'elle soit chronique ou aigue – et en l'absence de tout traitement, le système immunitaire met en place plusieurs mécanismes de défense permettant de lutter et de limiter l'extension de cette infection. Cette réponse se caractérise en deux temps : une réponse rapide dite « innée » via les cellules phagocytaires et le complément et une réponse plus tardive dite « adaptative » médiée par les lymphocytes et anticorps qui permettent une action plus ciblée et spécifique. La mise en place des mécanismes immunitaires laisse des traces qui peuvent être de différentes natures : débris organiques liés à la phagocytose, médiateurs de l'inflammation, modifications de la numération formule sanguine (NFS), etc.

En cas de suspicion d'EI, la recherche de signes d'inflammation ne permet pas de poser un diagnostic mais contribue à orienter celui-ci. Ainsi il sera réalisé devant une suspicion d'EI :

- NFS, montrant une hyperleucocytose pouvant être associée à une lymphocytose ;
- vitesse de sédimentation (VS) qui est dans la majorité des cas augmentée (liée à la présence de médiateurs de l'inflammation dans le sang) ;
- protéine-C réactive (CRP) : protéine synthétisée par le foie et les tissus graisseux, sécrétée en cas d'infection pour intervenir dans le processus inflammatoire en activant le système du complément. La CRP est un marqueur sensible mais peu spécifique, augmentant dans les infections bactériennes¹⁶ ;
- procalcitonine (PCT) : précurseur de la synthèse de la calcitonine, la PCT est synthétisée par les cellules para-folliculaires de la thyroïde puis stockée dans les granules de

sécrétion de l'ensemble des cellules de l'organisme. Lors d'une infection aiguë ou d'un sepsis sévère, la PCT est libérée sous l'influence d'endotoxines bactériennes ou de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1, facteur de nécrose tumorale α). A l'heure actuelle, son rôle dans l'inflammation demeure mal déterminé. Certaines études^{16, 17} semblent indiquer que la PCT est un bon marqueur de diagnostic précoce de l'infection bactérienne, mais son taux est utilisé à des fins pronostiques. En revanche, la PCT n'a aucune valeur dans les infections virales et fongiques.

1.5.3.2 La recherche bactériologique

1.5.3.2.1 Les hémocultures et la mise en culture

L'hémoculture est un test bactériologique consistant en la mise en culture d'un prélèvement sanguin veineux afin d'y rechercher des micro-organismes. Cet examen doit être réalisé devant toute suspicion de septicémie, choc septique ou fièvre prolongée à étiologie non déterminée, chez les patients avec facteurs de risque (abcès dentaire, port de matériel type chambre implantable ou voie centrale périphérique, etc.) présentant une hyperthermie (température corporelle $> 38,5^{\circ}\text{C}$) ou une hypothermie (température corporelle $< 36,5^{\circ}\text{C}$), maladie d'Osler, ou des signes de complications¹⁸ (marbrures, frissons).

L'hémoculture doit être faite dès la survenue d'un pic fébrile et en amont de toute antibiothérapie. Deux à trois paires d'hémocultures contenant chacune un flacon pour une culture en anaérobie et un flacon pour une culture en aérobie sont à réaliser. Elles permettront par la suite la détermination de l'espèce afin d'adapter le traitement.

Pour identifier la PE d'une endocardite, divers prélèvements sont réalisés en fonction de la clinique (pathologie préexistante) et du patient (présence ou non de facteurs de risque : antécédent de pyélonéphrite, chirurgie orthopédique, toxicomanie IV, etc.). Chez les patients porteurs de matériel médical, il est possible de prélever conjointement à l'hémoculture le matériel médical suspecté afin de vérifier l'origine de la PE ; s'il existe une différence de cinétique de croissance des colonies bactériennes, alors celui qui a la cinétique la plus rapide sera celui qui aura la charge bactérienne de départ la plus élevée et sera donc la PE la plus probable.

1.5.3.2.2 L'antibiogramme

L'antibiogramme est la seconde étape après l'identification de la bactérie. L'identification bactérienne permet de passer d'un traitement probabiliste à un traitement spécifique de l'espèce en cause. Cependant, l'espèce bactérienne identifiée peut être sauvage ou présenter des résistances acquises. L'antibiogramme est alors une étape clé dans le traitement, car il permet d'adapter l'antibiothérapie à la bactérie incriminée, ce qui permet à court terme de proposer un traitement adapté et à long terme de lutter contre les résistances bactériennes.

1.5.4 Critères de Duke modifiés par Li

Le diagnostic des EI repose le plus souvent sur un faisceau d'arguments cliniques, écho-cardiographiques, biologiques et microbiologiques (hémoculture) regroupés en critères majeurs et mineurs dans une classification créée en 1994 par l'université de Duke.

Ces critères ont été modifiés en 2000 et sont actuellement adaptés sous le nom de critères de Duke modifiés¹⁹ (Tab. 4).

Critères majeurs	Critères mineurs
<u>Hémocultures positives</u> - pour un micro-organisme typique d'EI (streptocoques oraux, <i>Streptococcus gallolyticus</i> , entérocoque, <i>S. aureus</i> , bactérie du groupe HACEK) : 2 séries séparées positives suffisent - pour un micro-organisme possiblement responsable d'EI : au moins 2 séries positives prélevées à 12 heures d'intervalle ou positivité d'au moins 3 séries à condition que l'intervalle entre la première et la dernière série soit d'au moins 1 heure - pour <i>Coxiella burnetii</i> : positivité d'une hémoculture ou titre d'IgG de phase I > 1/800 en immunofluorescence	- Facteur de risque (valvulopathie ou cardiopathie à risque ou toxicomanie IV) - Fièvre > 38 °C - Phénomène vasculaire (embolies septiques, anévrysmes mycosiques, hémorragies intracrâniennes ou conjonctivales, érythème de Janeway)
<u>Image écho-cardiographique typique d'endocardite*</u> - masse intracardiaque oscillante (végétation) appendue sur une valve ou l'appareil valvulaire ou sur le trajet d'un jet de régurgitation ou sur du matériel implanté (en l'absence d'autre explication anatomique) - abcès - désinsertion prothétique récente * la mise en évidence d'un nouveau souffle de régurgitation valvulaire est considérée comme un critère majeur qui doit être confirmé par écho-cardiographie	- Phénomène immunologique (facteur rhumatoïde, nodules d'Osler glomérulonéphrite, tache de Roth au fond d'œil) - Argument microbiologique (hémoculture et/ou sérologie positives ne satisfaisant pas un critère majeur)

Tableau 4 : Classification de Duke modifiée²⁰

Selon le nombre de critères retrouvés, le diagnostic d'endocardite est considéré comme certain, possible ou rejeté (Tab. 5).

Diagnostic certain
2 critères majeurs ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs ou 5 critères mineurs
Diagnostic possible
1 critère majeur et 1 critère mineur ou 3 critères mineurs
Diagnostic rejeté
autres combinaisons de critères ou disparition des manifestations d'endocardite avec ≤ 4 jours d'un traitement anti-infectieux ou absence de preuve histologique postopératoire (ou à l'autopsie) ou diagnostic alternatif confirmé

Tableau 5 : Diagnostic d'EI^{19,20}

1.6 Complications

Nombreuses et fréquentes, les complications de l'EI contribuent à la gravité de la pathologie. Les plus vues sont l'insuffisance cardiaque et les troubles vasculaires (Fig. 3).

L'insuffisance cardiaque est la première cause de mortalité de l'EI à la phase aiguë. Elle est la conséquence de la détérioration valvulaire secondaire à la colonisation par un agent pathogène de la valve concernée. Les atteintes valvulaires peuvent être de plusieurs types : désinsertions (18,3%), perforations⁴ (18,1%), prolapsus, calcifications²¹ (50-60%). La présence de calcifications donnera lieu à un suivi cardiologique voire parfois à une chirurgie reconstructrice ou à un remplacement valvulaire (pendant ou à distance de l'épisode d'EI).

Les complications vasculaires sont présentes chez 20 à 25% des patients, avec une proportion plus importante chez les patients atteints d'EI sur valve mitrale²². On retrouve des embolies, majoritairement au niveau cérébral, chez 15% des patients²¹, pouvant être responsables d'abcès cérébraux²¹ (3-4%). Des anévrismes mycotiques sont également observés dans 10 à 15% des cas²¹.

D'autres complications²³, moins fréquentes, peuvent être retrouvées :

- rénales : néphropathies glomérulaires (15-25%) ;

- cardiaques : lésions péri-annulaires (10-15%), troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (5-10%), abcès métastatiques (1-2%), péricardites, myocardites, infarctus du myocarde, fistules intracardiaques.

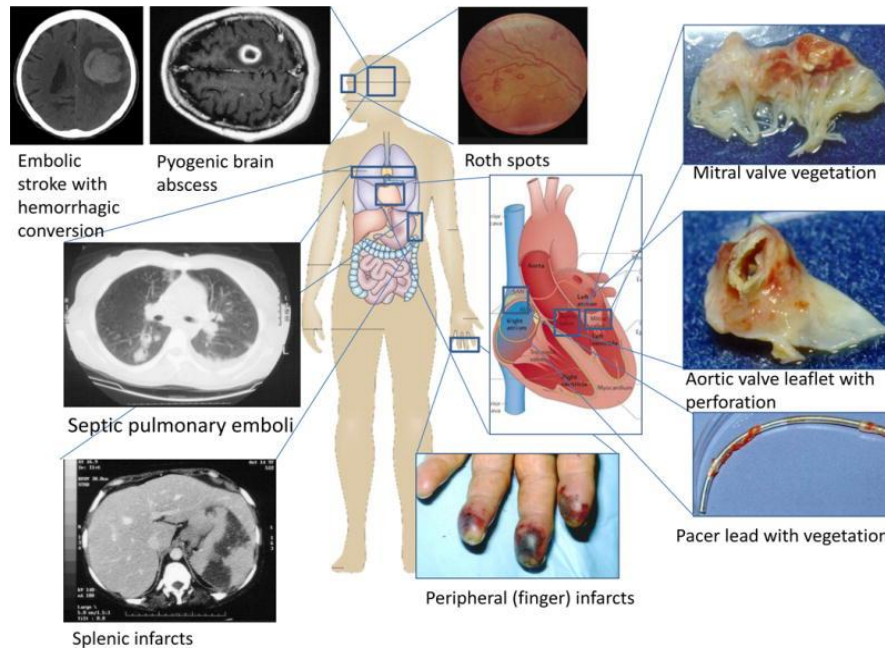


Figure 3 : Principales complications de l'EI⁸

1.7 Co-morbidités

Certaines situations physiopathologiques favorisent la survenue de l'EI voire de ses complications. Les données de l'ESC mentionnent qu'une insuffisance cardiaque préexistante augmenterait le risque de décès par EI (facteur 2,88). On note d'autres facteurs de risque de décès par EI parmi lesquels les antécédents d'accident vasculaire cérébral (facteur 2,31), la présence de prothèses valvulaires avant EI (facteur 1,82), le diabète (facteur 1,43), l'âge supérieur à 60 ans au moment du diagnostic (facteur 1,02), une atteinte rénale et/ou pulmonaire¹⁰ et de manière plus générale le score de Charlson (Chirouze & al. CMI 2013).

Néanmoins, contrairement à la tendance observée pour l'ensemble des micro-organismes étudiés, l'incidence des EI à *S. aureus* serait plus importante chez les patients ne présentant pas de cardiopathie sous-jacente par rapport aux patients avec valvulopathie native déjà connue.

1.8 Pronostic

La survie globale après un épisode d'EI est de 75% à 6 mois et de 57% à 5 ans. L'incidence annuelle des récurrences est comprise entre 0,3 et 2,5%, avec une probabilité de survenue plus importante chez les patients opérés. Concernant la mortalité, le taux de mortalité global de l'EI est compris entre 15 et 20%²⁵.

En milieu hospitalier, le taux de mortalité est de 17%, mais de fortes disparités sont observées en fonction du germe en cause ; ainsi, il atteint 34% chez les patients présentant une EI à *S. aureus* contre 10% chez les patients ayant une EI à un autre germe²⁶ ($p < 0,001$).

On observe également des différences marquées selon la nature de la valve. La mortalité des endocardites sur prothèse est élevée et peut atteindre 24% malgré un traitement chirurgical²⁷.

Le taux de mortalité chez les patients ayant une EI à *S. aureus* sur valve prothétique est très supérieur à celui relevé pour les EI à autres micro-organismes (respectivement 75% et 15%), faisant de *S. aureus* un facteur prédictif de décès chez les patients présentant une EI sur valve prothétique.

2. Staphylococcus aureus

S. aureus est une bactérie appartenant au genre *Staphylococcus*, lequel regroupe cinquante espèces différentes²⁹. L'espèce *aureus* est divisée en deux sous-espèces : *S. aureus subsp. anaerobius* et *S. aureus subsp. aureus*³⁰.

2.1 Caractères morphologiques

2.1.1 Morphologie de la bactérie

D'un point de vue morphologique, *S. aureus* se présente comme un coccus immobile et colorable au test de Gram (Fig. 3a). Sa taille varie entre 0,5 et 1 μm . Lors de leur multiplication (en milieu solide ou liquide), *S. aureus* se regroupent en amas dit « en grappe de raisin » (Fig. 4b) ; ce phénomène est à l'origine du nom du genre bactérien (*staphyle* signifie « grappe » en grec).

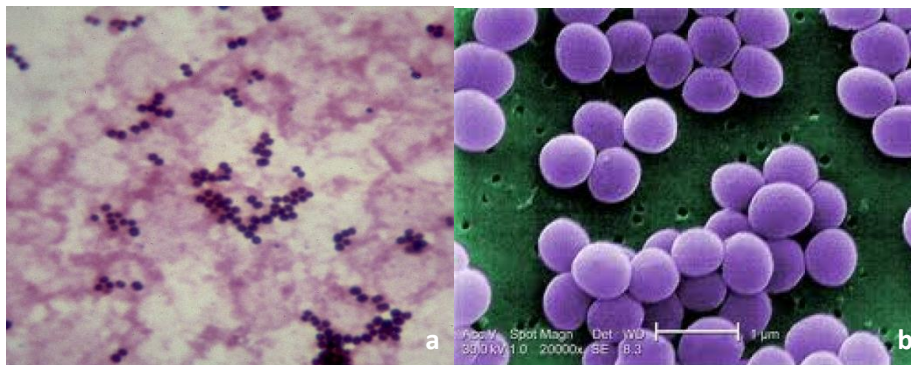


Figure 4 :

a : Observation après coloration de Gram de colonies de *S. aureus* (hémoculture) (microscope optique x1000)³¹

b : Observation d'un amas de *S. aureus* (hémoculture) (microscope électronique x20000)³²

2.1.2 Morphologie des colonies

Après mise en culture sur milieu solide, *S. aureus* se regroupent en petites colonies isolées dont la taille moyenne³³ est de 1 à 3 mm. A l'œil nu, les colonies de *S. aureus* apparaissent comme de petites masses hémisphériques d'aspect lisse et brillant³³ (Fig. 5). L'origine du nom de l'espèce *aureus* provient du fait que la bactérie synthétise un pigment de couleur jaune or qui donne une couleur jaune aux colonies.



Figure 5 : Observation à l'œil nu de colonies de *S. aureus* sur gélose au sang frais³⁴

2.2 Culture bactériologique

S. aureus est une bactérie à croissance aérobie anaérobie facultative, à multiplication rapide en aérobiose³³. Il s'agit d'une bactérie mésophile (dont la croissance est optimale à 37°C), neutrophile (dont la croissance est optimale à pH = 7) et halophile³³ (qui se développe à de fortes concentrations de chlorure de sodium NaCl).

Cette dernière caractéristique est utilisée pour isoler *S. aureus*, en utilisant le milieu de Chapman, gélose hypersaline (75 g de NaCl par litre) adaptée à la croissance des bactéries halophiles. Un autre milieu sélectif est utilisé pour isoler *S. aureus* : la gélose de Baird Parker. Cette dernière est enrichie avec 2 inhibiteurs (tellurite de potassium K_2O_3Te et chlorure de lithium LiCl). En présence de *S. aureus*, on observe de petites colonies rondes à bords lisses de couleur noire avec un halo périphérique translucide³³.

Peu exigeante, *S. aureus* peut également être isolée sur des milieux non sélectifs, notamment la gélose nutritive ordinaire, la gélose Trypticase soja (TS) ou la gélose Bromo Crésol Pourpre (BCP).

2.3 Caractéristiques biochimiques

Les bactéries du genre *Staphylococcus* présentent une morphologie, des caractères génétiques et biochimiques communs. La distinction des espèces et ainsi l'identification de la bactérie repose sur la mise en évidence des critères génétiques et biochimiques³³. En routine, il existe des galeries qui permettent une identification rapide du genre et de l'espèce.

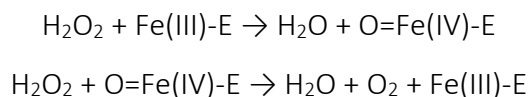
2.3.1 Staphylocoagulase

La staphylocoagulase est une protéine synthétisée à partir du gène *coa* et appartient à la famille des SERAM (Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules)³⁵. Elle se fixe à la partie N-terminale de la prothrombine pour former un complexe appelé staphylothrombine. Une fois formé, ce complexe induit la transformation du fibrinogène en fibrine, ce qui sera à l'origine de la formation de thrombus³⁶.

En pratique, la recherche de cette coagulase libre permet en partie de différencier *S. aureus* (présente la coagulase : coagulase +) des autres *Staphylococcus*. La souche à tester est mise en présence de plasma frais de lapin ; s'il s'agit d'une bactérie coagulase +, on observe la formation d'un thrombus après incubation à 37°C pendant 4 à 24 heures.

2.3.2 Catalase

La catalase est une enzyme retrouvée chez l'ensemble des espèces bactériennes du genre *Staphylococcus*³³. Il s'agit d'une oxydoréductase héminique (atome de fer) qui permet la dismutation du peroxyde d'hydrogène H₂O₂ en eau H₂O et dioxygène O₂ :



Cette catalase est mise en évidence en mettant en présence de la souche à tester une solution d'eau oxygénée ; si un dégagement est observé, alors le test est positif (bactérie présentant une catalase : catalase +).

2.3.3 Fermentation des sucres

La capacité d'une bactérie à fermenter des sucres complexes est communément utilisée dans l'identification d'une souche bactérienne. Dans le cas de *S. aureus*, on recherche la capacité à fermenter le mannitol (mannitol +) et le glucose (glucose +)³³.

2.3.3.1 Fermentation du mannitol

Pour la recherche de la dégradation du mannitol, les bactéries sont ensemencées sur une gélose au mannitol contenant un indicateur coloré, le rouge de phénol. Si la bactérie

dégrade le mannitol, des ions H⁺ sont produits et entraînent une acidification du milieu. Cette modification de pH est révélée après incubation pendant 24 heures à 37°C par une modification de la couleur de la gélose qui vire du rouge au jaune.

Pour isoler plus spécifiquement *S. aureus*, on utilise une gélose de Chapman enrichie en mannitol³³.

2.3.3.2 Fermentation du glucose

La recherche de la dégradation du glucose (présence d'une bêta-glucosidase) fait intervenir le même principe mais le test se fait en milieu liquide. *S. aureus* a la capacité de fermenter le glucose sans dégagement de gaz³³.

2.3.4 DNase

La DNase est une enzyme de la famille des endonucléases. Elle entraîne la dégradation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par hydrolyse des liaisons phosphodiesterases, aboutissant à la formation de petites chaînes de poly-nucléotides. La DNase est thermostable, c'est-à-dire qu'elle résiste à une température de 100°C pendant 15 minutes.

La mise en évidence de cette enzyme se fait à l'aide d'une gélose enrichie en bleu de toluidine. Si la bactérie possède une DNase (DNase +), comme c'est le cas pour *S. aureus*, la gélose vire du bleu au rose.

2.3.5 Hémolysine alfa

L'hémolysine est une enzyme thermolabile susceptible de causer une hémolyse, à savoir une dégradation des globules rouges. *S. aureus* possède une hémolysine de type alfa (hémolysine α +), responsable d'une hémolyse totale (à la différence de l'hémolysine bêta qui entraîne une hémolyse partielle).

La mise en évidence de l'hémolysine de *S. aureus* repose sur l'ensemencement d'une gélose au sang frais qui est ensuite incubée à 37°C en anaérobiose. Après 12 à 24 heures d'incubation, l'hémolysine alfa de *S. aureus* sera révélée par le développement d'un halo jaune au niveau de la zone d'ensemencement.

2.4 Génome

Les bactéries sont des organismes vivants dits procaryotes, c'est-à-dire ne possédant pas de noyau. Leur ADN est contenu dans le cytoplasme de la cellule. Le support de cet ADN peut être chromosomique ou extra-chromosomique.

L'ADN **chromosomique** de *S. aureus* est composé d'un seul chromosome circulaire constitué de 2,7 à 2,8 millions de paires de bases³⁷ (pb). Il comprend l'information génétique vitale de la bactérie, à savoir l'ensemble du matériel nécessaire à sa reproduction et à sa survie. Il se présente comme une double hélice surenroulée (grâce aux topoisomères).

L'ADN **extra-chromosomique** – ADN le plus variable – de *S. aureus* code pour de nombreux mécanismes de résistance et facteurs de virulence. Ces éléments génétiques mobiles sont susceptibles de subir des transferts d'une bactérie à une autre. L'ADN extra-chromosomique peut se trouver sous plusieurs formes : plasmide, transposon, îlot pathogénique et cassette chromosomique. La présence des transposons, îlots pathogéniques et cassettes chromosomiques est transitoirement extra-chromosomique avant d'être intégrée au plasmide ou au chromosome.

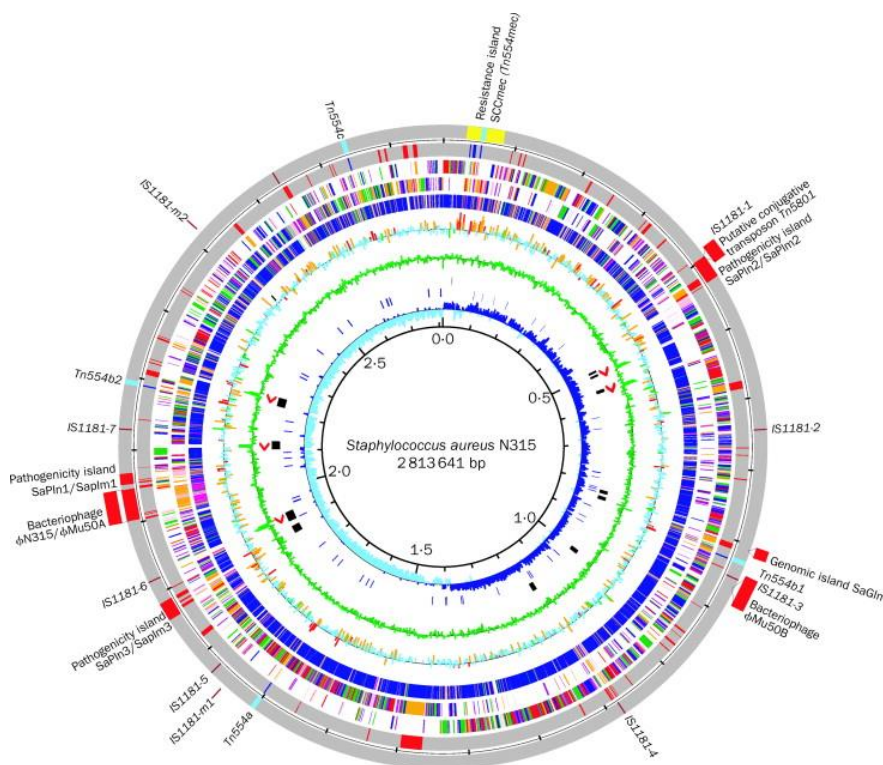


Figure 6 : Représentation circulaire du génome de *S. aureus*⁴⁴

L'**ADN plasmidique** correspond à un élément génétique extra-chromosomique constitué de 800 à 18 000 pb³⁷. Il porte les informations codant pour des mécanismes de résistance aux antibiotiques et évolue au cours du temps³⁸. Le plasmide peut comporter des séquences permettant d'apporter des facteurs de virulence supplémentaires comme des exfoliatines³⁹.

Le **transposon** comprend du matériel génétique de taille variable qui peut être présent en un ou plusieurs exemplaire(s) au sein de la bactérie. Il code le plus souvent pour des résistances⁴⁰ comme le gène MLSb. Les transposons peuvent s'intégrer dans l'ADN chromosomique ou plasmidique.

Les **ilots de pathogénie** sont composés d'ADN bactérien de 14000 à 17000 pb. Il s'agit d'une famille de gènes bactériens qui s'intègrent au chromosome bactérien. En 2007, 16 ilots de pathogénie intégrés sur 6 sites chromosomiques différents étaient décrits⁴¹. Cet ADN code pour des toxines comme la Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST1)⁴².

La **cassette chromosomique** correspond à un grand fragment d'ADN inséré dans le gène orfX (chromosome bactérien). Cet ADN code pour des résistances aux antibiotiques comme la cassette SSSmec (résistance à la pénicilline) ou pour des facteurs de virulence comme le polysaccharide 1 de capsule dont l'action est d'inhiber la phagocytose⁴³.

2.5 Facteurs de pathogénicité

Le pouvoir pathogène de *S. aureus* est en grande partie lié à la multiplicité des facteurs de pathogénicité que possède la bactérie.

2.5.1 Capsule

La capsule est retrouvée chez plus de 90% des souches de *S. aureus*. Disparaissant la plupart du temps lors de la mise en culture et peu visible au microscope optique, la capsule de *S. aureus* est appelée microcapsule⁴⁵.

S. aureus présente des capsules de différents sérotypes avec une prévalence plus élevée pour les sérotypes 5 et 8. La capsule est composée de polysaccharides et pour

certaines souches d'exo-polysaccharides (glycocalix) favorisant l'encrage de celui-ci. Elle est classée dans les facteurs de virulence de par son aspect protecteur vis-à-vis des phénomènes d'opsonisation par les phagocytes et les polynucléaires neutrophiles⁴⁶.

2.5.2 Protéines de surface

Lorsque la capsule est dégradée, la paroi bactérienne devient la seconde barrière de protection de la bactérie. La paroi est composée en grande partie de peptidoglycanes et d'acide teichoïque (sert de point d'ancrage à la membrane plasmique). Des protéines sont fixées de manière covalente aux peptidoglycanes : les protéines A, les MSCRAMM (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) et les SERAM (Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules).

2.5.2.1 Protéine A

Petite protéine de 40 à 60 kDa, la protéine A (SpA) existe sous forme associée à la paroi bactérienne ou sécrétée. Elle possède une affinité importante pour la fraction constante (Fc) des anticorps monoclonaux. SpA se fixe aux anticorps circulants et à la surface des lymphocytes B (de type IgG), diminuant leur fixation au niveau de la paroi bactérienne (Fig. 7). La liaison de SpA aux lymphocytes peut – pour des concentrations bactériennes élevées – induire l'apoptose des lymphocytes B fixés⁴⁷. Fixés dans la mauvaise orientation, les anticorps ne peuvent plus exercer leur rôle dans la phagocytose et la bactérie est alors « cachée » du système immunitaire.

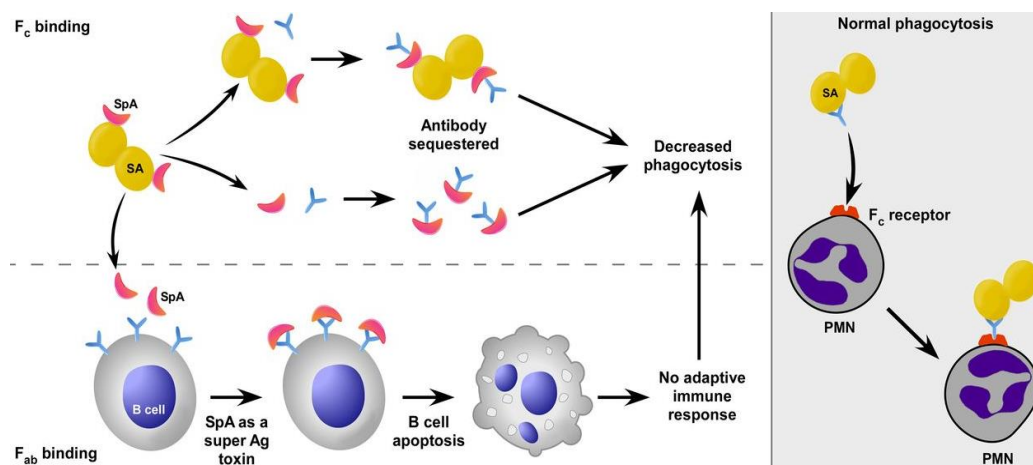


Figure 7 : Mécanisme d'action de la protéine A de *S. aureus*⁴⁸

2.5.2.2 Adhésines associées au peptidoglycane : MSCRAMM

Associées au peptidoglycane par des liaisons covalentes, les protéines MSCRAMM partagent des caractéristiques structurales communes.

- les **protéines de liaison à la fibronectine (FnBP)** : elles contribuent à l'adhésion de la bactérie aux cellules de l'hôte au niveau des caillots plasmatiques constitués de fibronectine⁴⁹ (glycoprotéine présente dans le sang et le plasma). Les FnBP seraient également impliquées dans l'adhésion de *S. aureus* sur les biomatériaux tels que les cathéters et valves mécaniques⁴⁹ ;
- les **protéines de liaison au fibrinogène ou clumping factor (Clf)** : ces protéines adhèrent au fibrinogène, glycoprotéine présente dans le sang et le plasma qui intervient dans le processus de cicatrisation et permet la formation de la fibrine sous l'action de la thrombine. Le Clf permet donc un meilleur ancrage de *S. aureus* lors de la cicatrisation, facilitant la colonisation du site et l'infection cutanée ;
- la **protéine de fixation au collagène (Cna)** : le collagène, protéine retrouvée au niveau cellulaire et dans la matrice extracellulaire, favorise l'ancrage de *S. aureus*, particulièrement au niveau des sites riches en collagène (os). La Cna expliquerait pour partie les localisations des complications d'une endocardite à *S. aureus* : arthrite septique, spondylodiscite, ostéite.

2.5.2.3 Adhésines secrétées : SERAM

Les SERAM (Eap/Map/P70 et Emp) sont des protéines facilitant l'ancrage aux tissus de *S. aureus*. Les SERAM ont la particularité d'être secrétées et fixées de manière non covalente à la paroi de la bactérie. Ces petites protéines de 60 à 72 kDa jouent un rôle dans les infections endovasculaires comme les endocardites⁵⁰ par leur faculté à se fixer au fibrinogène, à la fibronectine, à la prothrombine, au collagène, à la laminine, aux sialoprotéines, à l'élastine et à la vitronectine.

La coagulase est rattachée à la classe des SERAM de par sa structure moléculaire. Elle entraîne la formation de thrombus par polymérisation du fibrinogène en fibrine suite à la formation d'un complexe coagulase-prothrombine appelé staphylothrombine. Il s'agit d'un

facteur primordial dans le pouvoir pathogène de *S. aureus* en coagulant le plasma autour des bactéries et en les protégeant de la phagocytose.

2.5.3 Toxines

S. aureus est capable de synthétiser des toxines impliquées dans la virulence de la souche bactérienne par l'aggravation de la pathologie mais aussi l'extension du foyer infectieux (fréquemment retrouvé dans les endocardites).

2.5.3.1 Hémolysine

Les hémolysines de *S. aureus* sont de trois types : α , β et δ , codées respectivement par les gènes Hla, Hlb et Hlg. Elles induisent la formation de pores dans la membrane des hématies, plaquettes, leucocytes et lymphocytes. Cela entraîne des échanges d'ions et de liquide entre la cellule et le milieu extra-cellulaire, provoquant l'éclatement de la cellule par perturbation de son osmolarité.

2.5.3.2 Staphylokinase

La staphylokinase est une enzyme qui fixe le plasminogène et induit l'activation de ce dernier en plasmine⁵². La plasmine entraîne la dissolution des caillots constitués de fibrine et des embolus septiques (caillots renfermant la bactérie), responsables de la dissémination de *S. aureus*. En outre, la staphylokinase a la propriété d'inhiber la phagocytose par inactivation du complément (fraction C3b) et des anticorps de type IgG⁵³.

2.5.3.3 Sérine-protéase

Les sérine-protéases sont des enzymes capables de cliver des protéines ou peptides en hydrolysant des liaisons peptidiques. Elles faciliteraient l'ancrage de la bactérie et favoriseraient l'extension du foyer infectieux initial⁵⁴.

2.5.3.4 Leucocidine de Panton-Valentine

La leucocidine de Panton-Valentine (LPV) est une exotoxine dite synergohyménotropique retrouvée chez moins de 5% des souches de *S. aureus* –

majoritairement des SARM communautaires⁵⁵. La LPV est formée de deux sous-unités : LukS-PV et LukF-PV possédant respectivement 284 et 301 acides aminés qui présentent séparément une faible toxicité. LukS-PV et LukF-PV se fixent sur des récepteurs membranaires distincts. La fixation des deux sous-unités de la LPV sur leurs récepteurs entraîne une modification de la conformation de la membrane⁵⁶ (octomérisation : 4 LukS-PV et 4 LukF-PV) avec formation d'un pore aboutissant à une cytolysse (Fig. 8).

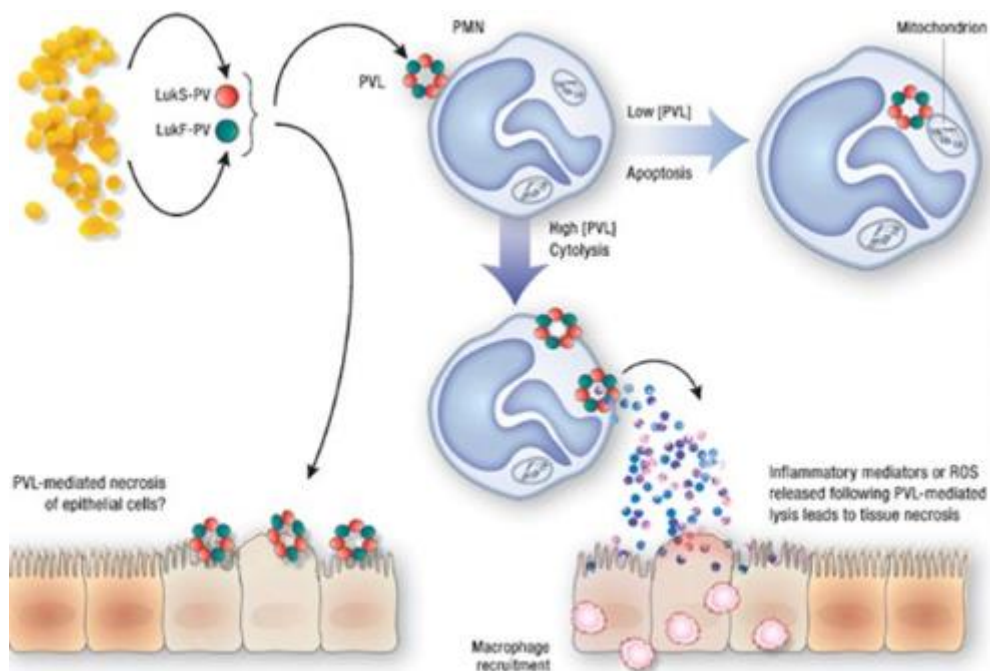


Figure 8: Mécanisme d'action de la LPV de *S. aureus*⁵⁶

La LPV est responsable de l'aggravation des infections à *S. aureus* car elle détruit les phagocytes, les polynucléaires ainsi que les monocytes par le même mécanisme que cité précédemment. Cette toxine est à l'origine d'infections dermo-nécrotiques et de pneumopathies nécrosantes hémorragiques.

2.5.3.5 FAME

La FAME (Fatty Acid Modifying Enzyme) est une enzyme qui permet l'estérification des triglycérides et du cholestérol en association aux lipases. Elle a pour but de faciliter la pénétration du germe au sein des différents tissus. Plus de 80% des *S. aureus* possédant une lipase présentent également la FAME⁵⁷.

2.5.3.6 Exfoliatine

L'exfoliatine est une toxine épidermolytique thermostable responsable du syndrome de la peau ébouillantée du nourrisson et de l'adulte immunodéprimé ainsi que de l'impétigo bulleux. Deux types d'exfoliatines sont retrouvés : l'exfoliatine A dont la régulation est chromosomique et l'exfoliatine B à régulation plasmidique⁵⁸. Le mécanisme d'action de ces toxines est encore mal défini à l'heure actuelle.

2.5.3.7 Toxine du choc staphylococcique

La TSST1 est une exotoxine responsable des chocs toxiques lors des septicémies à *S. aureus*. Cette toxine est considérée comme super-antigène car elle se fixe directement aux molécules de type II du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). La fixation de la TSST1 au CMH entraîne une hyperactivation non spécifique et polyclonale des lymphocytes T et une surproduction de cytokines, conduisant à une toxicité systémique⁵⁹. Ce choc toxémique est caractérisé par une hyperthermie, une hypotension, un rash cutané avec desquamation retard, ainsi que par une atteinte polyviscérale⁶⁰.

2.5.3.8 Entérotoxines

De 30 à 60% des souches de *S. aureus* élaborent des entérotoxines staphylococciques (SE), à savoir des toxines qui provoquent des troubles au niveau digestif. Thermostables (résistant jusqu'à 10 minutes à 60°C) et résistant aux sucs gastriques, les SE sont responsables de toxi-infection alimentaire commune.

2.5.3.9 ACME (Arginine Catabolic Mobile Element)

Encore mal connu aujourd'hui, l'ACME de *S. aureus* est un élément génétique mobile impliqué dans des phénomènes immunomodulateurs⁶¹.

2.5.3.10 Bilan

S. aureus possède de nombreux facteurs de pathogénicité capables de favoriser l'infection à différents niveaux (Fig. 9) :

- protection de l'opsonisation et de la phagocytose : capsule, protéine A, coagulase, staphylokinase ;
- adhésion cellulaire : MSCRAMM (FnBP, Clf, Cn), SERAM, sérine-protéase ;
- lyse cellulaire : hémolysine, LPV, exfoliatine ;
- dissémination : MSCRAMM (Clf), hémolysine, staphylokinase, sérine-protéase, FAME ;
- libération de médiateurs responsables de la symptomatologie du choc staphylococcique : TSST1, entérotoxines.

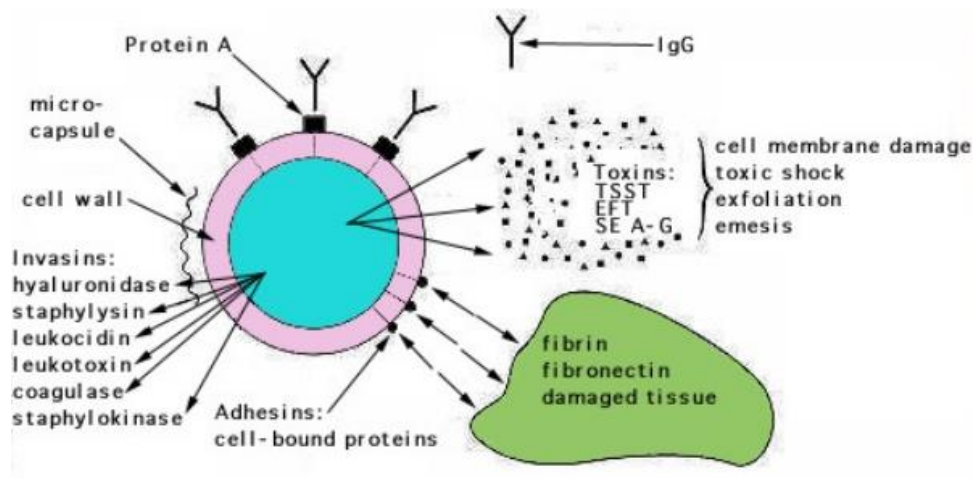


Figure 9 : Toxines, enzymes et protéines de surface responsables de la virulence de *S. aureus*⁶²

2.6 Résistance aux antibiotiques

L'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) et la Haute Autorité de Santé (HAS) sont trois grands instituts qui surveillent les phénomènes de résistance aux anti-infectieux. L'utilisation massive, répétée et parfois inappropriée des antibiotiques a conduit à l'apparition de résistances à ces médicaments par adaptation des agents microbiens (phénomène de pression de sélection).

De nos jours, le suivi des recommandations sur le bon usage des antibiotiques ainsi que la réalisation d'antibiogramme permettent un usage adapté au germe et à l'infection.

2.6.1 Généralités

Sept mécanismes différents peuvent être développés par la bactérie pour résister à l'action antibiotique (Fig. 10) :

- diminution de la perméabilité de la membrane : diverses modifications de la membrane inhibent la pénétration de l'antibiotique qui ne pourra pas atteindre sa cible ;
- présence d'une pompe à efflux : après pénétration de l'antibiotique, un système de pompe renvoie celui-ci vers le milieu extracellulaire, diminuant le nombre de molécules atteignant leur cible ;
- inactivation de l'anti-infectieux : la bactérie produit une enzyme capable de dégrader la molécule, la rendant inactive ;
- modification de la cible : l'antibiotique possède une structure tridimensionnelle qui est spécifique de la cible (modèle clé-serrure). Si la cible change de conformation, l'antibiotique ne peut plus s'y fixer ;
- multiplication de la cible : le gène responsable de la synthèse de la protéine cible est surexprimé, aboutissant à la surproduction de protéines cible. Ce mécanisme de résistance est identifiée par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) majorées (il faut plus d'antibiotique pour neutraliser la cible résistante) ;
- séquestration de l'antibiotique ;
- sollicitation de la voie métabolique accessoire.

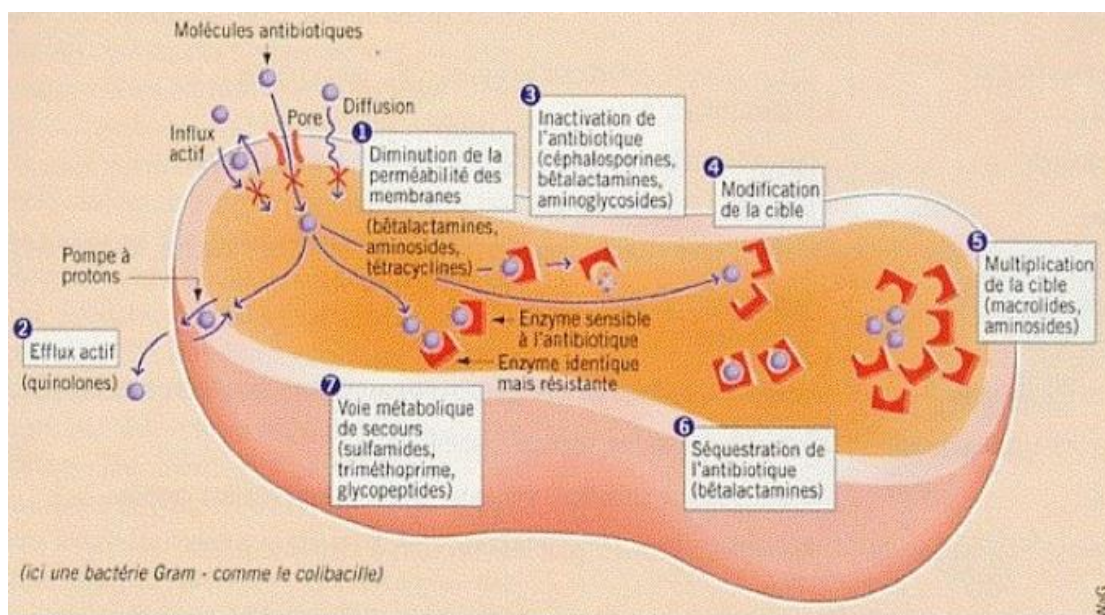


Figure 10 : Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques

2.6.2 Mode d'acquisition

Les résistances peuvent être classées en deux groupes : les résistances naturelles et les résistances acquises :

Les résistances **naturelles** sont retrouvées chez les bactéries à phénotype sauvage et sont liées à l'architecture et au capital génétique de la bactérie. On peut citer à titre d'exemple la résistance naturelle des bactéries anaérobies aux aminosides (diminution de leur pénétration active à travers la membrane plasmique), des bactéries Gram négatif à la vancomycine (ne traverse pas la paroi) ou bien encore de *Klebsiella* spp. à l'ampicilline (pénicillinase chromosomique).

Les résistances **acquises** sont des résistances initialement absentes chez la bactérie dite sauvage. Le support génétique de la résistance peut être chromosomique ou extra-chromosomique (plasmide). L'acquisition de ces résistances peut se faire selon plusieurs modèles :

- **mutation** (résistance chromosomique) : il s'agit d'un phénomène rare lié au hasard, indépendant de l'utilisation d'antibiotique. Toutefois, l'utilisation d'antibiotique va induire une sélection des germes résistants qui vont se multiplier pour donner des colonies bactériennes possédant la résistance chromosomique sélectionnée. On parle de transmission verticale⁶³ (bactérie mère à bactérie fille) ;
- **conjugaison** (résistance plasmidique – Fig. 11) : il s'agit de la transmission d'un plasmide porteur de la résistance d'une bactérie A à une bactérie B : on parle de transmission horizontale. Lorsqu'il y a une proximité géographique entre deux bactéries, une extension cytoplasmique se crée, reliant les bactéries entre elles. La bactérie qui possède le plasmide de résistance entre dans une étape de réplication. Une fois cette dernière achevée, le plasmide ainsi synthétisé est transféré à la seconde bactérie avant que le pont cytoplasmique ne se rétracte. La multiplication de ce mécanisme permet d'aboutir à des phénomènes de transposition, c'est-à-dire à l'intégration de plusieurs gènes de résistance dans un même plasmide aboutissant à l'émergence de bactéries multi-résistantes⁶³.

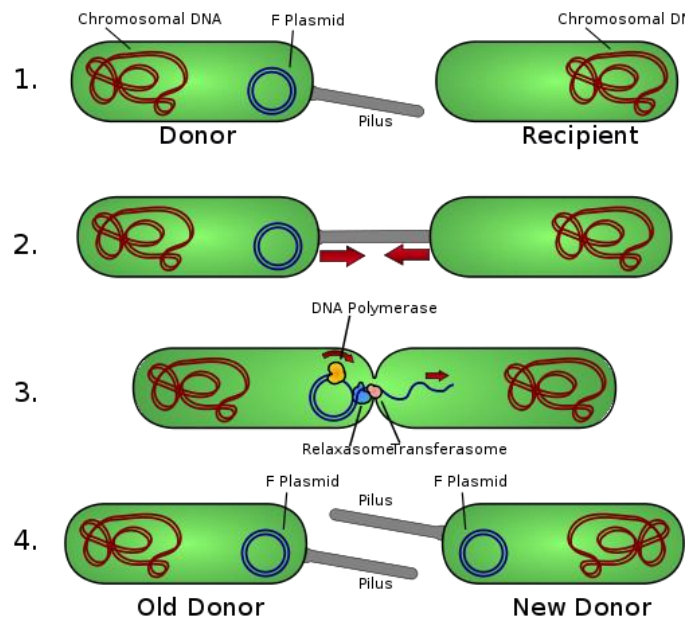


Figure 11 : Mécanisme de conjugaison bactérienne⁶⁴

2.6.3 Mécanismes de résistance de *S. aureus*

2.6.3.1 Résistance aux bêta-lactamines

2.6.3.1.1 Résistance aux pénicillines

Cette résistance fut l'une des premières à être décrite. Elle est liée à la production d'une pénicillinase, enzyme de la famille des bêta-lactamases, qui est responsable de l'hydrolyse (ouverture) du cycle bêta-lactame (Fig. 12). La synthèse de la pénicillinase est liée à l'expression du gène d'origine plasmidique *blaZ*⁶⁵ (transposon). Cette enzyme inactive les pénicillines A, G, les carboxy- et uréido-pénicillines ainsi que la céfazoline. L'adjonction d'un inhibiteur de la bêta-lactamase (acide clavulanique, sulbactam et tazobactam) permet de retrouver une sensibilité aux pénicillines.

Actuellement, plus de 90% des souches de *S. aureus* possèdent une bêta-lactamase.

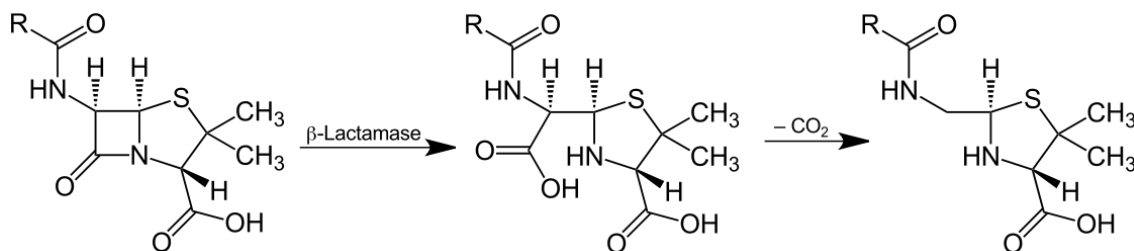


Figure 12 : Réaction d'hydrolyse du cycle bêta-lactame par une bêta-lactamase⁶⁶

2.6.3.1.2 Résistance à la méticilline

S. aureus est classé en fonction de sa sensibilité à la méticilline : sensible (SASM) ou résistant (SARM).

Les **SASM** peuvent avoir un phénotype sauvage (sensibilité à la pénicilline G) ou non (bêta-lactamase acquise). Le phénotype sauvage pourra être traité avec une pénicilline A car il ne possède pas de pénicillinase. En revanche, les phénotypes ayant acquis une bêta-lactamase ne pourront pas être traités par une pénicilline à l'exception des pénicillines M qui ne possèdent pas d'affinité pour la bêta-lactamase de *S. aureus*.

Dans le cas des **SARM**, la résistance à la méticilline est d'origine chromosomique et liée à l'acquisition du gène *mecA*^{67,69} (fragment d'ADN additionnel). L'expression du gène *mecA* entraîne la synthèse d'une protéine liant la pénicilline (PLP) de très faible affinité pour les bêta-lactamines : la PLP2a. La PLP2a est synthétisée de façon constitutive ou inductible (synthèse en présence d'une bêta-lactamine). La régulation de sa production provient des gènes *mecl* et *mecR1* appartenant à la cassette *SSSmec*. De nos jours, il existe quatre classes de gènes *mec* (A, B, C et D) et cinq types de recombinaisons qui définissent huit types de cassette⁶⁸. Dans le cas d'un SARM, les pénicillines M, céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération sont inactives. On comprend donc que la résistance à la méticilline est un critère majeur dans le choix du traitement.

En dehors de la production d'une PLP2a, deux autres types de résistance à la méticilline sont décrites dans la littérature : les BORSA (Borderline Oxacillin *Staphylococcus aureus*) et plus rarement les MODSA (Modified *Staphylococcus aureus*). Les BORSA⁶⁹ sont liés à une surproduction de la bêta-lactamase, capable à forte concentration d'hydrolyser partiellement les pénicillines M (résistance de bas niveau). Néanmoins, l'addition d'un inhibiteur de la pénicillinase permet de restaurer l'activité de l'anti-bactérien. Les MODSA⁶⁹ sont des *S. aureus* qui synthétisent une PLP de moindre affinité pour la méticilline et ne possèdent pas le gène *mecA*.

D'un point de vue épidémiologique, l'incidence des SARM en France est en forte diminution : 17,4% en 2014 contre 33% en 2002 (données INVS).

2.6.3.1.3 Résistance aux aminosides

En cas d'infection grave à *S. aureus*, les aminosides sont régulièrement utilisés car ils montrent une bactéricidie rapide et concentration-dépendante. La résistance aux aminosides est d'origine plasmidique et provient de la synthèse d'enzymes comme l'aminoglycoside phosphotransférase, l'aminoglycoside adényltransférase ou l'aminoside nucléotidyltransférase⁷⁰, lesquelles entraînent l'addition d'un ou plusieurs radicaux sur l'aminoside. Cette résistance est retrouvée chez les SASM et les SARM (Tab. 6).

Résistance \ Germe	SASM	SARM
Tobramycine	2%	49,5%
Gentamicine	0,8%	2,6% (47% en 1996)

Tableau 6 : Fréquence des résistances aux aminosides chez les SASM et SARM en 2011 (données CHU Grenoble)⁶⁹

2.6.3.1.4 Résistance aux fluoroquinolones

Deux mécanismes de résistances aux quinolones sont décrits, toutes deux sont des résistances d'origine chromosomique :

- synthèse d'une pompe à efflux⁷¹ : elle est liée à la sur-expression du gène NorA codant pour une pompe MDR (Multi Drug Resistant). En augmentant le nombre de pompes à efflux, les chances que l'antibiotique atteigne sa cible (ADN gyrase et topo-isomérases) sont diminuées ;
- modification de la cible⁷¹ : résistance de haut niveau, il s'agit d'une mutation des gènes ParC et/ou ParE (codant respectivement pour les sous-unités C et E de la topo-isomérase IV) et/ou une mutation du gène gyrA ou gyrB (codant pour l'ADN gyrase). Ces mutations rendent impossible la fixation de la quinolone sur le complexe ADN/topo-isomérase ; l'ensemble des molécules de cette famille sont dans ce cas inactives.

En 2011, la prévalence des résistances aux fluoroquinolones (FQ) atteint 5 à 7 % pour les SASM⁶⁹ et 90% pour les SARM⁶⁹. Face à l'émergence de souches résistantes, les recommandations actuelles préconisent de ne pas utiliser une FQ en monothérapie, au même titre que la rifampicine.

2.6.3.1.5 Résistance à la rifampicine

Les résistances à la rifampicine surviennent suite à des mutations chromosomiques sur le gène *rpoB* qui code pour la sous-unité β de l'ARN polymérase-ADN dépendante. Ces mutations altèrent la structure de l'ARN polymérase rendant impossible la fixation de la rifampicine⁷².

En 2011, la sensibilité des SARM à la rifampicine était de 95% tandis qu'elle n'était que de 27,3% en 1993. Pour le SASM, la sensibilité est de 99%⁶⁹.

2.6.3.1.6 Résistance aux glycopeptides

Le statut de résistance de *S. aureus* aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) peut être de 3 types :

- VRSA⁷³ (Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*) : résistance de haut grade plasmidique obtenue par l'acquisition de l'opéron *vanA* de *Enterococcus* spp. Ce gène permet une modification de la partie terminale du peptidoglycane. Résistants à la teicoplanine et à la vancomycine, les VRSA sont rares ;
- GISA⁷³ (Glycopeptid Intermediate *Staphylococcus aureus*) : résistance complexe faisant intervenir la paroi et ses composants (paroi épaissie, réorganisation des peptidoglycane, etc.) ;
- hétéro-VISA (Hetero Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*) : sensibilité intermédiaire à la vancomycine et à la teicoplanine.

2.6.3.1.7 Résistance aux macrolides, lincosamides et synergistines

On dénombre trois mécanismes de résistance différents :

- modification de la cible : résistance plasmidique codée par le gène *erm* (*ermA* et *ermC*). L'expression de ce gène entraîne la synthèse d'une enzyme^{69,74} (MLSb) qui va conduire à la méthylation une adénine de l'ARNr 23S. La cible étant modifiée, le macrolide ne peut plus se fixer sur la sous-unité 23S du ribosome. Ce gène présente deux expressions phénotypiques : MLSb constitutive⁶⁹ et MLSb inductible⁶⁹. On les différencie par leur résistance aux antibiotiques (Tab. 7) ;

- pompe à efflux^{69,74} : pompe à efflux de classe Msr (résistant aux macrolides en C₁₄ et C₁₅ et la streptogramine B) et de classe Vga (streptogramine A). Ce mécanisme est beaucoup plus rare que le précédent ;
- inactivation de l'antibiotique⁷⁴ : estérase, phosphotransférase, acetyl transférase et hydrolases sont des enzymes bactériennes d'origine plasmidique qui vont modifier la conformation de l'antibiotique afin de diminuer son affinité pour la sous-unité 23S du ribosome.

Phénotype	Macrolides C ₁₄ C ₁₅	Macrolides C ₁₆	Lincosamides	Clindamycine	Pristinamycine	Eolide
MLSb constitutive	R	R	R	R	S	R
MLSb inductible	R	S	S	S	S	S

Tableau 7 : Résistances aux macrolides en fonction du phénotype de MLSb⁶⁹

2.6.3.1.8 Autres résistances

Daptomycine

Les cas de résistance de *S. aureus* à la daptomycine sont rares, avec un mécanisme mal identifié.

Fosfomycine

La résistance de *S. aureus* à la fosfomycine est liée à l'acquisition d'un gène plasmidique codant pour une protéine FosB qui hydrolyse la fosfomycine⁷⁵.

Fucidine

Les *S. aureus* résistants à la Fucidine peuvent l'être par deux mécanismes distincts :

- mutation chromosomique du gène fus. Cette mutation entraîne une diminution de l'affinité du facteur EF-G pour l'antibiotique ;
- résistance plasmidique⁷⁶ fusB et fusC, laquelle conduit à une diminution de la pénétration de l'antibiotique au sein de la bactérie.

Mupirocine

Les résistances de *S. aureus* à la mupirocine sont de deux types : résistance de haut niveau par acquisition du gène mupA d'origine plasmidique ou résistance de bas niveau par

mutation du gène *ileS*. Elles entraînent toutes deux une modification de l'isoleucyl-ARNt synthétase⁷⁷.

Tétracyclines

Le profil de résistance de *S. aureus* aux tétracyclines peut faire intervenir une résistance plasmidique codée par le gène *pT181* dont l'expression entraîne la synthèse d'une pompe à efflux⁷⁸ (TetK) ou une résistance chromosomique médiée par la synthèse d'une protéine Tet(O) ou Tet(M)⁷⁹ protégeant le site actif de la sous-unité 30S du ribosome.

3. Traitement des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline

3.1 Schéma thérapeutique et recommandations actuelles

Les recommandations concernant le traitement des EI sont établies par des collègues d'experts et sont remises à jour lors de consensus. Elles varient selon les pays, en fonction des molécules commercialisées et des études publiées.

Dans le cadre des endocardites à SASM, les recommandations européennes de 2009 s'accordent sur une durée d'antibiothérapie comprise entre 4 et 6 semaines. Le traitement de référence correspond à de la cloxacilline ou de l'oxacilline par voie intraveineuse à raison de 12 grammes par jour, injectés en 4 à 6 fois. Lors de l'induction du traitement, il est administré en parallèle de la gentamicine pendant 3 à 5 jours. En fonction de la nature de la valve, si l'endocardite s'est déclarée sur une valve prothétique, il est ajouté au traitement précédent de la rifampicine. En cas de contre-indication au traitement de référence ou d'incapacité à pouvoir appliquer le schéma thérapeutique recommandé par les sociétés savantes, des alternatives sont proposées (Tab. 8).

Antibiotique	Dosage et voie	Durée du traitement	Niveau de preuve
Valve native			
<i>Staphylococcus</i> spp. sensible à la méticilline			
cloxacilline ou oxacilline	12 g/j IV en 4 à 6 prises	4 à 6 semaines	IB
+ gentamicine	3 mg/kg/j IV en 2 ou 3 fois	3 à 5 jours	
Allergie à la pénicilline ou SARM			
vancomycine	30 mg/kg/j en 2 prises	4 à 6 semaines	IB
+ gentamicine	3 mg/kg/j IV en 2 ou 3 fois	3 à 5 jours	
Valve prothétique			
<i>Staphylococcus</i> spp. sensible à la méticilline			
cloxacilline ou oxacilline	12 g/j IV en 4 à 6 prises	6 semaines ou plus	IB
+ gentamicine	3 mg/kg/j IV en 2 ou 3 fois	2 semaines	
+ rifampicine	1200mg/j IV ou <i>per os</i> en 2 prises	6 semaines ou plus	
Allergie à la pénicilline ou SARM			
vancomycine	30 mg/kg/j en 2 prises	6 semaines ou plus	IB
+ gentamicine	3 mg/kg/j IV en 2 ou 3 fois	2 semaines	
+ rifampicine	1200mg/j IV ou <i>per os</i> en 2 prises	6 semaines ou plus	

Tableau 8 : Recommandations de traitement des EI dues à *Staphylococcus* spp. chez l'adulte (d'après l'E SC – 2009)⁸⁰

Dans le cadre de cette étude, les recommandations de 2009 seront prises comme référence. Depuis 2015, l'ESC a mis à jour ses recommandations (Tab. 9), apportant quelques modifications dans le traitement des EI à *S. aureus*. On peut ainsi noter :

- dans le traitement des EI à SASM, l'utilisation d'un aminoside associé à la pénicilline anti-staphylococcique ou à la vancomycine n'est plus recommandée¹⁰ (une réévaluation de l'utilisation de la gentamicine n'a pas montré un bénéfice supérieur au risque de toxicité rénale imputable à l'aminoside) ;
- la proposition d'une thérapie alternative qui associe le cotrimoxazole¹⁰ (1 semaine IV et 5 semaines *per os*) à la clindamycine IV (1 semaine) dans les EI à SASM sur valve native ;
- la proposition d'une thérapie alternative dans le traitement des EI à SARM ou en cas d'allergie à la pénicilline qui associe le cotrimoxazole à la clindamycine ou la daptomycine en monothérapie à la posologie de 10 mg/kg/j en une injection IV pendant 4 à 6 semaines.

Antibiotique	Dosage et voie	Durée du traitement	Niveau de preuve
Valve native			
<i>Staphylococcus</i> spp. sensible à la méticilline			
cloxacilline ou oxacilline	12 g/j IV en 4 à 6 prises	4 à 6 semaines	IB
Allergie à la pénicilline ou SARM			
vancomycine ou cefazoline ou céfotaxime	30 mg/kg/j en 2 prises 6 g/j IV en 3 fois	4 à 6 semaines 3 à 5 jours	IB
Valve prothétique			
<i>Staphylococcus</i> spp. sensible à la méticilline			
cloxacilline ou oxacilline	12 g/j IV en 4 à 6 prises	6 semaines ou plus	IB
+ gentamicine	3 mg/kg/j IV ou IM en 2 ou 3 fois	2 semaines	
+ rifampicine	900-1200 mg/j IV ou <i>per os</i> en 1 à 2 prise(s)	6 semaines ou plus	
Allergie à la pénicilline ou SARM			
vancomycine ou céfazoline ou céfotaxime	30-60 mg/kg/j en 2 à 3 prises 6 g /j IV en 3 prises	6 semaines ou plus	IB
+ gentamicine	3 mg/kg/j IV ou IM en 2 ou 3 fois	2 semaines	
+ rifampicine	900-1200 mg/j IV ou <i>per os</i> en 1 à 2 prise(s)	6 semaines ou plus	

Tableau 9 : Recommandations de traitement des EI dues à *Staphylococcus* spp. chez l'adulte (d'après l'ESC – 2015)¹⁰

D'autres sociétés comme la AHA (*American Heart Association*) préconisent l'utilisation de la céfazoline dans le cas d'EI à SASM, en cas d'allergie à la pénicilline, à raison de 6 grammes par jour en 3 prises pendant 6 semaines.

D'une manière globale, les recommandations américaines, européennes et britanniques se rejoignent quant à la prise en charge thérapeutique des EI à SASM ou SARM.

3.2 Aminoside : Gentamicine

La gentamicine (Gentalline®) est un antibiotique de la famille des aminosides découvert en 1963 à partir de *Micromonospora purpurea*.

3.2.1 Mécanisme d'action

D'un point de vue structural, il s'agit d'une molécule de petite taille (aminoglycoside) sous forme de sel (sulfate) qui pénètre la paroi bactérienne par diffusion passive⁸¹, en lien avec son caractère très hydrophile (Fig. 13). Suite à la pénétration intracellulaire, l'aminoside se fixe sur la sous-unité 30S du ribosome ; cette fixation génère une erreur de synthèse protéique lors de l'étape de traduction, aboutissant à la production de protéines aberrantes non fonctionnelles et au ralentissement de la synthèse protéique par inhibition du transfert de l'acide ribonucléique ARNt du site A vers le site P⁸¹.

L'action bactéricide est rapide, concentration-dépendante⁸² et on note un effet post-antibiotique prolongé lié à la fixation irréversible de la gentamicine à la sous unité 30S⁸².

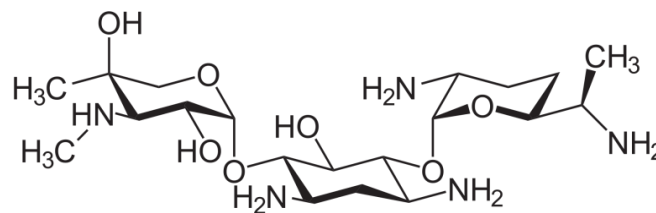


Figure 13 : Structure de la gentamicine

3.2.2 Spectre d'activité antibactérien

Les aminosides possèdent un spectre d'activité très large qui s'explique notamment par leur structure chimique. De par sa petite taille et son caractère hydrophile, la gentamicine peut pénétrer de manière passive la paroi bactérienne via les porines. On peut également noter de manière plus anecdotique la présence d'un transport actif⁸¹. Le tableau 10 (Tab. 10) présente pour partie le spectre de la gentamicine.

	Gram +	Gram -
Espèces habituellement sensibles	<i>Listeria monocytogenes</i> , SASM	Enterobactéries de manière générale
Espèces inconstamment sensibles (> 10% de résistances acquises)	<i>Staphylococcus epidermitis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , SARM	<i>Acinetobacter</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
Espèces naturellement résistantes	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Streptococcus</i> spp	<i>Legionella pneumophila</i>

Tableau 10 : Espèces bactériennes habituellement sensibles, inconstamment sensibles, et naturellement résistantes à la gentamicine (liste non exhaustive)⁸³

Les genres *Chlamydia* spp., *Chlamidiophila* spp. et *Mycoplasma* spp. sont également résistants à la gentamicine. Par ailleurs, il existe une résistance naturelle à la gentamicine chez les bactéries anaérobies et une diminution de l'action chez les germes micro-aérophiles. La gentamicine et la nétilmicine ont montré une activité antibactérienne plus marquée vis-à-vis des cocci gram positifs⁸⁰, ce qui explique leur utilisation en cas d'infection à *Staphylococcus* spp.

3.2.3 Pharmacocinétique

Du point de vue de l'absorption, l'injection par voie IM de 1 mg/kg donne un pic plasmatique en 30 à 60 min avec une concentration de 4 µg/ml chez un individu présentant une fonction rénale conservée. Chez un sujet présentant une fonction rénale altérée, le pic plasmatique sera plus prolongé avec une concentration un peu plus importante⁸³.

Concernant la distribution, la gentamicine possède une faible diffusion tissulaire et cellulaire. Elle diffuse dans la plupart des tissus et liquides biologiques, parmi lesquels : parenchyme rénal en grande majorité, sécrétions bronchiques, tissus osseux infectés, plèvre, peau, liquide et tissus synoviaux, péricarde, liquide d'ascite ainsi que cavité péritonéale. A *contrario*, la gentamicine diffuse très faiblement dans le liquide céphalo-rachidien et ne diffuse pas dans la prostate⁸³.

La gentamicine est directement sous forme active et ne subit donc aucune biotransformation.

Sur le plan de l'élimination, le sujet sain présente une demi-vie d'un peu plus de 2 heures. Chez les patients insuffisants rénaux, la demi-vie est augmentée comparativement

au sujet sain ; cela s'explique par le fait que la gentamicine subit une élimination sous forme inchangée majoritairement au niveau rénal⁸³ (60% de la dose injectée est éliminée dans les urines dans les 6 heures suivant l'injection). On observe ainsi une diminution de l'excrétion de la gentamicine chez les patients insuffisants rénaux.

3.2.4 Posologie et adaptation

La gentamicine – comme l'ensemble des aminosides – a une efficacité proportionnelle à sa concentration plasmatique. Ainsi, plus la concentration sérique est élevée, plus l'action bactéricide est importante (efficacité concentration-dépendante). L'effet thérapeutique est considéré maximal lorsque le ratio entre la concentration maximale de gentamicine (C_{max}) et la CMI (C_{max}/CMI) se situe entre 8 et 10⁸⁴.

La CMI est obtenue par antibiogramme via la méthode des disques, par E-test (bandelette utilisant des concentrations croissantes d'antibiotique) ou par système automatisé. Le résultat de la CMI permet d'une part de déterminer le statut de résistance de la bactérie, en comparant la CMI aux concentrations critiques des recommandations de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), et d'autre part d'adapter la concentration sérique de l'aminoside.

Concentrations critiques de la gentamicine vis à vis de *S. aureus* (EUCAST - 2017)⁸⁵ :

- Sensible si CMI \leq 1mg/L ou diamètre \leq 22 mm
 - Résistant si CMI $>$ 1 mg/L ou diamètre $>$ 22 mm
- (diamètre donné pour un disque dosé à 10 μ g)

Dans le traitement des EI à SASM et SARM, la posologie de gentamicine est de 3 mg/kg/j en une injection IV quotidienne⁸⁴. Le suivi des concentrations dépend de la gravité de l'infection, du temps d'utilisation de l'antibiotique et de la fonction rénale du patient.

Schéma de suivi des concentrations plasmatiques de gentamicine⁸³ :

- Utilisation \leq 3 jours : aucun dosage sauf :
 - Clairance rénale (Cl_r) \leq 30mL/min \rightarrow concentration résiduelle 24h après la 1^{ère} injection
 - Cas grave \rightarrow mesure concentration au pic (30 min après injection) + résiduelle
- Utilisation $>$ 5 jours : concentration résiduelle 2 fois par semaine

On donne $C_{min} > 0,5$ mg/L et $C_{max} = 30$ à 40 mg/L⁸⁴.

3.2.5 Effets indésirables et contre-indications

Parmi les effets indésirables de la gentamicine – et de manière plus générale des aminosides –, deux sont majeurs : la toxicité cochléo-vestibulaire^{83,84,86} et rénale^{83,84,86}.

La toxicité cochléo-vestibulaire est due à une altération du nerf vestibulo-cochléaire qui aboutit à une perte de l'audition et des troubles de l'équilibre irréversibles. En ce qui concerne l'atteinte rénale, elle est marquée par l'altération de la fonction rénale avec apparition d'une insuffisance rénale aiguë, de syndromes de Fanconi, voire d'une perte partielle irréversible de la fonction rénale (indépendante de C_{max}).

Ces effets indésirables sont le plus souvent marqueurs d'un surdosage en gentamicine. Pour limiter leur risque de survenue, des dosages de concentration sérique résiduelle 24 heures après la dernière injection sont effectués. En cas de concentration résiduelle $> 0,5 \text{ mg/L}^{84}$, l'injection suivante sera reportée afin d'espacer le temps entre deux administrations. Chez l'insuffisant rénal, la posologie n'est pas modifiée ; seul l'intervalle entre deux injections augmente⁸³.

En ce qui concerne les contre-indications⁸³, on peut noter :

- contre-indications absolues : hypersensibilité à l'antibiotique ou à un excipient, administration sous-cutanée (nécrose du derme), myasthénie ;
- contre-indications relatives : utilisation concomitante d'un autre aminoside, cirrhose stade B et C selon la classification de Child-Pugh, grossesse et allaitement.

3.3 Pénicillines du groupe M : oxacilline et cloxacilline

L'oxacilline (Bristopen®) et la cloxacilline (Orbenine®) appartiennent au groupe des pénicillines M, également nommées pénicillines anti-staphylococciques. Cette sous-classe de pénicillines a été développée suite à la découverte en 1928 de l'activité antibiotique d'une substance produite par *Penicillium notatum*. Les pénicillines – ainsi que les céphalosporines, carbapénèmes et monobactames – sont des antibiotiques appartenant à la famille des bêta-lactamines, nommée ainsi car la structure de base comporte un noyau bêta-lactame (Fig. 14).

3.3.2 Spectre d'action

Le spectre antibactérien des pénicillines M est très limité. Les espèces habituellement sensibles sont le SASM, *Streptococcus pyogenes* et *Clostridium perfringens*⁸⁸. *A contrario*, leur utilisation n'est pas recommandée en cas d'infection à SARM (environ 20 à 30% des *S. aureus*, résistance acquise). On définit le statut de la bactérie selon les CMI suivantes :

Concentrations critiques de l'oxacilline et de la cloxacilline vis à vis de *S. aureus*

(EUCAST – 2017⁸⁵) :

- Sensible si CMI \leq 2mg/L

- Résistant si CMI $>$ 2mg/L

3.3.3 Pharmacocinétique

L'absorption des pénicillines M par voie orale est relativement médiocre, avec une biodisponibilité de 41% pour l'oxacilline et 70% pour la cloxacilline⁸⁸. Il existe un phénomène de saturation d'absorption au niveau des entérocytes ayant justifié l'arrêt de commercialisation en 2011 de la cloxacilline sous forme comprimé. Ainsi, l'ESC, la AHA et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française préconisent l'utilisation de la cloxacilline ou de l'oxacilline par voie IV (biodisponibilité de 100%).

Concernant la distribution, la fixation aux protéines plasmatique est élevée (90%). Les pénicillines M diffusent dans les liquides amniotique et synoviaux, le sang fœtal et les tissus osseux⁸⁸.

Il existe une métabolisation pour l'oxacilline (45%) alors que la cloxacilline n'est quasiment pas métabolisée⁸⁸.

En ce qui concerne l'élimination, elle est essentiellement urinaire. La demi-vie est de 45 à 60 minutes⁸⁸, justifiant la nécessité de fractionner la dose journalière en 4 à 6 prises.

3.3.4 Posologie et adaptation

La posologie dans les endocardites à SASM est de 12 grammes IV par jour par voie IV. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, aucune adaptation posologique n'est

préconisée pour l'oxacilline, mais une surveillance rapprochée est recommandée avec un dosage de l'oxacillinémie⁸⁸. Pour la cloxacilline, une adaptation est nécessaire en cas d'atteinte rénale sévère (Clr < 30 mL/min)⁸⁸ : il est recommandé de diviser la dose de moitié.

3.3.5 Effets indésirables et contre-indications

Les pénicillines anti-staphylococciques existent depuis plus de 40 ans, ce qui permet d'avoir du recul sur leur sécurité clinique. Leurs principaux effets indésirables sont représentés par une hypersensibilité (rash cutané, éruption maculo-papuleuse, prurit, œdème de Quincke, etc.) et plus rarement, par des modifications de la NFS avec neutropénie, leucopénie, thrombopénie voire pancytopénie.

Leur contre-indication se limite à l'antécédent d'hypersensibilité aux dérivés de la pénicilline.

3.3.6 Intérêts de l'association pénicilline-aminoside

L'optimisation de l'utilisation des antibiotiques implique régulièrement une utilisation simultanée de ceux-ci. Les objectifs de la pratique d'une association d'antibiotiques sont multiples⁸⁹ :

- d'une part d'élargir le spectre bactérien. Dans ce but, les associations d'antibiotiques sont fréquentes dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste ainsi que dans le cas des infections poly-microbiennes ;
- d'autre part de potentialiser l'efficacité antibiotique, en utilisant des antibiotiques avec des mécanismes d'action différents. Certaines associations antibiotiques permettent ainsi d'obtenir une synergie, c'est-à-dire une interaction positive entre deux antibiotiques dont l'action antibactérienne conjointe est supérieure à la somme des actions de chacun des deux antibiotiques pris isolément ;
- enfin, de diminuer l'émergence de mutants résistants : si on multiplie les cibles d'action, le germe aura d'avantage de difficultés à s'adapter et à lutter contre l'action de plusieurs antibiotiques. La proportion de mutants résistant à la fois à deux antibiotiques est beaucoup plus faible puisque égale non pas à la somme mais au produit des proportions de mutants résistant à chacun des deux antibiotiques pris isolément.

Ainsi, une bi-antibiothérapie par pénicilline-aminoside présente plusieurs avantages :

- l'obtention d'une synergie antibiotique⁹⁰ bactéricide. Les aminosides inhibent la synthèse de protéines bactériennes dont les protéines et enzymes nécessaires à la synthèse de la paroi bactérienne, alors que les pénicillines M exercent leur action par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. L'intérêt de l'association pénicilline-aminoside réside particulièrement dans le fait que l'obtention d'une bactéricidie dans les EI est difficile (inoculum bactérien élevé, activité métabolique ralentie, végétation non vascularisée d'où absence phagocytose et faible taux d'anticorps) ;
- la complémentarité de cinétique d'action entre les deux antibiotiques. Les pénicillines sont des antibiotiques à action temps-dépendante, alors que l'action des aminosides est concentration-dépendante. Ainsi, la gentamicine permet de diminuer rapidement la charge bactérienne (valvulaire et sanguine), le temps que la pénicilline M puisse atteindre sa concentration minimale efficace et initier son action bactéricide.

3.4 Fluoroquinolones

Initialement considérée comme un dérivé secondaire de synthèse de la chloroquine, l'acide nalidixique (Fig. 16) – première quinolone –, a été découverte en 1958. Ses indications se limitaient alors aux infections du tractus urinaire. L'avènement des FQ par l'ajout d'un atome fluor en position 6, dans les années 1980, a par la suite permis d'augmenter l'activité antibactérienne et d'élargir le spectre.

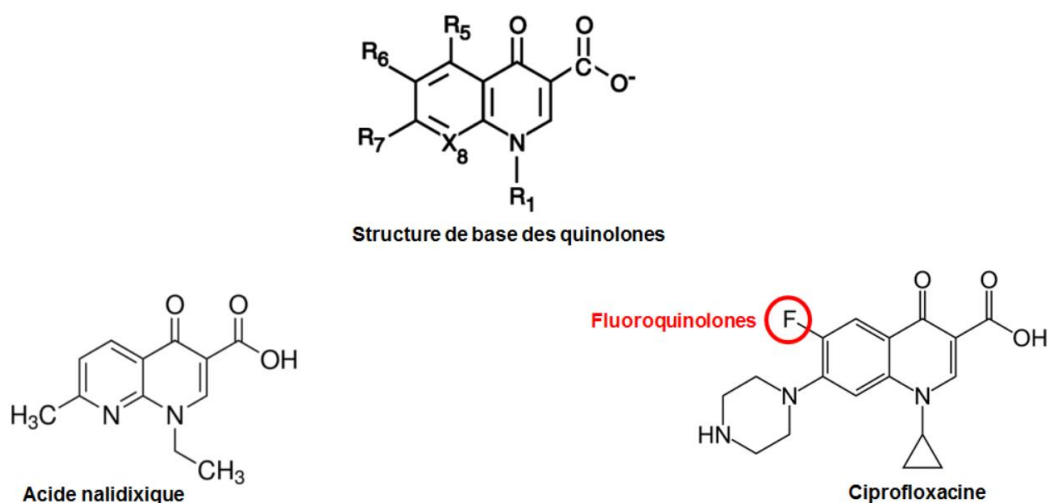


Figure 16: Structure de base des quinolones

3.4.1 Mécanisme d'action

Les FQ – et plus largement les quinolones – sont des antibiotiques exerçant une action antibactérienne intracellulaire. Elles inhibent l'action de l'ADN gyrase (enzyme appartenant à la famille des topoisomérases de type II – Fig. 17) ainsi que celle des topoisomérases IV (Fig. 18). Les ADN topoisomérases sont des enzymes qui génèrent des coupures transitoires dans l'ADN. Elles jouent un rôle essentiel lors de nombreuses étapes de la vie cellulaire : réplication, transcription, séparation des chromosomes, etc. Ainsi, l'inhibition de ces enzymes par les quinolones conduit à une inhibition de l'élongation de l'ADN bactérien induisant un blocage de la réplication de l'ADN bactérien, et par extension à une inhibition de la multiplication bactérienne.

De par leur mécanisme d'action, les quinolones ont un effet bactéricide. Elles ont également montré un effet post-antibiotique dont le mécanisme est encore mal connu mais serait lié à un complexe FQ/ADN irréversible (sur la partie terminale de l'ADN).

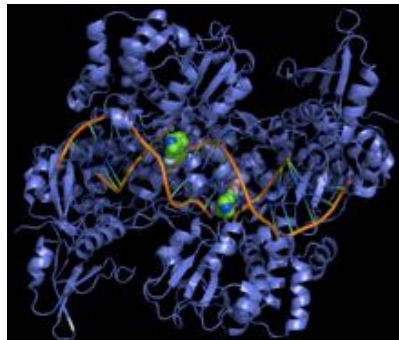


Figure 17 : Structure de l'ADN gyrase complexée à l'ADN et à deux molécules de ciprofloxacine (vert)⁹¹

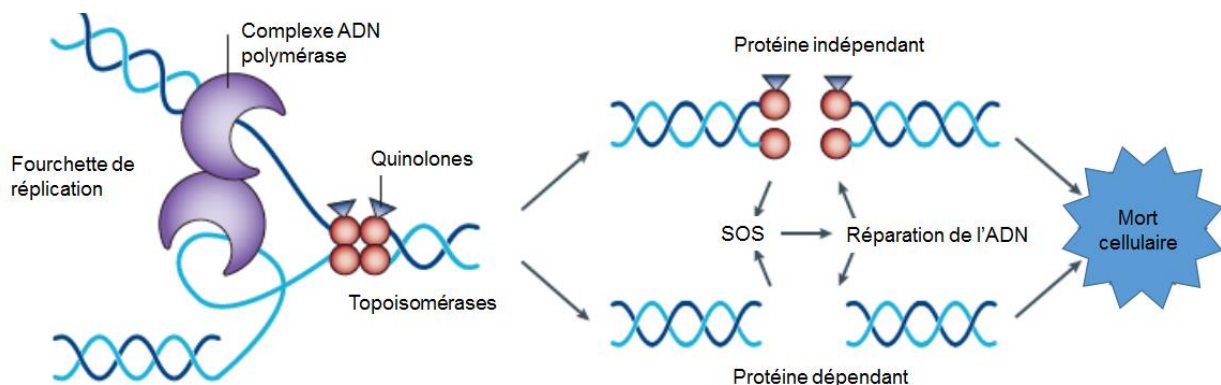


Figure 18 : Mécanisme d'action des quinolones⁹² (adapté de Kohanski M. & al. Nat Rev Microbiol. 2010)

De nombreuses molécules ont été développées à partir de l'acide nalidixique, chef de file des FQ. Classiquement, les quinolones sont classées en quatre groupes : première, seconde, troisième et quatrième générations.

- quinolones de première génération : quinolones non fluorées, non abordé dans ce travail ;

Les molécules de la seconde à la quatrième génération intègrent au moins un atome de fluor dans leur structure et prennent le nom de FQ, dont huit sont commercialisées en France :

- quinolones de seconde génération : ciprofloxacine (Ciflox®), énoxacine (Enoxor®), loméfloxacine (Logiflox®), ofloxacine (Oflocet®) et péfloxacine (Peflacine®) ;
- quinolone de troisième génération : lévofloxacine (Tavanic®) ;
- quinolone de quatrième génération : moxifloxacine (Izilox®) dont l'usage est restreint, en lien avec une toxicité cardiaque importante.

3.4.2 Spectre d'action

Le spectre d'action des FQ est large, mais certaines molécules possèdent une action plus ciblée sur certains germes.

Les quinolones de seconde génération ont une activité sur les entérobactéries et, comparativement aux quinolones de première génération, voient leur spectre d'action s'élargir aux cocci gram positifs dont *S. aureus* (pas d'action sur le genre *Streptococcus* spp.) et également au genre *Pseudomonas* spp. dont *Pseudomonas aeruginosa*. Leur lipophilie leur confère une bonne pénétration tissulaire ce qui explique en partie leur activité sur les bactéries à développement intracellulaire comme *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* à l'origine de pneumopathies atypiques.

Les quinolones de troisième génération sont actives sur les germes couverts par les quinolones de seconde génération et on observe un élargissement du spectre d'action au genre *Streptococcus* spp. (dont *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus pneumoniae*).

La quatrième génération de quinolones conserve l'action des seconde et troisième générations et devient active sur certains germes anaérobies tels que *Bacteroides fragilis*.

Au cours de notre étude, seules la ciprofloxacine et l'ofloxacine ont été utilisées dans le traitement des EI à SASM. Ces deux FQ de seconde génération ont une activité sur *S. aureus*. Les données de résistance de *S. aureus* pour l'ofloxacine et la ciprofloxacine données par l'EUCAST sont les suivantes :

Concentrations critiques de l'ofloxacine et de la ciprofloxacine vis à vis de *S. aureus*

(EUCAST – 2017⁸⁵) :

- Sensible si CMI \leq 1mg/L

- Résistant si CMI $>$ 1 mg/L

3.4.3 Pharmacocinétique

D'une manière générale, les FQ sont rapidement absorbées, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 à 2 heure(s), et élevée, avec une biodisponibilité allant de 70-80% pour la ciprofloxacine⁹³ à plus de 98% pour la loméfloxacine et la lévoproxacine.

En ce qui concerne la distribution, les FQ sont des molécules lipophiles, expliquant leur volume de distribution élevé (de 1,4 à 2 L/Kg). Leur caractère lipophile et leur fixation aux protéines plasmatiques relativement faible (de 10% pour l'ofloxacine⁹⁴ à 42% pour la moxifloxacine) sont à l'origine d'une bonne pénétration tissulaire et de leur action sur les germes intracellulaires. La diffusion des FQ est fonction de la structure moléculaire, mais généralement elles ont une bonne diffusion urinaire, prostatique, osseuse, pulmonaire, musculaire, ganglionnaire, dermique ainsi que dans les fluides biologiques (larme, salive, sperme, sécrétions urogénitales)^{93,94}.

Sur l'aspect métabolisation, on peut les classer en deux catégories : les molécules à métabolisation hépatique par le cytochrome (CYP) 1A2 (péfloxacine et moxifloxacine) et les molécules faiblement métabolisées voire non métabolisées qui représentent la majeure partie des FQ. A titre d'exemple, la péfloxacine est métabolisée en norfloxacine (péfloxacine déméthylée) responsable de l'action antibactérienne et en péfloxacine N-oxide.

L'élimination est en grande partie urinaire sous forme inchangée (80% pour l'ofloxacine⁹⁴ et 85% pour la lévofloxacine) puis fécale sous forme inchangée ou de

métabolisée (32,5% pour la ciprofloxacine et 10% pour la loméfloxacine). L'élimination biliaire est anecdotique, à l'exception de la péfloxacine. L'élimination majoritairement urinaire sous forme inchangée explique leur utilisation lors d'infections urinaires et prostatiques. Les demi-vies d'élimination s'échelonnent entre 3 et 10 heures.

3.4.4 Posologie et adaptation

La posologie et les adaptations posologiques sont fonction de la métabolisation et du mode d'élimination de la FQ utilisée. Une adaptation à la fonction hépatique sera réalisée en cas d'insuffisance hépatique pour les FQ qui subissent une métabolisation hépatique. De la même façon, la posologie des FQ dont l'élimination est principalement urinaire sera adaptée à la clairance rénale. En cas d'insuffisance rénale, les recommandations sont d'augmenter l'intervalle entre deux administrations plutôt que de diminuer la dose administrée. Les tableaux ci-dessous (Tab. 11 et 12) reprennent les posologies préconisées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour l'ofloxacine⁹⁴ (lien A) et la ciprofloxacine⁹³ (lien B) en cas d'insuffisance rénale. Le RCP de l'ofloxacine mentionne qu'il est conseillé de procéder à un contrôle des taux sériques du principe actif chez les insuffisants rénaux et les hémodialysés. Aucune adaptation n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

Fonction rénale	Clairance de la créatinine (mL/min/1.73m ²)	Dose orale d'ofloxacine
Normale		200 mg toutes les 12h, jusqu'à 800 mg/24h
Insuffisance rénale légère à modérée	> 20	200 mg toutes les 24h
Insuffisance rénale sévère	≤ 20	200 mg toutes les 48h

Tableau 11 : Adaptation posologique de l'ofloxacine à la fonction rénale⁹⁴

Clairance de la créatinine (mL/min/1.73m ²)	Créatinine sérique (μmol/L)	Dose orale de ciprofloxacine
> 60	< 124	500 à 750 mg toutes les 12h
30 à 60	124 à 168	250 à 500 mg toutes les 12h
< 30	> 169	250 à 500 mg toutes les 24h
Patient hémodialysé	> 169	250 à 500 mg toutes les 24h (après la dialyse)
Patient sous dialyse péritonéale	> 169	250 à 500 mg toutes les 24h

Tableau 12 : Adaptation posologique de la ciprofloxacine à la fonction rénale⁹³

3.4.5 Effets secondaires et contre-indications

La famille des FQ présente des effets secondaires communs dont un effet pro-convulsivant par abaissement du seuil épileptogène, des cas d'allongement de l'onde QT pouvant entraîner des torsades de pointe, vertiges, tendinopathies et plus rarement un effet photosensibilisant^{93,94}

Les FQ sont contre-indiquées en cas d'antécédent d'hypersensibilité et de tendinopathie, chez les patients épileptiques (pour les quinolones abaissant le seuil épileptogène) et les enfants en période de croissance (< 15 ans) ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante.

3.5 Rifampicine

La rifampicine (Rifadine[®], Rimactan[®]) est un antibiotique macrocyclique semi-synthétique dérivé de la rifamycine (Fig. 19). Cette dernière a été isolée pour la première fois en 1957 à partir de la bactérie *Nocardia mediterranei*. La rifampicine fut l'un des premiers antibiotiques utilisés dans le traitement de la tuberculose et de la lèpre. Rouge-orangée, la molécule entraîne une coloration des liquides corporels par lesquels elle s'élimine.

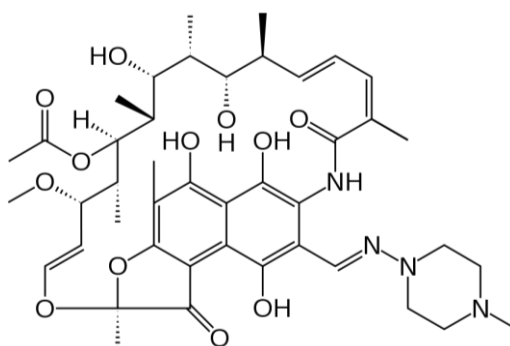


Figure 19 : Structure de la rifampicine

3.5.1 Mécanisme d'action

Le mode d'action de la rifampicine est la formation d'un complexe stable avec l'ARN polymérase des bactéries. En se fixant sur un site adjacent au site catalytique de l'ARN polymérase, la rifampicine bloque la formation de liaisons phosphodiesterases au niveau de la part

ie active de l'ARN polymérase⁹⁵ et entraîne ainsi une instabilité de la liaison enzyme-substrat et donc la production de petites chaînes d'ARN non fonctionnelles.

3.5.2 Spectre d'action

Historiquement, la rifampicine était utilisée pour son action sur *Mycobacterium leprae* (agent de la lèpre) et *Mycobacterium tuberculosis* (agent de la tuberculose). De nos jours, bien que l'on assiste à l'émergence de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à la rifampicine, elle reste l'un des antibiotiques de première intention (au sein d'une quadrithérapie) dans le traitement de la tuberculose maladie. Son spectre d'action comprend également les mycobactéries atypiques et les bactéries du genre *Brucella*⁹⁶. Enfin, la rifampicine est utilisée dans le traitement des infections documentées à germes sensibles. Parmi les germes habituellement sensibles⁹⁶, on retrouve :

- Bactéries Gram positives : *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Clostridium* spp. ;
- Bactéries Gram négatives : *Haemophilus influenzae* et *ducreyi*, *Neisseria meningitidis* et *gonorrhoeae*, *Legionella* spp., *Pasteurella* spp. ;
- Autres : *Chlamydia* spp., *Coxiella* spp.

Dans le traitement de l'EI, les recommandations actuelles de l'ESC sont d'utiliser la rifampicine uniquement en cas d'EI à SASM sur valve mécanique ou DCI.

3.5.3 Pharmacocinétique

Après administration orale, l'absorption digestive de la rifampicine est rapide et la biodisponibilité est proche de 100%⁹⁶. Le pic plasmatique est obtenu en 2 à 3 heures. En revanche, la prise simultanée d'aliments diminue l'absorption. Il est donc recommandé d'administrer la rifampicine à distance des repas.

La distribution de la molécule est excellente, marquée par une pénétration tissulaire et cellulaire importante. Néanmoins, la diffusion dans le liquide céphalorachidien est faible.

Concernant la biotransformation, la rifampicine est métabolisée par le CYP 3A4 en désacetyl-rifampicine⁹⁶ (possédant la même activité anti infectieuse). La rifampicine est un

puissant inducteur enzymatique qui a aussi la propriété d'être auto-inducteur : elle augmente la cinétique de sa biotransformation après administration répétée de celle-ci.

La rifampicine est éliminée en majorité sous forme métabolisée au niveau biliaire (80%)⁹⁶. Le reste (20%) de la dose est éliminé dans les fluides biologiques, notamment sous forme inchangée dans les urines (4 à 18%). La cinétique d'élimination de la rifampicine est dose-dépendante (demi-vie d'élimination comprise entre 1,5 et 5h) et est modulée par son métabolisme auto-induit.

3.5.4 Posologie et adaptation

La posologie de rifampicine est fonction du germe visé. Les posologies mentionnées ci-après sont celles chez l'adulte. Dans la prophylaxie des méningites à *N. meningitidis*, la dose de rifampicine à administrer est de 600 mg/j. Le traitement de la tuberculose nécessite des posologies comprises entre 8 et 12 mg/kg/j (soit 560 à 840 mg/j pour un homme de 70 kg) en 1 prise en dehors des repas. En cas de brucellose, la posologie est de 900 mg/j ; dans la lèpre, elle est de 600 mg/mois. La rifampicine est administrée à plus haute dose dans les infections graves à germes Gram positifs ou négatifs : 20 à 30 mg/kg/j (soit 1400 à 2100 mg/j pour un homme de 70 kg) répartis en 2 prises en dehors des repas. Avant d'utiliser la rifampicine, le statut de résistance de la bactérie doit être connu.

Concentrations critiques de la rifampicine vis à vis de *S. aureus* (EUCAST - 2017⁸⁵) :

- Sensible si $CMI \leq 0.5$ mg/L
- Intermédiaire si $0.5 \text{ mg/L} \leq CMI \leq 16$ mg/L
- Résistant si $CMI \geq 16$ mg/L

Il est recommandé d'adapter la posologie en fonction du stade de l'insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque $Cl > 60$ mL/min. Entre 30 et 60 mL/min, le dosage est diminué et la rifampicinémie est mesurée 48 à 72 heures après la première administration. En dessous de 30 mL/min l'espacement des prises est préconisé associé à des contrôles de la rifampicinémie.

La rifampicine étant métabolisée par voie hépatique, la posologie doit prendre en compte l'état de la fonction hépatique. Les recommandations du RCP préconisent une dose

de 5 à 10 mg/Kg en cas d'insuffisance hépatique préexistante, sans dépasser 900 mg/j. L'adaptation peut se faire en associant des dosages plasmatiques réguliers au suivi des marqueurs hépatiques.

3.5.5 Effets indésirables et contre-indications

La rifampicine est un antibiotique généralement bien toléré. On retrouvera essentiellement des troubles digestifs avec gastralgies, douleur abdominales, nausées et vomissements. Des cas d'atteinte hépatique peuvent survenir, mais l'hépatotoxicité intrinsèque du médicament est faible et est essentiellement représentée par une augmentation des transaminases (Alanine Amino Transférase [ALAT] et Aspartate Amino Transférase [ASAT]). Les effets indésirables hépatiques sont favorisés par un âge avancé, l'éthylisme chronique, une hépatopathie évolutive et en cas d'association avec une autre molécule hépatotoxique dont l'isoniazide dans le traitement de la tuberculose⁹⁷. La rifampicine peut aussi être à l'origine de réactions immunoallergiques, particulièrement en cas de traitements intermittents⁹⁶ : hypersensibilité, insuffisance rénale aiguë réversible à l'arrêt du traitement, troubles hématologiques (agranulocytose, anémie hémolytique et thrombopénie avec purpura nécessitant l'arrêt du traitement). Enfin, la rifampicine étant éliminée sous forme inchangée dans les fluides biologiques (hors sécrétion biliaire), elle peut leur donner une coloration orangée⁹⁶. Elle peut notamment colorer de façon permanente les lentilles de contact.

La rifampicine est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à la famille des rifamycines ainsi qu'en cas de porphyrie car il s'agit d'un traitement qui risque de déclencher les crises⁹⁸.

Puissant inducteur enzymatique des isoformes 2C et 3A des CYP450, la rifampicine interagit avec de nombreux médicaments. L'effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg/jour, il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine (selon le RCP).

La rifampicine est contre-indiquée de manière absolue⁹⁶ avec les inhibiteurs de protéase (IP) boostés par le ritonavir et la delavirdine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de

l'immunodéficience humaine). L'utilisation concomitante de la rifampicine avec les molécules précédemment citées induit une accélération de leur dégradation d'où une diminution de leur concentration plasmatique et donc un fort risque d'inefficacité clinique (échappement clinique avec probable apparition de résistances).

Les associations déconseillées (balance bénéfice-risque en faveur du bénéfice) ou nécessitant des précautions d'emploi sont nombreuses. Le tableau ci-dessous (Tab. 13) reprend les principales associations concernées. Les augmentations posologiques en cours de traitement doivent être réévaluées à l'arrêt de la rifampicine car la modification effectuée risque d'entraîner un surdosage une fois le traitement par rifampicine arrêté.

Médicament	Effet de la rifampicine	Conduite à tenir
Associations déconseillées		
Estroprogestatifs et progestatifs	Diminution d'efficacité	Conseiller de changer de mode de contraception
Névirapine	Diminution d'efficacité	Respecter les recommandations
Associations nécessitant des précautions d'emploi		
Antirétroviraux (ARV)	Diminution d'efficacité	Association rifampicine-IP ou INNTI diminue le taux sanguin des ARV. Respecter les recommandations
Efavirenz	Diminution d'efficacité	Surveillance du taux sanguin, adapter la posologie
Antivitamines K	Diminution d'efficacité	Surveiller INR et TP, adapter la posologie pendant le traitement et 8j après l'arrêt de la rifampicine
Simvastatine, atorvastatine	Diminution d'efficacité	
Antifongiques azolés (en particulier kétoconazole)	Diminution de l'effet de l'azolé + de la rifampicine	Espacer les prises entre les 2 médicaments
Inhibiteurs tyrosine kinase	Diminution d'efficacité	
Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)	Diminution d'efficacité	Surveiller le taux sanguin. Adapter la posologie
Digitoxine	Diminution d'efficacité	Surveillance clinique, ECG ± digitoxinémie. Si besoin adapter la posologie ou préférer la digoxine moins métabolisée par le foie
Hormones thyroïdiennes	Diminution d'efficacité	Surveiller les concentrations sériques de T ₃ et T ₄ et si besoin adapter la posologie
Corticoïdes	Diminution d'efficacité	Surveillance clinique et biologique, adapter la posologie
Antagonistes du calcium	Diminution d'efficacité	Adapter la posologie
Théophylline	Diminution d'efficacité	Surveillance clinique ± théophyllinémie. Si besoin adapter la posologie
Antiarythmiques classe Ia (disopyramide, quinidine)	Diminution de l'effet	Surveillance clinique, ECG, adapter la posologie
Carbamazépine	Diminution d'efficacité	Surveillance clinique, contrôler les concentrations plasmatiques et adapter la posologie
Isoniazide	Augmentation de l'hépatotoxicité	Surveillance clinique et biologique (transaminases). Adaptation thérapeutique (risque d'hépatite)

Tableau 13 : Principales interactions médicamenteuses impliquant la rifampicine et conduite à tenir⁹⁷

Les principes actifs possédant un métabolisme hépatique non cités précédemment nécessiteront des précautions d'emploi.

3.5.6 Intérêts de l'association FQ-rifampicine

Comme toute poly-antibiothérapie, l'association d'au moins deux antibiotiques ayant des mécanismes d'action différents permet d'une part de potentialiser l'efficacité antibiotique et d'autre part de limiter la sélection de mutants résistants⁸⁹ (*cf. partie 3.3.6. Intérêts de l'association pénicilline-aminoside*).

Dans cette perspective, l'association d'une FQ à la rifampicine apparaît intéressante pour plusieurs raisons :

- complémentarité des mécanismes d'action : les FQ inhibent la réplication de l'ADN bactérien et par conséquent la multiplication de l'agent infectieux alors que la rifampicine inhibe l'ARN polymérase induisant une diminution de la synthèse protéique. L'association de ces deux modes d'action permet d'avoir un effet bactéricide majeur ;
- intérêt de la voie d'administration : les FQ et la rifampicine sont des antibiotiques possédant un caractère lipophile ainsi qu'une absorption quasiment complète. De ce postulat, il est possible d'avoir une administration orale contrairement aux pénicillines M dont la biodisponibilité orale reste faible. Il apparaît donc qu'une antibiothérapie par voie orale s'avère être un avantage lorsque le traitement est de longue durée, lorsque le capital veineux périphérique est en mauvais état (patient âgé, toxicomanie par voie IV, lourds antécédents médicaux, etc.) ainsi que pour le confort du patient (déperfusion, diminution du nombre d'injections) avec un retour à domicile possible. En outre, le retour à domicile permet de diminuer le risque de maladie nosocomiale ;
- d'un point de vue économique, un traitement à domicile permet de diminuer le temps d'hospitalisation et par extension le coût de l'hospitalisation.

De plus, il n'existe pas d'interaction entre la rifampicine et les FQ à élimination urinaire. Seule la pefloxacin, la moxifloxacin et la ciprofloxacine ont un métabolisme hépatique via les CYP450 pouvant entrer en conflit avec le phénomène d'induction enzymatique de la rifampicine.

Travail personnel

4. Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association fluoroquinolone-rifampicine en traitement de relais dans les endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

4.1 Introduction

La recherche d'une alternative à l'emploi d'une pénicilline M par voie injectable (traitement de référence) dans le traitement de relais des EI à SASM est grandissante. L'étude RODEO (**R**elais **O**ral **D**ans les **E**ndocardites à **S**taphyl**O**coques et **S**trept**O**coques), débutée fin 2015, est la première étude nationale, multicentrique (42 établissements de santé dont le CHU d'Amiens-Picardie) randomisée, contrôlée, en ouvert dont l'objectif est de montrer la non-infériorité du traitement de relais *per os* (lévofloxacine et rifampicine) comparativement au traitement de référence dans les EI à *S. aureus*, ainsi que le non-infériorité du traitement de relais *per os* (amoxicilline) comparativement au traitement de référence dans les EI à *Streptococcus* spp.

La démonstration d'une non-infériorité avec un traitement de relais par voie orale aurait ainsi deux retombées majeures : d'une part l'amélioration du confort du patient (préservation du capital veineux et retour à domicile prématuré) et d'autre part une retombée économique (diminution de la durée de l'hospitalisation).

Depuis plus de dix ans, les pratiques au CHU d'Amiens-Picardie sont de traiter une partie des EI à SASM par FQ-rifampicine. Suite à l'étude RODEO, nous avons souhaité évaluer rétrospectivement cette association et obtenir des résultats au niveau local.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'association d'une FQ à la rifampicine dans le traitement de relais des endocardites à SASM. Dans ce but, nous avons

comparé l'évolution des patients ayant présenté une endocardite à SASM traités par cette association par rapport à celle des patients traités par une autre antibiothérapie de relais.

L'objectif secondaire est d'effectuer une analyse descriptive des patients ayant reçu l'association FQ-rifampicine en terme de modalités de traitement et de tolérance biologique.

4.2 Patients et méthodes

4.2.1 Patients

Nous avons établi de manière rétrospective une cohorte de patients sélectionnés à partir d'une base de données du service de Cardiologie du professeur Tribouilloy au CHU d'Amiens-Picardie. Les patients inclus dans l'étude sont des adultes âgés entre 18 et 80 ans au moment du diagnostic d'EI, dont au moins une hospitalisation janvier 2005 et juin 2015 a été codée comme « endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline », et dont l'analyse de l'observation a confirmé le diagnostic selon la définition ci-dessus.

Les patients inclus ont été classés en deux groupes, en fonction du traitement reçu. Le premier groupe est composé des patients ayant reçu une bi-antibiothérapie par FQ (ciprofloxacine ou ofloxacine) et rifampicine par voie IV ou *per os* et le second groupe rassemble les autres antibiothérapies.

4.2.2 Définition

On définit l'EI comme une infection des valves cardiaques et des tissus cardiaques périphériques. Le diagnostic est établi d'après les critères de Duke modifiés par Li. La bactériologie des EI doit être à *S. aureus* et identifiée par au moins une hémoculture positive à *S. aureus* ou par une culture des pièces opératoires (collection de pus cardiaque et/ou prélèvement de valve cardiaque). Le profil de résistance a été documenté par un antibiogramme montrant une sensibilité à la méticilline.

Les données épidémiologiques sélectionnées sont : l'âge au moment du diagnostic, le sexe, la nature des valves cardiaques, les valeurs des transaminases, phosphatases alcalines

(PAL) et de la créatininémie à l'admission ainsi que la localisation des végétations. Les comorbidités évaluées sont : antécédents d'EI et de toxicomanie par voie IV, pathologie cardiaque préexistante, dyslipidémies, diabète, tabagisme et alcool. Les données de suivi comprennent la mortalité au cours du traitement de relais, la durée entre le diagnostic et la chirurgie, le taux de rechute, le nombre moyen d'antibiotiques utilisés ainsi que leur dosage journalier et leur durée, le nombre de chirurgie.

Pour la description des patients ayant reçu le relais par FQ-rifampicine, nous avons recherché : les différentes antibiothérapies durant l'hospitalisation (dose et durée), l'imagerie médicale (à la recherche d'insuffisance mitrale et tricuspидienne, abcès, images mobiles, communications inter-auriculaires [CIA], végétations ainsi que leur taille), les critères majeurs et mineurs de Duke, le statut des hémocultures et des prélèvements opératoires, le nombre de jours cumulés d'antibiothérapie (définie comme la somme des durées en jours de l'ensemble des antibiotiques reçus).

Les paramètres biologiques tels que les transaminases, PAL et la créatininémie ont été récupérés 2 jours avant ou 3 jours après la date du diagnostic d'EI à SASM. La tolérance biologique des FQ est suivie par les valeurs des PAL au moins 7 jours après leur instauration. L'adaptation posologique de la FQ est basée sur la valeur de la créatininémie au moment de son instauration (\pm 2 jours) et est comparée aux recommandations figurant dans le RCP de l'ofloxacine et de la ciprofloxacine. La tolérance biologique de la rifampicine est évaluée par la variation des transaminases entre le diagnostic et les valeurs relevées après plus de 7 jours de traitement. Pour les patients n'ayant reçu ni FQ ni rifampicine en relais de traitement, les valeurs des transaminases et des PAL ont été prises plus de 7 jours après l'instauration de l'antibiothérapie relais. Nous avons défini que la variation du taux des transaminases ou des PAL était significative lorsque le taux était supérieur à deux fois celui observé à l'admission.

4.2.3 Suivi

Nous avons choisi d'évaluer les rechutes à 6 et à 12 mois. Une rechute est définie comme une EI à SASM qui est diagnostiquée jusqu'à 12 mois post-diagnostic. Un succès correspond à l'absence d'EI à SASM pendant une durée de 12 mois qui suit le diagnostic.

4.2.4 Recueil de données

La liste des patients a été recueillie dans le service de Cardiologie du CHU d'Amiens-Picardie. Nous avons élaboré un questionnaire afin de rassembler les informations nécessaires. Une partie de ces informations a été collectée à partir des dossiers patients informatiques via le logiciel DxCare (Medasys) au sein du CHU d'Amiens-Picardie et tracée dans un tableur dans le logiciel Excel (Microsoft). Les données de l'imagerie médicale ont été obtenues via le logiciel DxMM (Medasys). Les données manquantes ont été recueillies sur les dossiers patients en version papier.

4.2.5 Analyse statistique

Les données ont été saisies dans un tableur Excel, et les analyses statistiques ont été réalisées par le biais du logiciel Epi info. Les calculs de moyennes et d'écart-types ont été faits via le logiciel Excel. La comparaison entre les groupes pour les valeurs numériques quantitatives a été faite à l'aide du test de de Mann Whitney au risque $\alpha = 0,05$. Pour les valeurs qualitatives, la comparaison entre les groupes (sex-ratio, fréquence de toxicomanie IV, taux de chirurgie, utilisation des antibiotiques étudiés) a été faite avec le test de Fischer exact au risque $\alpha = 0,05$.

4.3 Résultats

4.3.1 Caractéristiques des patients

Sur une période de 10 ans (janvier 2005 à juin 2015), 67 patients ont été hospitalisés au CHU d'Amiens-Picardie pour une endocardite à SASM. Sur ces 67 patients randomisés, 29 (43,3%) ont été exclus de l'étude de l'efficacité dont 8 (12%) pour décès suite à un choc septique dans les 5 jours qui ont suivi le diagnostic et 5 (7,5%) pour décès dans les 7 jours qui ont suivi une chirurgie cardiaque. Sur les 38 patients éligibles, 16 (42,1%) d'entre eux ont reçu une bi-antibiothérapie relais associant une FQ (ciprofloxacine ou ofloxacine) à la rifampicine. Les 22 patients restants ont reçu une antibiothérapie différente : 9 (23,7%) ont été traités par oxacilline ou cloxacilline, 6 (15,8%) patients ont reçu un traitement associant

pénicilline M et FQ, 2 (5,3%) ont reçu une association rifampicine-pénicilline M et les 5 derniers patients ont reçu une autre antibiothérapie (Fig. 1').

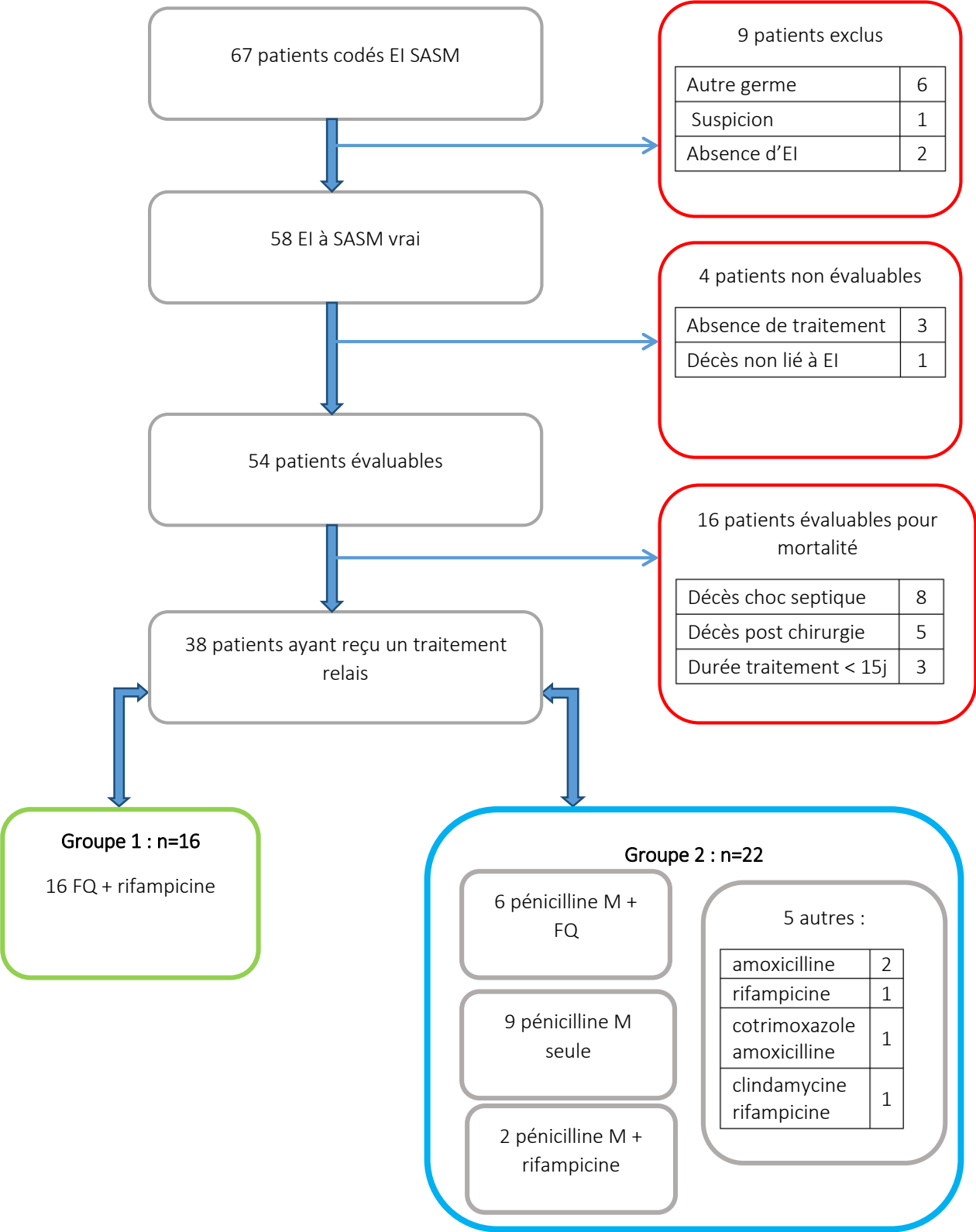


Figure 1' : Flow-chart de l'étude

Caractéristiques	Groupe 1 FQ-rifampicine n=16	Groupe 2 Autre antibiothérapie n=22	p	Totalité de l'échantillon n=38
Age	56.1 ± 18.7	57.4 ± 13.2	p=0.917	56.8 ± 15.5
Sex-ratio H/F	1.67	1.44		1.53
Valve				
- native	15	21		36
- mécanique	1	1		2
Toxicomanie par voie IV	4 (25%)	4 (18.2%)	p=0.91	8 (21%)
Antécédents EI	2 (12.5%)	0		2 (5.3%)
Co-morbidités				
- hypertension artérielle	10 (62.5%)	10 (45.45%)	p=0.34	20 (52.6%)
- dyslipidémie	5 (31.25%)	8 (36.4%)	p=1	13 (34.2%)
- diabète	5 (31.25%)	3 (13.64%)	p=0.36	8 (21%)
- tabac	3 (18.75%)	8 (36.4%)	p=0.41	11 (28.9%)
- alcool	0	1 (4.55%)		1 (2.6%)
- troubles du rythme	2 (12.5%)	4 (18.2%)	p=0.98	6 (15.8%)
- cardiomégalie	1 (6.25%)	4 (18.2%)	p=0.55	5 (13.2%)
ASAT (UI/L)	38.4 ± 24.65	49.0 ± 35.8	p=0.436	44.9 ± 31.9
ALAT (UI/L)	40.3 ± 38.2	52.7 ± 65.2	p=0.505	47.9 ± 55.9
Créatininémie (µmol/L)	209.7 ± 228.7	208.9 ± 209.7	p=0.350	209.3 ± 214.4

Tableau 1' : Caractéristiques de base des patients étudiés

Lorsque l'on compare les 2 groupes (Tab. 1'), on observe que l'âge moyen au diagnostic est similaire (56,1 vs. 57,4 ans). Le sex-ratio montre une prédominance d'EI chez l'homme (rapport H/F = 1,53 pour les groupes 1 et 2 réunis). Le nombre de porteurs de valve mécanique est de 1 patient par groupe. Le nombre d'utilisateurs de drogue par voie IV est de 4 par groupe, représentant 25% des patients du groupe 1 et 18,2% des patients du groupe 2. Dans les deux groupes, plus de 50% des patients avaient une infection préexistante avant le diagnostic d'EI à SASM. Les valeurs biologiques étudiées sont comparables dans les deux groupes. Néanmoins, les moyennes de la créatininémie (209,7 ± 228,7 vs. 208,9 ± 209,7 µmol/L) relevées au moment du diagnostic sont élevées avec un écart-type important similaire, ce qui témoigne de l'hétérogénéité de la fonction rénale chez les patients traités.

4.3.2 Localisations des endocardites

La répartition anatomique des EI est assez homogène dans les deux groupes (Fig. 2'). La moitié des endocardites ont une localisation mitrale, dans le groupe 1 comme dans le groupe 2. La localisation aortique arrive en seconde position, avec 13% des patients dans le groupe 1 et 14% des patients dans le groupe 2. Les EI tricuspidiennes représentent 12% du groupe FQ-rifampicine et 14% des EI du groupe autre antibiothérapie. Les EI sur matériel

représentent respectivement 6% et 4% dans les groupes 1 et 2. Les EI dont les végétations étaient présentes sur plus d'une valve sont de 19% dans le groupe 1 et 18% dans le groupe 2.

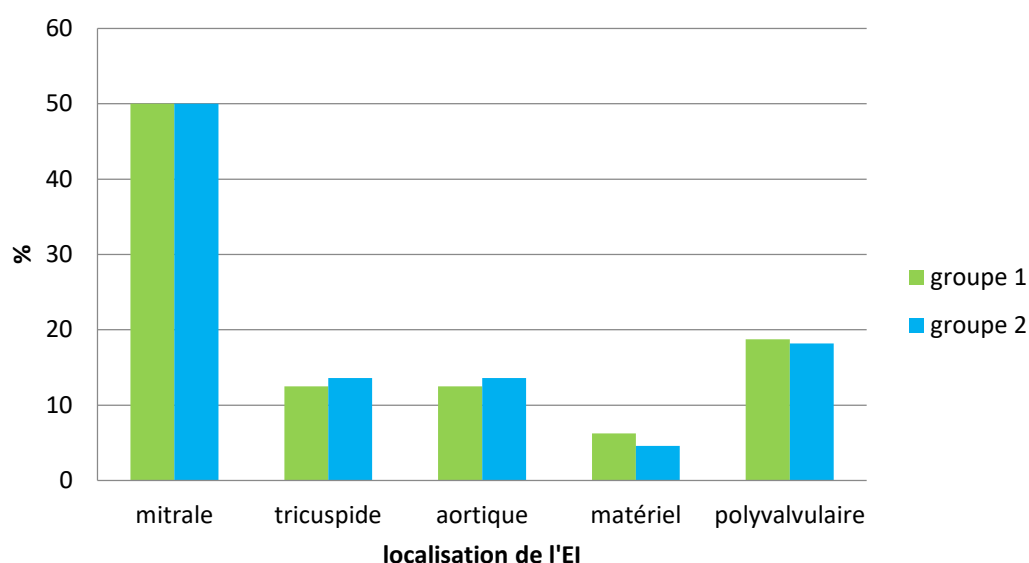


Figure 2' : Répartition des EI en fonction de leur localisation dans les deux groupes en pourcentage

4.3.3 Comparaison des traitements

Antibiothérapie	Groupe 1 FQ-rifampicine (n=16)	Groupe 2 Autre antibiothérapie (n=22)	p
Nombre d'antibiotiques reçus	5.19 ± 1.07	4.18 ± 1.4	p<0.03
Aminoside	16 (100%)	21 (95.45%)	p=1
Durée (jours)	11.43 ± 7.55	10.95 ± 5.99	p=1
Pénicilline M	14 (87.5%)	20 (90.91%)	p=1
Durée (jours)	16.57 ± 8.42	40.5 ± 22.23 (n=18)	p<0.001
Dose (g)	11.08 ± 2.14	11.06 ± 2.86 (n=18)	p=0.945
FQ	16 (100%)	10 (45.45%)	p<0.001
Durée (jours)	41.25 ± 17.18	28.7 ± 15.72 (n=10)	p<0.15
Rifampicine	16 (100%)	6 (27.27%)	p<0.0001
Durée (jours)	40.87 ± 22.62	32.0 ± 29.5 (n=6)	p<0.44
Dose (mg)	1553.125 ± 307.95	1450 ± 269.26 (n=6)	p=0.49

Tableau 2' : Antibiothérapie, focalisation sur quatre types d'antibiotiques

4.3.3.1 Evolution

Dix (62,5%) patients du groupe 1 et 16 (72,7%) patients du groupe 2 ont subi une chirurgie cardiaque (valvuloplastie, remplacement de valve, végétectomie, retrait de matériel, etc.). Le délai entre le diagnostic et la chirurgie dans les groupes 1 et 2 est

respectivement de $18,9 \pm 15$ et de $12,7 \pm 25,6$ jours. Sur l'ensemble des patients des 2 groupes réunis, 26 (68,4%) ont été opérés avec un délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie de $15 \pm 22,85$ jours.

4.3.3.2 Tolérance

La tolérance a été établie en suivant la variation des taux de PAL et transaminases entre le moment du diagnostic et 1 semaine après le début du traitement.

Concernant les PAL, l'évaluation a été réalisée à partir des données de 31 patients. Trois (9,7%) patients ont présenté une augmentation du taux de PAL (1 patient dans le groupe 1 et 2 patients dans le groupe 2).

Parmi les 30 patients dont les valeurs des transaminases étaient disponibles pour évaluation de la tolérance, seul 1 patient (dans le groupe 1) a montré une augmentation du taux des transaminases.

4.3.3.3 Rechute et décès

Suivi	Groupe 1 FQ-rifampicine n=16	Groupe 2 Autre antibiothérapie n=22	Totalité de l'échantillon n=38
Rechute			
- à 6mois	0 (n=13)	1 (6.25% n=16)	1 (3.5% n=29)
- à 1 an	0 (n=13)	0 (n=15)	0
Décès	1	3	4 (10.5%)

Tableau 3' : Décès et rechute dans les groupes 1 et 2

4.3.4 Description du groupe FQ-rifampicine

4.3.4.1 Diagnostic

Le diagnostic d'EI a été réalisé à partir des critères majeurs et mineurs de Duke.

Concernant l'analyse des critères majeurs (Tab. 4'), la totalité des patients ayant reçu une antibiothérapie relais par l'association FQ-rifampicine a présenté au moins une hémoculture positive à SASM. Quatorze patients ont eu au moins 2 hémocultures positives et 2 patients ont eu une seule hémoculture positive. Les arguments à l'ETT montrent en

majorité au moins une végétation (44% des patients) ainsi qu'une insuffisance mitrale (44%). L'ETO a révélé que 50% des patients présentaient une insuffisance mitrale et que 80% des patients étaient porteurs d'une végétation (dont un tiers était mobile). On observe 2 cas d'insuffisance tricuspидienne dont 1 cas sur valve prothétique. Parmi les 12 patients ayant au moins une végétation, 10 montraient une végétation de taille supra-centimétrique (image moyenne observée 1,32 cm²).

Critère majeur	FQ-rifampicine
Hémocultures	
Hémocultures positives à SASM	16
≥ 2	14
< 2	2
Arguments échographiques	
ETT	
Végétations (n = 13)	7 dont 3 mobiles
Abcès	0
Insuffisance mitrale	7
Insuffisance tricuspидienne	3
ETO	
Végétations (n=15)	12 dont 5 mobiles
Abcès	2
Insuffisance mitrale	8
Insuffisance tricuspидienne	2 dont 1 sur valve prothétique
CIA	1
Rétrécissement aortique	1
Valvulopathie (découverte ou aggravée)	
Insuffisance mitrale	14
Insuffisance tricuspидienne	4
CIA	1
Rétrécissement aortique	1

Tableau 4' : patients remplissant les critères majeurs de Duke

Critère mineur	FQ-rifampicine
Hyperthermie n=11	10
Hypothermie n=11	1
Toxicomanie n=16	4
Phénomènes vasculaires n=16	10
Rénaux	3
Pulmonaires	4
Cérébraux	6
Spléniques	3
Surrénaux	1

Tableau 5' : Patients remplissant les critères mineurs de Duke

Pour les critères mineurs (Tab. 5'), l'ensemble des patients (dont les données sont connues) ont présenté une hyperthermie (91%) ou une hypothermie (9%). Associé à

l'hyperthermie, on retrouve un syndrome inflammatoire présent chez tous les patients (12 patients sur les 14 avaient une CRP > 100 mg/L). La toxicomanie IV est retrouvée chez 25% des patients et la présence d'arguments vasculaires tels que des embolies septiques, hémorragies cérébrales ou pétéchies est mise en évidence chez 62,5% des patients.

A partir de ces critères, la quasi-totalité des patients (93,8%) ont été diagnostiqués EI à SASM avec au moins 2 critères majeurs. Seul 1 patient présentait 1 critère majeur et 3 critères mineurs (Tab 6').

Endocardite selon les critères de Duke	Nombre de patients
≥ 2 critères majeurs	15
1 critère majeur et au moins 3 critères mineurs	1
5 critères mineurs	0

Tableau 6' : Diagnostic d'EI selon les critères de Duke

4.3.4.2 Chirurgie

Sur les 16 patients ayant reçu la bi-antibiothérapie, 10 ont été opérés pour leur EI. Parmi ces 10 patients, 3 ont été opérés à cause du fort risque emboligène de la végétation, 2 pour une stabilité de la taille de la végétation, 2 pour des lésions valvulaires avancées et 2 en lien avec la persistance des symptômes. Le temps moyen entre le diagnostic et la chirurgie est de $18,9 \pm 15,2$ jours. Les biopsies opératoires (liquide d'épanchement, pus cardiaque et valves) sont positives pour 40% des patients.

L'antibiothérapie préopératoire administrée consistait en une bithérapie (n=4), trithérapie (n=5) ou quadrithérapie (n=1). Cinq patients étaient sous aminoside (dont 2 associés à une pénicilline M), 7 sous pénicilline M et 6 sous FQ-rifampicine (dont 3 associés à l'oxacilline seule). Le nombre moyen d'antibiotiques reçus avant la chirurgie est de $4,20 \pm 1,47$. Les patients ayant eu une chirurgie et dont le prélèvement est positif ont reçu $3,50 \pm 1,12$ antibiotiques alors que ceux qui ont eu un prélèvement négatif ont reçu $4,67 \pm 1,49$ antibiotiques. La durée cumulée de l'antibiothérapie préopératoire est de $36,3 \pm 19,5$ jours. Chez les patients ayant un prélèvement opératoire positif à SASM, la durée cumulée moyenne de l'antibiothérapie est de $17,5 \pm 7$ jours alors que chez les patients ayant un

prélèvement négatif, elle est de $48,8 \pm 14,3$ jours. Le taux de positivité des prélèvements chez les patients ayant reçu moins de 30 jours cumulés d'antibiothérapie est de 80%.

4.3.4.3 Antibiothérapie

Antibiotique	Fréquence	Durée (jours)	Dose journalière
Aminoside	16 (100%)	11.43 ± 7.55	
Amikacine	4 (25%)	2.75 ± 2.49	
Gentamicine	10 (62.5%)	11.3 ± 5.8	
Nétramocine	5 (31.25%)	13.4 ± 8.96	
Oxacilline/cloxacilline	14 (87.5%)	16.57 ± 8.42	11.08 ± 2.14 g
Rifampicine totale		40.87 ± 22.62	1553.125 ± 307.95 mg
FQ totale dont		41.25 ± 17.18	
Ciprofloxacine	2	37.5	650 mg
Ofloxacine	14	41.14 ± 18	442.8 ± 172.02 mg
Relais antibiotique dont		37.06 ± 19.56	
Rifampicine <i>per os</i>		30.56 ± 22.46	
FQ <i>per os</i>		35.06 ± 20.91	

Tableau 7' : Antibiothérapie des patients du groupe FQ-rifampicine

Le nombre moyen d'antibiotiques reçus est de $5,19 \pm 1,07$. Chez les patients ayant eu une chirurgie, le nombre moyen d'antibiotiques est de $5,3 \pm 1,1$ alors que les patients qui n'ont pas été opérés ont reçu $4,83 \pm 0,9$ antibiotiques. Parmi l'ensemble des molécules, nous nous sommes intéressés à quatre classes d'antibiotiques (les plus prescrits) : aminosides, pénicillines M, FQ et rifampicine.

La totalité des patients ont reçu au moins un aminoside, dont 62,50% de la gentamicine et 31,25% de la nétramocine. La durée moyenne de traitement par aminoside est de 11,43 jours. 87,5% des patients ont reçu une pénicilline M (par voie IV ou *per os*) avec une durée de 16,5 jours et une dose moyenne de 11 grammes.

En ce qui concerne le relais, la durée moyenne est de 37 jours dont 30,5 jours de rifampicine *per os* et 35 jours de FQ *per os*. Les doses moyennes sont de 1553 mg pour la rifampicine et 456 mg pour les FQ.

4.3.4.4 Tolérance biologique

La tolérance biologique a été évaluée par l'analyse de deux paramètres : variation du taux de PAL pour les FQ et évolution des transaminases pour la rifampicine. Dans le groupe

1, seul un patient a présenté une augmentation des taux de transaminases ayant nécessité l'arrêt de la rifampicine. Une augmentation des PAL a été observée chez un second patient mais n'a pas nécessité l'arrêt de la FQ (ofloxacin).

En ce qui concerne l'adaptation posologique des FQ, 10 patients ont reçu une dose adaptée à leur clairance rénale et 5 patients ont été surdosés comparativement à leur fonction rénale.

4.3.4.5 Rechutes et décès

Sur 16 patients, 2 ont été perdus de vue. Parmi les 14 autres patients, on ne note aucune rechute à 6 et à 12 mois. Néanmoins, 1 décès non lié à l'endocardite a été décrit 14 jours après l'instauration du relais antibiotique par ofloxacin et rifampicine, marqué par une altération de l'état général (AEG) rapide du patient et nécessitant une modification de l'antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam, vancomycine et voriconazole. Le décès est survenu 3 jours après le début de l'AEG. La mort est due à une hémorragie cérébrale secondaire à une thrombopénie liée à un syndrome d'activation macrocytaire ou une cause iatrogénique (oméprazole, rifampicine, ofloxacin).

4.4 Discussion

4.4.1 Etude

La première difficulté a été de ne pas avoir un essai randomisé en double aveugle : chaque patient est différent et n'a pas été traité selon un schéma défini, le suivi n'est pas aussi régulier que nous l'aurions souhaité et il existe des biais d'interprétation des courriers et des comptes rendus. La seconde difficulté provient de l'hétérogénéité du groupe 2, ce qui entraîne un problème d'interprétabilité lorsqu'on le compare au groupe 1.

Cette étude a été réalisée dans le but d'obtenir des résultats locaux, et par extension de pouvoir les comparer aux résultats de l'essai RODEO. Or le traitement donné aux patients du groupe FQ-rifampicine est différent par rapport à celui donné dans l'étude RODEO : la FQ est de la lévofloxacin (500 ou 750 mg) et la dose de rifampicine est supérieure à celle de

RODEO (600 à 900 mg). Nos résultats ne seront donc pas totalement comparables à ceux de cette étude.

4.4.2 Description de la population

Les 38 patients sélectionnés ont été répartis dans deux groupes distincts. Les patients ont été classés en fonction de l'antibiothérapie de relais reçue. Lorsque l'on compare nos deux groupes, on ne retrouve pas de différence significative que ce soit sur le sex-ratio, l'âge au moment du diagnostic, le taux de toxicomanie IV, la localisation de l'EI ou bien encore au niveau des valeurs biologiques relevées à l'admission du patient (au risque $\alpha = 0,05$). L'absence de différence significative entre nos deux groupes tend vers une homogénéité de répartition. Néanmoins, compte tenu de la faiblesse de l'échantillonnage, il nous a semblé pertinent d'utiliser des tests statistiques non paramétriques.

4.4.3 Comparaison des deux groupes

4.4.3.1 Survie et rechute

Les taux de rechute à 6 et 12 mois ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes au risque $\alpha = 0,10$. Le faible échantillon étudié (lié à la rareté de la pathologie), associé aux données de suivi manquantes explique la difficulté d'établir une non-infériorité d'un groupe. Néanmoins, le nombre de rechutes a tendance à être plus élevé dans le groupe 2. Les populations des deux groupes semblent comparables ; on ne peut donc pas imputer la tendance aux caractéristiques des groupes, y compris pour la localisation des EI. En effet, le taux de survie n'est pas identique selon que l'endocardite atteint le cœur droit ou gauche : le taux de mortalité d'une endocardite gauche est supérieur à celui d'une endocardite droite, tous délais confondus⁹⁹ (dans les 30 premiers jours ou dans l'année suivant le diagnostic).

4.4.3.2 Taux de chirurgie

Le taux de chirurgie ne diffère pas significativement entre les deux groupes ($p = 1$), bien qu'il y ait une tendance à un recours plus fréquent à la chirurgie dans le groupe 2. Une chirurgie précoce dans ce groupe pourrait faire évoquer une gravité plus importante des endocardites chez les patients du groupe 2¹⁰⁰.

La chirurgie précoce retrouvée dans cette étude s'accorde avec les recommandations actuelles. En effet, plus de la moitié des patients sont opérés afin de prévenir les complications de l'endocardite^{101, 102}.

4.4.3.3 Antibiothérapie

Le nombre d'antibiotiques reçus est significativement plus élevé dans le groupe FQ-rifampicine au risque $\alpha = 0,05$, mais pas au risque $\alpha = 0,01$. Le nombre moyen d'antibiotiques reçus au cours de l'hospitalisation témoigne des difficultés à établir le diagnostic ou à la présence d'infections associées.

L'analyse de l'antibiothérapie reçue a pris en compte quatre antibiotiques dont les pénicillines M et les aminosides, qui sont deux antibiotiques recommandés dans la littérature pour le traitement des EI à SASM. Aucune différence significative concernant le nombre de patients ayant reçu un aminoside ou une pénicilline M ($p > 0,05$), la posologie de ces deux antibiotiques ainsi que la durée d'aminoside reçue n'est observée entre les deux groupes. Ces données tendent à montrer que l'induction du traitement est similaire dans nos deux groupes : on ne peut pas imputer un taux de rechute supérieur dans le groupe 2 à l'induction du traitement.

Seule une différence dans le traitement de relais (qu'il soit *per os* ou IV) est observée dans cette étude. Ainsi, la tendance du groupe 2 à avoir un taux de rechute supérieur au groupe 1 serait en lien avec le relais instauré. Néanmoins, plusieurs paramètres mesurant la gravité de l'EI n'ont pas été étudiés dans le groupe 2 comme la présence d'embolies, hémorragies cérébrales, la taille des végétations ainsi que la présence ou non d'une insuffisance cardiaque. En l'absence de ces marqueurs de gravité, il est difficile de conclure à une non-infériorité.

Même si une différence significative ressortait, il aurait été difficile de l'interpréter lorsque l'on analyse les différents sous-groupes qui le composent. D'un point de vue statistique, il n'était pas possible de réaliser des sous-groupes à partir des patients du groupe 2 à cause de la faiblesse de l'échantillonnage. L'interprétation d'une différence aurait été biaisée par la nature de l'administration de la pénicilline M : le nombre de patient ayant

reçu l'oxacilline ou la cloxacilline uniquement par voie IV (recommandations de 2009 et 2015) représente une faible partie du sous-groupe ayant reçu une pénicilline M (la majeure partie ayant reçu une administration mixte orale/intraveineuse). Or il a été démontré que lors de l'administration de l'oxacilline *per os*, il existe un phénomène de saturation d'absorption au niveau des entérocytes au-delà de 3 grammes, ne permettant pas d'obtenir une dose équivalente à une dose IV^{103, 104}.

Le nombre de décès au cours du traitement n'est pas significativement différent entre nos deux groupes, mais ce paramètre est discutable à cause de la faiblesse des échantillons.

4.4.3.4 Tolérance

D'une manière générale, la tolérance biologique pour la rifampicine est bonne car sur les 19 patients l'ayant reçue, seul un a présenté une intolérance biologique ayant nécessité l'arrêt du traitement. L'augmentation des PAL chez 3 patients n'a pas été reliée aux FQ. Dans l'ensemble, la rifampicine et les FQ ont bien été tolérés.

4.4.4 Endocardites traitées par FQ-rifampicine

4.4.4.1 Diagnostic

La symptomatologie à l'admission est assez bruyante ; sur les 11 patients dont les données sont connues, 10 présentaient une hyperthermie le plus souvent associée à une perte de poids ainsi qu'une AEG. Le diagnostic à l'aide des critères de Duke montre que 15 patients sur les 16 présentaient au moins deux signes majeurs d'une endocardite. Les critères majeurs les plus retrouvés étaient la présence d'une végétation à l'imagerie (7 à l'ETT et 12 à l'ETO) et la positivité d'au moins deux hémocultures chez 14 des 16 patients. La variation du nombre de végétations décrite à l'ETT et à l'ETO s'explique par la plus grande sensibilité de l'ETO comparativement à l'ETT^{12,13}. Lors des examens échographiques, on constate de nombreuses anomalies autres que les végétations : on retrouve dans la plupart des cas des remaniements valvulaires aboutissant à une insuffisance mitrale pour 14 patients et une insuffisance tricuspидienne pour 4 des 16 patients. Lors de la recherche des complications de l'EI, 10 patients montraient des signes d'embolies septiques et

d'hémorragies localisées²¹. Les plus retrouvées étaient des emboles ou hémorragies cérébrales retrouvés chez 6 des 10 patients, pulmonaires pour 4 d'entre eux ainsi que 6 localisés au niveau rénal et/ou splénique. L'ensemble de ces observations tend à montrer que l'EI à SASM est une infection sévère et bruyante sans signe spécifique. Les facteurs de pathogénicité responsables de l'adhésion et de la dissémination de *S. aureus* expliquent les nombreuses complications observées au scanner.

4.4.4.2 Taux de chirurgie

Le taux de chirurgie est élevé pour deux raisons principales : le risque emboligène de la végétation (que ce soit par la taille initiale ou l'absence de diminution de sa taille) et pour une plastie valvulaire liée aux lésions provoquées par *S. aureus*. Dans la plupart des cas, la taille de la végétation était supra-centimétrique au moment de la découverte avec une aire moyenne observée de 1,32 cm², ce qui témoigne du fort risque emboligène des végétations¹⁰⁵. Le nombre d'antibiotiques utilisés ne permet pas d'éviter la chirurgie car aucune différence significative n'a été démontrée entre les patients opérés et ceux non opérés.

Le délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie est de 18,9 jours. Cela peut s'expliquer par deux raisons : la première étant qu'une chirurgie cardiaque n'est pas recommandée lors d'un épisode de sepsis sévère et la seconde étant qu'après instauration d'une antibiothérapie adaptée, une ETO de contrôle permet le suivi de l'évolution de la taille de la végétation qui est dans 52% des cas de taille inchangée ou augmentée, justifiant une chirurgie à distance du diagnostic¹⁰⁶. Néanmoins, une chirurgie n'est pas toujours nécessaire, car une antibiothérapie bactéricide adaptée permet de diminuer la taille de la végétation dans 48% des cas, et diminue le risque d'évènements thromboemboliques de plus de moitié après une semaine de traitement¹⁰⁷. Cela explique que 6 des 16 patients n'ont pas été opérés alors que l'antibiothérapie préopératoire était pour l'ensemble des patients adaptée au SASM (les antibiogrammes ne montraient aucune résistance aux antibiotiques utilisés) et était constituée d'au moins deux antibiotiques à activité bactéricide.

Les prélèvements opératoires n'étaient positifs que dans 40% des cas. Le nombre d'antibiotiques en valeur absolue ne permet de justifier entièrement le statut

bactériologique du prélèvement. En revanche, le nombre de jours cumulés d'antibiotiques permet de prédire le statut du prélèvement : 80% des patients ayant reçu moins de 30 jours cumulés d'antibiothérapie avant la chirurgie voient leur prélèvement opératoire positif. L'hypothèse est appuyée par la durée cumulée moyenne d'antibiothérapie préopératoire qui est 2,8 fois supérieure chez les patients ayant un prélèvement négatif (17,5 vs 48,8 jours).

4.4.4.3 Traitement

Après le diagnostic, un traitement adapté au SASM était mis en place. Quatorze patients ont reçu l'antibiothérapie de référence, dont deux ont eu moins de 7 jours de traitement. La totalité des patients a reçu au moins un aminoside. Quatre patients ont reçu de l'amikacine qui n'est pas l'aminoside de référence dans le traitement des EI à SASM. La durée de traitement par aminoside est supérieure à celle des recommandations (14 jours contre 5 jours préconisés par l'ESC). Cela montre la gravité de l'état de ces patients.

La durée du traitement par l'association FQ-rifampicine est d'environ 6 semaines, or le traitement d'une endocardite à SASM est normalement de 4 semaines. Cependant, 3 des 16 patients présentaient une infection ostéo-articulaire (2 arthrites septiques et 1 spondylodiscite) suite à l'EI. Le traitement de ces infections peut se faire sous cette même antibiothérapie mais avec une durée supérieure à 4 semaines.

4.5 Conclusion

Notre analyse permet d'appuyer la gravité de l'endocardite à SASM. Celle-ci se présente comme une pathologie sans signe spécifique accompagné d'un syndrome inflammatoire. Dans la plupart des cas, on retrouve une cardiopathie liée aux remaniements et à la détérioration valvulaire, ainsi que des complications hémorragiques et thromboemboliques dont les localisations sont majoritairement cérébrales, pulmonaires et rénales. La gravité des complications de l'endocardite ainsi que la présence de végétations pro-emboligènes justifie une prise en charge chirurgicale chez la plupart des patients.

Cette étude tend à montrer une efficacité similaire en termes d'antibiothérapie reçue entre nos deux groupes. La faible population étudiée ne permet pas de définir une

non-infériorité. Toutefois, nos résultats permettent de justifier l'étude RODEO, en validant une habitude thérapeutique établie par les cardiologues et les infectiologues.

Bibliographie

- [1] Yok-Ai Que & Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol.* 2011 ; 8 : 322-336.
- [2] Erichsen P., Gislason G., Bruun N. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011. *Eur J Intern Med.* 2016 ; 35 : 95-99.
- [3] Federspiel C. Caractéristiques et impact thérapeutiques et pronostique des complications neurologiques de l'endocardite infectieuse. Thèse, Université de Lorraine, 2012.
- [4] Selton-Suty C., Célard M., Le Moing V. & al. Preeminence of *Staphylococcus Aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis.* 2012 ; 54 : 1230-1239
- [5] Pant S., Patel N., Deshmukh A. & al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2015 ; 65 : 2070-2076
- [6] Fernandez-Hidalgo N., Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol* 2013 ; 66 : 728-733
- [7] Watt G. & al. Prospective comparison of infective endocarditis in Khon Kaen, Thailand and Rennes, France. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2015 ; 92 : 871-874
- [8] Holland T., Baddour L., Bayer A. & al. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; 59
- [9] Delahaye F. & al. Systematic search for present and potential portals of entry for infective endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016 ; 67 : 151-158
- [10] Habib G., Lancellotti P., Antunes M. & al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) *Eur Heart J.* 2015 ; 36 : 3075-3128
- [11] Hoen B. & Bernard Y. Endocardite Infectieuse. Dynageance, 2008. Consulté le 6 juin 2017
- [12] Habib G., Badano L., Tribouilloy C. & al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010 ; 11 : 202-219
- [13] Mugge A., Daniel W., Frank G. & al. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 14 : 631-638

- [14] Duval X., lung B., Klein I. & al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 497-504
- [15] Palestro C., Brown M., Forstrom L. & al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 99mTc-exametazime (HMPAO)-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation, version 3.0, 2004
- [16] Simon L., Gauvin F., Amre D. & al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004 ; 39 : 206-217
- [17] Uzzan B., Cohen R., Nicolas P. & al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006 ; 34 : 1996-2003
- [18] Dupont M. Recommandations pour la pratique de l'hémoculture CHU de Bordeaux – établi par la COMAI [en ligne], CHU Bordeaux, février 2015, consulté le 6 juin 2017
- [19] Li J., Sexton D., Mick N. & al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 633-638.
- [20] Camou F. Endocardite Infectieuse, *La Revue du Praticien*, vol. 64, octobre 2014, p. 1157
- [21] Topol E. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins, 2002. Infective endocarditis p. 569-593
- [22] Cabell C. & al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001 ; 142 : 75-80
- [23] Bashore T., Cabell C., Fowler V. Update on Infective Endocarditis. *Curr Probl Cardiol.* 2006 ; 31 : 274-352
- [24] Duval & al. Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications : Three Successive Population-Based Surveys. *JACC* 2012 ; 59 : 1977-1978
- [25] Delahaye F. & al. The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995 ; 16: 48-53
- [26] Nadji G. & al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart* 2005 ; 91 : 932-937
- [27] Warwick M. & al. Infective endocarditis, 1983–1988: Echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 15 : 1227-1233
- [28] Witchitz S. & al. Prognostic factors of prosthetic valve endocarditis. Apropos of 122 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1996 ; 89 : 671-677

- [29] Euzéby J. : List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature – Genus, *Staphylococcus* [en ligne], <http://www.bacterio.cict.fr/s/staphylococcus.html>, consulté en juillet 2017
- [30] De la Fuente R., Suarez G., Schleifer K., *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius* subsp. *nov*, the causal agent of abscess disease of sheep. *Int J Syst Bacteriol.* 1985 ; 35 : 99-102
- [31] <https://portraitsdesbacteries.wordpress.com/hemocultures-avec-bacteries-a-gram-positif/> (en ligne), consulté en août 2017
- [32] <http://www.revuedesante.com/Article/staphylococcus-aureus-1102.html> (en ligne) consulté en août 2017
- [33] Le Noir Y., Gautier M., *Staphylococcus aureus*, Paris, Lavoisier, 2010
- [34] Marco Silva G. *Staphylococcus aureus* http://7staphylococcus-aureus.blogspot.fr/2007/11/diagnostico-laboratorio_14.html (en ligne) consulté en aout 2017
- [35] Boden M., Flock J. Fibrinogen-binding protein/clumping factor from *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.* 1989 ; 57 : 2358-2363.
- [36] Kawabata S., Morita T., Iwanaga S. & al. Staphylocoagulage-binding region in human prothrombin. *J Biochem.* 1985 ; 97 : 325-331
- [37] Mlynarczyk A. & al. The genome of *Staphylococcus aureus* : A review. *Zentralbl Bakteriol.* 1998 ; 287 : 277-314
- [38] Berg T. & al. Complete nucleotide sequence of pSK41: evolution of staphylococcal conjugative multiresistance plasmids. *J Bacteriol.* 1998 ; 180 : 4350-4359
- [39] Jackson M. & al. Cloning and expression of the exfoliative toxin B gene from *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 1986 ; 166 : 574-580
- [40] Jensen S. & al. Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol.* 2009 ; 4 : 565-582
- [41] Novick R. & al. The SaPIs: mobile pathogenicity islands of *Staphylococcus*. *Chem Immunol Allergy.* 2007 ; 93 : 42-57
- [42] Yarwood J. & al. Characterization and expression analysis of *Staphylococcus aureus* pathogenicity island 3. *J Biol Chem.* 2002 ; 277 : 13138-13147
- [43] Luong T. & al. Type 1 capsule genes of *Staphylococcus aureus* are carried in a staphylococcal cassette chromosome genetic element. *J Bacteriol.* 2002 ; 184 : 3623-3629
- [44] Kuroda. & al. Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2001 ; 357 : 1225-1240
- [45] Gilbert I. Dissociation in an Encapsulated *Staphylococcus*. *Bacteriol.* 1931 ; 21 : 157-160

- [46] Peterson P. & al. Influence of encapsulation on staphylococcal opsonization and phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun.* 1978 ; 19 : 943-949
- [47] Silverman G. & al. Death by a B Cell Superantigen. *J Exp Med.* 2003; 197 : 1125-1139
- [48] Kobayashi S. & al. *Staphylococcus aureus* Protein A Promotes Immune Suppression. *mBio.* 2013 ; 00764-13
- [49] Menzies B. & al. The role of fibronectin binding proteins in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin infect Dis.* 2003 ; 16 : 225-229
- [50] Heilmann C. Adhesion mechanisms of Staphylococci. *Adv Exp Med Biol.* 2011 ; 715 : 105-123
- [51] Chavakis T. & al. *Staphylococcus aureus* interactions with the endothelium: the role of bacterial “secretable expanded repertoire adhesive molecules” (SERAM) in disturbing host defense systems. *Thromb Haemost.* 2005 ; 94 : 278-285
- [52] Bokarewa M. & al. *Staphylococcus aureus*: Staphylokinase. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006 ; 38 : 504-509
- [53] Foster T. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol.* 2005 ; 3 : 948-958
- [54] Rice K. & al. Description of *Staphylococcus* Serine Protease (ssp) Operon in *Staphylococcus aureus* and Nonpolar Inactivation of sspA-Encoded Serine Protease. *Infection and Immunity.* 2001 ; 69 : 159-169
- [55] Lina G. & al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999 ; 29 : 1128-1132.
- [56] Boyle-Vavra S. & al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton–Valentine leukocidin. *Lab Investig.* 2007 ; 87 : 3-9
- [57] Lu T. & al. Characterization of fatty acid modifying enzyme activity in staphylococcal mastitis isolates and other bacteria. *BMC Research Notes.* 2012 ; 5 : 323
- [58] Ladhani S. & al. Clinical, microbial and biochemical aspect of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded skin syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1999 ; 12 : 224-242
- [59] McCormick & al. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol* 2001 ; 55 : 77-104
- [60] Thomas D & al. Diversity in *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Chem Immunol Allergy.* 2007 ; 93 : 24-41
- [61] Barbier F. & al. High prevalence of the arginine catabolic mobile element in carriage isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2010 ; 66 : 29-36
- [62] Todar K. Online Textbook of Bacteriology – *Staphylococcus* – Pathogenesis of *S. aureus* infections

- [63] Lozniewski A. & al. Résistance bactérienne aux antibiotiques, Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux – Infections associées aux soins, juillet 2010 CCLIN Sud-Est
- [64] Science Prof Online – Microbiology – Bacterial plasmid DNA & conjugation
- [65] Kernodle D. Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. American Society for Microbiology. 2000 ; 609-620.
- [66] Béta-lactamase, wikipedia (en ligne), 12 juin 2017, consulté le 18 juin 2017
- [67] Pantosti A. & al. Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Future Microbiol. 2007 ; 2 : 323-334
- [68] Antimicrobial agents and Chemotherapy. 2009 ; 4961-4967
- [69] Boisset S. Mécanismes et épidémiologie des résistances aux antibiotiques chez les bactéries à gram positif, infectiologie.com (en ligne), février 2013, consulté le 20 juin 2017
- [70] Dowding J. Mechanisms of Gentamicin Resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1977 ; 11 : 47-50.
- [71] Tanaka M., Wang T., Onodera Y. & al. Mechanism of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. J Infect Chemother. 2000 ; 6 : 131-139
- [72] Zhou W. & al. Molecular characterization of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a Chinese teaching hospital from Anhui, China. BMC Microbiol. 2012 ; 12 : 240
- [73] Witte W. Glycopeptide resistant *Staphylococcus*. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2004 ; 51 : 370–373
- [74] Matsuoka M., Sasaki T. Inactivation of macrolides by producers and pathogens. Curr Drug Targets Infect Disord. 2004 ; 4 : 217–240
- [75] Etienne, J., Gerbaud, G., Fleurette, J. & al. Characterization of staphylococcal plasmids hybridizing with the fosfomycin resistance gene fosB. FEMS Microbiol Lett. 1991 ; 68 : 119-122
- [76] O’Neill, A., McLaws, F., Kahlmeter, G. & al. Genetic basis of resistance to fusidic acid in staphylococci. Antimicrob Agents Chemother. 2007 ; 51 : 1737-1740
- [77] Gregston, H., O’Neil, A., Ingham, E. & al. Analysis of mupirocin resistance and fitness in *Staphylococcus aureus* by molecular genetic and structural modeling techniques. Antimicrob Agents Chemother. 2004 ; 48 : 4366-4376
- [78] Guay G., Rothstein D.. Expression of the tetK gene from *Staphylococcus aureus* in *Escherichia coli*: comparison of substrate specificities of TetA(B), TetA(C), and TetK efflux proteins. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1993 ; 37 : 191-198.
- [79] Taylor D., Jerome L., Jaswinder G. & al. A protein that mediates ribosomal protection to tetracycline, binds, and hydrolyses GTP. Can J Microbio. 1995 ; 41 : 965-970.

- [80] Habib G. & al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009 ; 30 : 2369–2413.
- [81] Guillaume. M. Les aminosides, *infectiologie.com* (en ligne), janvier 2017, consulté le 25 mars 2017
- [82] Toumi. A, Les aminosides, *infectiologie.com* (en ligne), 2008, consulté le 25 mars 2017
- [83] Vidal 2014 : le dictionnaire, Edition anniversaire 100 ans. 90e éd. Paris. Pages 1062-1064
- [84] Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration, surveillance du traitement (en ligne), ANSM, 2011, consulté le 25 mars 2017
- [85] Clinical breakpoints : bacteria v7.1, *eucast.org* (en ligne), consulté le 25 mars 2017
- [86] Kahlmeter G., Dahlager J. Aminoglycoside toxicity - a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother.* 1984 ; 13 : 9-22
- [87] Ellepigrafiaca, Mechanism of action of penicillins and cephalosporins (antibiotics), *avopix*, 2015, consulté le 30 mars 2017
- [88] Vidal 2007: le dictionnaire. 83e éd. Paris : Pages 292-293 et 1623-1624
- [89] Auboyer C. & al. Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie Recommandations de la Société française d'anesthésie et de réanimation. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2000 ; 30 : 185-190
- [90] Goldstein E., Thuan L., Bayer A. Combination Antibiotic Therapy for Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases.* 2003 ; 36 : 615-621
- [91] Quinolone, *Wikipedia* (en ligne), mars 2017, consulté le 3 avril 2017
- [92] Michael A. & al. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol* 2010 ; 8 : 423–435
- [93] Vidal 2014 : le dictionnaire, Edition anniversaire 100 ans. 90e éd. Paris. Pages 476-82
- [94] Vidal 2014 : le dictionnaire, Edition anniversaire 100 ans. 90e éd. Paris. Pages 1788-90
- [95] Feklistov & al. Rifamycins do not function by allosteric modulation of binding of Mg²⁺ to the RNA polymerase active center. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008 ; 105 : 14820-25
- [96] Vidal 2014 : le dictionnaire, Edition anniversaire 100 ans. 90e éd. Paris. Pages 2126-30

- [97] Perriot J. & al. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Revue des Maladies Respiratoires. 2011 ; 28 : 542-555
- [98] Monographie de produit Rifadin® Sanofi-Aventis, version 6 du 11 août 2017
- [99] Asgeirsson H. & al. Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* endocarditis--a 10-year single-centre northern European experience. Clin Microbiol Infect. 2015 ; 21 : 772-78
- [100] Kang D. & al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. N Engl J Med. 2012 ; 366 : 2466-2473
- [101] Tornos P. & al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. Heart. 2005 ; 91 : 571-575
- [102] Thuny F. & al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. Eur Heart J. 2011 ; 32 : 2027-2033
- [103] Réévaluation des pénicillines du groupe M administrées par voies orale et injectable : oxacilline et cloxacilline. Dossier argumentaire, Affsaps (en ligne) mai 2011, consulté le 4 aout 2017
- [104] Piotrovskij V., Paintaud G., Alván G. & al. Modeling of the saturable time-constrained amoxicillin absorption in humans. Pharmaceutical research. 1994 ; 11 : 1346-1351
- [105] Di Salvo G. & al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001 ; 37 : 1069-1076
- [106] Vuille C. & al. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. Am Heart J. 1994 ; 128 : 1200-1209
- [107] Dickerman S. & al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE prospective cohort study (ICE-PCS). Am Heart J. 2007 ; 154 : 1086-1094

Axel HENRY – CHEBIRI

Titre : Efficacité de la rifampicine associée à une fluoroquinolone dans le traitement de relais des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2017 – 2018

Mots clés : *Staphylococcus aureus*, SASM, endocardite, Amiens, efficacité, rifampicine, fluoroquinolone, ciprofloxacine, ofloxacine, étude rétrospective, végétation, valve cardiaque, valvuloplastie, chirurgie valvulaire, critères de Duke, bi-antibiothérapie, traitement de relais, rechute

Résumé :

Suite à la mise en place de l'étude RODEO, nous avons voulu montrer l'efficacité de l'association de la rifampicine et d'une fluoroquinolone dans le traitement de relais des endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM). Il s'agit d'une étude rétrospective entre janvier 2005 et juin 2015 au sein du CHU Amiens-Picardie, incluant 38 patients qui ont présenté un épisode d'endocardite infectieuse à SASM. Nos résultats ont montré que la bi-antibiothérapie fluoroquinolone-rifampicine n'est pas moins efficace que les autres antibiothérapies de relais (pénicilline M seule ou associée), ce qui justifie l'étude RODEO. L'étude du groupe rifampicine-fluoroquinolone confirme la gravité clinique des endocardites à SASM et notamment les risques majorés de complications vasculaires (emboles septiques, abcès, événements thrombo-hémorragiques).

Présidente du jury : Docteur SIX

Membres : Docteur EL SAMAD, Docteur LANOIX, Docteur VANTYGHEM

Isabelle Six¹, Youssef El samad², Jean-Philippe Lanoix² et Christine Vantygghem³

¹Centre universitaire de recherche en santé, CHU Amiens Picardie, 80000 Amiens

²Service de pathologie infectieuse et maladie tropicale, CHU Amiens Picardie, 80000 Amiens

³Pharmacie hospitalière, CHU Amiens Picardie, 80000 Amiens

